



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C01</u>
SUBCLASE <u>C</u>

387315

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

**387315**

a favor de INSTITUTO LUSO-FARMACO S.A.R.L., entidad portuguesa, domiciliada en Lisboa (Portugal), Rua de Quelhas, 8, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 17-MONOESTERES DE ESTEROIDES DIHIDROXILADOS EN C17 Y C21".

MEMORIA DESCRIPTIVA

Los compuestos de este tipo son obtenidos a partir de sustancias de naturaleza esteróidea, que poseen simultáneamente en su molécula dos oxidrilos alcohólicos: Uno primario en la posición C21 y otro terciario en la posición C17. Los ésteres a obtener deben localizarse únicamente en la posición C17.

La presente invención proporciona un nuevo método de obtención de ésteres.

Los métodos usuales de esterificación de esteroides que tienen oxidrilos en C17 y C21, conducen generalmente a

**POOR  
QUALITY**

387315<sup>22</sup>



un éster en C21 o, bajo condiciones más enérgicas, a un diéster en C17 y C21. No se encuentran descritos en la literatura especializada, métodos destinados a acilar, directa y selectivamente, esteroides poseedores simultáneamente de oxidrilos en C17 y C21, de manera que la posición C17 sea la única esterificada. Tampoco son conocidos métodos destinados a hidrolizar selectivamente un esteroide diéster en C17 y C21, para que, igualmente, sólo quede la posición C21 como hidroxilo libre.

5.

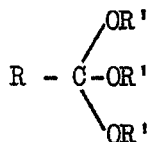
10.

La presente solicitud de patente está destinada a revelar el único procedimiento selectivo para la preparación de monoésteres de esteroides en posición C17, a partir de esteroides poseedores de dos oxidrilos en las posiciones C17 y C21.

15.

El procedimiento comprende, en primer lugar, la formación de un producto intermedio, obtenido por reacción de un esteroide dihidroxilado en C17 y C21, con un ortoéster de fórmula estructural:

20.



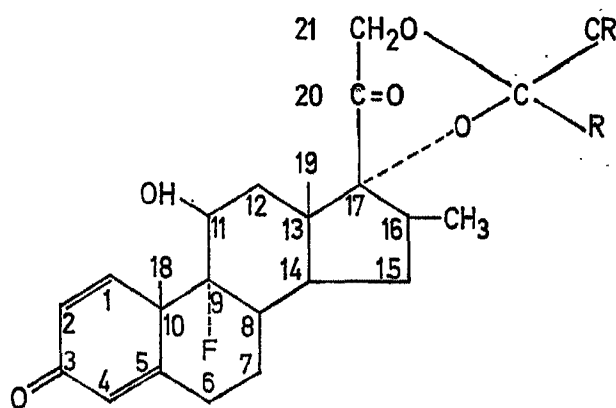
en la cual R representa un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono y R' un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

25.

Este producto intermedio tiene la siguiente fórmula estructural:

387315

22



Por hidrólisis ácida de los compuestos intermedios de este tipo, estables, en medio alcalino, se obtiene finalmente los productos deseados.

- La formación del compuesto intermedio puede conducirse en ausencia de disolventes orgánicos, pero se lleva a cabo preferentemente con ayuda de los mismos. Los más utilizados son el benceno, el tolueno y la dimetilformamida, aunque se puede utilizar muchos otros. La reacción es más rápida y rinde más cuando se lleva a cabo en presencia de un catalizador débilmente ácido, utilizado en la proporción de aproximadamente 0,05 mol de catalizador por cada mol de esteroide. El catalizador más empleado es el ácido p-toluensulfónico. La temperatura de reacción deberá estar comprendida entre 100 y 110 °C, y el tiempo de reacción entre 20 y 30 minutos. El producto obtenido de esta manera y después de la evaporación del disolvente queda pronto para ser hidrolizado en medio ácido. Para este fin se puede utilizar ácidos minerales muy diluídos, por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúrico, o ácidos orgánicos relativamente concentrados, tales como ácido acético, ácido oxálico, etc.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



387315

Este procedimiento indirecto de obtener ésteres se ha revelado compatible con la presencia, en la molécula de los esteroides, de los grupos funcionales más corrientes admitidos en ella: Otros oxidrilos, carbonilos, átomos de halógeno, grupos metilo, etc. Tampoco sufren ninguna alteración durante el proceso, los enlaces dobles presentes en la molécula del esteroide.

Por comparación fue posible verificar que durante el proceso de hidrólisis, sólo la posición C21 quedaba libre. Para este fin se preparó el diéster en C17 y C21 por dos procedimientos: Directamente por los procesos conocidos, a partir de un esteroide con los dos oxidrilos libres y a partir del monoéster en C21, y finalmente partiendo del producto obtenido por el presente procedimiento. Siempre se llegó a un producto con las mismas características físico-químicas. La interpretación de otras características, tales como los espectros de I.V. y N.M.R. permitió caracterizar el monoéster como localizado en C17.

Como ejemplo de la manera como discurre el procedimiento de síntesis que constituye el objeto de la presente solicitud de patente, a continuación se indica la preparación del 17 alfa-valerato de 9alfa-fluor-16alfa-metil-11beta-21-diol-3,20-diona-1,4-pregnadieno.

Se suspende 1 g de 9alfa-fluor-16alfa-metil-11beta, 17alfa,21-triol-3,20-diona-1,4-pregnadieno en 10 ml de dimetilformamida, y se añade 3 mg de ácido p-toluensulfónico. Se calienta hasta 110°C y, entretanto, se deja caer, gota a gota, 1 ml de ortovalerato de metilo. Se calienta durante



30 minutos. Se añade unas gotas de piridina y se evapora a presión reducida hasta sequedad. El residuo está constituido por 9alfa-fluor-11beta-hidroxi-16alfa-metil-17alfa,21-(1'-butil-1'-metoxi-metilendioxi)-3,20-diona,1,4-pregnadieno, y puede ser recristalizado de etanol.

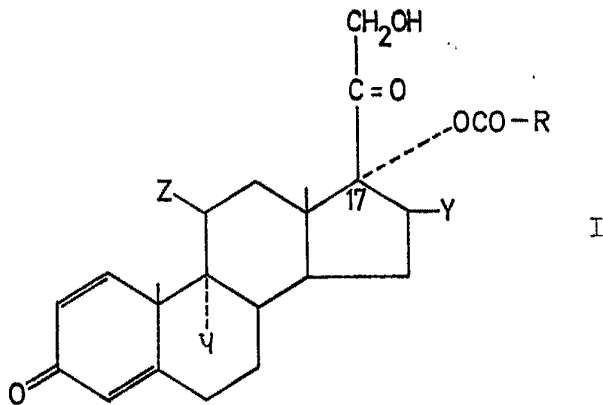
5. El compuesto preparado en estas condiciones experimentales funde a 136-9°C. Entonces se disuelve 1 g de esta substancia en 50 ml de etanol, al que se adiciona ácido clorhídrico 2N. Se calienta durante 10 minutos a 37°C, y evapora la solución a sequedad, bajo presión reducida. El compuesto resultante de esta hidrólisis ácida es el 17alfa-valerato de 9alfa-fluor-16alfametil-11beta,21-diol-3,20-diona-1,4-pregnadieno, del cual se indican las siguientes características físico-químicas: Cristales blancos de punto de fusión 178-83°C; poder rotatorio específico  $[\alpha]_D^{20} + 5^\circ$  (1% en dioxano).

N O T A

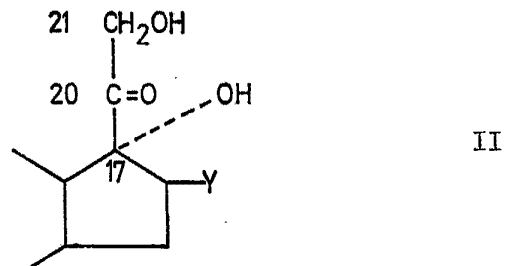
Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21, de fórmula general:

*ref.*

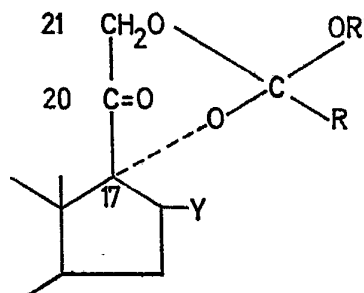


en la cual R representa un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono,  $\eta$ , representa un átomo de halógeno, Y un grupo metilo y Z un grupo oxidrilo, a partir de un compuesto que posee en la posición C17 la estructura:



5.

2. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de formar, sin necesidad de aislamiento, compuestos intermedios que poseen en C17 la estructura:



10.

en la que R continúa siendo un radical alquílico de 1 a 8

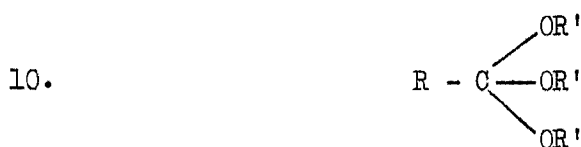
*ref.*

3873152



átomos de carbono, y R' también es un radical alquílico de 1 a 4 átomos de carbono.

5. 3. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el producto intermedio es preparado haciendo reaccionar un esteroide diol en C17 y C21, con un ortoéster de fórmula general:



en la cual R y R' tienen los mismos significados que anteriormente.

15. 4. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la reacción de formación del compuesto intermedio transcurre en presencia o ausencia de disolventes orgánicos, y preferentemente en presencia de catalizadores débilmente ácidos.

20. 5. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que el producto final es obtenido mediante hidrólisis ácida.

25. 6. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado esencial-

387315

22



mente por el hecho de que la hidrólisis ácida se lleva a cabo con ácidos minerales diluïdos o ácidos orgánicos débiles.

5. 7. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis se verifica a temperatura de aproximadamente 37°C y en el término de escasos minutos.

10. 8. Procedimiento para la obtención de 17-monoésteres de esteroides dihidroxilados en C17 y C21.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 22 de diciembre de 1970

INSTITUTO LUSO-FÁRMACO S.A.R.L.

p.a.

*Mi*

POOR  
QUALITY