

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ADUCADO
PATENTE DE INTRODUCCION

483701

ES

11

21

22

NUMERO

FECHA DE PRESENTACION

28 agosto 1.979

A3

Concedido el Registro de acuerdo
con el artículo 17.º de la Ley de Patentes
de 1984, en virtud de la memoria presentada.

77 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J 5/00 // A61K 31/57
64 TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE LOS ACETALES Y CETALES DE LOS 16,17 DIHIDROXI ESTEROIDES.	
66 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente USA 3.048.581	
71 SOLICITANTE (ES) COMPANIA ESPAÑOLA DE ESTEROIDES, S.A.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Clara del Rey, 31 - MADRID - 2	
72 INVENTOR (ES)	
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.	

1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial,-
en su artículo 68, señala que puede ser objeto de paten
te de introducción la invención que, habiendo sido di-
vulgada o patentada en el extranjero, no ha sido divul
5 gada, practicada ni puesta en ejecución en España.

El objeto de la presente introducción, está refe
rido a un procedimiento para la obtención de derivados
de acetales y cetales de determinados 16,17 dihidroxi-
esteroides de la serie de los pregnenos, en los que las
10 posiciones 1 y 2, y 6 y 7 están saturadas o tienen un
doble enlace, realizando para ello un proceso de catali
zación con una acetona o un aldehído de por lo menos -
2 átomos de carbono en presencia de un ácido cataliza-
dor, y una posterior esterificación de los 21-hidroxi
13 obtenidos en orden a llegar a los acetales y cetales -
deseados.

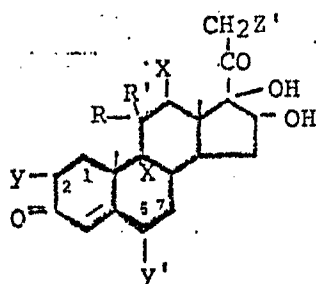
La fuente de esta invención es la patente ameri-
cana número 3.048.581, concedida el 7 de agosto de 1962,
cuyo inventor es Josef Fried, Princeton, N.J. y cuyo -
20 propietario es la firma Olin Mathieson Chemical Corpo-
ration, New York, una corporación de Virginia, lo que
se hace constar expresamente para dar cumplimiento al
artículo 70 del Estatuto.

Finalmente, y como sea que ha transcurrido el pla
25 zo que determina el artículo 4 del Convenio de la Unión
sin que la firma Olin Mathieson Chemical Corporation ha
ya depositado su solicitud de patente en el Registro,
no incurre nuestra solicitud en el caso de nulidad pre-
visto en el artículo 65 del vigente Estatuto de la Pro-
piedad Industrial.
30

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE ACETALES Y
CETALES DE LOS 16,17 DIHIDROXI ESTEROIDES

1. OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la invención que se pretende introducir es un procedimiento mediante el cual, utilizando como materiales de partida los esteroides cuya fórmula general es :



siendo: R = hidrógeno

R' = hidroxilo o alfa-aciloxi

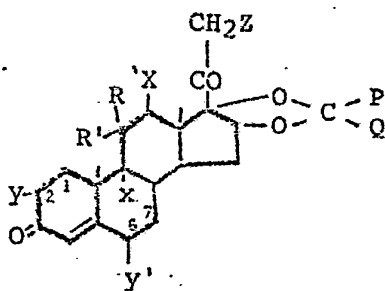
R y R' juntas = grupo ceto

X = hidrógeno o halógeno, principalmente fluor,
o hidroxilo o alcoxi de bajo peso molecular o
alquil de bajo peso molecular, siendo por lo
menos una x hidrógeno

y e y' = hidrógeno o metil

Z' = hidrógeno, halógeno o hidroxilo

y donde las posiciones 1,2 y 6,7 son saturadas o tienen
doble enlace, y siendo dichos esteroides interaccionados
con un aldehído de por lo menos dos átomos de carbono o
una acetona y con un ácido catalizador, principalmente
el ácido perclórico, ácido p-toluen sulfónico o ácido -
clorhídrico, se obtienen los acetales y cetales de los
16,17 dihidroxilo esteroides que responden a la fórmula -
general:



donde las posiciones 1,2 y 6,7 son saturadas o tienen
doble enlace; R,R',X,Y,Y' y Z' se han descrito anterior
mente y:

Z = hidrógeno, halógeno, hidroxí o aciloxi.

P = hidrógeno, alquil de bajo peso molecular, haloalquil
de bajo peso molecular, carboxi alquil de bajo peso
molecular (o sus sales o ésteres), cicloalquil mono
cíclico, aril monocíclico, aril monocíclico alquil
de bajo peso molecular, monocíclico heterocíclico o
alquil monocíclico heterocíclico de bajo peso molecu
lar.

Q = alquil de bajo peso molecular, halo-alquil de bajo
peso molecular, carboxi-alquil de bajo peso molecu
lar (o sus sales o ésteres) cicloalquil monocíclico,
aril monocíclico, alquil aril monocíclico de bajo pe
so molecular, monocíclico heterocíclico o alquil mo
nocíclico heterocíclico de bajo peso molecular o jun
to con el átomo de carbono al cual están unidos P y
Q son cicloalquil o monocíclico heterocíclico.

2. JUSTIFICACION TECNICO-ECONOMICA DE LA INTRODUCCION

Esta invención se refiere y tiene por objeto la
realización de un método para la obtención de esteroi-
des fisiológicamente activos. Se ha descubierto inespe-

radamente que cuando un esteroide de la serie 16α - 17α -
dihidroxi 3,20-diceto- Δ^4 -pregneno, conteniendo un grupo
 β -hidroxi o ceto en la posición 11, es cetalizado o ace-
talizado por reacción con una cetona o un aldehído de -
por lo menos 2 átomos de carbono, formándose así el co-
rrespondiente 16,17-cetal cíclico o acetal derivado, au-
menta la actividad fisiológica del esteroide de partida.
Este descubrimiento es sorprendente, ya que, a priori,
hubiera podido pensarse que tal tratamiento podría o -
bien destruir la actividad o, en el mejor de los casos,
a causa de la hidrólisis en vivo, producir un compuesto
que no fuese más activo que la sustancia esteroideal de
partida.

En sus aspectos más amplios, sin embargo, esta in-
vención se relaciona con el descubrimiento de que la ac-
tividad fisiológica de un esteroide 16α - 17α -dihidroxi-
3,20 diceto de las series del Δ^4 -pregneno (incluyendo
las series del pregnadieno y del pregnatrieno), que ten-
ga un grupo 11 β -hidroxi o un grupo 11-ceto, puede aumen-
tarse formando, a partir de él, un 17,17-acetal cíclico
o cetal derivado con un aldehído de por lo menos dos áto-
mos de carbono o una cetona.

Los compuestos obtenidos según el procedimiento de
esta invención son sustancias fisiológicamente activas
que poseen una actividad glucocorticoide y anti-inflama-
toria y, por consiguiente, pueden ser utilizados en lugar
de los glucocorticoides conocidos, tales como la hidrocor-
tisona y la cortisona, en el tratamiento de artritis reu-
matoide, para cuyo objeto pueden ser administrados en la
misma forma que la hidrocortisona, por ejemplo, ajustando

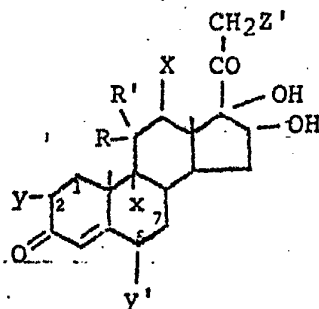
1 las dosis a la potencia relativa de este particular este
roide. Además, todos los compuestos de esta invención -
pueden ser utilizados localmente, en lugar de los gluco-
corticoides conocidos como la hidrocortisona, en el trata-
5 miento de enfermedades de la piel tales como dermatitis,
quemaduras producidas por el sol, neurodermatitis, ecze-
ma y prurito anogenital. Las sales solubles en agua des-
critas en esta invención, contrariamente con lo que ocu-
rre con los esteroides derivados de los 21-hidroxi o sus
10 ésteres monobásicos, son particularmente adecuadas para
su administración local, especialmente para su uso en -
preparaciones otológicas y oftalmológicas.

3. DESCRIPCION DEL PROCESO

15 El proceso al que se refiere esta invención se rea-
liza interaccionando un esteroide $16\alpha,17\alpha$ -dihidroxi-3,20
diceto de las series del Δ^4 pregneno que tenga un grupo
 11β -dihidroxi o un grupo 11-ceto, con un aldehído de por
lo menos dos átomos de carbono o una cetona. La reacción
se efectúa, preferentemente, tratando una suspensión o so-
20 lución del esteroide en el aldehído o la cetona (o un di-
solvente orgánico si el aldehído o la cetona están en es-
tado sólido) con un catalizador ácido, principalmente áci-
do perclórico, ácido p-toluen sulfónico y ácido clorhídri-
co, neutralizando el ácido y recuperando el acetal cícli-
co o el cetal derivado formado.

25 Como materiales de partida esteroidales se utilizan
aquellos compuestos esteroides que, perteneciendo a la se-
rie de los Δ^4 pregnenos, posean en las posiciones 16 y 17,
dos grupos hidroxí que son los que van a intervenir fun-
30 damentalmente en el desarrollo del proceso. Los materia-

les de partida del proceso que describimos son los compuestos de la siguiente fórmula general:



en la cual las posiciones 1,2 y 6,7 son saturadas o tienen doble enlace, y siendo:

R = hidrógeno

R' = hidroxilo o alfa-aciloxi

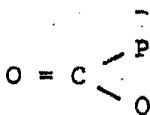
R y R' juntas = grupo ceto

X = hidrógeno o halógeno, principalmente fluor, o hidroxilo o alcoxi de bajo peso molecular o alquil de bajo peso molecular, siendo por lo menos una X hidrógeno.

Y e Y' = hidrógeno o metil

Z' = hidrógeno, halógeno o hidroxilo

Los reactivos carbonilos que se prefieren especialmente son los de la fórmula general:



siendo: P = hidrógeno, alquil de bajo peso molecular, haloalquil de bajo peso molecular, carboxialquil de bajo peso molecular (o sus sales o ésteres), cicloalquil monocíclico, aril monocíclico, aril monocíclico alquil de bajo peso molecular, monocíclico heterocíclico

co o alquil monocíclico heterocíclico de bajo peso molecular.

Q = alquil de bajo peso molecular, halo-alquil de bajo peso molecular, carboxi-alquil de bajo peso molecular (o sus sales o ésteres), cicloalquil monocíclico, aril monocíclico, alquil aril monocíclico de bajo peso molecular, monocíclico heterocíclico o alquil monocíclico heterocíclico de bajo peso molecular o junto con el átomo de carbono al cual están unidos P y Q son cicloalquil o monocíclico heterocíclico.

Si un cetoácido se emplea como agente acetilante o catalizante, aunque el ácido libre puede ser utilizado como tal, produciendo así el derivado del ácido libre, - un método que se prefiere para producir estos derivados es mediante una reacción inicial con un éster del deseado cetoácido y la subsecuente hidrólisis del derivado del éster, tratandolo con un ácido mineral diluido para obtener el derivado del ácido libre. El ácido libre puede entonces, si se desea, ser neutralizado con cualquier base (preferiblemente hidróxido de amonio o un hidróxido de un metal alcalino, como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio), para producir las sales derivadas, o esterificado por reacción con el alcohol que se desee (con preferencia un alcohol de bajo peso molecular, tal como el metanol), en la forma acostumbrada, para producir un éster derivado, que difiere del éster reactivo inicial.

En una etapa posterior del proceso, el intermedio acetónico obtenido anteriormente, puede ser transformado

1 en orden a obtener el acetonido deseado, como se descri-
be a continuación. Si el producto deseado es un 21-éster
derivado, el esteroide 21-hidroxi correspondiente puede
5 ser acilado en la forma usual. Así, para preparar los de-
rivados del 21-aciloxi, donde el radical acil correspon-
de al radical acil de un ácido monocarboxílico hidrocar-
bonado de menos de diez átomos de carbón, se emplea como
reactivo el acil-haluro o el ácido anhídrido de un ácido
10 alcanoico de bajo peso molecular (por ejemplo ácido acé-
tico, ácido propiónico y ácido tert-pentanoico), un aril
monocíclico carboxílico (por ejemplo ácido benzoico y to-
luénico), un ácido alcanoico aril monocíclico de bajo pe-
so molecular, un ácido carboxílico cicloalcano o un áci-
do carboxílico cicloalqueno.

15 Para preparar 21-aciloxi derivado, donde el radi-
cal acil corresponde al radical acil de un ácido dicarbo-
xílico de hidrocarbano de menos de doce átomos de carbo-
no, se utiliza o el ácido anhídrido o un acil-haluro --
(preferiblemente el acil-cloruro) de un ácido dicarboxí-
20 lico de hidrocarbano de menos de doce átomos de carbono.
Los ácidos dicarboxílicos de hidrocarbano aconsejables -
incluyen los ácidos alcanedioicos de bajo peso molecular
(por ejemplo ácidos oxálico, malónico, succínico glutári-
co, adípico, pimélico, subérico, azelaico y sebácico), -
25 ácidos alquenedioicos de bajo peso molecular (por ejemplo
ácidos maleico, fumárico y citracónico), ácidos cicloalca-
nedioicos, ácidos cicloalquenedioicos y ácidos dicarboxí-
licos aromáticos monocíclicos (por ejemplo ácido ftálico).
Los reactivos que se prefieren son los anhídridos de los
30 ácidos alcanedioicos que tengan de cuatro a cinco átomos

1 de carbono (por ejemplo el anhídrido succínico y el an-
hídrido glutárico) y los anhídridos de los ácidos ftáli-
cos, y la reacción de esterificación se realiza preferi-
blemente en la presencia de una base orgánica (por ejem-
5 plo piridina) a una temperatura elevada. Para preparar
las sales solubles en agua, el 21-éster así formado (que
contiene un grupo carboxi libre) reacciona simultáneamen-
te o en una etapa separada con una base. Las bases acon-
sejables son: las bases inorgánicas, tales como hidróxi-
do amónico, los hidróxidos de metales alcalinos (por ejem-
10 plo el hidróxido de potasio y el hidróxido de sodio) y -
los hidróxidos de metales alcalinoterreos; y las bases -
orgánicas tales como las di (alquil de bajo peso molecu-
lar) aminas y las aminas heterocíclicas (por ejemplo la
piridina). Son preferibles los hidróxidos de metales al-
15 calinos.

Para preparar los 21-fosfato derivados, el esteroi-
de 21-hidroxi reacciona con un exceso de oxiclорuro de -
fosfato y el di-cloruro resultante hidrolizado mediante
tratamiento con agua en la presencia de una base orgánica,
20 tal como la piridina.

Los 21-halógeno derivados, pueden ser preparados di-
rectamente empleando como esteroide de partida un compues-
to que contenga el grupo halógeno deseado en la posición
21. Sin embargo, los productos finales 21-halógeno se pre-
25 paran, con preferencia, a partir del derivado esteroide
21-hidroxi correspondiente, reaccionando este último con
un alcano o un aril sulfonil haluro (son preferibles los
sulfonil cloruros, aunque otros haluros como los bromuros
30 y los yoduros pueden ser utilizados).

EJEMPLO 1

16 α ,17 α -isopropilideno triamcinolona (16 α ,17 α -isopropi-
lideno-9 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-
3,20 diona)

5 A una suspensión de 500 mg. de triamcinolona en
75 ml. de acetona, se le añaden 0,05 ml. de ácido per-
clórico del 72% y la mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante tres horas. Durante este periodo de -
tiempo, los cristales se disuelven gradualmente y la
10 solución clara se neutraliza con bicarbonato diluido y
la acetona retirada en vacío. La suspensión cristalina
resultante se filtra y los cristales se lavan con agua.
El material desecado (unos 523 mg), funde a unos 275-
278°. La recristalización en alcohol del 95% da un ace-
15 tonido puro con las siguientes propiedades:

Punto de ebullición entre 288-290°; $[\alpha]_D^{23} +109^\circ$ (c. 0.75
en CHCl₃);

$\lambda_{\text{alc. max.}}^{237.5}$ ($\epsilon = 16,100$)

$\lambda_{\text{parafina líquida max.}}^{2.94, 5.83, 5.99, 6.17, 6,21\mu}$

20 Análisis.- Calculado a partir del peso molecular

C₂₄H₃₁O₆F (434.49): C, 66.34; H, 7.19

Método de Fusión: C, 65.95; H, 7,43

Este compuesto posee como 20 veces la actividad
de la cortisona acetato en el ensayo de glucógeno en
25 el hígado de rata y unas 30 veces la actividad del cor-
tisol en el ensayo antiinflamatorio de la bola de algo-
dón.

EJEMPLO 2

30 A una suspensión de 500 mg. de triamcinolona
en 75 ml. de acetona se le añaden 0,05 ml. de ácido

1 hidroclorhídrico concentrado y la mezcla se agita a una
temperatura ambiente durante seis horas. Se le trata en
tonces como se describe en el Ejemplo 1, y se obtiene -
una mezcla pura de triamcinolona acetónico de punto de
5 fusión 281-285°C.

EJEMPLO 3

Una suspensión que contiene 100 mg. de triamcino-
lona y 50 mg. de ácido p-toluen sulfónico en 15 ml. de
acetona se agita durante 21 horas a la temperatura ambien-
10 te. La solución clara se trabaja como se detalla en el
Ejemplo 1, obteniéndose el acetónico puro que tiene las
mismas propiedades que en el ejemplo anterior.

EJEMPLO 4

16 α ,17 α -(2'-butilideno) triamcinolona

15 A una suspensión de 100 mg. de triamcinolona en
15 ml. de metiletilcetona se le añaden 0,05 ml. de áci-
do perclórico al 72% y la mezcla se agita durante dos
horas a la temperatura ambiente. La solución resultante
se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio
20 y después de añadirle agua, la metiletilcetona restante
se evapora a vacío. Los cristales obtenidos se filtran,
se lavan con agua y se secan al vacío. La recristaliza-
ción por medio de acetona-hexano produce un derivado pu-
ro de isobutilideno con las siguientes propiedades:

25 Punto de ebullición entre 255-260°; $[\alpha]_D^{23} +92^\circ$ (c., 0.39
en CHCl₃);

λ parafina líquida 2.96, 5.85, 6.04, 6.20 μ
max.

30 Análisis.- Calculado a partir del peso molecular

C₂₅H₃₃O₆F (448.52); C, 66.94; H, 7.42

Método de fusión: C, 67.01; H, 7.41

EJEMPLO 5

16 α ,17 α -(4'-metil-2'-pentilideno) triamcinolona

5 A una suspensión de 100 mg. de triamcinolona en 15 ml. de metilisobutilcetona se le añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72%. La mezcla se agita durante seis horas a la temperatura ambiente y la solución resultante se extrae con una solución de bicarbonato de sodio diluido, se lava con agua, la fase orgánica se deseca con sulfato de sodio y el disolvente se evapora a vacío. La recristalización de los cristales obtenidos mediante acetona-hexano produce un derivado puro de iso hexilideno con las siguientes propiedades:

Punto de ebullición entre 246-250°; $[\alpha]_D^{23} +81.5^\circ$

(c., 0,40 en cloroformo)

15 λ_{max} parafina líquida 2.90, 5.83, 6.02, 6.20 μ

Análisis.- Calculado a partir del peso molecular

$C_{27}H_{37}O_6F$ (476.56); C, 68.04; H, 7.83

Método de fusión: C, 68.52; H, 7.93

EJEMPLO 6

20 16 α ,17 α -ciclohexilideno triamcinolona

Una suspensión de 200 mg. de triamcinolona en 15 ml. de ciclohexanona redestilado se trata durante dos horas como se describe en el Ejemplo 5. El derivado del ciclohexilideno obtenido tiene las siguientes propiedades, después de su recristalización mediante acetona-hexano:

Punto de ebullición (después de secado a 110° al vacío) entre 278-281°; $[\alpha]_D^{23} +90^\circ$ (c., 1.01 en cloroformo)

25 λ_{max} parafina líquida 2.87, 3.01, 5.85, 6.02, 6.19, 6.24,

30 11.24, 11.20 μ

EJEMPLO 7

16 α -17 α -(3'-pentilideno) triamcinolona

Una suspensión de 200 mg. de triamcinolona en 30 ml. de dietilcetona se trata durante dos horas como se describe en el Ejemplo 5. El isopentilideno derivado obtenido tiene las siguientes propiedades:
Punto de ebullición entre 265-286°; $[\alpha]_D^{23} +91^\circ$ (c, 0.69 en cloroformo) $\lambda_{P.liq.}^{max.}$ 3.02, 5.84, 6.01, 6.18, 6.24, 11.18 μ

EJEMPLO 8

16 α ,17 α -etilideno triamcinolona

A una suspensión de 200 mg. de triamcinolona en 15 ml. de paraldehído recientemente destilado, se le añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita durante 3,5 horas a la temperatura ambiente. La solución obtenida se extrae con bicarbonato diluido en agua, se deseca, y el exceso de paraldehído se extrae a vacío. El material residual representa 16 α ,17 α -etilideno triamcinolona.

La sustitución de 9 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-16 α , 17 α -21-triol-3,11,20-triona por triamcinolona en el procedimiento de los Ejemplos 1 al 8, produce los correspondientes 11-ceto derivados.

EJEMPLO 9

16 α ,17 α -isopropilideno 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α , 17 α ,21-tetrol-3,20 diona

Una suspensión de 200 mg. de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β -16 α ,17 α ,21-tetrol,3,20 diona en 30 ml. de acetona, se agita a la temperatura ambiente con 100 mg. de ácido paratoluensulfónico monohidrato durante 18 horas. La solución clara se neutraliza con una solución de bicarbo-

nato de sodio y el exceso de acetona se evapora a vacío. Los cristales obtenidos se filtran y se secan al vacío. La recristalización mediante acetona-hexano rinde isopropilideno derivado puro de las siguientes propiedades:

Punto de ebullición entre 270-273°; $[\alpha]_D^{23} +137^\circ$
(c., 0.45 en cloroformo)

λ_{max} parafina líquida 2.90, 5.78, 5.82, 6.01, 6.15 μ

Análisis.- Calculado a partir del peso molecular

$C_{24}H_{33}O_6F$ (436.50): C, 65.03; H, 7.62

Método de fusión: C, 66.03; H, 7.92

La reacción de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona con acetona produce el derivado correspondiente 11-ceto.

EJEMPLO 10

16 α ,17 α -ciclohexilideno 16 α -hidroxihidrocortisona

A una suspensión de 100 mg. de 16- α -hidroxihidrocortisona en 15 ml. de ciclohexanona se le añaden 0,05 ml. de ácido perclorhídrico al 72%. La mezcla se trata como se ha descrito en el Ejemplo 5 y da como resultado la formación del ciclohexilideno derivado de 16 α -hidroxihidrocortisona.

Si la 16 α -hidroxihidrocortisona se sustituye por 16 α -hidroxihidrocortisona con el procedimiento del Ejemplo 10, se obtiene 16 α -17 α -ciclohexilideno 16 α -hidroxihidrocortisona.

EJEMPLO 11

16 α -17 α -isopropilideno 16 α -hidroxiprednisolona

El tratamiento de 16 α -hidroxiprednisolona con acetona en presencia de ácido perclórico, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, da como resultado la for

1 mación de 16 α -17 α -isopropilideno 16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 12

16 α ,17 α (3'-pentilideno) 12 α -cloro-16 α -hidroxicortisona

5 El tratamiento de 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona con dietilcetona como se describe en el Ejemplo 7, produce el 3'-pentilideno derivado de 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona.

EJEMPLO 13

10 16 α ,17 α -isopropilideno 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona.

El tratamiento de 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona con acetona en la presencia de ácido perclórico como se describe en el Ejemplo 1, produce el 16 α ,17 α -isopropilideno derivado.

EJEMPLO 14

15 16 α ,17 α -isopropilideno 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

El tratamiento de 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con acetona en la presencia de ácido perclórico como se describe en el Ejemplo 1 produce el 16 α ,17 α -isopropilideno derivado.

EJEMPLO 15

16 α ,17 α -isopropilideno 12 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona

25 Una solución de 30 mg. de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β -16 α ,17 α -triol-3,20 diona y 0,05 ml. de ácido hidroclicórico concentrado en 10 ml. de acetona se deja, a la temperatura ambiente, durante 18 horas. La mezcla resultante, después de procesada como se ha descrito en el -

30

1 Ejemplo.1 proporciona el acetonido derivado que, después de su recristalización mediante alcohol al 95%, tiene - las siguientes propiedades:

Punto de ebullición entre 228-230°, $[\alpha]_D^{23} +138^\circ$

5 (c., 0.40 en CHCl_3)

λ_{max} parafina líquida 3.01, 5.83, 6.02, 6.17 μ

Aplicando la misma secuencia de reacciones a la 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona, puede ser preparado el 16 α ,17 α -isopropilideno derivado de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona.

EJEMPLO 16

16 α ,17 α -isopropilideno 6 α -metil-16 α -hidroxi-prednisolona

La reacción de 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona con acetona como se describe en el Ejemplo 1, produce el isopropilideno derivado de 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 17

16 α ,17 α -isopropilideno 6 α -metil-9 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona.

20 El tratamiento de 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona con acetona y ácido perclórico como se describe en el Ejemplo 1 produce el isopropilideno derivado de la primera. Del mismo modo puede prepararse el isopropilideno derivado de 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona.

EJEMPLO 18

Acetofenona derivado de la Triamcinolona

30 A una suspensión de 4 g. de triamcinolona en 100 ml. de acetofenona redestilada recientemente, se le añaden 1,0 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se -

agita durante dos horas a la temperatura ambiente, disolviéndose la triamcinolona durante este periodo de tiempo. La solución se neutraliza añadiéndole 8 ml. de 1.1 N NaOH y la cantidad suficiente de bicarbonato acuoso para convertirla en neutra. Se añade entonces agua y cloroformo y la capa de cloroformo-acetofenona se concentra a alto vacío. El residuo se recristaliza mediante acetona-hexano y los cristales se lavan bien con hexano para eliminar la acetofenona adherida. Una muestra analizada tiene las siguientes propiedades:

Punto de ebullición entre 281-283° (dec.); $[\alpha]_D^{23} +23^\circ$
(c., 0.98 en CHCl_3)
 λ_{max} parafina líquida 2.91, 5.80, 6.02, 6.16, 6.23, 13.06,
14.29 μ

Análisis.- Calculado a partir del peso molecular $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{F}$ (498.57); C, 69.93; H, 7.07
Método de fusión: C, 69.91; H, 7.04

EJEMPLO 19

p-Nitroacetofenona derivado de la triamcinolona

A una suspensión de 200 mg. de triamcinolona en una mezcla de 7 ml. de dioxano y 4 gr. de p-nitroacetofenona se le añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita durante tres horas y media a la temperatura ambiente. La mezcla se neutraliza entonces con una solución de bicarbonato de sodio diluido, eliminándose por destilación al vapor en vacío el exceso de dioxano y de p-nitroacetofenona. La suspensión acuosa residual se extrae con cloroformo; la capa de cloroformo se lava con agua, se seca en sulfato de sodio y el disolvente se elimina al vacío. El derivado que permanece se puri-

1 fica por recristalización mediante acetona-hexano.

EJEMPLO 20

Acetofenona derivado de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrol-3,20 diona

5 Una suspensión de 200 mg. de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregne
no-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20 diona en 30 ml. de aceto
fenona se agita, a la temperatura ambiente, con 100 mg.
de ácido p-toluensulfónico monohidrato durante 18 horas.
La solución clara se neutraliza con una solución de bi-
10 carbonato de sodio y el exceso de acetona se evapora a
vacío. Los cristales obtenidos se filtran y se secan al
vacío. La recristalización mediante acetona-hexano pro-
duce el derivado puro de acetofenona.

15 La reacción de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-16 α ,17 α ,21-
triol-3,11,20-triona con acetofenona produce el deriva
do correspondiente 11-ceto.

EJEMPLO 21

Benzaldehído derivado de 16 α -hidroxihidrocortisona

20 A una suspensión de 100 mg. de 16 α -hidroxihidro-
cortisona en 15 ml. de benzaldehído se le añaden 0,05
ml. de ácido perclórico al 72%. La mezcla se trata co-
mo se ha descrito en el Ejemplo 18 y da como resultado
la formación del benzaldehído de la 16 α -hidroxihidrocortisona.

25 Si la 16 α -hidroxihidrocortisona se sustituye por la
16 α -hidroxihidrocortisona por el procedimiento descrito
en el Ejemplo 21, se obtiene el 16 α -hidroxihidrocortisona -
benzaldehído.

EJEMPLO 22

30 Furfural derivado de la 16 α -hidroxiprednisolona

1 El tratamiento de 16 α -hidroxiprednisolona con furfural en la presencia de ácido perclórico, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18, da como resultado la formación del furfural derivado de la 16 α -hidroxiprednisolona.

5 EJEMPLO 23

Benzofenona derivado de la 12 α -cloro-16 α -hidroxicortisona.

10 El tratamiento de 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona con benzofenona, como se describe en el Ejemplo 18, produce el benzofenona derivado de la 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona.

15 EJEMPLO 24

Acetofenona derivado de la 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona.

El tratamiento de 16 α -hidroxi-12 α -fluoro-hidrocortisona con acetofenona en la presencia de ácido perclórico como se ha descrito en el Ejemplo 18 produce el derivado acetofenona.

20 EJEMPLO 25

2-Acetilfuran derivado de 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona

25 El tratamiento de 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con 2-acetilfurán en presencia de ácido perclórico, según se describe en el Ejemplo 18, produce el 2-acetilfuran derivado.

30 EJEMPLO 26

p-Nitroacetofenona derivado de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β ,16 α ,17 α ,triol-3,20 diona.

Una solución de 30 mg. de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-

11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona y 0,05 ml. de ácido hidroc
clórico concentrado en 5 ml. de dioxano y 100 mg. de
p-nitroacetofenona se deja, durante 18 horas, a la tem
peratura ambiente. La mezcla resultante, procesándola -
5 como se describe en el Ejemplo 19, produce el p-nitroace
tofenona derivado. Aplicando la misma secuencia de reac
ciones a 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnano-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20
diona, se prepara el derivado p-nitroacetofenona de 9 α -
fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona.

10 EJEMPLO 27

Acetofenona derivado de 16 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona

La reacción de 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona -
con acetofenona, como se describe en el Ejemplo 18, pro
duce el acetofenona derivado de 6 α -metil-16 α -hidroxi
prednisolona.

15 EJEMPLO 28

Acetofenona derivado de 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxi
prednisolona.

El tratamiento de 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxi
prednisolona con acetofenona y ácido perclórico, como se
20 describe en el Ejemplo 18, produce el acetofenona deriva
do del primero. De la misma forma puede ser preparado el
acetofenona derivado de 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxihi
drocortisona.

25 EJEMPLO 29

16 α -17 α -isopropilideno 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidrox
i-progesterona.

A una suspensión de 272 mg. de 9 α -fluoro- Δ^4 -preg
20 neno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona en 38 ml. de acetona
se le añaden 0,025 ml. de ácido perclórico acuoso al 70%

y la mezcla se agita durante 90 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio diluido, el exceso de acetona se evapora a vacío y la suspensión obtenida se filtra. El precipitado seco se cristaliza mediante acetona-hexano y se obtiene el acetonido puro de las siguientes propiedades:

Punto de ebullición entre 253-255°; $[\alpha]_D^{23} +150^\circ$

(c., 0.35 en CHCl_3)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$ 238 m μ ($\epsilon=17,400$)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{parafina líquida}}$ 3.01, 5.86, 6.05 μ

Análisis.- Calculado a partir del peso molecular

$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{F}$: (420.50); C, 68.54; H, 7.91

Método de fusión : C, 68.72; H, 7.97

Esta sustancia posee tres veces la actividad del acetato de cortisona en el ensayo de glucógeno en hígado de rata.

EJEMPLO 30

16 α ,17 α -isopropilideno 9 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 pero sustituyendo una cantidad equivalente de 9 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona por el compuesto 9 α -fluoro, se obtiene 16 α ,17 α -isopropilideno 9 α -cloro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona.

EJEMPLO 31

16 α -17 α -isopropilideno 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-16 α ,17 α -diol-3,11,20 triona.

A una solución agitada de 50 mg. de 16 α ,17 α -isopropilideno-9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 digona en 5 ml. de acetona pura, se le añade poco a poco 1,2

1 ml. de una solución de 200 mg. de ácido crómico, 320 mg. de ácido sulfúrico y 1 ml. de agua en 9 ml. de acetona. Después de 30 minutos se le añade alcohol, la mezcla se diluye en agua y la acetona se extrae en vacío. La extracción de la suspensión con cloroformo y el lavado del extracto de cloroformo con agua seguido de bicarbonato de sodio y el secado en sulfato de sodio produce, después de la evaporación del disolvente, la triona, que es recristalizada mediante acetona-hexano.

10 EJEMPLO 32

16 α ,17 α -isopropilideno 9 α -cloro- Δ^4 -pregneno-16 α ,17 α -diol-3,11,20 triona.

13 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 pero sustituyendo una cantidad equivalente de 16 α ,17 α -isopropilideno-9 α -cloro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20-diona por el compuesto 9 α -fluoro, se obtiene 16 α ,17 α -isopropilideno 9 α -cloro- Δ^4 -pregneno-16 α ,17 α -diol-3,11,20-triona.

20 Además, sustituyendo 9 α -fluoro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20-diona y 9 α -cloro- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona por los materiales de partida de los Ejemplos 29 al 32, se obtienen los correspondientes derivados 1-dehidro.

25 Por otra parte, si otras cetonas y aldehídos se sustituyen por la acetona, según el procedimiento de los Ejemplos 29 y 30, se obtienen los correspondientes derivados acetal y cetal. De esta manera, la metiletilcetona produce los correspondientes derivados 16 α ,17 α -(2'-butilideno); la metilisobutilcetona produce los derivados 16 α ,17 α -(4'-metil-2'pentilideno); la ciclohexanona produce 16 α ,17 α -ciclohexilidenos; la dietilcetona produce 16 α ,17 α -

30

1 -(3'-pentilídenos); y el paraldehído produce 16 α ,17 α -eti-
lidenos.

EJEMPLO 33

16 α -17 α -cloral derivado de la triamcinolona

5 A una suspensión de 500 mg. de triamcinolona y 4 gr.
de cloral hidratado en 20 ml. de dioxano se le añaden 0,1
ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita duran
te 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se fil-
tra para eliminar la triamcinolona que no ha reaccionado,
10 se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio y
se extrae con cloroformo. El extracto dioxano de clorofo
rmo se lava con agua, se seca en sulfato de sodio y los di
solventes se eliminan al vacío. El residuo representa el
derivado cloral de la triamcinolona.

15 EJEMPLO 34

Trifluoroacetónido de Triamcinolona

 A una suspensión de 300 mg. de triamcinolona en 3
ml. de dioxano y 3 ml. de 1,1,1-trifluoroacetona redess-
tilada, se le añaden, a 10°, 0,03 ml. de ácido perclóri
20 co al 72%. El recipiente de la reacción se cierra y la
mezcla se agita durante dos horas y media a la tempera-
tura ambiente. Al final de este periodo de tiempo, la
mezcla se neutraliza con una solución de bicarbonato de
sodio diluído y se extrae con cloroformo. El extracto -
25 cloroformo-dioxano se lava con agua, se seca en sulfato
de sodio y los disolventes se eliminan al vacío. El mate
rial residual cristalino se recristaliza mediante aceto-
na-hexano.

EJEMPLO 35

30 16 α ,17 α -cloral derivado de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,

17 α ,21-tetrol-3,20-diona.

Una suspensión de 200 mg. de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregnen-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20 diona y 1,5 gr. de cloral hidrato en 8 ml. de acetona se agita, a la temperatura ambiente, con 0,04 ml. de ácido perclórico al 72% durante 18 horas. La solución clara se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio y el derivado cloral se aisla como se describe en el Ejemplo 33.

La reacción de 9 α -fluoro- δ^4 -pregnen-16 α ,17 α ,21-triol-3,11,20-triona con cloral hidrato produce el derivado correspondiente 11-ceto.

EJEMPLO 36

1,1,1-trifluoroacetono de 16 α -hidroxihidrocortisona

A una suspensión de 200 mg. de 16-hidroxihidrocortisona en 1 ml. de dioxano y 1 ml. de trifluoroacetona, se le añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72%. La mezcla se trata del mismo modo que en el Ejemplo 34 y da como resultado la formación de trifluoroacetono de 16-hidroxihidrocortisona.

Si la 16 α -hidroxihidrocortisona se sustituye por la 16 α -hidroxihidrocortisona por el procedimiento del Ejemplo 36, se obtiene 16 α -hidroxihidrocortisona trifluoroacetono.

EJEMPLO 37

Heptafluorobutanal derivado de la triamcinolona

A una suspensión de 100 mg. de triamcinolona en 5 ml. de heptafluorobutanal etil hemiacetal, se le añaden 0,05 ml. de ácido perclórico al 72%, y la mezcla se agita durante dos horas a la temperatura ambiente. La solución resultante se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio y, después de añadirle agua, el reac

tivo sobrante se evapora al vacío.

EJEMPLO 38

16 α -hidroxiprednisolona 1,1,1-trifluoroacetónico

El tratamiento de 16 α -hidroxiprednisolona con 1,1,1-trifluoroacetona en presencia de ácido perclórico, de acuerdo con el procedimiento seguido en el Ejemplo 33, da como resultado la formación de 16 α -hidroxiprednisolona 1,1,1-trifluoroacetónico.

EJEMPLO 39

16 α -17 α -cloral derivado de 12 α -cloro-16 α -hidroxicortisona

El tratamiento de 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona con cloral hidrato según se describe en el Ejemplo 33, produce el derivado cloral de 16 α -hidroxi-12 α -clorocortisona.

EJEMPLO 40

16 α ,17 α -cloral derivado de 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona.

El tratamiento de 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidrocortisona con cloral hidrato en presencia de ácido perclórico, según se describe en el Ejemplo 33, produce el derivado 16 α ,17 α -cloral.

EJEMPLO 41

16 α ,17 α -cloral derivado de 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona

El tratamiento de 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona con cloral hidrato en presencia de ácido perclórico, según se describe en el Ejemplo 33, produce el derivado 16 α ,17 α -cloral.

EJEMPLO 42

16 α ,17 α -cloral derivado de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β , 16 α ,17 α -triol-3,20 diona..

Una solución de 30 mg. de 12 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona, 200 mg. de cloral hidrato y 0,05 ml. de ácido perclórico al 72% en 4 ml. de dioxano se deja, durante 24 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, procesada como se describe en el Ejemplo 33, produce el derivado cloral.

Aplicando la misma reacción a 9 α -fluoro-11 β ,16 α ,17 α -trihidroxiprogesterona, puede ser preparado el derivado 16 α ,17 α -cloral de 9 α -fluoro- Δ^4 -pregneno-11 β ,16 α ,17 α -triol-3,20 diona.

EJEMPLO 43

6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona 1,1,1-trifluoroacetónido

La reacción de 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona con 1,1,1-trifluoroacetona como se describe en el Ejemplo 33, produce el derivado trifluoroacetona de 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona.

EJEMPLO 44

9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona 1,1,1-trifluoroacetónido.

El tratamiento de 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona con 1,1,1-trifluoroacetona y ácido perclórico, como se describe en el Ejemplo 33, produce el derivado trifluoroacetona del primero.

De la misma forma puede ser preparado el derivado trifluoroacetona de 9 α -fluoro-6 α -metilhidrocortisona.

EJEMPLO 45

16 α ,17 α -isopropilideno 9 α -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrol-3,20 diona.

A una suspensión de 500 mg. de 16 α -hidroxi-9 α -metil-prednisolona en 75 ml. de acetona se le añaden 0,05

1 ml. de ácido perclórico al 72% y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante tres horas. Los cristales, durante este periodo de tiempo, se disuelven gradualmente, la solución clara se neutraliza con bicarbonato diluido y el exceso de acetona se extrae al vacío. La suspensión cristalina resultante se filtra y los cristales se lavan con agua.

EJEMPLO 46

10 16 α ,17 α -isopropilideno 12 α -metil- Δ^4 pregneno-11 β ,16 α ,
17 α ,21-tetrol-3,20-diona

A una suspensión de 500 mg. de 12 α -metil-16 α -hidroxi-hidrocortisona en 75 ml. de acetona, se añade 0,05 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación se trata como se describió en el Ejemplo 45 para dar el producto puro.

EJEMPLO 47

15 16 α -17 α -isopropilideno 12 α -metil- $\Delta^{1,4}$ -pregnadieno-11 β ,
16 α ,17 α -21-tetrol-3,20-diona

Una suspensión de 100 mg. de 12 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona y 50 mg. de ácido p-toluensulfónico en 15 ml. de acetona, se agita durante 21 horas a temperatura ambiente. La solución clara se trabaja como en el Ejemplo 45 para dar el producto puro.

EJEMPLO 48

20 16 α -17 α -isopropilideno triamcinolona 21 acetato

Una solución de 50 mg. de triamcinolona acetato en 1 ml. de piridina y 1 ml. de anhídrido acético se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. El exceso de reactivos se evapora a vacío, obteniéndose un

25
30

residuo cristalino que después de la cristalización de acetona-hexano, da un acetato puro de las siguientes propiedades:

Punto de ebullición: aproximadamente 266° ; $[\alpha]_D^{23} +92^{\circ}$

(c., 0.59 en CHCl_3);

$\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ 238 μ ($\epsilon=16,100$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{parafina líquida}}$ 3.01, 5.71, 6.01-6.04, 6.21-6,24 μ

Análisis.- Calculado a partir del peso molecular

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{F}$ (476.52); C, 65.52; H, 6.98

Método de fusión: C, 65.49; H, 6.81

EJEMPLO 49

Acetofenona derivada de triamcinolona 21-acetato

Una solución de 50 mg. de la acetofenona derivada de la triamcinolona en 1 ml. de piridina y 1 ml. de anhídrido acético se mantiene a la temperatura ambiente durante 18 horas. El exceso de reactivos se evapora a vacío obteniéndose un residuo cristalino que después de la cristalización en acetona-hexano da el acetato puro.

EJEMPLO 50

16 α ,17 α cloral derivado de triamcinolona 21 monoacetato.

Una solución de 570 mg. de 16 α ,17 α -cloral derivado de la triamcinolona en 10 ml. de piridina anhídrida y 20 ml. de anhídrido acético se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el exceso de reactivos y el residuo seco es disuelto en 40 ml. de benceno y cromatografiado en 12 gramos de alúmina lavada con ácido. La elución con 1 l. de una solución formada por benceno, 5% de cloroformo en benceno y 10% de cloroformo en benceno, produce el cloral derivado de triamcinolona 21-monoacetato puro de las siguientes propiedades:

1 Punto de ebullición entre 281-284° (dec); $[\alpha]_D^{23} +36^\circ$ (c, 1.0
en CHCl_3); $\lambda_{\text{max}}^{\text{alx}}$ 237m μ ($\epsilon=19,800$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{parafina líquida}}$ 2.85,
3.00, 5.69, 5.78, 6.02, 6.18, 6.22 μ

EJEMPLO 51

5 16 α ,17 α cloral derivado de triamcinolona 21 hemisuccinato.

Una solución de 500 mg. de 16 α ,17 α cloral derivado
de triamcinolona y 1 gramo de anhídrido succínico en 5
ml. de piridina anhidra, se calienta a 60-70° durante dos
horas. Después de enfriarlo a 15°, se añaden 2 gramos de
10 hielo y se vierte en 20 ml. de hielo triturado que contenga
2 ml. de ácido sulfúrico concentrado. El 16,17 cloral
derivado de triamcinolona 21 hemisuccinato resultante, se
filtra y se lava bien con agua hasta que no quede ácido
sulfúrico. El material seco se cristaliza con 25% de al-
15 cohol.

EJEMPLO 52

Triamcinolona acetónico 21-hemisuccinato sódico.

a) Preparación de la triamcinolona acetónico 21-hemisuccinico: Una solución de 4 gr. de triamcinolona 16 α -17 α acetónico y 8 gr. de anhídrido succínico en 40 ml. de piridina anhidra, se calienta a 60-70° durante dos horas. Después de enfriarlo a 15° se añaden 20 gr. de hielo y la mezcla se vierte despacio mezclándola con 150 ml. de hielo triturado, que contenga 16 ml. de ácido sulfúrico concentrado. El precipitado resultante de triamcinolona acetónico 21 succínico se filtra y se lava bien con agua hasta eliminar el exceso de ácido sulfúrico. El material seco (aproximadamente 4.5 gr.) se cristaliza con 95% de alcohol con ayuda de carbón, obteniéndose el ácido puro
25 con las siguientes propiedades:
30

Punto de ebullición entre 231-233°; $[\alpha]_D^{23} +93^\circ$

(c., 0.39 en CHCl_3);

$\lambda_{\text{parafina líquida}}$ 2.94, 5.71, 5.79, 6.02, 6.17, 6.26 μ
 $\lambda_{\text{max.}}$

b) Preparación de triamcinilona acetónico 21 hemisuccinato sódico: 500 mg. de triamcinolona acetónico 21-hemisuccínico se disuelve en un mínimo de 95% de alcohol y la solución resultante se neutraliza con una solución de hidróxido de sodio. De la solución neutralizada se extrae el exceso de alcohol a vacío, se extrae con cloroformo para quitar el residuo de ácido no neutralizado y la solución acuosa se liofiliza a alto vacío. El residuo de polvo blanco es la sal pura de sodio.

EJEMPLO 53

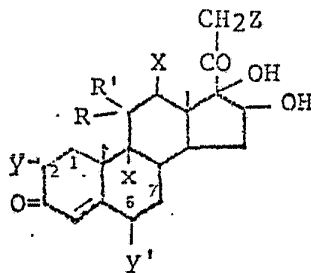
Sal potásica de la triamcinolona 16 α ,17 α acetónico 21 fosfato.

A una mezcla de 3 ml. de piridina anhidra y 0.15 ml. de oxícloruro fosforoso mantenida a -15° se añade poco a poco durante 10 minutos una solución de 200 mg. de triamcinolona 16 α ,17 α acetónico en 3 ml. de piridina. La solución resultante puede estar a -15° otros 20 minutos más, durante este tiempo se añade 0.2 ml. de agua y la mezcla puede calentarse a temperatura ambiente. Una hora después de añadir el agua, la solución se concentra a vacío a aproximadamente 2 ml., diluyéndola con 10 ml. de agua, se extrae con cloroformo y se ajusta a un pH de 6.8 con una solución de carbonato potásico.

La solución neutralizada es liofilizada, triturada con alcohol y la solución alcohólica se concentra hasta un volumen pequeño. La sal de potasio de triamcinolona acetónico 21-fosfato cristaliza bajo estas condiciones.

4. REIVINDICACIONES

1.- "Procedimiento de obtención de derivados de los acetales y cetales de los 16,17 dihidroxi esteroides", que responden a la fórmula general:



siendo: R = hidrógeno

R' = hidroxilo o alfa-aciloxi

R y R' juntas = grupo ceto

X = hidrógeno o halógeno, principalmente

fluor, o hidroxilo o alcoxi de bajo peso molecular o alquil de bajo peso molecular, siendo por lo menos una x hidrógeno.

Y e Y' = hidrógeno o metil

Z = hidrógeno, halógeno o hidroxilo

que se caracteriza porque el proceso de cetalización se realiza a partir de una solución o suspensión del esteroide en un aldehído de por lo menos dos carbonos o en una cetona, haciéndola reaccionar en presencia de un catalizador ácido como el ácido perclórico, ácido p-toluen sulfónico y ácido clorhídrico, neutralizándose la solución resultante con una base, principalmente hidróxido de sodio, hidróxido de amonio o hidróxido potásico, o con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y porque una vez realizada

la operación de extracción del cetal o acetal correspondiente en el caso de tratarse de un 21-hidroxi, éste puede ser esterificado en orden a obtener los acetonidos 21-aciloxi y 21 fosfatos deseados.

2.- "Procedimiento de obtención de derivados de los acetales y cetales de los 16,17 dihidroxi esteroides", según la reivindicación 1, que se caracteriza porque la reacción de cetalización se realiza a la temperatura ambiente y con agitación durante un periodo de tiempo que oscila entre $1 \frac{1}{2}$ - 24 horas y finalizada ésta se extrae el exceso de aldehído o cetona a vacío, siendo los cristales o el extracto de los cetales y acetales, así obtenidos, filtrados o extraídos con cloroformo y posteriormente lavados con agua y secados a vacío o con sulfato de sodio y porque la recristalización se realiza con un alcohol, principalmente metanol o con una mezcla de acetona-hexano.

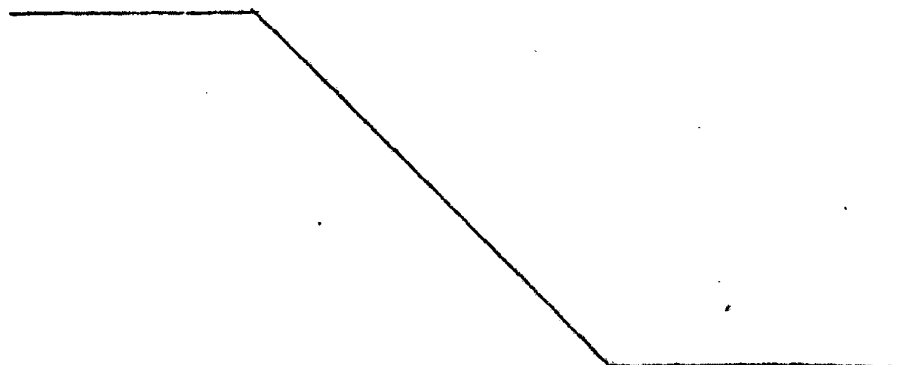
3.- "Procedimiento de obtención de derivados de los acetales y cetales de los 16,17 dihidroxi esteroides", según las reivindicaciones anteriores, que se caracteriza porque los acetales y cetales 21-hidroxi obtenidos se esterifican en presencia de una base orgánica, principalmente piridina o piridina anhidra, a una temperatura de -15° hasta 70°C , empleándose como reactivos el acil haluro o el ácido anhídrido de un ácido alcanoico de bajo peso molecular (principalmente ácido acético, ácido propiónico y ácido tert-pentanoico), un ácido aril monocíclico carboxílico (principalmente ácido benzoico y toluénico), un ácido alcanoico aril monocíclico de bajo peso mo

1 lecular, un ácido alquenoico de bajo peso molecular,
un ácido carboxílico cicloalcano o un ácido carboxí-
lito cicloalqueno para obtener los derivados 21-ací-
loxi, donde el radical acil corresponde a un ácido
5 monocarboxílico hidrocarburado de menos de 10 áto-
mos de carbono; y ácidos alcanedioicos de bajo peso
molecular (principalmente ácido oxálico, malónico,
succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico,
azelaico y sebácico), ácidos alquenedioicos de bajo
10 peso molecular, ácidos cicloalcanedioicos, ácidos -
cicloalquenedioicos y ácidos dicarboxílicos aromáti-
cos monocíclicos (principalmente ácido ftálico) y -
mejor los anhídridos de los ácidos alcanedioicos que
tengan de 4 a 5 átomos de carbono para obtener deri-
15 vados 21-aciloxi en los que el radical acil corres-
ponde a un ácido dicarboxílico de hidrocarbano de me-
nos de 12 átomos de carbono; y oxiclورو de fosfato
y dicloruro de fosfato con tratamiento de agua para
obtener los 21-fosfatos derivados.

20 4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer la Patente de Introducción que se solicita:
PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DE LOS ACETA-
LES Y CETALES DE LOS 16,17 DIHIDROXI ESTEROIDES.

25

30

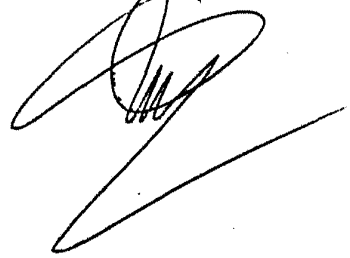


1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de reinta y cinco
páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 28 agosto 1.979

BERNARDO UNGRIA

D.P.



10

15

20

25

30

**POOR
QUALITY**