

417738



F.C. 30-XII - 75

P.- 55.216

25.108-853
Cortisone 187

Int. Cl. C075 // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra,

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES
DE 17 α -CARBOXILATO O ESTERES NEUTROS DE CARBONA-
TO O FOSFATO DE 17 α ,21-DIHIDROXI-20-OXO-ESTEROI-
DES" (Clase Internacional C07c)

6.10.73
H.M.C.

- 1 -

417738



La presente invención se refiere a mejoras en o relativas a la preparación de 17α -ésteres de $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroides.

Los 17α -ésteres de $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroides tienen considerable interés, habiéndose hallado, por ejemplo, que un cierto número de tales compuestos posee gran actividad antiinflamatoria tópica, particularmente en la serie del pregnano. Sin embargo, estos 17 -ésteres no pueden ser preparados por técnicas normales de esterificación directa sin esterificación simultánea del grupo 21-hidroxilo, debido probablemente a la naturaleza estéricamente impedida del grupo hidroxilo en posición 17.

Algunos 17α -monoésteres del tipo mencionado pueden ser preparados por cuidadosa hidrólisis de los $17,21$ -diésteres apropiados, o alternativamente a partir de los $17\alpha,21$ -dioles originales, formando primero un ortoéster que luego es convertido en el 17α -monoéster deseado. Estos últimos métodos están descritos, por ejemplo, en las patentes británicas 1.043.347 y 1.047.518.

Efectuando investigaciones respecto a reacciones en otras partes de la molécula esteroide, los autores han descubierto que el tratamiento de un 21 -éster de $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroide con una base, como se describe más particularmente en lo sucesivo, efectúa sorprendente-

417738



mente la migración del grupo éster de la posición 21 a la posición 17α , aparentemente por eliminación inicial de un protón del grupo 17α -hidroxilo, permitiendo así obtener fácilmente 17α -ésteres de $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroides, a menudo con buen rendimiento.

Según una característica de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar 17α -carboxilato o fosfato neutro o ésteres carbonato de $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroides, que comprende hacer reaccionar un 21 -carboxilato o fosfato neutro o éster carbonato de un $17\alpha,21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroide con una base no hidroxílica, en un medio aprótico anhidro, para eliminar selectivamente un protón de la agrupación 17α -hidroxilo sin eliminación de la función 17α -oxígeno, y subsiguientemente neutralizar o acidificar la mezcla de reacción, con lo que el producto intermedio es protonado para producir el 17α -éster deseado.

Las bases preferidas para uso en el procedimiento según la invención pueden ser halladas en particular entre las bases carbanionoides y bases de amida metálica. Desde luego, la base elegida ha de ser una base suficientemente fuerte para efectuar la eliminación de protón indicada del grupo 17α -hidroxilo. Bases carbanionoides incluyen, por ejemplo, los metal alcoholos tales como cupratos de litio-alcoholo inferior (por ejemplo cuprato de litio-

417738



dimetilo), cupratos de litio-dialcoholo inferior-alcoxi inferior (por ejemplo cuprato de litio metil-terc-butoxi), cianocupratos de litio-alcoholo inferior (por ejemplo cianocuprato de litio-metilo), metal alcalino (por ejemplo litio)-trialcoholo inferior-cobaltos (tales como litio-trimetil-cobalto), metal alcalino (por ejemplo litio)-trialcoholo inferior-manganeso (tal como litio-trimetil-manganeso) y alcoholo inferior-litios, por ejemplo metil-litio y n-butil-litio. Bases de amida metálica, en particular de metal alcalino, incluyen las bis-(trialcoholo inferior-silil)amidas de metal alcalino, por ejemplo bis-(trialcoholo inferior-silil)amidas lítica o sódica, tales como bis-(trimetil-silil)amida lítica o bis-(trimetil-silil)amida sódica; y las amidas de metal alcalino que llevan uno o dos sustituyentes en N, que pueden ser grupos alcoholo (por ejemplo alcoholo C_{1-6}) o cicloalcoholo (por ejemplo cicloalcoholo C_{5-10}), o que junto con el nitrógeno pueden formar un anillo heterocíclico saturado que, si se desea, puede llevar uno o más grupos alcoholo, siendo preferiblemente secundarios o terciarios los átomos de carbono en el anillo; son amidas adecuadas la dietilamida lítica, N-isopropilciclohexilamida lítica, diciticlohexilamida lítica, 2,2,6,6-tetrametil-piperidida lítica y di-isopropilamida lítica. Generalmente se prefieren las bases líticas. Los grupos alcoholo y alcoxi inferior an-

417738



tes mencionados pueden contener, por ejemplo, 1 a 6 átomos de carbono.

En el procedimiento según la invención se pueden emplear también bases alcoholato y fenolato, incluyendo
5 los ejemplos de tales bases los alcóxidos sódicos o potásicos, especialmente alcóxidos terciarios tales como terc-butóxido potásico.

En general, las bases empleadas en el procedimiento de la invención son preferiblemente unas que tengan
10 fuerte impedimento estérico, excepto para las bases carbonionoides.

Se apreciará que en algunos casos la base puede alterar la naturaleza del grupo éster, respecto a la originalmente presente en posición 21. Por ejemplo, se ha hallado que el tratamiento de 21-tricloroacetato de betametasona con cuprato de litio-dimetilo puede producir un
15 producto que es una mezcla de ésteres, donde los átomos de cloro presentes en el resto éster han sufrido reemplazo ellos mismos, comprendiendo el producto, desde luego,
20 en general, el 17-2',2'-dicloropropionato y el 2'-cloroisobutirato. Sin embargo, estos dos productos, como se apreciará, aún son "17 α -ésteres".

El medio aprótico anhidro comprende ventajosamente disolventes de éter cíclico y/o acíclico tales como tetra-
25 hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y/o éter dietíli-

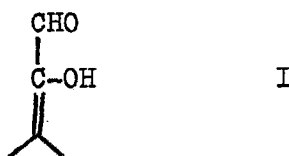
417738



co.

La temperatura óptima para el tratamiento con base depende de la base empleada y de la naturaleza del material de partida, y puede ser determinada fácilmente por experimentación preliminar. Sin embargo, la temperatura de reacción será en general menor que la temperatura ambiente, y se pueden usar, si se desea, temperaturas tan bajas como -60°C . Por elección adecuada del disolvente, y con bases y/o esteroides substrato más reactivos, pueden ser deseables temperaturas aún más bajas.

Se ha hallado que en algunos casos, a no ser que se ajusten adecuadamente la temperatura de reacción (y otras condiciones), la reacción sigue transcurriendo con eliminación de la función 17α -oxígeno y formación de un aldehído enólico, concretamente un compuesto que tiene la siguiente fórmula parcial en la posición 17:



Aquellos aldehídos enólicos de fórmula parcial I, que contienen un grupo β -metilo en posición 16, son compuestos nuevos y constituyen otra característica de la presente invención.

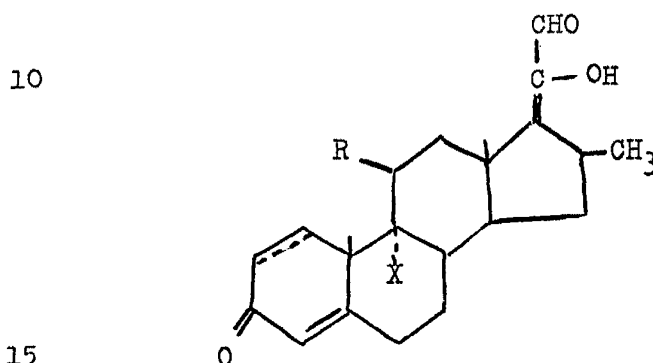
Los nuevos aldehídos enólicos según la presente invención, antes identificados, son útiles como compues-

417738



tos intermedios en la síntesis de compuestos esteroideos análogos, por ejemplo por reducción a compuestos tales como las correspondientes 17α -H-21-hidroxi-20-cetonas, que tienen actividad antiinflamatoria.

5 Aldehidos enólicos según la presente invención particularmente preferidos incluyen aquéllos de fórmula general:



donde R representa un grupo β -hidroxilo u oxo, X representa un átomo de cloro o flúor, y representa un enlace sencillo o doble; un aldehido enólico preferido es el 9α -fluoro- 11β ,20-dihidroxi- 16β -metil-3-oxo-pregna-1,4,20

17(20)trien-21-al.

Se cree que la formación de los anteriores aldehidos enólicos representa una reacción adicional sobre el 17α -éster o un compuesto intermedio anterior de la reacción que se obtiene por el método antes descrito, la cual reacción adicional puede ser evitada o reducida por uso de

25

417738



temperaturas inferiores o tiempos de reacción más cortos. Sin embargo, si se desea, un 17α -éster previamente aislado puede ser sometido a tratamiento con base para producir tal aldehído enólico correspondiente.

5 Se debe observar que los anteriores aldehídos enólicos pueden ser producidos directamente a partir del 21 -éster de un $17\alpha,21$ -dihidroxí-esteroide, por tratamiento con la base bajo condiciones ligeramente más enérgicas. En este respecto son particularmente útiles los hidruros
10 de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico, y las bases alcoholato o fenolato, por ejemplo alcóxidos sódicos o potásicos tales como t-butóxido potásico. Se cree que la reacción transcurre vía los 17α -ésteres antes descritos. Bajo condiciones cuidadosamente controladas tales
15 bases, por ejemplo t-butóxido potásico, producen los deseados 17α -ésteres sin tal conversión adicional.

En el caso de la reacción de bis-(trimetilsilil) amida sódica con 21 -valerato de betametasona, el 17α -éster deseado se formó a -40°C , pero a temperatura ambiente
20 durante aproximadamente 30 minutos el producto fué el correspondiente aldehído enólico.

Como es bien sabido en la técnica de la química de esteroides, en cualquier caso dado se puede establecer por medios usuales el avance de la reacción, por ejemplo por
25 cromatografía en capa delgada y condiciones adecuadas que

417738



se hallan fácilmente en cualquier caso dado. En caso de
duda, de nuevo como es bien sabido, los productos forma-
dos en el procedimiento según la invención pueden ser iden-
tificados fácilmente, por ejemplo por espectroscopía infra-
5 roja y espectroscopía de resonancia magnética protónica.

La neutralización o acidificación de la mezcla de
reacción en el procedimiento según la invención facilita
la protonación del producto intermedio de la reacción en-
tre el sustrato esteroide y la base, para generar el 17 α -
10 éster deseado. Generalmente se prefiere efectuar la neu-
tralización o acidificación de la mezcla de reacción en
un medio anhidro, por ejemplo usando ácido acético, áci-
do p-toluensulfónico o tetraclorocuprato(II) de N,N,N',N'-
tetrametiletlen-diamonio anhidros, para reducir la posi-
15 bilidad de hidrólisis o redistribución del 17 α -éster. Por
experimentación preliminar se puede determinar fácilmen-
te si una base concreta muestra o no muestra tendencia a
efectuar tales reacciones indeseadas bajo condiciones
acuosas. Una vez neutralizada o acidificada la mezcla de
20 reacción, preferiblemente se añade agua para facilitar
más el aislamiento del 17-éster deseado. Sin embargo, la
neutralización o acidificación de la mezcla de reacción
puede ser efectuada en un medio acuoso, por ejemplo un
ácido acuoso tal como ácido sulfúrico 2N, o una sal amó-
25 nica acuosa tal como cloruro amónico, particularmente

417738



cuando se usa una base carbanionide o de amida metálica.

En general, la reacción tiene aplicación a la conversión de los 21-ésteres especificados de $17\alpha, 21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroides existentes, especialmente aquellos de la serie del pregnano. Tales compuestos pueden llevar diversos sustituyentes tales como, por ejemplo, grupos hidroxilo o grupos oxo, o grupos hidroxilo u oxo protegidos, en las posiciones 3- y/u 11-; grupos alcoholilo (por ejemplo metilo) y/o átomos de halógeno (por ejemplo cloro o flúor) en las posiciones 2- y/o 6-; átomos de halógeno en las posiciones 9α y/u 11β , o en las posiciones $9\alpha, 12\alpha$, por ejemplo átomos de flúor, cloro o bromo; grupos alcoholilo (por ejemplo metilo) en la posición 16, los cuales grupos alcoholilo, si se desea, pueden estar sustituidos, por ejemplo, con un átomo de cloro o flúor; o un grupo alcoholilideno (por ejemplo metileno) en la posición 16, el cual grupo alcoholilideno, si se desea, puede estar sustituido, por ejemplo, con un átomo de bromo, cloro o flúor; grupos alcoholilo, por ejemplo grupos metilo, en las posiciones 10, 13 y/o 21.

Los grupos hidroxilo protegidos antes mencionados pueden ser, por ejemplo, grupos hidroxilo esterificados o eterificados tales como grupos alcoxi, cicloalcoxi, aralcoxi, ariloxi, o grupos aciloxi alifáticos, aralifáticos o aromáticos; los grupos oxo protegidos pueden ser,

417738



por ejemplo, grupos cetil. En general, los sustituyentes alifáticos y las porciones alifáticas de sustituyentes aralifáticos contienen preferiblemente 1-6 átomos de carbono; los grupos aromáticos son preferiblemente monocíclicos.

Puede haber insaturación presente, por ejemplo en las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y/o 9, y/o en la posición 15 cuando hay presente un grupo 16-alcoholo. En la posición 6 puede haber un grupo azido o formilo presente.

Entre los ejemplos de compuestos originales $17\alpha, 21$ -dihidroxi-20-oxo-esteroides cuyos 21-ésteres especificados pueden ser usados según la invención se incluyen la cortisona, hidrocortisona, dexametasona, beclometasona, betametasona, prednisolona, prednisona, 16β -metil- Δ^8 -prednisolona, 11-deshidrobetametasona, 6α -bromo-betametasona, 9α -fluoro-16-metilen-prednisolona, y similares.

Grupos éster en posición 21 que han resultado ser capaces de fácil migración a la posición 17α según la presente invención incluyen los grupos carboxilato alifático, por ejemplo grupos alcanciloxi que contienen preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono que, si se desea, pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo átomos de cloro, o con un grupo morfolino, incluyendo ejemplos de tales grupos carboxilato alifático los grupos

417738



formiato, acetato, propionato, n-butirato, iso-butirato, terc-butylacetato, valerato, pivalato, morfolinoacetato y tricloroacetato; grupos carboxilato cicloalifático, por ejemplo grupos cicloalcohol-alcanoato o cicloalcancato.

5 que contienen preferiblemente 4 a 12 átomos de carbono, por ejemplo un grupo ciclohexilcarboxilato o adamantato; grupos carboxilato aralifático, por ejemplo grupos aralcancato, preferiblemente que contengan 1 a 6 átomos de carbono en el resto alifático, comprendiendo preferible-

10 mente el resto aromático un anillo monocíclico; grupos carboxilato aromático, preferiblemente grupos monocíclicos tales como benzoatos, y benzoatos sustituidos que contengan, por ejemplo, uno o más sustituyentes halógeno (por ejemplo cloro o flúor), alcanciloxi (por ejemplo ace-

15 toxi), alcoxi (por ejemplo metoxi), nitro, hidroxilo o trifluorometilo, prefiriéndose generalmente los benzoatos monosustituidos en para; grupos carbonato neutros, tales como alcohol (por ejemplo C₁₋₆, preferiblemente etil)-carbonatos; y grupos fosfato neutro, por ejemplo grupos dial-

20 cohilfosfato tales como un grupo dimetilfosfato.

En los Ejemplos que se dan a continuación los siguientes compuestos son nuevos, y constituyen características adicionales de la presente invención:

17-adamantoato de betametasona

25 17-pivalato de betametasona

417738

18 1961



17-ciclohexilcarboxilato de betametasona

17-etilcarbonato de betametasona

17-morfolinoacetato de betametasona y

17-terc-butylacetato de betametasona

5 Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención; las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa delgada (c.c.d.) usando placas de sílice, revelando con cloroformo:acetona 4:1, las rotaciones fueron medidas en dioxano a concentración de aproximadamente 1 peso/volumen, y los espectros ultravioleta fueron determinados en etanol a no ser que se indique otra cosa. Los espectros infrarrojos (i.r.) fueron registrados en bromoformo y como masa de nujol, y los espectros de resonancia magnética protónica (r.m.p.) fueron registrados en sulfóxido de dimetilo deuterado. "Petrol" se refiere a éter de petróleo (p.eb. 60-80°C).

Los puntos de fusión fueron registrados en un bloque Kofler, y son sin corregir, a no ser que se indique otra cosa.

20 El tetrahidrofurano (T.H.F.) fué purificado por paso a través de alúmina natura, tratamiento a reflujo durante 12 horas con sodio, y destilación para separar del sodio. Fué almacenado sobre sodio y pasado a través de alúmina neutra Calidad I inmediatamente antes del uso.

25 Las soluciones orgánicas fueron secadas con sulfa-

417738



to de magnesio.

La cromatografía en capa preparativa (C.C.P.) fué
efectuada sobre sílice (aprox. 2 mm de espesor), y los
compuestos fueron eluidos lavando 2-3 veces con acetato
5 de etilo, a no ser que se indique otra cosa.

Todas las reacciones que implican cuprato de litio-
dimetilo fueron efectuadas en atmósfera de nitrógeno seco.

Preparación 1

Bromación de 21-acetato de betametasona

10 Se añadió bromo (0,225 ml) en dioxano RA (40 ml)
a una solución de 21-acetato de betametasona (1,75 g) en
dioxano RA (40 ml) enfriada en hielo. Se dejó calentar
la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó durante
dos horas, se vertió luego en bicarbonato sódico acuoso
15 (500 ml) y, tras agitar durante 10 minutos, se sometió a
extracción con éter. Los extractos fueron lavados con tio-
sulfato sódico acuoso (1x), agua (1x), secados, y se eli-
minó el disolvente. El producto fué disuelto en el mínimo
de cloroformo, y fué precipitado con éter de petróleo,
20 dando 21-acetato de 6 β -bromobetametasona (pureza 70%,
2,15. g); $\lambda_{\text{máx.}}$ 242 nm ($\epsilon = 14.000$).

Una reacción similar fué agitada durante la noche
a temperatura ambiente. La elaboración como antes dió 21-
acetato de 6 α -bromobetametasona del 90% de pureza, que
25 contenía aprox. 10% de material de partida, y nada de com-

417738'



puesto 6 β -bromo; $\lambda_{\text{máx.}}$ 238 nm ($\epsilon = 13.500$).

Preparación 2

Tetraclorocuprato (II) de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamonio

5 Se disolvió cloruro cúprico dihidratado (3,4 g, 20
nM) en metanol R.A. (50 ml), y se añadió lentamente N,N,
N',N'-tetrametiletilendiamina (T.M.E.D.A., 2,32 g, 20
nM), con agitación. Se añadió ácido clorhídrico concen-
trado a la mezcla hasta que el color cambió de azul a ama-
10 rillo. Se añadió éter (50 ml), y el producto fué filtra-
do, lavado con éter (3x), acetona (1x) y secado, dando
el complejo del título (5,97 g), que fué purificado más
por trituración con metanol a ebullición. Una muestra
fué recristalizada con metanol (Hallado: C, 22,3; H, 5,6;
15 N, 9,05. $C_6H_{18}N_2CuCl_4$ requiere: C, 22,27; H, 5,61; N,
8,66%).

Preparación 3

21-adamantano-1'-carboxilato de betametasona

20 Una solución de betametasona (1 g) en tetrahidro-
furano seco (40 ml) fué tratada con cloruro de adamantano-
carbonilo (aproximadamente 2,2 equivalentes) en te-
trahidrofurano seco (5 ml), y luego se añadió piridina
(0,8 ml). La mezcla fué tratada a reflujo durante 6 ho-
ras, y luego la mayoría del disolvente fué expulsada por
25 ebullición, y el residuo fué sometido a extracción con

417738



cloroformo, para proporcionar una espuma. La parte soluble en éter de esta espuma fué disuelta en cloroformo y sometida repetidamente a extracción con solución diluída de bicarbonato sódico. La evaporación de la capa de cloroformo dió una espuma que fué purificada adicionalmente por cromatografía y cristalización a partir de cloroformo-éter de petróleo, produciendo el compuesto del título; p.f. 256-259°C descomp.; $[\alpha]_D^{25} + 115,8^{\circ}$ (c 1,0); $\lambda_{\text{máx.}}$ 238 nm (ϵ 15.600).

10 Preparación 4

21-ésteres de derivados de 17,21-dihidroxipregnano

Método general.

El 21-alcohol (aprox. 2 mM) fué disuelto en piridina (secada sobre lentejas de KOH, 10 ml) y tratado con el anhídrido de ácido (1,0 ml). La mezcla fué almacenada a temperatura ambiente durante la noche, vertida en ácido sulfúrico 2N (150 ml) y sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua y secados, y el disolvente fué eliminado. Usando este método se prepararon los 21-ésteres que se muestran en la Tabla I.

417738



TABLA I

Alcohol original	Ester preparado	Rendimiento de éster puro %	$\frac{D}{D}$ (concentración)
Dexametasona	21-valerato	72,5	
9 α -cloro-16 β -metil prednisolona	21-valerato	96	+ 127,8 (0,35)
Hidrocortisona	21-isobutirato	81,5	+ 168 (0,58)
17,21-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona	21-propionato		+ 79,5 (0,44)

417738



TABLA I (continuación)

p.f. °C	Disolvente de re- cristalización	$\lambda_{\text{máx.}}$ n.m.	ϵ
	MeOH	237,5	14,950
117-124	MeOH	237,5	15,300
185-187*	MeOH	241	15,800
212-214	MeOH	238,5	15,600

*Fusión preliminar y efervescencia a 136°C

417738



Preparación 5

21-acetoxi-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-
trien-3,20-diona

Se agitaron enérgicamente y se trataron a reflujo
5 bajo nitrógeno durante 25 minutos 21-acetoxi-9 α -bromo-
11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona
(recientemente secada hasta peso constante sobre pentó-
xido de fósforo, 2,0 g), carbonato cálcico finamente di-
vidido (4,0 g) y dimetilacetamida (100 ml). Se enfrió
10 la mezcla, se eliminó material sólido por filtración, y
el filtrado fué concentrado hasta aprox. 20 ml bajo pre-
sión reducida, y luego fué tratado con agua. El produc-
to fué sometido a extracción con acetato de etilo; los
extractos fueron lavados con solución de carbonato sódi-
15 co, y luego con agua hasta neutralidad, y fueron seca-
dos (sulfato sódico) y evaporados bajo vacío. El residuo
(1,525 g, 90%) fué disuelto en cloroformo y filtrado a
través de alúmina neutra; la porción principal del filtra-
do dió un producto ligeramente amarillo (1,2 g, 72%) que
20 fué recristalizado con cloroformo-éter de petróleo, dan-
do el compuesto del título (700 mg, 42%), p.f. 206-207°C,
 $[\alpha]_D + 88^\circ$, $\lambda_{\text{máx.}}$ 239 nm (ϵ 15.500).

Preparación 6

11 β ,17,21-trihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-
25 diona

417738



Una solución agitada de 21-acetoxi-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona (1,25 g) en dioxano (15 ml) y metanol (15 ml) fué tratada gota a gota con una solución de carbonato potásico (414 mg) en
5 agua (1,0 ml); la agitación fué continuada bajo nitrógeno durante 1 hora. Se añadió ácido acético glacial (0,6 ml), y la mezcla fué concentrada bajo vacío hasta pequeño volumen, fué vertida en agua y fué sometida a extracción con acetato de etilo. La evaporación de los extractos dió un residuo (740 mg) que fué redissuelto en acetato de etilo y filtrado a través de un tapón de silicato de magnesio; el filtrado fué evaporado y el residuo (600 mg) fué recristalizado con acetona-hexano, dando el compuesto del título (400 mg, 35%); p.f. 185-187°C; $\lambda_D^{25} +54^\circ$;
10 $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 239 nm (ϵ 15.800).

Preparación 7

21-butiriloxi-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona

Una solución de 11,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona (triol) (1,5 g, 4,02 mmoles) en piridina seca (30 ml) fué agitada con anhídrido n-butírico (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla fué vertida en ácido sulfúrico N (500 ml) y el producto precipitado fué triturado y enfriado
25 en hielo, dando un sólido amarillo (1,64 g). La cristala-

417738



lización con metanol dió el compuesto del título (527 mg). El material de aguas madres fué cromatografiado (CCP en cloroformo), dando un sólido cristalino crema (493 mg); dos recristalizaciones de una porción 87 mg) con acetona dieron el compuesto del título como cristales incoloros (52 mg), p.f. 168-171°C, $[\alpha]_D^{25} +81,4^\circ$ (c 0,50), $\lambda_{\text{máx.}}$ 239,5 nm (ϵ 16.350).

Preparación 8

11 β ,17-dihidroxi-16 β -metil-21-propioniloxipregna-1,4,8
10 (9)-trien-3,20-diona

Usando el mismo método descrito antes en la Preparación 7, se hizo reaccionar el triol (985 mg) con anhídrido propiónico (2 ml) en piridina seca (20 ml), y dió, tras elaboración con ácido clorhídrico N, 21-propionato crudo (1,02 g). La CCP (en cloroformo-acetona (40:1))
15 dió 620 mg (55%) de producto homogéneo. La cromatografía sobre sílice, seguida por tres recristalizaciones con metanol, dió el compuesto del título como sólido cristalino crema muy claro, p.f. 183-195°C (descomp.), $[\alpha]_D^{25}$
20 $+85,9^\circ$ (c 0,97), $\lambda_{\text{máx.}}$ 239,5 nm (ϵ 15.600).

Preparación 9

21-acetoxi-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-
3,20-diona

El triol (1,5 g, 4,02 mmoles) fué tratado en piridina seca (10 ml) con anhídrido acético (5 ml), a tem-

417738

10



peratura ambiente, durante 1 hora. La mezcla fué vertida en solución de bicarbonato sódico (100 ml), fué agitada durante 10 minutos, y el producto fué sometido a extracción con éter. Los extractos fueron lavados con ácido sulfúrico 2N, y luego con agua, y fueron secados y evaporados dando el compuesto del título, homogéneo por CCD sobre sílice (cloroformo-acetona (4:1)).

Preparación 10

11 β ,17-dihidroxi-16 β -metil-21-valeriloxipregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona

El triol (1,5 g, 4,02 mmoles) fué tratado por el mismo método descrito en la Preparación 9, con anhídrido valérico (5 ml) en piridina seca (10 ml). El producto crudo fué agitado en acetona con ácido clorhídrico 2N (100 ml), durante 30 minutos, antes de ser sometido de nuevo a extracción con acetato de etilo, se lavaron los extractos con solución de bicarbonato sódico, y con agua, y se secaron y evaporaron. La cristalización con acetona-éter de petróleo dió el 21-valerato (1,3 g). El material de aguas madres fué recristalizado tres veces con acetona-éter de petróleo, dando el compuesto del título (134 mg), p.f. 167-175°C, $n_D^{20} + 70,3^{\circ}$ (c 0,97, cloroformo), $\lambda_{\text{máx.}}$ 239,5 (ξ 16.700).

Preparación 11

21-benzoiloxi-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-

417738



trien-3,20-diona

El triol (1,0 g, 2,69 mmoles) en piridina seca (9 ml) fué tratado con cloruro de benzoílo (2,0 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua, y el producto fué sometido a extracción con acetato de etilo, los extractos fueron lavados con bicarbonato sódico saturado y agua (3x), secados y evaporados bajo vacío. El producto fué cristalizado con metanol, dando cristales amarillos (535 mg) de 21-benzoato crudo. Una segunda recolección (182 mg) fué reunida con una porción (35 mg de la primera recolección, y cromatografiada (GCP), dando un sólido amarillo cristalino (116 mg) que fué recristalizado dos veces con metanol, dando el compuesto del título como cristales incoloros (74 mg), p.f. 221-223°C (descomp.), n_D^{20} 1,1132 (c 1,02, sulfóxido de dimetilo), $\lambda_{m\acute{a}x}$. 232,5 nm (ϵ 28.000).

Preparación 12

21 ésteres de betametasona

Método A

Se trató betametasona en piridina a 0°C, o a temperatura ambiente, con el cloruro de ácido apropiado (1,2-4 equiv.). Cuando hubo reaccionado todo el alcohol (c.c. d.), la mezcla fué diluída con agua y sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua y secados, y se eliminó el disolvente.

417738



Método B

Se trató a reflujo 9α -fluoro- 11β , 17α -dihidroxi-
21-yodo- 16β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona en acetona
con trietilamina (usualmente 4 equivalentes) y el ácido
5 apropiado (usualmente 5 equivalentes), hasta que se juz-
gó la reacción completa (c.c.d.) (usualmente aproximada-
mente 4 horas). Tras evaporación del disolvente se aña-
dió agua, y el esteroide fué sometido a extracción como
en el método A. A veces fué necesario eliminar un poco
10 de color por filtración a través de silicato de magnesio.

Por estos métodos se prepararon los 21-ésteres que
se muestran en la Tabla II.

417738



TABLA II

21 éster de beta-metasona	Método de preparación	Disolvente de cristalización
Isobutirato	B	Acetona/éter de petróleo
Valerato	A	Acetona/éter de petróleo
Pivalato	B	Metanol/agua
t-butylacetato	B	Metanol/agua
Tricloroacetato	A ⁽¹⁾	Eter
Ciclohexilacetato	A	Etanol/agua
Benzoato	A	Acetona/éter de petróleo
Etil carbonato	A ⁽²⁾	Acetona/agua

(1) Dioxano - éter como disolvente que contiene un poco de piridina

(2) Usando cloroformiato de etilo en piridina

417738



TABLA II (continuación)

p.f.(capilar)	α_D	$\lambda_{\text{máx.}}$ nm	ϵ
232 - 3º	+135,5º	239	15.400
217 - 8º	+116,1º	238	16.300
215 - 7º luego 276 - 8º descomp.	+113,2º	238-9	16.200
200 - 1º	+115,2º	239	15,100
229 - 33º	+104,6º	238	16,100
216 - 26º	+110,9º	239	15,800
248 - 53º	+159,5º	233	27.000
241 - 3º descomp.	+123,6º	239	15.000

417738



Preparación 13

21-acetato de 11-deshidrobetametasona

Se trató 21-acetato de betametasona (750 mg)
en ácido acético (20 ml) con trióxido de cromo (172 mg)
5 en ácido acético (40 ml) a temperatura ambiente. Tras
1 hr. se añadió más trióxido de cromo (100 mg), y la
mezcla reposó durante la noche a temperatura ambiente.
Se añadió alcohol para destruir el exceso de reactivo,
y tras evaporación el residuo fué sometido a extracción
10 con cloroformo, fué lavado con agua y evaporado de nuevo.
Tras tratamiento con carbón vegetal en acetato de etilo
a ebullición, el producto fué filtrado a través de sili-
cato de magnesio en cloroformo-benceno (1:1), y luego
fué cristalizado con acetato de etilo, dando el compues-
15 to del título, p.f. 253-257°C (capilar), $\lambda_{\text{máx.}}$ 236 nm
(ξ 15.720).

Preparación 14

21-valerato de 11-deshidrobetametasona

Se trató 21-valerato de betametasona en piridi-
20 na con el reactivo de trióxido de cromo-piridina, esen-
cialmente según se describe en Poos y otros, J.A.C.S.,
1953, 75, 422. La cristalización con éter/éter de petró-
leo dió el compuesto del título, p.f. 177-179°C (capi-
lar), $\lambda_{\text{máx.}}$ 235-6 nm (ξ 15.730).

25

417738

18



Preparación 15

21-dimetil fosfato de betametasona

Una solución agitada de betametasona (500 mg) en piridina seca (7,5 ml) fué enfriada hasta -20°C , tratada
5 con fosforocloridato de dimetilo (550 mg, 3 moles) y mantenida a esa temperatura durante 2-1/2 horas. El disolvente fué eliminado bajo vacío, y el residuo fué repartido entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se-
cada fué llevada a sequedad bajo vacío, y la espuma re-
10 sultante (564 mg) fué cristalizada con acetona, dando el compuesto del título en dos recolecciones (244 y 140 mg), p.f. $202-203$ y $195-197^{\circ}\text{C}$. La recrystalización de la primera recolección, con acetona, dió un material de p.f. $194-195^{\circ}\text{C}$.

15 Preparación 16

21-cloroacetoxi-~~9~~-fluoro-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona

Se trataron betametasona (2,5 g), piridina (2,16 ml) y un total de 12 equivalentes de anhídrido cloroacético (12,84 g) en T.H.F. (86 ml) a reflujo, hasta que la
20 C.C.D. indicó reacción completa. La mezcla de reacción fué vertida en agua (1 litro) que contenía ácido clorhídrico 2N (100 ml), y el producto fué recogido y secado, dando un sólido blancuzco (2,94 g, 98%). Una porción
25 (300 mg) fué recrystalizada dos veces con acetato de eti-

417738



lo-éter de petróleo, dando el 21-cloroacetato del título en forma de cristales incoloros (210 mg), p.f. 253-255°C, $[\alpha]_D^{25} +118^\circ$ (c 1,0), $\lambda_{\text{máx.}}$ 237 nm. (ϵ 15.000).

Preparación 17

5 9 α -fluoro-11 β ,17-dihidroxi-21-yodoacetoxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona

Se trataron a reflujo 21-cloroacetato de betametasona (2,64 g) y yoduro sódico seco (2,81 g), en acetona (135 ml), durante 3 horas. La mezcla de reacción fué
10 vertida en agua (400 ml) dando un sólido incoloro (2,87 g, 91%). Una porción (200 mg) fué recristalizada primero con acetato de etilo-éter de petróleo, y luego con acetona-éter de petróleo, dando el yodoacetato del título en forma de cristales incoloros (147 mg), doble p.
15 f. 145-147°C, 175-179°C descomp., $[\alpha]_D^{25} +96^\circ$ (c 1,0), $\lambda_{\text{máx.}}$ 237 nm (ϵ 16.800).

Preparación 18

9 α -fluoro-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metil-21-morfolinoacetoxipregna-1,4-dien-3,20-diona

20 Se trataron a reflujo en acetona (131 ml) 21-yodoacetato de betametasona (2,67 g) y morfolina (2,08 ml, redestilada), durante 45 minutos. Se eliminó el material volátil bajo presión reducida, y el residuo fué disuelto en cloroformo, fué lavado con agua, secado y evaporado
25 hasta espuma marrón-amarilla que cristalizó con acetato

417738



de etilo-éter de petróleo dando el aminoéster del título en forma de cristales amarillos claros (2,215 g, 90%). Se obtuvo de metanol una muestra analítica como cristales incoloros, p.f. 234-236°C, $[\alpha]_D^{25} +112^\circ$ (c 1,0), $\lambda_{\text{máx.}}$ 237-238 nm (ϵ 16.800).

Preparación 19

17 α ,21-metilortovalerato de 9 α -fluoro-16-metilen-prednisolona

Se trató 9 α -fluoro-16-metilen-prednisolona (0,5 g) en dioxano (25 ml) con ortovalerato de metilo (1 ml) y ácido p-toluensulfónico (25 mg). La mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 20 min, y fué vertida en bicarbonato sódico acuoso al 2% que contenía 3 gotas de piridina. El esteroide fué sometido a extracción con acetato de etilo/hexano, produciendo el compuesto del título (0,41 g), p.f. 146-155°C (corregido), $[\alpha]_D^{25} +23^\circ$ (c 1,0, cloroformo), $\lambda_{\text{máx.}}$ 238 nm (ϵ 16.200).

Preparación 20

21-valerato de 9 α -fluoro-16-metilen-prednisolona

Se dejó durante la noche 17 α ,21-metilortovalerato de 9 α -fluoro-16-metilen-prednisolona (0,47 g) con una mezcla de ácido acético (9 ml) y agua (1 ml). La mezcla fué vertida en agua, y el esteroide fué separado por filtración y recristalizado con metanol, produciendo el compuesto del título (0,24 g), p.f. 242-243°C (corregido),

417738

118



$\lambda_{\text{máx.}}$ 238 nm $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20,4^{\circ}$ (c 1,0).

Ejemplo 1

17-acetoxi-6 α -bromo-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona

5 Se añadió metil litio (3,0 ml de una solución
1,75 M en éter, 10,5 equiv.) a una suspensión de yoduro
cuproso (0,5 g, 5,9 equiv.) en T.H.F. seco (10 ml) a
0°C. La mezcla fué agitada a 0°C durante 15 minutos, dan-
do una solución transparente de dimetilcuprato de litio
10 que fué enfriada hasta -25°C y tratada con una solución
de 21-acetato de 6 α -bromobetametasona (256 mg, 0,5 mM)
en T.H.F. seco (5 ml). La mezcla fué agitada a de -25 a
-30°C durante 30 minutos, cuando la c.c.d. no mostró ma-
terial de partida. Se añadió tetraclorocuprato (II) de
15 N,N,N',N'- tetrametiletílen-diamonio (0,8 g), y la mez-
cla fué calentada hasta temperatura ambiente y agitada
durante una hora. Se añadió cloruro amónico acuoso (aprox.
50 ml), y tras ser agitada durante 15 minutos se sometió
a extracción la mezcla con acetato de etilo. Los extrac-
20 tos fueron lavados con ácido sulfúrico diluído (1x), agua
(1x), fueron secados, y se eliminó el disolvente, produ-
ciendo el compuesto del título como producto crudo.

Para la caracterización, el producto crudo total
fué almacenado a temperatura ambiente durante 4 horas.

25 La mezcla fué vertida en bicarbonato sódico acuoso, fué



agitada durante 15 minutos y sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con ácido sulfúrico diluido y con agua, fueron secados, y se eliminó el disolvente. La c.c.d. mostró un producto principal que fué purificado por placas de C.C.P. (revelando con CHCl_3 - acetona 6:1). El producto (71 mg, 25%) fué recristalizado dos veces con metanol, dando 17,21-diacetoxi-6 α -bromo-9 α -fluoro-11 β -hidroxi-16 β -metilpregne-1,4-dien-3,20-diona; valores de r.m.p. incluyen τ 7,87 y 7,91 (3H, metilos de acetato en 17 y 21), 5,25 y 5,51 (cuartete A B, J = 17 Hz, 21 CH_2)

Ejemplo 2

Reacción de 21-ésteres de betametasona con dimetilcuprato de litio

El reactivo dimetilcuprato de litio fué preparado como en el Ejemplo 1, y tras enfriar hasta -30°C fué tratado con una solución del 21-éster (1 mM) en T.H.F. seco (10 ml). La mezcla fué mantenida a de -25 a -30°C hasta que la c.c.d. mostró reacción completa (usualmente tras 15-30 minutos). En esta etapa se empleó una de dos formas de elaboración.

Método A

Se añadió tetraclorocuprato-(II) de N,N,N',N'-tetrametiletildiamonio (1,6 g) a la mezcla de reacción, la cual, tras calentar hasta temperatura ambiente, fué

417738



agitada durante 30 minutos. La mezcla fué vertida en cloruro amónico acuoso (100 ml), agitada durante 15 minutos y filtrada (Kieselguhr). El filtrado fué sometido a extracción con acetato de etilo, y los extractos fueron
5 lavados con agua y secados, y se eliminó el disolvente. Los productos fueron cristalizados con acetona-éter de petróleo.

Método B

La mezcla de reacción fué vertida en cloruro amónico acuoso (100 ml) y agitada durante 15 minutos y filtrada. La extracción como antes dió el producto, que fué
10 cristalizado.

De esta manera se prepararon los 17-ésteres que se muestran en la Tabla III. Todas las rotaciones fueron
15 determinadas en cloroformo, salvo la del 17-pivalato (véase más adelante).

417738


 18 OCT. 1960

TABLA III

21-éster	Producto	Rendimiento de producto puro aislado, %	Rendimiento (aprox. por ccd, %)	Equivs. de LiMe ₂ Cu usados
Acetato ¹	17,21-diacetato	56		5
		43		5
Valerato	17-valerato ²	73	90	5
		75,7		1,5
Isobutirato	17-isobutirato ²	80	90	5
t-butil acetato	17-t-butil acetato	33	80	2,5
Ciclohexil-carboxilato	17-ciclohexil-carboxilato	39	90	2,5
Benzoato	17-benzoato ²	66		5
Etil-carbonato	17-etil-carbonato	34	70	5
		44		3
Morfolino-acetato	17-morfolino-acetato		50	2,5
		42	90	2,5
Pivalato	17-pivalato ³	28		5
Adamantoato	17-adamantoato	41,5		2,5

417738



TABLA III (continuación)

Temp. de reacción °C	Tiempo de reacción	Modo de elaboración	p.f., °C	ΔT_D (condensación)	$\lambda_{\text{máx.}}$ nm	ϵ
-25 a -30	30 min	A				
"	"	B				
"	15"min	A				
"	"	B				
"	"	A				
"	30"min	B	225-231 (desc.)	+ 76,7 (1,06)	238	15.800
"	10"min	B	193-197	+ 72,5 (1,05)	237,5	15.300
"	15 min	A			232,5	27.400
"	1 hora	A	140-144	+ 85,6 (1,15)	237,5	15.300
"	1 hora	A				
"	30 min	B	185-188	+ 65 (0,99)	237	15.500
"	30 min	A				
-25 a -30 + temp. amb.	2 horas + 30 min	B	263-270 (desc.)	+ 76,7 (0,91)	237,5	15.300
-10 a -15	2 horas	B		+ 68,0 (0,81)	237,5	15.600

417738



Notas a la Tabla III

1. El 17-éster producto de la reacción fué acetilado con anhídrido acético en piridina, y el 17,21-diacetato fué aislado por cromatografía en capa preparativa, fué
5 cristalizado con metanol, y se mostró que era idéntico al material auténtico, por c.c.d., i.r. y r.m.p.
2. Idéntico al material auténtico por c.c.d. y medios espectrales.
3. Rotación medida en 80% CHCl₃ - DMSO.

10 Ejemplo 3

Reacción de 21-valerato de betametasona con diversas bases

a) Metil-litio

Se disolvió 21-valerato de betametasona (832 mg, 1,75 mM) en T.H.F. seco (20 ml) bajo nitrógeno seco, a
15 temperatura ambiente, y se añadió metil-litio (1 ml de una solución aprox. 2M en éter, 1,15 equiv.). Cuando la c.c.d. indicó reacción completa, la mezcla fué vertida en un exceso de ácido sulfúrico 2N, y fué sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lava-
20 dos con agua, secados, y el disolvente fué eliminado, dando una espuma no cristalina. La C.C.P. (revelando dos veces con cloroformo-acetona 10:1) dió 17-valerato de betametasona puro (356 mg, 43%) que fué cristalizado con acetona-éter de petróleo, dando cristales blancuzcos
25 (289 mg) que se parecen al auténtico 17-valerato, por

417738



c.c.d.

b) Butil-litio

Se disolvió 21-valerato de betametasona (832 mg) en T.H.F. seco (20 ml) bajo nitrógeno, y la solución fué
5 enfriada hasta -35°C , se añadió n-butil-litio (1 ml de una solución aprox. 2 M, 1,15 equiv.), y tras 1 minuto la c.c.d. solo mostró reacción parcial, y se añadió más butil-litio (0,5 ml de una solución aprox. 2M). Tras 1
10 minuto la c.c.d. mostró reacción casi completa, y el producto fué aislado por el método de (a). La C.C.P. como en (a) dió 17-valerato de betametasona (348 mg, 42%) que fué cristalizado con acetona-éter de petróleo dando cristales blancuzcos (253 mg), con espectros i.r. que se parecen a los del material auténtico.

15 c) t-butóxido potásico

Se disolvió t-butóxido potásico (secado bajo vacío a 120°C , 123 mg, 1,1 mM) en T.H.F. seco (5 ml) bajo una corriente de nitrógeno, a temperatura ambiente. Se
añadió 21-valerato de betametasona (416 mg, 0,875 mM) disuelto en T.H.F. seco (5 ml), y tras 30 minutos la reacción fué elaborada por el método de (a). El producto principal fué aislado por C.C.P. como en (a), dando 9 α -fluo-
20 ro-11 β ,20-dihidroxi-16 β -metil-3-oxopregna-1,4,17(20)-trien-21-al (isómero B, 94 mg, 33%) que fué recristalizado dos veces con metanol, dando cristales blancos (37
25

417738



mg), p.f. 213-218°C (principalmente, últimas trazas hasta 227°C), $\alpha_D^{20} +119^\circ$ (c 0,795), $\lambda_{\text{máx.}}$ 239 nm (ϵ 15.550) y 273 nm (ϵ 14.050).

d) Bis(trimetilsilil)amida sódica

5 Se disolvió bis(trimetilsilil)amida sódica (201 mg, 1,1 mM) en T.H.F. seco (5 ml), y se enfrió hasta -40°C bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió 21-valerato de betametasona (476 mg, 1 mM) disuelto en T.H.F. seco (5 ml), y la mezcla fué agitada a aprox. -40°C durante 30 min, momento en que se añadieron 1,1 equiv. adicionales de la amida sódica. Tras aprox. 30 minutos la mezcla fué calentada hasta temperatura ambiente, agitada durante 30 minutos, y luego elaborada por el método de (a). El producto precipitó a partir de metanol, y fué triturado con metanol hirviendo y recogido, dando 9 α -fluoro-11 β ,20-dihidroxi-16 β -metil-3-oxopregna-1,4,17(20)-trien-21-al (isómero A, 34 mg, 9%) en forma de polvo blanco, $\lambda_{\text{máx.}}$ 240 nm (ϵ 15.500), 275 nm (ϵ 12.500).

15
20 Una reacción efectuada a de -35 a -40°C durante aprox. 1 hora usando 2,2 equivalentes de base, y elaborada como antes, dió una mezcla de la que se aisló por cromatografía 17-valerato de betametasona (276 mg, 58%). La cristalización con acetona-éter de petróleo dió cristales blancuzcos con espectros i.r. que se parecen a los
25 del material auténtico.

417738



e) Bis(trimetilsilil)amida lítica

Se disolvió 21-valerato de betametasona (0,476 g) en T.H.F. seco (10 ml), bajo una corriente de nitrógeno, y la solución fué enfriada hasta -40°C . Se añadió eterato
5 to de bis(trimetilsilil)amida lítica (0,610 g, 2,5 equiv.), en tres porciones (265 mg, 265 mg y 80 mg), durante un periodo de 1 hora a de -35 a -40°C . El producto de reacción fué aislado como antes, y cristalizó con acetona-éter de petróleo dando 17-valerato de betametasona (374
10 mg, 77%), con espectros i.r. que se parecen a los del material auténtico. El producto contenía trazas de 21-valerato y de betametasona.

f) Hidruro sódico

Se suspendió hidruro sódico (44 mg de una dispersión al 60% en aceite, 1,1 equiv.) en T.H.F. seco (3 ml),
15 y se añadió 21-valerato de betametasona (476 mg) en T.H.F. seco (5 ml). La mezcla fué agitada a temperatura ambiente hasta que cesó la efervescencia, y luego se añadió otra carga de hidruro sódico (1,1 equiv.) y se continuó la agitación hasta que cesó la efervescencia. La
20 c.c.d. mostró que se había formado 9α -fluoro-11 β ,20-dihidroxi-16 β -metil-3-oxopregna-1,4,17(20)-trien-21-al.

g) Dietilamida lítica

Se disolvió dietilamina (destilada de lentejas
25 de KOH, 584 mg, 8 mM, 8 equiv.) en T.H.F. seco (10 ml)

417738



bajo nitrógeno, y la solución fué enfriada hasta -15°C . Se añadió butil-litio (2 ml de una solución 2,1M, 4,2 equiv.), y la mezcla fué agitada durante 15 minutos a de -15 a -20°C . Se añadió 21-valerato de betametasona (476 mg), y la mezcla fué agitada durante 2 horas a de -15 a -20°C , y el producto fué aislado por el método de (a). La C.C.P. (revelando dos veces con cloroformo/acetona 9:1) dió 17-valerato de betametasona (175 mg, 37%) que fué cristalizado con acetona-éter de petróleo, dando cristales blancuzcos (99 mg) con espectros i.r. que se parecen a los del material auténtico.

h) Isopropilciclohexilamida lítica

Se disolvió N-isopropilciclohexilamina (destilada de lentejas de KOH, 423 mg, 3 mM) en T.H.F. seco (10 ml) bajo nitrógeno, y la solución fué enfriada hasta 0°C . Se añadió butil-litio (1 ml de una solución 2,1M, 2,1 equiv.), y la mezcla fué agitada a 0°C durante 10 minutos, y luego enfriada hasta -30°C . Se añadió 21-valerato de betametasona (0,476 g) disuelto en T.H.F. seco (10 ml), y la mezcla fué agitada a de -25 a -30°C durante 30 minutos, y luego fué vertida en ácido sulfúrico 2N (100 ml) y agitada durante 5 minutos. La extracción con acetato de etilo dió el producto, que fué cristalizado con acetona-éter de petróleo, dando 17-valerato de betametasona como cristales blancuzcos (350 mg, 73%) con espec-

417738



tros i.r. que se parecen a los del material auténtico.

i) Diciclohexilamida lítica

Se hizo reaccionar 21-valerato de betametasona (0,952 g, 2 mM) en T.H.F. seco (20 ml) con diciclohexilamida lítica preparada por el método de h) a partir de diciclohexilamina (1,634 g, 8 mM) y butil-litio (3 ml de una solución 2,1M, 6,6 mM) en T.H.F. seco (20 ml) a -50°C. El producto fué aislado por el método de h), y fué cristalizado con acetona-éter de petróleo, dando 17-valerato de betametasona como cristales blancuzcos (0,680 g, 71%) que contenían trazas de 21-valerato y de betametasona. La recristalización con acetona-éter de petróleo dió material más puro (0,332 g), con espectros i.r. que se parecen a los del material auténtico.

15 j) Di-isopropilamida lítica

Se hizo reaccionar 21-valerato de betametasona (0,952 g, 2 mM) en T.H.F. seco (15 ml) con di-isopropilamida lítica preparada por el método h) a partir de di-isopropilamina (0,85 ml, 0,607 g, 6 mM) y butil-litio (2 ml de una solución aprox. 2M, 4 mM, 2 equiv.) en T.H.F. seco (10 ml) a -50°C. Tras 1 hora el producto fué aislado por el método de h), y se mostró por c.c.d. que contenía 17-valerato de betametasona.

25

417738



18

Ejemplo 4

Reacción de 21-ésteres de derivados de 17,21-dihidroxi-
pregnano con dimetil-cuprato lítico

Método general

5 Se suspendió yoduro cuproso (0,5 g, 2,6 mM) en
T.H.F. seco (10 ml) bajo nitrógeno, y se enfrió hasta
0°C. Se añadió metil-litio (2 ml de una solución aprox.
2,5 M, 5 mM) y la mezcla fué agitada a 0°C durante 15
minutos, dando una solución de dimetil-cuprato lítico
10 que fué enfriada hasta -30°C. Se añadió el 21-éster
(aprox. 1 mM) disuelto en T.H.F. seco (10 ml), y la mez-
cla de reacción fué agitada a de -30 a -25°C hasta que
la c.c.d. indicó que la reacción se había detenido (usual-
mente menos de 30 minutos). Se añadió tetraclorocuprato-
15 (II) de N,N,N',N'-tetrametiletlen-diamonio (1,6 g) y la
mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 15-30
minutos, y vertida en cloruro amónico acuoso saturado
(aprox. 100 ml). La extracción con acetato de etilo dió
el producto, que en la mayoría de los casos fué purifi-
20 cado por cristalización. De esta manera se prepararon
los 17-ésteres que se muestran en la Tabla IV.

417738



TABLA IV

21-éster original	Ester preparado	Rendimiento de éster puro	Rendimiento estimado por c.c.d., %
21-valerato de dexametasona	17-valerato	82	aprox. 90
21-valerato de 9 α -cloro-16 β -metil prednisolona	17-valerato	52	aprox. 90
21-isobutirato de hidrocortisona	17-isobutirato	25	aprox. 90
21-propionato de 17, 21-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona	17-propionato	31	aprox. 70
21-acetato de prednisolona	17-acetato	13	aprox. 70

417738



TABLA IV (continuación)

$\frac{[M]_D}{c \cdot d}$ (concentración)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	Espectro u.v.	
			$\lambda_{\text{máx.}}$ nm	ϵ
		Acetona-éter de petróleo	238	16.100
		MeOH	237,5	15.400
+ 50,8 (1,12)	188-190	Acetona-éter de petróleo	240,5	16.300
+ 24,2 (0,55)	177-181	MeOH	237,5	17.150
+ 11,9 (0,69)	223-227*	MeOH	242	14.650

* Fusión preliminar a 216°C

417738



Ejemplo 5

17-dimetilfosfato de betametasona

Se trató 21-dimetilfosfato de betametasona (0,5 g, 1 mM) con dimetilcuprato lítico, por el método general dado en el Ejemplo 4. Se prescindió del tratamiento con tetraclorocuprato-(II) de N,N,N',N'-tetrametiletlen-diamonio, y el producto fué cristalizado con metanol, dando el 17-dimetilfosfato como cristales blancos (38%), $\lambda_{\text{máx.}}$ 236 nm (ϵ 15.800).

10 Ejemplo 6

Reacción de 9 α -cloro-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metil-21-valeriloxipregna-1,4-dien-3,20-diona con bis(trimetilsilil)amida lítica

Se añadió eterato de bis(trimetilsilil)amida lítica (723 mg, 3 mM, 3 equiv.) a una solución de 21-valerato de 9 α -cloro-16 β -metil-prednisolona (493 mg, 1 mM) en T.H.F. seco, a -40°C, bajo nitrógeno. Tras 3/4 de hora se añadió otra porción de base (241 mg, 1 mM), y tras un total de 2 horas a -40°C, la mezcla de reacción fué vertida en ácido sulfúrico 2N (100 ml) y sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua, secados, y se eliminó el disolvente. La C.C.P. (revelando dos veces con cloroformo-acetona 10:1) dió dos fracciones. La más polar (209 mg) fué re-
25 cristalizada dos veces con metanol, dando 9 α -cloro-11 β ,

417738



21-dihidroxi-16 β -metil-17-valeriloxipregna-1,4-dien-3,20-diona (129 mg, 26%) como cristales blancos, $\lambda_{\text{máx.}}$ 237,5 nm (ϵ 15.100).

La fracción no cristalina, menos polar (82,4 mg) 5 fué cromatografiada de nuevo, dando 9 β ,11 β -epoxi-21-hidroxi-16 β -metil-17-valeriloxipregna-1,4-dien-3,20-diona en forma de espuma (49,5 mg, 11%), $\lambda_{\text{máx.}}$ 247 nm (ϵ 14.800).

Ejemplo 7

10 Reacción de 17-valerato de betametasona con t-butóxido potásico

Se disolvió 17-valerato de betametasona (476 mg, 1 mM) en T.H.F. seco (10 ml) bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió t-butóxido potásico (secado, 123 mg, 15 1,1 mM) y la mezcla fué agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, y vertida en ácido sulfúrico 2N. La extracción con acetato de etilo y cromatografía (revelando dos veces con cloroformo-acetona 10) dieron 9 α -fluoro-11 β ,20-dihidroxi-16 β -metil-3-oxo-pregna-1,4,17 20 (20)-trien-21-al (isómero B, 144 mg, 31%), que fué cristalizado con metanol, dando material puro con espectros i.r. y de r.m.n. que se parecen a los del material del Ejemplo 3(c).

25

417738



Ejemplo 8

Reacción de 21-tricloroacetato de betametasona con dimetilcuprato lítico

Se hizo reaccionar 21-tricloroacetato de betame-
5 tasona (0,5 g, 0,93 mM) con dimetilcuprato lítico, usan-
do el método general dado en el Ejemplo 4, y la reac-
ción fué terminada tras 3-1/2 horas a -30°C. El produc-
to fué cromatografiado (placas de sílice gruesas, reve-
lado cuatro veces con cloroformo-acetona 6:1), dando
10 dos fracciones.

La fracción menos polar (260 mg) fué cristali-
zada con metanol dando una mezcla de 17-2',2'-dicloro-
propionato de betametasona y 17-2'-cloroisobutirato de
betametasona (77 mg), $\lambda_{\text{máx.}}$ 236,5 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 316).

15 Ejemplo 9

17-butiloxi-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8
(9)-trien-3,20-diona

Una suspensión de yoduro cuproso seco (1,0 g,
5,25 mmoles, 2,5 eq. molares) en T.H.F. seco (21 ml)
20 fué agitada a 0°C bajo nitrógeno exento de oxígeno, y
fué tratada con una solución (1,95 M) de metil-litio
en éter (4,2 ml, 8,2 mmoles de MeLi, 3,9 eq. molares),
dando tras 10 minutos una solución de dimetilcuprato
lítico (1,95 eq. molares). La mezcla fué enfriada luego
25 hasta -30°C y se añadió una solución de 21-butiloxi-



11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-
diona (932 mg, 2,1 mmoles) en T.H.F. seco (21 ml). La
mezcla resultante fué agitada a de -25 a -30°C durante
1 hora. Tras 43 minutos se añadió a la mezcla tetraclo-
5 rocuprato-(II) de N,N,N'.N'-tetrametiletlen-diamonio
(1,68 g), y se efectuó la agitación durante 30 minutos
mientras se dejaba elevar la temperatura hasta la tem-
peratura ambiente, y el color cambiaba de naranja a ver-
de. La mezcla fué vertida en cloruro amónico acuoso
10 (40 ml) y fué agitada durante 15 minutos; se eliminó
material sólido por filtración tras la adición de ace-
tato de etilo. El producto fué sometido a extracción
con acetato de etilo, y los extractos orgánicos fueron
lavados con solución de tiosulfato sódico (1x), agua
15 (2x), y fueron secados y evaporados hasta espuma amari-
lla (956 mg). La C.C.P. (cloroformo x 8) dió un sólido
crema cristalino (708 mg, 76%). La recristalización con
acetona dió el compuesto del título en forma de sólido
cristalino incoloro (543 mg), $[\alpha]_D^{25} +6,4^{\circ}$ (c 1,05), $\lambda_{\text{máx.}}$
20 238,5 nm (ξ 16.250).

Ejemplo 10

11 β ,21-dihidroxi-16 β -metil-17-propioniloxipregna-1,4,
8(9)-trien-3,20-diona

La 11 β ,17-dihidroxi-21-propioniloxi-16 β -metil-
25 pregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona (620 mg) fué redistri-

417738

18



buída bajo las mismas condiciones descritas para el 21-butirato-17-ol del Ejemplo 9, usando dimetilcuprato lítico (1,95 eq. molares) en THF. La CCP (cloroformo x 6) dió el compuesto del título (505 mg, 81,5%); la recristalización con acetona dió una muestra pura en forma de cristales incoloros (253 mg), $[\alpha]_D^{25} +5,5^\circ$ (c 0,96), $\lambda_{\text{máx.}}$ 239 nm (ϵ 15.450).

Ejemplo 11

10 17-acetoxi-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona

La 21-acetoxi-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona (1,34 g) fué tratada en T.H.F. con dimetilcuprato lítico (1,95 eq. molares) bajo condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 9, dando un producto crudo (1,33 g) que fué recristalizado sucesivamente con acetona, cloroformo y acetona-cloroformo, dando el compuesto del título (392 mg), p.f. 204-207°C, $[\alpha]_D^{25} +4,4^\circ$ (c 0,94, cloroformo), $\lambda_{\text{máx.}}$ 239 nm (ϵ 15.700):

20 Ejemplo 12

11 β ,21-dihidroxi-16 β -metil-17-valeriloxipregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona

25 Se trató 11 β ,17-dihidroxi-16 β -metil-21-valeriloxipregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona (1,14 g) en tetrahydrofurano con dimetilcuprato lítico (1,95 equiv. mola-

417738



res), bajo condiciones similares a las usadas en el Ejemplo 9, dando el producto crudo (1,18 g), que tras cuatro recristalizaciones con acetona proporcionó el compuesto del título (376 mg), p.f. 214-218°C, $[\alpha]_D^{20}$ 0,9° (c 1,07, cloroformo), $\lambda_{\text{máx.}}$ 240 nm (ϵ 15.600).

Ejemplo 13

17-benzoiloxi-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona

El método fué según se ha descrito en el Ejemplo 9: se añadió 21-benzoiloxi-11 β ,17-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4,8(9)-trien-3,20-diona (500 mg, 1,05 mmoles) en T.H.F. (15 ml) a una solución de dimetilcuprato lítico (1,86 eq. molares) preparada a 0°C a partir de metil litio en éter (2,0 ml de solución 1,95 M, 3,90 mmoles) y yoduro cuproso (500 mg, 2,62 mmoles, 2,5 eq. molares) en T.H.F. (10 ml). El producto crudo (473 mg) fué cromatografiado (CCP cloroformo-acetona (4:1)), dando una espuma amarilla (327 mg) que fué cristalizada y recristalizada con acetona, dando agujas incoloras del compuesto del título, p.f. 213-244°C (descomp.), $[\alpha]_D^{20}$ -60,5° (c 0,88, sulfóxido de dimetilo), $\lambda_{\text{máx.}}$ 233 nm (ϵ 28.800).

Ejemplo 14

17-acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona

417738



Se hizo reaccionar 21-acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metilenpregna-1,4-dien-3,20-diona (432 mg, 1 mM) con dimetilcuprato lítico preparado como en el Ejemplo 4 (2,5 equivalentes), en T.H.F. seco a de -35
5 a -25°C, durante 1 hora. La mezcla fué vertida en ácido sulfúrico 2N (100 ml), fué agitada durante 15 minutos, y luego fué filtrada y sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua, secados, y se eliminó el disolvente. La C.C.P. dió tres
10 fracciones. La fracción principal fué cristalizada con acetona-éter de petróleo, dando el 17-acetato del título (129 mg), α_D^{20} -110° (c 1,27).

Ejemplo 15

9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16-metilen-17-valeriloxipregna-1,4,-dien-3,20-diona

Se hizo reaccionar 9 α -fluoro-11 β ,17-dihidroxi-16-metilen-21-valeriloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona (0,206 g, 0,435 mM) con dimetil cuprato lítico preparado como en el Ejemplo 4 (3 equivalentes), en T.H.F. seco,
20 a de -20 a -30°C, durante 30 minutos. Se añadió tetraclorocuprato-(II) de N,N,N',N'-tetrametiletlen-diamonio (0,8 g) y la mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego fué vertida en cloruro amónico acuoso (100 ml), agitada durante 15 minutos,
25 filtrada y sometida a extracción con acetato de etilo.

4177381



Los extractos fueron lavados con agua, con tiosulfato
sódico acuoso y con agua de nuevo, y luego fueron seca-
dos y se eliminó el disolvente. El residuo fué crista-
lizado con acetona-éter de petróleo, dando el 17-valerato
5 del título (0,162 g), $\alpha_D^{20} -92^\circ$ (c 1,26), $\lambda_{\text{máx.}}$
237 nm (ϵ 15.500).

Ejemplo 16

17-acetoxi-9 α -fluoro-21-hidroxi-16 β -metilpregna-1,4-
dien-3,11,20-triona

10 Se trató 21-acetoxi-9 α -fluoro-17-hidroxi-16 β -me-
tilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona (432 mg, 1 mM) con di-
metilcuprato lítico preparado como en el Ejemplo 4 (2,5
equivalentes), en T.H.F. seco, a aprox. -30°C , durante
2 horas, y luego se elaboró por el método del Ejemplo
15. La espuma resultante (468 mg) fué cristalizada con
15 metanol, dando cristales blancos (345,6 mg, 80%), $\lambda_{\text{máx.}}$
233,5 nm (ϵ 15.000), mostrándose por espectroscopía
de r.m.p. que era una mezcla aproximadamente 3:1 del
17-acetato del título y material de partida.

20 Ejemplo 17

9 α -fluoro-21-hidroxi-16 β -metil-17-valeriloxipregna-1,4-
dien-3,11,20-triona

Se hizo reaccionar 9 α -fluoro-17-hidroxi-16 β -me-
til-21-valeriloxipregna-1,4-dien-3,11,20-triona (474
25 mg, 1 mM) con dimetilcuprato lítico preparado como en

417738



el Ejemplo 4 (2,5 equivalentes), en tetrahidrofurano seco, a -30°C , durante 2 horas, y la mezcla fué elaborada por el método del Ejemplo 15, dando una espuma blanzuca (506 mg) que, por cristalización con acetona-éter de petróleo, dió el 17-valerato del título en forma de agujas blancas (216,6 mg), $\lambda_{\text{máx.}}$ 235 nm (ϵ 15.700).

Ejemplo 18

9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metil-17-valeriloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona

10 A. Usando litio trimetilmanganeso

Se suspendió bromuro manganoso (secado bajo vacío a 100°C , 0,44 g, 2,5 mM) en éter seco (10 ml) bajo nitrógeno, y se enfrió hasta 0°C . Se añadió metil-litio (3 ml de una solución aprox. 2,5 M en éter, aprox. 7,5
15 mM), y la mezcla fué agitada a 0°C durante 10 minutos, y luego fué enfriada hasta -10°C . Se añadió 21-valerato de betametasona (0,476 g, 1 mM) en T.H.F. seco (15 ml), y la mezcla fué agitada a -10°C durante 30 minutos y luego fué vertida en cloruro amónico acuoso y sometida
20 a extracción con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con cloruro sódico acuoso, secados, y se eliminó el disolvente, produciendo una espuma (443 mg). La C.C.P. dió el 17-valerato del título en forma de espuma (105 mg, 22%) que fué cristalizada con acetona-éter de
25 petróleo, dando cristales amarillentos (65 mg), $\lambda_{\text{máx.}}$

417738



236,5 nm (\mathcal{E} 14.650), cuyos espectros infrarrojo y de r.m.p. se parecen a los del material auténtico.

B. Usando litio trimetilcobalto

Se trató yoduro cobaltoso (secado bajo vacío a
5 100°C, 0,782 g, 2,5 mM) con metil-litio (7,5 mM) por el método del experimento anterior, a -10°C. Se añadió a la solución resultante 21-valerato de betametasona (0,476 g, 1 mM) en T.H.F. seco (15 ml), y la mezcla fué
10 agitada a de -10 a -20°C durante 1,75 horas. La elaboración por el método del ejemplo anterior dió una espuma (0,466 g) que por C.C.P. dió una espuma (252 mg, 53%). La cristalización con acetona-éter de petróleo dió cristales blancuzcos (205 mg) del 17-éster del título, $\lambda_{\text{máx.}}$ 237 nm (\mathcal{E} 15.050), cuyos espectros infrarrojo y de r.m.p.
15 se parecían a los del material auténtico.

Ejemplo 19

Reacción de 21-valerato de betametasona con bis(trimetilsilil)amida lítica en dioxano

Se disolvió 21-valerato de betametasona (0,476
20 g, 1mM) en dioxano seco (5 ml, pasado a través de alúmina calidad I), bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Se añadió rápidamente, con agitación, eterato de bis(trimetilsilil)amida lítica (0,723 g, 3 mM, 3 eq.) en dioxano seco (15 ml). Tras 30 minutos se añadió otra tanda
25 de bis(trimetilsilil)amida lítica (241 ml, 1 mM), y se

417738



continuó la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fué vertida en ácido clorhídrico 2N (100 ml), agitada durante 5 minutos y sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos
5 fueron lavados con agua y secados, y se eliminó el disolvente, dando producto crudo (482 mg). La recristalización dió 17-valerato de betametasona en forma de cristales amarillos claros cuyos espectros infrarrojos se parecían a los del material auténtico (173 mg, 36%).

10 Ejemplo 20

Reacción de 21-valerato de betametasona con dimetil cuprato lítico en dimetoxietano

Se hizo reaccionar 21-valerato de betametasona (500 mg) con dimetil cuprato lítico, siguiendo el método general descrito en el Ejemplo 4, salvo en que se
15 usó dimetoxietano seco en vez de T.H.F. seco. La mezcla de reacción fué agitada durante 1-1/2 horas a -30°C , y durante 3-1/4 horas a -20°C , se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 2 horas, y
20 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fué elaborada como se describe en el Ejemplo 4, y el producto fué recristalizado con metanol, dando 17-valerato de betametasona (250 mg), $\lambda_{\text{máx.}}$ 236,5 nm (ϵ 14.800), con espectros i.r. que se parecen a los
25 del material auténtico.

417738



Preparación de 17-benzoatos sustituidos de betametasona

Preparación de los materiales de partida

Método general de reacción

Se trataron a reflujo 21-desoxi-21-yodobetameta-
 5 sona, el ácido benzoico apropiado (2,5 equiv. molares)
 y trietilamina (2 equiv. molares), en acetona (10 ml
 por mmol de esteroide), durante 90 minutos, momento en
 que la c.c.d. mostró que la reacción era completa. La
 mezcla de reacción fué concentrada bajo presión reduci-
 10 da, y luego fué vertida lentamente en agua con buena
 agitación mecánica. El precipitado blanco resultante
 fué sometido a extracción con acetato de etilo, y los
 extractos fueron lavados con solución de bicarbonato
 sódico y con agua, y luego secados ($MgSO_4$); la evapo-
 15 ración a sequedad dió el producto crudo, que fué recris-
 talizado dos veces con cloroformo-metanol, dando pro-
 ductos cristalinos blancos que fueron secados bajo va-
 cío, dando las muestras analíticas de los 21-benzoatos.

21-benzoatos preparados por el método anterior:

20 21-p-clorobenzoato de betametasona (82%), como solvato
 con metanol, p.f. 204-207°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +166^\circ$ (c
 0,89, dioxano) $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 240 nm ($\epsilon = 34.240$).

21-o-nitrobenzoato de betametasona (52%), p.f. 224-234°C
 (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +100^\circ$ (c 0,91, dioxano), $\lambda_{m\acute{a}x.}$ 235 nm
 25 ($\epsilon = 21.110$).

417738



18 OCT 1973

21-o-fluorobenzoato de betametasona (80%), p.f. 207-210°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +146^\circ$ (c 0,985, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 228 nm ($\epsilon = 24.800$).

5 21-p-fluorobenzoato de betametasona (50%), $\lambda_{\text{máx.}}$ 233 nm ($\epsilon = 27.700$).

21-p-metoxibenzoato de betametasona (47%), doble p.f. 140-143°C, 220-223°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} = 177^\circ$ (c 1,06, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ (en etanol) 254 nm ($\epsilon = 30.070$).

10 21-o-acetoxibenzoato de betametasona (71%), p.f. 189-195°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +134^\circ$ (c 1,02, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 233 nm ($\epsilon = 23.620$).

21-o-hidroxibenzoato de betametasona, p.f. 219-228°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +167^\circ$ (c 0,87, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 238,5 nm ($\epsilon = 25.430$), $\lambda_{\text{máx.}}$ 306 nm ($\epsilon = 4.665$).

15 Redistribución de 21-benzoatos sustituidos de betametasona a 17-benzoatos, con litio dimetil cobre

Método general

La reacción se efectuó bajo atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió metil-litio (aprox. 2,5 equiv.) en éter (aprox. 4 ml) a una suspensión de yoduro cuproso (1,0 g) en T.H.F. seco (20 ml) a 0°C, hasta que solo quedó un precipitado muy ligeramente amarillo. Tras agitar a 0°C durante 15 minutos, la solución fué enfriada a -30°C y se añadió una solución del 21-benzoato (sustituido) de betametasona (1 mmol) en T.H.F. seco (10 ml).

25

417738



172 207 1973

Tras agitar durante 30 minutos a de -25 a -30°C se añadió tetraclorocuprato de N,N,N',N'-tetrametiletlen-diamonio (1,60 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadió cloruro amónico
5 acuoso (50 ml), y la mezcla fué agitada durante 15 minutos y sometida luego a extracción con acetato de etilo. El extracto fué filtrado a través de Kieselguhr, fué lavado sucesivamente con tiosulfato sódico y agua y luego secado (MgSO_4). Se eliminó el disolvente y se recristalizó el sólido tres veces con acetona-éter de petróleo, dando la muestra analítica del 17-benzoato (sustituído) de betametasona, en forma de cristales blancos.
10

17-benzoatos sustituidos de betametasona preparados por el método anterior:
15

Ejemplo 21

17-p-clorobenzoato de betametasona (32%), p.f. $191-194^{\circ}\text{C}$ (Kofler), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +60^{\circ}$ (c 0,88, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 240 nm ($\epsilon = 31.640$), $\lambda_{\text{infl.}}$ 281 nm ($\epsilon = 1.275$).

20 Ejemplo 22

17-o-nitrobenzoato de betametasona (15%), p.f. $194-196^{\circ}\text{C}$ (Kofler), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15,8^{\circ}$ (c 1,02 dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 235 nm ($\epsilon = 20.640$).

Ejemplo 23

25 17-o-fluorobenzoato de betametasona, p.f. $209-213^{\circ}\text{C}$ (Ko-

417738

10 OCT. 1973



Kofler), $[\alpha]_D^{25} +62,6^{\circ}$ (c 1,03, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 230 nm ($\epsilon = 27.840$).

Ejemplo 24

5 17-p-fluorobenzoato de betametasona (42%), p.f. 194-196°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +61,6^{\circ}$ (c 0,92, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 234 nm ($\epsilon = 30.570$).

Ejemplo 25

10 17-p-metoxibenzoato de betametasona (48%), p.f. 206-216°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +61,4^{\circ}$ (c 0,96, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 258,5 nm ($\epsilon = 25.640$), $\lambda_{\text{infl.}}$ 270 nm ($\epsilon = 18,010$).

Ejemplo 26

Redistribución de 21-o-acetoxibenzoato de betametasona

15 Cuando se trató 21-o-acetoxibenzoato de betametasona con litio-dimetil-cobre, según se ha descrito antes, se obtuvieron dos productos principales que fueron separados por cromatografía en capa delgada preparativa, revelando tres veces con cloroformo-acetona 8:1. La elución de la fracción que se desplazaba más rápidamente, con acetato de etilo, dió un sólido cristalino
20 incoloro que fué recristalizado dos veces con acetona-éter de petróleo, y fué identificado como 17-o-hidroxibenzoato de betametasona (10%), p.f. 212-217°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +41,3^{\circ}$ (c 0,97, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 240 nm ($\epsilon = 26.790$), $\lambda_{\text{máx.}}$ 310 nm ($\epsilon = 4.973$).

25 La elución del componente que se desplazaba más

417738

18 OCT



lentamente, con acetato de etilo, dió una goma que fué
recristalizada dos veces con acetona-éter de petróleo,
dando 17-o-acetoxibenzoato de betametasona (12%) en
forma de solvato con acetona, p.r. 143-153°C (Kofler),
5 $[\alpha]_D^{25} +40,8^{\circ}$ (c 0,93, dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 233,5 nm ($\epsilon =$
25.670).

Ejemplo 27

Redistribución de 21-o-hidroxibenzoato de betametasona

Se efectuó el método de reacción por el método
10 general antes esquematizado. La reacción fué elaborada
tras 110 minutos. La cromatografía en capa delgada mos-
tró que quedaba gran proporción de material de partida,
y la c.c.d. comparativa mostró que el producto formado
era idéntico a una muestra auténtica de 17-o-hidroxiben-
15 zoato de betametasona.

Ejemplo 28

Redistribución de 21-valerato de betametasona a 17-vale- rato de betametasona usando t-butoxi-metilcuprato lítico

Una solución de t-butanol (0,09 ml, 1 mmol) en
20 tetrahidrofurano seco (5 ml) fué agitada bajo nitróge-
no seco, a 0°C, y tratada con metil-litio 1,8 M en éter
(0,56 ml, 1 mmol). Se continuó la agitación a 0°C du-
rante 5 minutos, y se dejó elevar la temperatura hasta
15°C durante 20 minutos, y luego se añadió cloruro cu-
25 proso seco (99 mg, 1 mmol). Tras 5 minutos la mezcla fué

417738

118



enfriada hasta de -50 a -60°C , y se añadió más metil-
litio 1,8 M en éter (0,56 ml, 1 mmol); la mezcla fué
agitada a esta temperatura durante otros 5 minutos, y
luego fué tratada con una solución de 9α -fluoro- 11β ,17-
5 dihidroxi- 16β -metil-21-valeriloxipregna-1,4-dien-3,20-
diona (238 mg, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco
(5 ml). La mezcla de reacción fué agitada a de -50 a
 -60°C durante 2-1/4 horas, y luego fué vertida en ácido
sulfúrico 2N (50 ml) y agitada durante 10 minutos. La
10 mezcla fué diluída con acetato de etilo y filtrada a
través de Kieselguhr; la fase orgánica fué separada y
la fase acuosa fué sometida dos veces a extracción con
acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos fue-
ron lavados con agua, secados (MgSO_4) y evaporados ba-
15 jo presión reducida hasta una espuma blanca (251 mg),
de la que se mostró por cromatografía en capa delgada
sobre sílice en cloroformo-acetona (4:1) que contenía
aprox. 20% de 21-valerato de partida, además de 17-vale-
rato. Dos recristalizaciones, primero con éter y luego
20 con acetona, dieron cristales incoloros (149 mg, 63%)
de 9α -fluoro- 11β ,21-dihidroxi- 16β -metil-17-valeriloxi-
pregna-1,4-dien-3,20-diona, cuyo espectro de r.m.p. se
parecía al de una muestra auténtica.

Ejemplo 29

25 Redistribución de 21-valerato de betametasona a 17-va-

417738

180



lerato de betametasona usando t-butóxido potásico

Una solución de t-butóxido potásico (113 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) fué agitada a -33°C bajo nitrógeno seco, y fué tratada con una solución de 9 α -fluoro-11 β -17-dihidroxi-16 β -metil-21-valeriloxipregna-1,4-dien-3,20-diona (238,5 mg, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (5 ml), durante 5 minutos. La mezcla fué agitada durante 1 hora a de -35 a -40°C, y luego fué tratada con ácido acético glacial (0,284 ml, 10 mmoles). Tras ser mantenida a aprox. -20°C durante 10 minutos, la solución blanca turbia fué vertida en agua (100 ml); el producto fué sometido a extracción con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados (MgSO₄) y evaporados bajo presión reducida hasta espuma incolora (234 mg). El material fué disuelto en cloroformo y sometido a cromatografía en capa preparativa, sobre sílice, en cloroformo y luego en cloroformo-acetona (20:1); la elución con acetato de etilo proporcionó 9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metil-17-valeriloxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona en forma de espuma incolora (40 mg, 16,8%), $\lambda_{\text{máx.}}$ (etanol) 239 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 307), cuyos espectros infrarrojo y de r.m.p. se parecían a los del material auténtico.

25

4 7738

18 Oct 1973



Ejemplo 30

17-acetoxi-9 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metil-pregna-
1,4-dien-3,20-diona

(a) Se añadió metil-litio (2,5 ml de una solu-
5 ción aprox. 1,7 M en éter) a una suspensión de yoduro
cuproso (0,5 g) en tetrahidrofurano (THF) seco (10 ml),
bajo nitrógeno, a 0°C. La mezcla fué agitada a 0°C du-
rante 15 minutos, dando una solución transparente de
dimetilcuprato de litio, que fué enfriada hasta -30°C.
10 Se añadió 21-acetato de betametasona (434 mg) en THF se-
co (10 ml), y la reacción fué agitada a -30°C durante
45 min, fué vertida luego en ácido sulfúrico N helado,
y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora,
se separó el precipitado por filtración (840 mg), y el
15 filtrado fué sometido a extracción con acetato de eti-
lo (100 mg). El material precipitado y el extracto fue-
ron combinados y tratados a reflujo en acetato de etilo,
se separó por filtración el material insoluble, y el
filtrado fué evaporado a sequedad, dejando un residuo
20 (500 mg), p.f. 231-236°C.

Este fué cristalizado con acetona-éter de petró-
leo (p.eb. 40-60°C) dando el compuesto del título (360
mg), p.f. 242-247°C (descomp.).

(b) Se preparó el reactivo dimetilcuprato lítico
25 como se ha descrito antes en (a), se añadió 21-acetato

417738



de betametasona (434 mg) en THF seco (10 ml), y se agi-
tó la reacción a -30°C durante 45 minutos. Se añadió
ácido acético glacial (0,58 ml) y se retiró el baño de
enfriamiento. Tras 5 minutos la mezcla de reacción fué
5 vertida en agua, y el esteroide (385 mg), p.f. $235\text{-}240^{\circ}\text{C}$,
fué extraído con acetato de etilo. La cristalización
con acetona-éter de petróleo (p.eb. $40\text{-}60^{\circ}\text{C}$) dió el
compuesto del título (330 mg), p.f. $241\text{-}243^{\circ}\text{C}$ (descomp.).

(c) Se preparó el reactivo dimetilcuprato líti-
10 co como en (a), se añadió 21-acetato de betametasona
(434 mg) en THF seco (10 ml), y la reacción fué agitada
a -30°C durante 45 minutos. Se añadió ácido p-toluensul-
fúrico (aprox. 1,7 g) disuelto en THF (10 ml), y el
aislamiento por elaboración según se describe en (b)
15 dió un sólido amarillo (430 mg) que, por cristalización
con acetona-éter de petróleo (p.eb. $40\text{-}60^{\circ}\text{C}$) dió el
compuesto del título (300 mg), p.f. $238\text{-}241^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 31

9 α -fluoro-17-formiloxi-11 β ,21-dihidroxi-16 β -metilpreg-
20 na-1,4-dien-3,20-diona

Se añadió metil litio (2,5 ml de una solución
aprox. 1,7 M en éter) a una suspensión de yoduro cupro-
so (0,5 g) en THF seco (10 ml), bajo nitrógeno, a 0°C .
La mezcla fué agitada a 0°C durante 15 minutos, y lue-
25 go fué enfriada a -30°C y se añadió 21-formiato de beta-

417738



metasona (420 mg) disuelto en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla de reacción fué agitada a -30°C durante 60 minutos, se añadió ácido acético glacial (0,58 mg), se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción fué agitada durante otros 5 minutos. Luego fué vertida en agua, y el esteroide fué extraído con acetato de etilo. La cristalización con acetato de metilo-éter de petróleo (p.eb. $40-60^{\circ}\text{C}$), y luego con acetona-éter de petróleo (p.eb. $40-60^{\circ}\text{C}$), dió el compuesto del título (50 mg), p.f. $198-201^{\circ}\text{C}$, r.m.p. (en DMSO_d_6) J 1,79 (s, 17-OCON).

Ejemplo 32

Reacción de 17-valerato de betametasona con t-butóxido potásico

El 17-valerato (476 mg) fué disuelto en T.H.F. seco (10 ml) bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió t-butóxido potásico (secado, 123 mg) y la mezcla fué agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, y vertida en ácido sulfúrico 2N. La extracción con acetato de etilo y cromatografía en capa preparativa dieron 9α -fluoro- 11β ,20-dihidroxi- 16β -metil-3-oxo-pregna-1,4,17(20)-trien-21-al (isómero B, 144 mg, 38%), que fué cristalizado con metanol, dando material puro idéntico al producto del Ejemplo 3c.

25

417738



21-formiato de betametasona

Una solución de betametasona (18 g) en ácido fórmico (98-100%, 300 ml) fué tratada con ácido p-toluen-sulfónico (1,6 g) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2-5 horas. La mezcla fué vertida en agua y filtrada, dando el compuesto del título (16 g) en forma de agujas finas, p.f. 129°C (descomposición), $\sqrt[3]{D}$ +110° (c 1,1).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 11 de Agosto de 1972, bajo el Nº 37655/72 Provisional, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

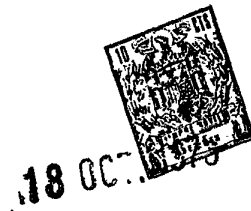
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de 17 α -carboxilato o ésteres neutros de carbona-

mg

6.10.73
H.M.C.

417738



to o fosfato de 17 α ,21-dihidroxi-20-oxo-esteroides, que
comprende hacer reaccionar un éster 21-carboxilato o
fosfato neutro o carbonato de un 17 α ,21-dihidroxi-20-
oxo-esteroide con una base no hidroxílica en un medio
5 aprótico anhidro, para eliminar selectivamente un pro-
tón de la agrupación 17 α -hidroxilo sin eliminación de
la función 17 α -oxígeno, y neutralizar subsiguientemente
y acidificar la mezcla de reacción, con lo que el pro-
ducto intermedio es protonado, produciendo el 17 α -éster
10 deseado.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación
1^a, donde la base es una base carbanionóide.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación
2^a, donde la base es un litio-alcoholo.

15 4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a,
donde la base es un dialcoholo inferior cuprato lítico,
un metal alcalino trialcoholo inferior cobalto, un me-
tal alcalino trialcoholo inferior manganeso, o un alco-
hilo inferior litio.

20 5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a,
donde la base es dimetil-cuprato lítico, litio-trimetil-
cobalto, litio-trimetil-manganeso, metil-litio o n-butil-
litio.

25 6^a.- Un procedimiento según la reivindicación
1^a, donde la base es una base de amida de metal alcali-

me

6.10.73
H.M.C.

417738



no.

5 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª, donde la base es una bis-(trialcoholo inferior-silil)amida de metal alcalino, o una amida de metal alcalino que lleva uno o dos grupos alcoholo o cicloalcoholo como sustituyentes en N.

10 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 7ª, donde la base es bis-(trimetil-silil)-amida lítica o sódica, dietilamida lítica, N-isopropilciclohexilamida lítica, dicitclohexilamida lítica o di-isopropilamida lítica.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, donde la base es una base de alcoholato o fenolato.

15 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª, donde la base es terc-butóxido potásico.

11ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la neutralización o acidificación de la mezcla de reacción se efectúa en un medio anhidro.

20 12ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 8ª, donde la neutralización o acidificación de la mezcla de reacción se efectúa en un medio acuoso.

25 13ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho 17 α ,21-dihidro-

29-11-73

JAR.

ME

417738



droxi-20-oxo-esteroide contiene uno o más de los siguientes sustituyentes: grupos hidroxilo o grupos oxo o grupos hidroxilo u oxo protegidos, en las posiciones 3 y/u 11; grupos alcoholilo y/o átomos de halógeno en las posiciones 2 y/o 6; átomos de halógeno en las posiciones 9 α y/o 11 β , o en las posiciones 9 α , 12 α ; un grupo alcoholilo en la posición 16, el cual grupo alcoholilo puede estar sustituido si se desea; o un grupo alcoholilideno en posición 16, el cual grupo alcoholilideno puede estar sustituido si se desea; grupos alcoholilo en las posiciones 10, 13 y/o 21.

14^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho 17 α , 21-dihidroxi-20-oxo-esteroide es hidrocortisona, cortisona, dexametasona, beclometasona, betametasona, prednisolona, prednisona, 16 β -metil- Δ^8 -prednisolona, 11-deshidrobetametasona, 6 α -bromobetametasona o 9 α -fluoro-16-metilen-prednisolona.

15^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho 21-éster usado como material de partida es un éster carboxilato alifático, cicloalifático, aralifático o aromático.

16^a.- Un procedimiento según la reivindicación 15^a, donde dicho 21-éster es un éster alcanato cuyos grupos alcanato, si se desea, pueden estar sustitui-

CME

417738



1861

dos con uno o más átomos de halógeno o con un grupo morfolino; un éster cicloalcohol-alcanoato o cicloalcanoato; un éster aralcanoato; o un éster carboxilato aromático monocíclico.

5 17^a.- Un procedimiento según la reivindicación 16^a, donde dicho 21-éster es un éster alcanoato C₁₋₆; un éster cicloalcohol-alcanoato o cicloalcanoato C₄₋₁₂; o un éster aralcanoato, conteniendo el grupo 21-éster de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alifático, y un
10 resto aromático monocíclico.

 18^a.- Un procedimiento según la reivindicación 17^a, donde dicho 21-éster es un éster acetato, propionato, iso-butilato, n-butilato, terc-butilacetato, valerato, pivalato, morfolinoacetato, tricloroacetato, ciclohexilcarboxilato, adamantato o benzoato.
15

 19^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2^a y 11^a-18^a, donde la base es un alcohol inferior-alcoxi inferior-cuprato lítico o un alcohol inferior-cianocuprato lítico.

20 20^a.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 11^a y 13^a a 19^a, donde la neutralización o acidificación de la mezcla de reacción se efectúa usando ácido acético anhidro o ácido p-toluen-sulfónico.

25 21^a.- Un procedimiento según cualquiera de las

mE

6.10.73
H.M.C.

- 70 -

417738

31 OCT



reivindicaciones 1ª a 11ª y 13ª a 19ª, donde la mezcla de reacción es tratada con agua tras dicha neutralización o acidificación.

5 22ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17ª, 19ª y 20ª, donde dicho 21-éster es un formiato, p-cloro-benzoato, o-acetoxi-benzoato, o- ó p-fluoro-benzoato, o-nitro-benzoato, o-hidroxi-benzoato ó p-metoxi-benzoato.

10 23ª.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de 17 α -carboxilato o ésteres neutros de carbonato o fosfato de 17 α , 21-dihidroxi-20-oxo-esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de setenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

31 OCT. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder.

MCE