

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial

Concedido el Registro de acuerdo
 con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(11) NUMERO	(10) A1
(21) 2 2 1 2 0	
(22) FECHA DE PRESENTACION	



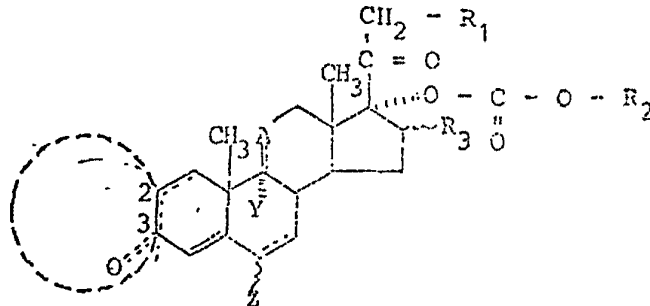
ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 28 17 988.6	25-4-78	Rep. Fed. Alemana
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J 71/00 // A61K 31/58	No 479.709
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CORTICOIDE-17-ALCOHIL-CARBONATOS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		(HOE 78/F 082 Div.)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, Rep. Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Ulrich Stache, Dr. Werner Fritsch, Dr. Hans Georg Alpermann y Dr. Jürgen Kurt Sandow		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 74.051)

Objeto de la invención es un procedimiento para preparar nuevos esteroide-21-halógeno-17-alcohol-carbonatos de la fórmula general

5



10

donde A significa las agrupaciones



15

Y significa hidrógeno, flúor o cloro,

Z significa hidrógeno, cloro, flúor o un grupo metilo,

R₁ significa flúor, cloro, bromo o yodo,


R₂ significa un radical alcoholo ramificado o no ramificado con 1 hasta 10 átomos de carbono,

20

R₃ significa hidrógeno, metilo en posición α ó β , flúor o un grupo metileno eventualmente sustituido con uno ó

dos átomos de flúor, pudiendo estar presentes en posición

1,2 y/ó 2,3 y/ó 6,7 y/ó 9,11 adicionalmente dobles enlaces

y  significa un anillo pirazol condensado en las posiciones 2 y 3 de la estructura de 3-desoxo-esteroide, que

25

280180

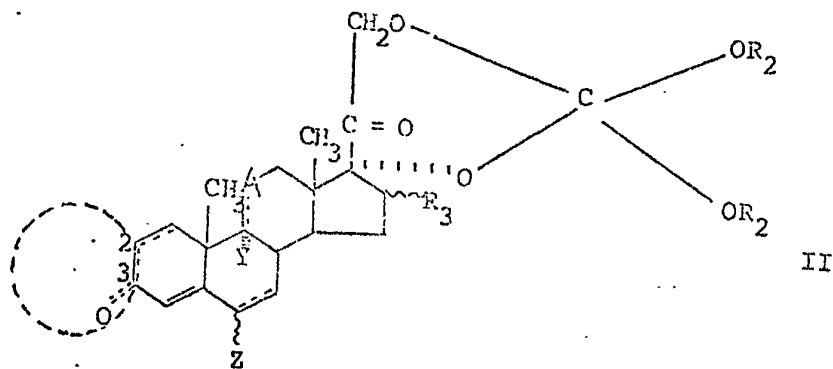
eventualmente puede llevar en uno de los dos átomos de N un grupo alcohilo C_1-C_4 o un grupo fenilo eventualmente sustituido con halógeno.

El procedimiento objeto de la invención puede llevarse a la práctica haciendo reaccionar un esteroide-21-alcohol- o aril-sulfonato-17-alcoholcarbonato de la fórmula general I, en donde R_2 , R_3 , A, Y, Z y $\begin{matrix} 2 \\ \circlearrowleft \\ 3 \end{matrix}$ tienen los significados mencionados en la reivindicación 1^a, R_1 representa no obstante un radical de la fórmula $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{O}{\parallel}}{S}}-R^4$, donde

R^4 significa alcohilo C_1-C_4 , fenilo, metilfenilo, etilfenilo, fluorofenilo, bromofenilo, clorofenilo, o nitrofenilo, pudiendo estar presentes en la indicada fórmula I, en posición 1,2 y/ó 2,3 y/ó 6,7 y/ó 9,11, dobles enlaces adicionales, con un compuesto que proporciona aniones de halógeno en presencia de disolventes orgánicos inertes, pudiendo utilizarse eventualmente también medios acuosos según el procedimiento de transferencia de fases.

Como alternativa, es posible también ejecutar el procedimiento de la invención haciendo reaccionar un corticoesteroide-17,21-dialcoholortocarbonato de la fórmula general

5



10

donde A, Y, Z, $\begin{pmatrix} 2 \\ 3 \end{pmatrix}$, R_2 y R_3 tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª, pudiendo estar presentes en posición 1,2- y/o 2,3 y/o 6,7 y/o 9,11 adicionalmente dobles enlaces, con compuestos de halogenuros de ácidos, inorgánicos u orgánicos, que desprenden halógeno, o con cloruro de trifenilmetilo en disolventes orgánicos inertes.

15

20

Los esteroide-21-alcohol- ó aril-sulfonato-17-alcoholcarbonatos, necesitados como sustancias de partida, de la fórmula general I, donde R_1 significa un radical éster de ácido alcohol-sulfónico, alcohol-sulfónico, o aril-sulfónico eventualmente sustituido, pueden prepararse conforme a la memoria de publicación alemana (DE-OS) 2 735 110. Los esteroide-17 α , 21-dialcoholortocarbonatos de la fórmula general II, necesitados como sustancias de partida para el procedimiento, son conocidos por lo general y pueden prepararse según la memoria de patente alemana 16 68 079.

25

280180

1 Entran en consideración los esteroide-21-alcohol-
ó aril-sulfonato-17-alcoholcarbonatos o los esteroide-17 α ,
21-dialcoholortocarbonatos de los siguientes 17,21-dihid-
droxi-esteroides o 17,21-dihidroxi-corticoides: cortisona,
5 hidrocortisona, sustancia S de Reichstein, prednisona,
prednisolona, 6 α -metilprednisolona, 16 α - ó 16 β -metil-
prednisolona, 9 α -fluor- ó 9 α -cloro-prednisolona, 16-me-
tilenprednisolona, 6 α , 9 α -difluoroprednisolona, 6 α -me-
til-9 α -fluor-prednisolona, 6 α -fluor-prednisolona,
10 9 α -fluor-16 α -metil-prednisolona, 9 α -fluor-prednisolona,
6 α -fluor-16 α -metil-prednisolona, 6 α -fluor-16 β -metil-
-prednisolona, 6 α -fluor-16-metilen-prednisolona, 6 α , 9 α -
-difluor-16 α -metil-prednisolona, 6 α , 9 α -difluor-16 β -me-
til-prednisolona, 6 α , 9 α -difluor-16-metilen-prednisolona,
15 9 α -fluor-6 α , 16 α -dimetilprednisolona, 9 α -16 α -difluor-
-prednisolona, 6 α , 9 α -trifluor-prednisolona, 17 α , 21-dihid-
droxi- $\Delta^{4(5),9(11)}$ -pregnadien-diona-(3,20), 17 α , 21-dihid-
droxi-9 β -11 β -oxido- Δ^4 -pregnen-diona-(3,20), 17 α , 21-di-
hidroxi-9 α , 11 β -dicloro- $\Delta^{1,4}$ pregnadien-diona-(3,20),
17 α , 21-dihidroxi- $\Delta^{4(5),6(7)}$ -pregnadien-diona-(3,20), de-
20 soxicorticosterona, corticosterona, 16 α -metil-corticostero-
na, 9 α -fluor-16 α -metil-corticosterona, 6 α , 9 α -difluor-
16 α -metil-corticosterona, 6 α -fluor-16 α -metil-corticoste-
rona, 6, 16 α -2-dimetil-4,6-pregnadien-11 β , 17 α , 21-trion-
- $\left[3,2-c\right]$ -2'-fenilpirazol ó 2'-para-fluorofenilpirazol o
25 sus grupos colgantes sustituidos en posición 9 α con flúor.

1 - Además entran en consideración los cortocoides con las designaciones citadas anteriormente, que en lugar de un grupo 6α -flúor y/ó 9α -flúor y/ó 11β -hidróxi tienen un grupo cloro orientado en una correspondiente configuración.

5 Preferentemente, de los mencionados esteroide-21-alcohol- o -aril-sulfonato-17-alcoholcarbonatos pasan a utilizarse los 17-metil-, 17-etil-, 17-n-propil-, 17-n-butil-, y 17-n-pentilcarbonatos así como los ésteres de ácido 21-metan-, 21-benceno-, 21-tolueno-, 21-para-clorobenceno-, 21-para-

10 -nitrobenceno-sulfónico. De los mencionados esteroide-17,21-dialcoholortocarbonatos son preferidos los 17,21-dimetil-, 17,21-dietil-, 17,21-di-n-propil-, 17,21-n-butil-, 17,21-n-pentilortocarbonatos.

El intercambio nucleófilo del grupo éster de ácido 21-alcohol- ó 21-aril-sulfónico, que ha de efectuarse

15 en la primera variante del procedimiento, por un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, se realiza según métodos conocidos en sí. Para ello se hacen reaccionar los esteroide-21-ácido sulfónico-17-alcoholcarbonatos

20 con un fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o de trialcoholamonio, entrando en consideración como metal alcalino preferentemente litio, sodio o potasio, como metal alcalinotérreo magnesio o calcio y como trialcoholamonio trimetilamonio, trietilamonio,

25 tripropilamonio, tributilamonio, en un disolvente inerte

1 -te, preferentemente aprótico y polar, tal como por ejemplo
acetona, etilmetilcetona, dimetilformamida, N,N-dimetilace-
tamida, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, hexametiltriami-
5 da de ácido fosfórico, dimetilsulfóxido o eventualmente en
mezclas de estos disolventes en condiciones de reacción
lo más anhidro posibles a temperaturas de 0° hasta los
puntos de ebullición de los disolventes (o mezclas de di-
solventes) empleados, preferentemente a temperaturas de
70-120°C, durante 1 minuto hasta 7 días, preferentemente
10 durante 0,5 hasta 16 horas, y son aislados o purificados
de manera usual mediante vertido en agua que contiene even-
tualmente sal común, separación por filtración del preci-
pitado sólido u oleoso o extracción con un disolvente orgá-
nico adecuado, lavado con agua, eventualmente separación
15 mediante destilación de los disolventes y eventualmente re-
cristalización en disolventes (o mezclas de disolventes)
adecuados.

Una forma de realización especialmente favorable
y cuidadosa de esta etapa de procedimiento, del procedimien-
20 to conforme a la invención, consiste en que se transforman
en complejos los cationes de los halogenuros metálicos men-
cionados anteriormente con compuestos adecuados para la
formación de complejos, preferentemente con "éteres corona"
(formación de criptatos), con lo cual, debido al aumento
25 del grado de nucleofilia de los correspondientes iones de

1 halogenuros, producido con ello, se efectúa un correspon-
diente intercambio de radical sulfonato por halógeno ya a
una temperatura de 0° hasta 30°C de manera practicable y
suficiente. Para ello se disuelven, en una forma de reali-
5 zación ilustrativa, en cada caso los esteroide-17-alcohol-
carbonato-21-ésteres de ácido sulfónico en uno de los di-
solventes o mezclas de disolventes indicados anteriormente,
pudiendo pasar a utilizarse adicionalmente hidrocarburos
clorados tales como por ejemplo cloroformo, cloruro de me-
10 tileno así como hidrocarburos no clorados, tales como por
ejemplo benceno, tolueno, o ciclohexano, y se mezclan estas
soluciones con 1 hasta 3 equivalentes molares de una solu-
ción de criptato previamente preparada, que se prepara de
manera conocida a partir de uno de los halogenuros metáli-
15 cos citados anteriormente mediante reacción con un éter
corona (por ejemplo 18-corona-6) o con un polioxadiazama-
crobiciclo (por ejemplo Kryptofix^(R) 211 ó 221 ó 222) en
presencia de uno de los disolventes acabados de mencionar
eventualmente con adición de cantidades catalíticas de un
20 alcohol de bajo peso molecular, preferentemente metanol o
etanol, o se hace reaccionar con 1 hasta 5 equivalentes
molares de uno de los halogenuros metálicos indicados, con
adición de cantidades catalíticas de éteres corona o de
polioxadiazamacrobiciclos del tipo citado anteriormente
25 (0,001 hasta 0,01 equivalentes molares durante 24 horas

1 hasta 14 días, preferentemente durante 7 días, a temperatura de 0° hasta 60°C, preferentemente a temperatura ambiente, y se trata tal como usualmente.

5 Asimismo se consigue una intensa aceleración del intercambio nucleófilo del grupo esteroide-21-éster de ácido sulfónico por uno de los iones de halogenuro citados anteriormente por medio de la llamada "catálisis por transferencia de fase", en la que las reacciones por intercambio nucleófilo se desarrollan en la superficie límite entre un
10 disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos y una fase acuosa en presencia de cantidades catalíticas de una sal de amonio cuaternario o de fosfonio cuaternario o también de un éter corona con adición de los iones de halogenuro, a intercambiar, en forma de sales.

15 Para ello se disuelve por ejemplo el esteroide-21-sulfonato en uno de los disolventes citados anteriormente, preferentemente acrilonitrilo o dimetilsulfóxido, se añade una solución de uno de los halogenuros de metales alcalinos o alcalinotérreos citados anteriormente, tal como
20 fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro de potasio en agua así como 0,01 hasta 1 equivalentes molares de un halogenuro de amonio cuaternario o de un sulfonato de amonio cuaternario como catalizador, por ejemplo cloruro de tricaprilmtilo, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, yoduro o bromuro de tri
25 butilhexadecilfosfonio, o en lugar de esto, como cataliza-

1 -dor, un éter corona, por ejemplo "[18]corona-6", y se
trata la mezcla de reacción durante 10 minutos hasta 100
horas, preferentemente durante 30 minutos hasta 48 horas,
a temperaturas de 0°C hasta el punto de ebullición de las
5 mezclas de reacción, preferentemente a temperaturas de 60°
hasta 110°C.

A continuación se extrae una o varias veces de
manera usual, por ejemplo mediante extracción con un disol-
vente orgánico preferentemente clorado, por ejemplo cloru-
10 ro de metileno o cloroformo, se lava con agua, y el disol-
vente se separa por destilación. El residuo es transformado
tal como usualmente en la sustancia pura.

En una segunda variante del procedimiento pueden
obtenerse los esteroide-17-alcoholcarbonato-21-halogenuros
15 conformes a la invención asimismo a partir de los esteroide-
-17,21-dialcoholortocarbonatos en que se basan, haciendo
reaccionar estos últimos con compuestos de halogenuros de
ácidos, inorgánicos u orgánicos, que desprenden halógeno,
por ejemplo con un halogenuro de sililo, preferentemente
20 cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro de trietilsililo o de
trimetilsililo o con un halogenuro de ácido fosforoso o
fosfórico, preferentemente oxiclорuro de fósforo, tricloro-
ruro y penta-cloruro o -bromuro de fósforo, o con un clo-
ruro de acilo, preferentemente cloruro de acetilo y de oxa-
25 lilo, o con un halogenuro de sulfonilo, preferentemente

1 -cloruro de ácido para-toluenosulfónico y cloruro de ácido
metanosulfónico, o con una N-halógeno-amida o -imida, pre-
ferentemente N-clorosuccinimida, N,N-dibromobencenosulfona-
5 mida, o con un halogenuro de trifenilalcohilo, preferente-
mente cloruro de trifenilmetilo, en uno de los disolventes
orgánicos indicados anteriormente, o en una mezcla de di-
solventes durante 1 minuto hasta 60 horas, preferentemente
durante 5 minutos hasta 24 horas, a temperaturas de 0°C
hasta los puntos de ebullición de los disolventes indicados,
10 preferentemente desde la temperatura ambiente hasta 120°C.
En tal caso la apertura de anillo del 17,21-dialcoholorto-
carbonato se efectúa haciendo que el halógeno ocupe la po-
sición 21 y abriendo el ortocarbonato cíclico para formar
el 17-alcoholcarbonato lineal.

15 Los esteroide-17-alcoholcarbonato-21-ésteres de
ácido sulfónico o los esteroide-17-alcoholcarbonato-21-oles
necesarios según el invento se obtienen conforme a la soli-
citud de patente española nº 472.147, mientras que los es-
teroides-17,21-dialcoholortocarbonatos en que se basan son
20 obtenibles según la memoria de patente alemana 16 68 079.

Los productos del procedimiento poseen valiosas
propiedades farmacológicas. Son activos como antiinflama-
torios de manera muy intensa especialmente por vía local
y tópica y manifiestan de manera ventajosa una proporción
25 favorable de efecto antiinflamatorio local a efecto antiin-

1 - inflamatorio sistémico, tal como puede deducirse de ensayos normalizados farmacológicos.

Debido a su muy intenso efecto antiflogístico local y tópico, los productos del procedimiento pueden hallar
5 utilización ventajosamente en la terapia veterinaria y humana para el tratamiento de dermatosis inflamatorias de la más diversa génesis en forma de suspensiones, ungüentos, cremas, soluciones, aerosoles etc. Como dosificación entran
en consideración en el tratamiento de hombres y animales
10 preparados con un margen de concentraciones de 0,025 - 1%. En tal caso hay que resaltar como especialmente ventajoso para la forma de terapia local y tópica, que los productos del procedimiento, debido a su favorable proporción de efecto antiflogístico local a efecto antiflogístico sistémico,
15 incluso en el caso de terapia altamente dosificada y de duración larga, prácticamente sólo pueden provocar pequeños efectos secundarios sistémicos. Además de ello los productos del procedimiento utilizados tienen una estabilidad frente a ácidos significativamente mejor que los
20 corticoide-17,21-ortocarbonatos cíclicos en que éstos se basan. Este estado de cosas tiene una importancia decisiva para una utilización, segura y adecuada a la terapia, de los productos.

Ejemplos

25

Los puntos de fusión fueron determinados en el

12029

1 - aparato según Tottoli (firma Büchi) y no están corregidos.

Los espectros IR (en KBr) fueron registrados con el espectro-fotómetro de rejilla Perkin-Elmer 521. En cada caso sólo se citan las bandas características. El registro de los espectros UV (en metanol) se efectuó con el fotómetro espectral de Beckman DK 1 A. Las investigaciones espectroscópicas de masas (EM) fueron realizadas con el aparato MS 9 (firma AEI).

10 Para la cromatografía en capa delgada (CCD) sirvieron placas preparadas de gel de sílice F₂₅₄ (firma Merck).

Si no se indica lo contrario, se utilizó como agente eluyente cloruro de metileno : metanol = 19 : 1. En cada caso se reveló una sola vez. Las manchas fueron hechas visibles mediante rociado con ácido sulfúrico metanólico al 10% así como mediante calentamiento a 100°C. Los valores R_f han de entenderse siempre sólo como relativos.

Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice 60, tamaño de granos 0,063 - 0,2 mm (firma Merck).

20

Ejemplo 1

a) Una solución de 1 g de prednisolon-17-ctilcarbonato-21-metansulfonato en 20 ml de dimetilformamida absoluta es mezclada con 2,2 g de cloruro de litio seco, y es agitada durante 2 horas a 100°C en atmósfera de nitrógeno.

25

12029

1 -Después de verter la solución de reacción en aproximadamen
te 150 ml de agua que contiene sal común se extrae con clo
ruro de metileno hasta agotamiento. La fase orgánica es la
vada con agua, secada y a continuación liberada del disol
5 vente mediante destilación en vacío. Se obtienen 1,2 g de
una espuma, que es cromatografiada sobre 30 g de gel de sí
lice (dimensiones de columna 2,5 x 10 cm) con cloruro de
metileno. Los eluatos, que tienen en el cromatograma de ca
pa delgada un valor R_f ampliamente uniforme de $R_f \approx 0,60$,
10 son reunidos y liberados de disolvente mediante destilación.
El residuo es recristalizado en metanol/diisopropiléter y
proporciona 690 mg de 21-desoxi-prednisclon-17-etilcarbona
to-21-cloruro de punto de fusión 167-169°C.

Bandas IR características: 3520, 3430, 1740, 1725,
15 1650, 1270 cm^{-1}

Espectro de masas: $M^{\circ} = 450$

(CCD): $R_f = 0,60$

UV: $\lambda_{\text{max.}} = 238 \text{ nm}$;

$\epsilon = 15100$

Prueba de Beilstein: positiva

20 b) Se llega al mismo producto del procedimiento
con los mismos datos, como están indicados en el ejemplo
1. a), si, en lugar del prednisolon-17-etilcarbonato-21-me
tansulfonato, se emplea en la reacción una cantidad equimo
25 lecular de prednisolon-17-etilcarbonato-21-toluenosulfonato

1 -cetona absoluta es mezclada con 460 mg de yoduro de sodio.
 Después de llevar a ebullición a reflujo durante 2 horas
 (después de aproximadamente 30 minutos se observa aquí una
 precipitación) se incorpora agitando en 450 ml de agua que
 5 contiene sal común y se extrae con cloruro de metileno has-
 ta agotamiento. Después de lavar con agua los extractos
 reunidos, secar y separar el disolvente por destilación,
 se obtiene un residuo espumoso, que se lleva a "cristali-
 zación" con dietiléter. Se obtienen 2,1 g de 21-desoxi-pred-
 10 nisolon-17-etilcarbonato-21-yoduro amorfo.

Bandas IR características: 3400, 1730, 1650, 1610,
 1270 cm^{-1}

UV: λ max. = 238 nm;
 ϵ = 15150

15 CCD: R_F = 0,50 (agente
 eluyente = tolueno :
 metanol : acetona = 80 :
 : 20 : 5)

Análisis: yodo: Calculado: 23,4%
 20 Hallado: 21,6%

Ejemplo 4

21-desoxi-21-fluor-prednisolon-17-etilcarbonato.

1 g de prednisolon-17-etilcarbonato-21-metanosul-
 25 fonato se añade a una suspensión de 145 mg de 18-corona-6

1 y 190 mg de fluoruro de potasio en 8 ml de acetonitrilo ya
agitada anteriormente durante 35 minutos a temperatura
ambiente. Después se agita durante 8 horas a 80°C en una
atmósfera de N₂. Después de enfriar, la mezcla de reacción
5 es incorporada agitando en 50 ml de agua y tratada tal como
usualmente (extracción con cloruro de metileno, lavado va-
rias veces con agua, separación de los disolventes median-
te destilación en vacío, purificación cromatográfica tal
como está descrita en el ejemplo 1, recristalización del
10 residuo de eluato uniforme según CCD en metanol/diisopropil-
éter). Se obtienen 310 mg de 21-desoxi-21-flúor-predniso-
lon-17-etilcarbonato.

Punto de fusión 170°C.

IR: 3520, 1735, 1720, 1650, 1270 cm⁻¹

15 UV: λ max. = 238 nm, ε = 1480

Preparación de prednisolon-17-etilcarbonato-21-
-para-clorobencenosulfonato

20 A una solución de 3 g de prednisolon-17-etilcar-
bonato en 35 ml de acetona absoluta y 12 ml de piridina ab-
soluta se añaden a 0°C 1,8 g de cloruro de ácido para-clo-
robencenosulfónico. Después de 20 horas de agitación a 0°C
hasta 22°C (aumentar paulatinamente la temperatura) se
vierte en agua (el aceite precipitado es separado por fil-
25 tración, y éste es recogido con cloruro de metileno, después

1 es lavado y el disolvente concentrado en vacío). El residuo
es cromatografiado sobre gel de sílice (columna de 4 x 14
cm) con cloruro de metileno como agente eluyente. Las frac-
ciones puras según CCD con $R_f = 0,60$ son reunidas y crista-
5 lizadas en etanol/éter. Se obtienen 2,6 g de prednisolon-
-17-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato de punto
de fusión 188°C.

Espectro de masas: $M^+ = 605$

IR: 3430, 3320, 1740, 1655, 1620,
10 1600, 1510, 1370, 1280, 1190,
1030 cm^{-1}

Ejemplo 5

a) Una solución de 1 g de prednisolon-17-n-propil-
15 carbonato-21-metanosulfonato en 20 ml de dimetilformamida
absoluta es mezclada con 2,2 g de cloruro de litio seco y
agitada en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a 100°C.
Después de verter la solución de reacción en aproximadamen-
te 150 ml de agua que contiene sal común se extrae con clo-
20 ruro de metileno hasta agotamiento. La fase orgánica es
lavada con agua, secada y a continuación liberada del disol-
vente mediante destilación en vacío. Se obtienen 1,2 g de
una espuma, que es cromatografiada sobre 30 g de gel de sí-
lice (dimensiones de la columna 2,5 x 10 cm) con cloruro
de metileno. Los eluatos, que tienen en el cromatograma de
25

1 -capa delgada un valor R_F ampliamente uniforme, de $R_F = 0,60$,
son reunidos y liberados del disolvente mediante destila-
ción. El residuo es recristalizado en metanol/diisopropil-
éter y proporciona 710 mg de 21-desoxi-prednisolon-17-n-pro-
5 pilcarbonato-21-cloruro de punto de fusión $128^\circ - 130^\circ\text{C}$.

Bandas IR características: 3420, 1730, 1650, 1610,

1270-1280 cm^{-1}

Espectro de masas: $M^0 = 464$

CCD: $R_F = 0,60$

10 UV: $\lambda \text{ max.} = 238 \text{ nm};$

$\epsilon = 15300$

b) Se llega al mismo producto de procedimiento
con los mismos datos como están indicados en el ejemplo
5. a) si, en lugar del prednisolon-17-n-propilcarbonato-21-
15 -metanosulfonato, se emplea en la reacción una cantidad
equimolecular de prednisolon-17-n-propilcarbonato-21-tolue-
nosulfonato o -21-para-clorobencenosulfonato, y se hace
reaccionar y trata de la misma manera como está indicada en
el ejemplo 5. a).

20 Ejemplo 6

Si en la reacción conforme al ejemplo 5. a) o
5: b), en lugar del cloruro de litio, se emplea una canti-
dad equimolecular de bromuro de litio y se hace reaccionar
25 y trata de la misma manera como está indicada allí, se ob-

1 - tienendespues de cristalizar en metanol/éter, 490 mg de
21-desoxi-prednisolon-17-n-propilcarbonato-21-bromuro de
punto de fusión 102 - 105°C.

Bandas IR características: 3440, 1730, 1650,
5 1610, 1270 cm^{-1}

CCD: $R_F = 0,63$

UV: $\lambda \text{ max.} = 238 \text{ nm};$

$\epsilon = 14900$

10 Ejemplo 7

Una solución de 2,3 g de prednisolon-17-n-propil-
carbonato-21-para-clorobencenosulfonato en 46 ml de etilme-
tilcetona absoluta es mezclada con 460 mg de yoduro de so-
dio. Después de llevar a ebullición a reflujo durante 2 ho-
15 ras se incorpora agitando en 450 ml de agua que contiene
sal común y se extrae con cloruro de metileno hasta agota-
miento. Después de lavar los extractos reunidos con agua,
secar y separar por destilación el disolvente, se obtienen
20 2 g de un residuo espumoso, que representa el 21-desoxi-pred-
nisolon-17-n-propilcarbonato-21-yoduro.

Bandas IR características: 3420, 1730, 1650,
1610, 1255 cm^{-1}

Prueba de Beilstein: positiva

CCD: $R_F = 0,50$ (agente elu-
25 yente = tolueno : me-

1 reunidas y cristalizadas en etanol/éter. Se obtienen 2,5 g de prednisolon-17-n-propilcarbonato-21-para-clorobenceno-sulfonato de punto de fusión 105°C.

Espectro de masas: $M^+ = 620$

5 IR: 3430, 1730, 1655, 1610, 1600, 1350, 1265, 1170, 1030 cm^{-1}

Ejemplo 9

De la misma manera como se describe en el ejemplo 10 1. a) se hace reaccionar y trata 1 g de prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-metanosulfonato con 2 g de cloruro de litio. Después de cristalizar en diisopropiléter (trituration) se obtienen 670 mg de 21-desoxi-prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-cloruro de punto de fusión 151 - 155°C.

15 Bandas IR características: 3430, 1740, 1660, 1610, 1270 cm^{-1}

UV: λ max. = 238 nm; $\epsilon = 14750$

Prueba de Beilstein, positiva

20 Ejemplo 10

De la misma manera como se describe en el ejemplo 1.a) se hace reaccionar y se trata 1 g de prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-metanosulfonato con 4,5 g de bromuro de litio. Después de rociar con diisopropiléter se obtienen 25 685 mg de 21-desoxi-prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-bro

12029

1 -muro de punto de fusión aproximadamente 140°C (descomposición).

UV: λ max. = 238 nm; ϵ = 15.200

Prueba de Beilstein positiva

5

Ejemplo 11

De la misma manera como se describe en el ejemplo 3, se hacen reaccionar y se tratan 2,3 g de prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato con 460 mg de yoduro de sodio. Después de rociar con éter, se obtienen 2,3 g de 21-desoxi-prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-yoduro. Punto de fusión aproximadamente 100°C (descomposición).

10

UV: λ max. = 237 nm; ϵ = 13.600

15

Prueba de Beilstein positiva

20

De la misma manera como está descrita en el ejemplo 4, se hace reaccionar y se trata 1 g de prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato. Se obtiene el 21-desoxi-prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-fluoruro.

UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 14.400

25

El prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato se prepara de la misma manera a partir de prednisolon-17-n-butilcarbonato y cloruro de ácido para-clorobencenosulfónico, tal como ha sido descrito a continua-

1 -ción del ejemplo 4 para la preparación de prednisolon-17-
-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato.

Ejemplo 12

5 De la misma manera como ha sido descrita en el
ejemplo 4, se hace reaccionar y se trata 1 g de prednisolon-
-17-n-butilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato. Se ob-
tiene el 21-desoxi-prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-fluo-
ruro.

10 UV: λ max. = 238 nm; ϵ = 14.400

Se prepara prednisolon-17-n-butilcarbonato-21-
-para-clorobencenosulfonato de la misma manera a partir
de prednisolon-17-n-butilcarbonato y cloruro de ácido para-
-clorobencenosulfónico, tal como ha sido descrito a conti-
nuación del ejemplo 4 para la preparación de prednisolon-17-
15 -etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato.

Ejemplo 13

20 De la misma manera como se describe en el ejemplo
1. a) se hace reaccionar y se trata 1 g de prednisolon-17-
-n-valerilcarbonato-21-metanosulfonato con 2 g de cloruro
de litio. Después de cristalizar en diisopropiléter (tritu-
ración) se obtienen 540 mg de 21-desoxi-prednisolon-17-n-
-butilcarbonato-21-cloruro de punto de fusión 118-124°C.

25 Bandas IR características: 3430, 1740, 1660,

1610, 1270 cm^{-1} UV: λ max. = 238 nm; ϵ = 14400Prueba de Beilstein positivaEjemplo 14

De la misma manera como se describe en el ejemplo

1. a) se hace reaccionar y se trata 1 g de prednisolon-17-n-valerilcarbonato-21-metanosulfonato con 4,5 g de bromuro de litio. Después de rociar con diisopropiléter se obtienen 525 mg de 21-desoxi-prednisolon-17-n-valerilcarbonato-21-bromuro de punto de fusión aproximadamente 100° (descomposición)

UV: λ max. = 238 nm; ϵ = 14.800Prueba de Beilstein positivaEjemplo 15

De la misma manera como está descrita en el ejemplo 3, se hacen reaccionar y se tratan 2,3 g de prednisolon-17-n-valerilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato con 460 mg de yoduro de sodio. Después de digerir con éter, se obtienen 2,0 g de 21-desoxi-prednisolon-17-n-valerilcarbonato-21-yoduro amorfo.

UV: λ max. = 238 nm; ϵ = 13.000

1 Prueba de Beilstein positiva

Ejemplo 16

5 De la misma manera como está descrita en el ejemplo 4, se hace reaccionar y se trata 1 g de prednisolon-17-n-valerilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato. Se obtiene el 21-desoxi-prednisolon-17-n-valerilcarbonato-21-fluoruro.

UV: λ max. = 238 nm; ϵ = 14.100

10 Se prepara prednisolon-17-n-valerilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato de la misma manera a partir de prednisolon-17-n-valerilcarbonato y de cloruro de ácido para-clorobencenosulfónico, tal como ha sido descrito a continuación del ejemplo 4 para la preparación de prednisolon-17-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato.

Ejemplo 18

20 a) Una solución de 1 g de dexametason-17-etilcarbonato-21-para-clorobenceno-sulfonato en 20 ml de dimetilformamida absoluta es mezclada con 2,2 g de cloruro de litio seco y agitada durante 2 horas a 100°C en atmósfera de nitrógeno. Después de verter la solución de reacción en aproximadamente 100 ml de agua que contiene sal común se extrae con cloruro de metileno hasta agotamiento. La fase orgánica es lavada con agua, secada, y a continuación libe-

1 rada del disolvente mediante destilación en vacío. Se ob-
tiene 1,0 g de una espuma, que es cromatografiada sobre
30 g de gel de sílice (dimensiones de la columna 2,5 x 10
cm) con cloruro de metileno. Los eluatos, que tienen en el
5 cromatograma de capa delgada un valor R_F ampliamente uni-
forme de $R_F \approx 0,60$, son reunidos y liberados del disolven-
te mediante destilación. El residuo es recristalizado en
metanol/diisopropiléter y proporciona 620 mg de 21-desoxi-
dexametason-17-etilcarbonato-21-cloruro de punto de fusión
10 222°C. Si no es recristalizado, sino sólo digerido con di-
isopropiléter, el punto de fusión es por lo general de 140
- 145°.

Bandas IR características: 3420, 1730, 1655,
1600, 1260 cm^{-1}

15 Espectro de masas: $M^{\oplus} = 482$

CCD: $R_F = 0,35$ (acetato de etilo/to-
lueno = 1:1)

UV: $\lambda_{\text{max.}} = 238 \text{ nm}$, $\epsilon = 15.000$

20 b) Se llega al mismo producto del procedimiento
con los mismos datos como están indicados en el ejemplo
18 a), si en lugar del dexametason-17-etilcarbonato-21-pa-
ra-clorobencenosulfonato se emplea una cantidad equimolecu-
lar de dexametason-17-etilcarbonato-21-toluenosulfonato o
25 -21-metansulfonato en la reacción y se hace reaccionar y

1 - se trata de la misma manera como está indicada en el ejemplo 18 a).

Ejemplo 19

5 Si se emplea en la reacción conforme al ejemplo 18 a) ó 18 b) en lugar de cloruro de litio una cantidad equimolecular de bromuro de litio y se hace reaccionar de la misma manera como está indicada allí (pero en lugar de 2 horas de duración de reacción, aquí 3,5 horas de tiempo
10 de reacción) después de verter la carga de reacción en agua, separar el precipitado mediante filtración, lavar con agua y secar el precipitado sobre pentóxido de fósforo en alto vacío a 70°C, se obtienen 710 mg de 21-desoxi-dexametason-
-17-etilcarbonato-21-bromuro de punto de fusión 165°C.

15 Bandas IR: 3430, 1725, 1655, 1610, 1270 cm^{-1}

CCD: $R_F = 0,32$ (tolueno/acetato de etilo =
= 55 : 45)

Espectro de masas: $M^+ = 416$

20

Prueba de Beilstein positiva

UV: $\lambda_{\text{max.}} = 238 \text{ nm}$, $\epsilon = 15.400$

Ejemplo 20

25

12029

1 Una solución de 2,3 g de dexametason-17-etilcar-
bonato-21-para-clorobencenosulfonato en 46 ml de etilmetil-
cetona absoluta es mezclada con 800 mg de yoduro de sodio.
Después de llevar a ebullición a reflujo durante 2 horas
5 se incorpora agitando en 450 ml de agua que contiene sal
común, resultando un precipitado que es separado por fil-
tración. Después de lavar con agua, secar en vacío sobre
 P_2O_5 , el precipitado es digerido con dietiléter. Se obtie-
nen 2,1 g de 21-desoxi-dexametason-17-etilcarbonato-21-yo-
10 duro.

Bandas IR características: 3420, 1730, 1660,
1610, 1270 cm^{-1}

CCD: $R_F = 0,50$ (agente eluyente = tolueno:me-
15 tanol:acetona = 80:20:5)

Prueba de Beilstein positiva

UV: $\lambda_{max} = 237 \text{ nm}$, $\epsilon = 14.600$

Ejemplo 21

20 De la misma manera como está descrita en el ejem-
plo 4, se hace reaccionar y se trata 1 g de dexametason-17-
-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato. Se obtiene el
21-desoxi-dexametason-17-etilcarbonato-21-fluoruro.

UV: $\lambda_{max} = 238 \text{ nm}$, $\epsilon = 14.600$

1 Preparación de dexametason-17-etilcarbonato-21-
-para-clorobencenosulfonato

5 A una solución de 3 g de dexametason-17-etilcar-
bonato en 35 ml de acetona absoluta y 12 ml de piridina ab-
soluta se añaden a 0°C 1,8 g de cloruro de ácido para-clo-
robencenosulfónico. Después de 20 horas de agitación a 0°
hasta 22°C (aumentar paulatinamente la temperatura) se
vierte en agua, el aceite precipitado es separado por fil-
tración y éste es recogido con cloruro de metileno; después
10 se lava y el disolvente es concentrado en vacío. El resi-
duo es triturado con diisopropiléter y proporciona 3,8 g
de dexametason-17-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfo-
nato de punto de fusión 123°C (con espumado).

15 Espectro de masas: $M^+ = 638$

IR: 3430, 1730, 1655, 1620, 1600, 1370, 1260,
1180 cm^{-1} ,

UV: λ max. = 232 nm; $\epsilon = 24.500$

20 Ejemplo 22

21-desoxi-21-cloro-dexametason-17-propilcarbonato

a) Dexametason-17-propilcarbonato-21-metanosulfo
nato

25 46,8 g de dexametason-17-propilcarbonato son di-

12029

1 -suelos en una mezcla de 470 ml de acetona y 173 ml de pi-
ridina. Después de enfriar a 0° se incorporan gota a gota a
continuación 33 ml de cloruro de mesilo con agitación. Des-
pués de agitar durante 5-1/2 horas a 0-5° se vierte la
5 mezcla de reacción en aproximadamente 4 litros de agua.
Después de algún reposo el precipitado separado es filtrado
con succión y recogido en cloruro de metileno. Después de
lavar con agua y secar sobre sulfato de sodio, el extracto
en cloruro de metileno es concentrado a sequedad por evapo-
10 ración en vacío. El residuo de destilación es recristaliza-
do en tolueno/diisopropiléter. Se obtienen de esta manera
49,3 g de dexametason-17-propilcarbonato-21-metanosulfona-
to de punto de fusión 161 - 163°.

b) 40,0 g de dexametason-17-propilcarbonato-21-
15 -metanosulfonato son añadidos a una mezcla de 400 ml de di-
metilformamida absoluta y 80,0 g de cloruro de litio, que
se había secado en vacío a 120°. A continuación la mezcla
de reacción es agitada bajo nitrógeno durante 6 horas a
100° de temperatura interior. A continuación se concentra
20 a sequedad por evaporación en vacío a aproximadamente 50°
de temperatura exterior. Se incorpora agitando en una mez-
cla a base de 100 ml de tolueno y 100 ml de acetato de eti-
lo y para la eliminación de las sales de litio se agita con
200 ml de agua. Después de separar la fase acuosa y de se-
25 car se concentra de nuevo y se separa de porciones solubles

1 - pesadas mediante digestión con tolueno en acetato de etilo.
Las aguas madres son concentradas en un evaporador rotato-
rio y cromatografiadas en una columna a base de 1,6 kg de
gel de sílice con tolueno/acetato de etilo 4:1 como agente
5 eluyente. La cromatografía es controlada por medio de agen-
te eluyente de CCD tolueno/acetato de etilo 65 : 35 con
ayuda de material auténtico. De esta manera, después de
recristalizar en acetato de etilo y a continuación en eta-
nol se obtienen 10,2 g de 21-desoxi-dexametason-17-propil-
10 carbonato-21-cloruro de punto de fusión 189 - 190°.

Ejemplo 23

21-desoxi-urbason-17-propilcarbonato-21-cloruro

1,1 g de urbason-17-propilcarbonato son disuel-
15 tos en 4 ml de piperidina absoluta y mezclados a 0° con
agitación con 1 ml de cloruro de mesilo. A continuación se
agita posteriormente todavía durante una hora a temperatu-
ra ambiente. Luego, la mezcla de reacción es incorporada
agitando en aproximadamente 50 ml de ácido clorhídrico 1 N
20 enfriado con hielo. El precipitado separado es filtrado con
succión, lavado con agua y después de secar en vacío sobre
cloruro de calcio a 30 - 40° es recristalizado en metanol
y un poco de éter. Se obtienen 1,21 g de urbason-17-propil-
carbonato-21-metanosulfonato de punto de fusión 143 - 145°.

25 1,0 g de urbason-17-propilcarbonato-21-mesilato

12029

1 fueron disueltos en 20 ml de dimetilformamida absoluta,
mezclados con 2 g de cloruro de litio anhidro y agitados
durante 4 horas a 95° de temperatura interior en una atmós-
fera de nitrógeno. Después de ello la mezcla de reacción
5 es incorporada agitando en 100 ml de agua fría, el preci-
pitado resultante es filtrado con succión, lavado con algo
de agua, el residuo de filtración es recogido en cloruro
de metileno, lavado de nuevo con agua, secado sobre sulfa-
to de sodio, concentrado por evaporación en vacío hasta
10 un pequeño volumen y cromatografiado en una columna a base
de 50 g de gel de sílice por medio de tolueno/acetato de
etilo (3 : 1) como agente eluyente. De manera similar a como
está descrita en el ejemplo 1 b), después de recristalizar
en cloruro de metileno/hexano, se obtienen 380 mg de 21-de-
15 soxi-urbason-17-propilcarbonato-21-cloruro de punto de fu-
sión 117 - 120°.

Ejemplo 24

20 16 α -metil-21-desoxi-prednisolon-17-n-propilcar-
bonato-9 α ,21-dicloruro

0,544 g de 9 α -cloro-16 α -metil-prednisolon-17-
-n-propilcarbonato fueron disueltos en 2 ml de piridina ab-
soluta, a continuación mezclados a 0° con 0,5 ml de cloru-
ro de ácido metanosulfónico. Después de ello se agita todavía
25 durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación

1 - la mezcla de reacción es incorporada agitando en 25 ml de
ácido clorhídrico 1 n enfriado con hielo. El precipitado
separado es filtrado con succión, lavado con agua y recris-
talizado en metanol. Se obtienen 470 mg de 9 α -cloro-16 α -
5 -metil-prednisolon-17-n-propilcarbonato-21-metanosulfonato
de punto de fusión 203-204°. 200 mg de este 21-metanosulfo-
nato son disueltos en 4 ml de dimetilformamida absoluta.
Después de la adición de 400 mg de bromuro de litio seco se ca-
lienta durante 6 horas con agitación y en una atmósfera de
10 -nitrógeno a 100°. A continuación se incorpora agitando con
25 ml de agua, el precipitado separado se filtra con suc-
ción, se recoge en cloruro de metileno y se lava con algo
de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio se concen-
tra a sequedad por evaporación en vacío y el residuo de
15 -destilación es disuelto en muy poco cloruro de metileno,
aplicado sobre una columna a base de 20 g de gel de síli-
ce, y cromatografiado con cloruro de metileno como agente
eluyente (controlado por medio de CCD tal como está descri-
to en el ejemplo 22). Las fracciones auténticas fueron re-
20 -cogidas y concentradas en vacío. Después de recristalizar
en diisopropiléter/éter de petróleo se obtienen 115 mg de
16 α -metil-21-desoxi-prednisolon-17-n-propilcarbonato-9 α ,
21-dicloruro de punto de fusión 193 - 196°.

25 - El 9 α -cloro-16 α -metil-prednisolon-17-n-propil-
carbonato empleado como material de partida puede obtener-

12029

1 - se ventajosamente ayudándose de la solicitud DE-OS 1668079
del propio solicitante tal como sigue:

3,3 g de 9α -cloro- 16α -metil-prednisolona fueron
disueltos en 97 ml de dioxano absoluto y después de la adi-
5 ción de 3,5 g de tetrapropilortocarbonato y 190 mg de áci-
do para-toluenosulfónico se agitó durante 4 horas a tempe-
ratura ambiente. A continuación se incorpora agitando en
aproximadamente 500 ml de solución acuosa de bicarbonato
de sodio aproximadamente al 1 %.

10 El precipitado separado es filtrado con succión
y recristalizado en etanol/éter de petróleo. Es disuelto
en un poco de cloruro de metileno, que contiene 1 % de me-
tanol, y cromatografiado sobre 20 g de gel de sílice con
la misma mezcla de disolventes que el agente eluyente. De
15 esta manera, asimismo de nuevo por medio de control de las
fracciones individuales por medio de CCD, se obtienen 2,68
g de 9α -cloro- 16α -metil-prednisolon-17,21-dipropilorto-
carbonato de punto de fusión 222 - 225°. 2,5 g de este orto-
carbonato son añadidos a 136 ml de ácido acético glacial,
20 que contiene 0,61 ml de agua, y son agitados durante 4 ho-
ras a temperatura ambiente. Después de incorporar agitando
en 500 ml de solución de sal común el precipitado separado
es filtrado con succión, lavado con algo de agua y secado
a 80° en alto vacío. Se obtienen 2,2 g de 9α -cloro- 16α -me-
25 til-prednisolon-17-n-propilcarbonato de punto de fusión de

1 - 230 - 235°, que es de suficiente pureza para las reacciones
ulteriores.

Ejemplo 25

5 6 α -metil-21-desoxi-21-cloro-prednisolon-17-pro-
pilcarbonato

10 1 g de urbason-17-propilcarbonato-21-metanosulfo-
nato es disuelto en 27 ml de acetona. A esto son añadidos
gota a gota a 0° y en una atmósfera de N₂, lentamente con
agitación, 0,7 ml de una solución de CrO₃ según Jones (pre-
parada mediante disolución de 6,67 g de trióxido de cromo
en una mezcla de 25 ml de agua y 5,33 ml de ácido sulfúri-
co concentrado).

15 A continuación se sigue agitando durante 2 horas
a 0° y todavía durante 1 hora a temperatura ambiente. A
continuación se extrae con una mezcla de diisopropiléter y
acetato de etilo y la fase orgánica es lavada bien con
agua y secada sobre sulfato de sodio. Después de concen-
trar en vacío, el aceite resultante es llevado a cristali-
20 zación con diisopropiléter. Se obtienen de esta manera 0,78
g de 6 α -metil-prednisolon-17-propilcarbonato-21-metanosul-
fonato de punto de fusión 92 - 95°.

25 De esto, 700 mg fueron añadidos a una mezcla a
base de 7 ml de dimetilformamida absoluta y 1,4 g de cloru-
ro de litio seco con estricta exclusión de la humedad y se

1 calentó durante 4 horas a 90° en una atmósfera seca de ni-
trógeno, con agitación. Por lo demás se trata tal como está
descrito en el ejemplo 1 (cromatografía sobre 30 g de gel
de sílice). Se obtuvieron 175 mg de 6 α -metil-21-desoxi-21-
5 -cloro-prednison-17-propilcarbonato de punto de fusión
123 - 126°.

Ejemplo 26

9 α -fluor-16 α -metil-21-desoxi-21-cloroprednison-
10 -17-propilcarbonato

2,7 g de dexametason-17-propilcarbonato-21-metano
sulfonato, disueltos en 81 ml de acetona (véase ejemplo 9),
fueron tratados tal como está descrito en el ejemplo 4, con
2,16 ml de reactivo según Jones. Después del tratamiento
15 usual se obtienen 2,27 g de 9 α -fluor-16 α -metil-prednison-
-17-propilcarbonato-21-metanosulfonato de punto de fusión
100-105° (descomposición).

De esto, 1,5 g son disueltos en una mezcla de 55
ml de acetona (anhidro) y 34 ml de dimetilformamida seca y
20 después de la adición de 3 g de cloruro de litio seco se
lleva a ebullición a reflujo y con agitación durante 6 ho-
ras. A continuación se concentra bajo nitrógeno en vacío
hasta aproximadamente 1/3 del volumen y después se trata
tal como está descrito en el ejemplo 3.

25 Se obtienen 840 mg de 9 α -fluor-16 α -metil-21-de-

1 -soxi-21-cloro-prednison-17-propilcarbonato de punto de fusión 152 - 155°.

Ejemplo 27

5 De la misma manera como está descrita en el ejemplo 18a, se hace reaccionar y se trata 1 g de dexametason-17-n-butilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato con 2 g de cloruro de litio. Después de cristalizar en diisopropiléter (trituration) se obtienen 600 mg de 21-desoxi-dexametason-17-n-butilcarbonato-21-cloruro de punto de fusión 136°.

Bandas IR características: 3430, 1730, 1660,
1610, 1260-1280 cm^{-1}

15 UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 15.200

SM: M^+ = 510

Ejemplo 27

20 De la misma manera como está descrita en el ejemplo 18a, se hace reaccionar y se trata 1 g de dexametason-17-n-butilcarbonato-21-metanosulfonato con 4,5 g de bromuro de litio. Después de rociar con diisopropiléter, se obtienen 585 mg de 21-desoxi-dexametason-17-n-butilcarbonato-21-bromuro de punto de fusión 120 - 125° (descomposición)

25 UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 14.750

12029

1 Ejemplo 28

De la misma manera como está descrita en el ejemplo 20, se hacen reaccionar y se tratan 2,3 g de dexametason-17-n-butilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato con 460 mg de yoduro de sodio. Después de rociar con éter, se obtienen 2,0 g de 21-desoxi-dexametason-17-n-butilcarbonato-21-yoduro.

UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 13.600

10 Prueba de Beilstein positiva

Se prepara dexametason-17-n-butilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato de la misma manera a partir de dexametason-17-n-butilcarbonato y de cloruro de ácido para-clorobencenosulfónico, tal como ha sido descrito a continuación del ejemplo 4 para la preparación de prednisolon-17-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato.

IR: 3430, 1730, 1660, 1610, 1600, 1370, 1270,
1180 cm^{-1}

20 UV: λ max. = 231 nm, ϵ = 23.700

Ejemplo 29

De la misma manera como está descrita en el ejemplo 18a, se hace reaccionar y se trata 1 g de dexametason-17-n-valerilcarbonato-21-metanosulfonato con 2 g de cloru

1 -ro de litio. Después de cristalizar en diisopropiléter +
ciclohexano (trituration) se obtienen 480 mg de 21-desoxi-
-dexametason-17-n-butylcarbonato-21-cloruro amorfo.

5 Bandas IR características: 3430, 1740, 1660,
1610, 1270 cm^{-1}

UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 13.600

Prueba de Beilstein positiva

10 Ejemplo 30

De la misma manera como está descrita en el
ejemplo 18 a, se hace reaccionar y se trata 1 g de dexame-
tason-17-n-valerilcarbonato-21-metanosulfonato con 4,5 g
de bromuro de litio. Después de rociar con diisopropiléter/
15 /hexano, se obtienen 520 mg de 21-desoxi-dexametason-17-n-
-valerilcarbonato-21-bromuro amorfo.

UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 13.400

Prueba de Beilstein positiva

20 Ejemplo 31

De la misma manera como está descrita en el
ejemplo 20, se hacen reaccionar y se tratan 2,3 g de dexame
tason-17-n-valerilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato
25 con 460 mg de yoduro de sodio. Después de digerir con diiso

1 -propiléter, se obtienen 2,0 g de 21-desoxi-dexametason-17-
-n-valerilcarbonato-21-yoduro amorfo.

UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 12.800

5 Prueba de Beilstein positiva

Se prepara dexametason-17-n-valerilcarbonato-21-
-para-clorobencenosulfonato de la misma manera a partir de
dexametason-17-n-valerilcarbonato y cloruro de ácido para-
10 -clorobencenosulfónico, tal como ha sido descrito a conti-
nuación del ejemplo 4 para la preparación de prednisolon-
-17-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato.

Ejemplo 32

15 a) Una solución de 10 g de dexametason-17-n-pro-
pilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato en 200 ml de di-
metilformamida absoluta es mezclada con 22 g de cloruro de
litio seco y agitada durante 1/2 hasta 1 hora a 100°C en
atmósfera de nitrógeno. Después de verter la solución de
20 reacción en aproximadamente 1 litro de agua que contiene
sal común, se obtiene un precipitado que es separado por
filtración, lavado con agua y secado sobre P₂O₅ en vacío.
El precipitado seco obtenido (7,4 g) es cromatografiado
sobre 500 g de gel de sílice (dimensiones de columna 4,5 x
25 70 cm) con tolueno/acetato de etilo \cong 4 : 1. Los eluatos

1 que tienen en el cromatograma de capa delgada un valor R_f
ampliamente uniforme de $R_f \approx 0,60$, son reunidos y libe-
rados del disolvente mediante destilación. El residuo es
5 5,2 g de 21-desoxi-dexametason-17-n-propilcarbonato-21-clo-
ruro de punto de fusión 190°C .

Bandas IR características: 3430, 1730, 1655, 1610,
1285, 1260 cm^{-1}

10 Espéctro de masas: $M^{\oplus} = 496$

CCD: $R_f \approx 0,63$. (ninguna mancha secundaria)

UV: $\lambda \text{ max.} = 239 \text{ nm}$, $\epsilon = 15.600$

15 b) Se llega al mismo producto del procedimiento
con los mismos datos como están indicados en el ejemplo
32a, si en lugar de dexametason-17-n-propilcarbonato-21-pa-
ra-clorobencenosulfonato se emplea en la reacción una can-
tidad equimolecular de dexametason-17-n-propilcarbonato-21-
20 -toluenosulfonato y se hace reaccionar y se trata de la
misma manera como está indicada en el ejemplo 32 a.

Ejemplo 33

25 Si en la reacción conforme al ejemplo 32a, en lu-
gar del cloruro de litio se emplea una cantidad equimolecu-
12029

1 lar de bromuro de litio, y se hace reaccionar de la misma
manera como está indicada allí, después de verter la carga
de reacción en agua, separar el precipitado por filtración,
5 lavar con agua y secar el precipitado sobre pentóxido de
fósforo en alto vacío a 70°C, se obtienen 4,8 g de 21-deso-
xi-dexametason-17-n-propilcarbonato-21-bromuro de punto de
fusión 175° - 180°C.

Bandas IR: 3430, 1730, 1660, 1610, 1270 cm^{-1}

10 UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 15.700

Prueba de Beilstein positiva

Ejemplo 34

15 Una solución de 2,3 g de dexametason-17-n-propil-
carbonato-21-para-clorobencenosulfonato en 46 ml de etilme-
tilcetona absoluta es mezclada con 800 mg de yoduro de so-
dio. Después de llevar a ebullición a reflujo durante 2 ho-
ras se incorpora agitando en 450 ml de agua que contiene
20 sal común, separándose un precipitado, que es separado por
filtración. Después de lavar con agua, secar en vacío so-
bre P_2O_5 , el precipitado es digerido con dietiléter. Se ob-
tienen 2,0 g de 21-desoxi-dexametason-17-n-propilcarbonato-
-21-yoduro.

25 Bandas IR características: 3420, 1730, 1660,

1

1610, 1270 cm^{-1}

CCD: $R_f \cong 0,50$ (agente eluyente = to-
lueno:metanol:acetona = 80 : 20 : 5)

UV: $\lambda_{\text{max.}} = 238 \text{ nm}$, $\epsilon = 14.900$

5

Prueba de Beilstein positiva

Ejemplo 35

10

De la misma manera como está descrita en el ejem-
plo 4, se hace reaccionar y se trata 1 g de dexametason-17-
-n-propilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato. Se obtie-
ne el 21-desoxi-dexametason-17-n-propilcarbonato-21-fluoru-
ro.

UV: $\lambda_{\text{max.}} = 238 \text{ nm}$, $\epsilon = 15.100$

15

Preparación de dexametason-17-n-propilcarbonato-
-21-para-clorobencenosulfonato

20

A una solución de 3 g de dexametason-17-n-propil-
carbonato en 35 ml de acetona absoluta y 12 ml de piridina
absoluta se añaden a 0°C 2,6 g de cloruro de ácido para-clo-
robencenosulfónico. Después de agitar durante 20 horas a
0° hasta 22°C (aumentar paulatinamente la temperatura) se
vierte en agua, el aceite precipitado es separado por fil-
tración y éste es recogido con cloruro de metileno, después
es lavado y el disolvente es concentrado en vacío.

25

12029

1 Se obtienen 3,8 g de dexametason-17-n-propilcar-
bonato-21-para-clorobencenosulfonato como espuma de punto
de reblandecimiento 87°C.

5 Espectro de masas: $M^{\oplus} = 652$

IR: 3430, 1730, 1660, 1620-1600, 1370,
1260, 1180 cm^{-1}

UV: λ max. = 232 nm, $\epsilon = 27.900$

10 Ejemplo 36

21-desoxi-21-fluor-dexametason-17-etilcarbonato

15 a) Una solución de 0,5 g de dexametason-17,21-
-dietilortocarbonato en 5 ml de dimetilformamida absoluta
es agitada, después de la adición de 0,7 ml de fluoruro de
trimetilsililo, durante 3 horas a 25°. A continuación se
incorpora agitando en 30 ml de agua y se extrae con cloru-
ro de metileno. Después de lavar varias veces con agua los
20 extractos en cloruro de metileno reunidos la fase orgánica
es concentrada a sequedad en vacío. El residuo de destila-
ción es disuelto en muy poco cloruro de metileno y cromato-
grafiado tal como usualmente en una columna a base de 20 g
de gel de sílice con cloruro de metileno como agente elu-
yente. Después de recrystalizar en acetona/hexano se obtu-
25 vieron 160 mg de 21-desoxi-21-fluor-dexametason-17-etilcar-

1 -bonato de punto de fusión 167-170°.

b) 500 mg de dexametason-17-etilcarbonato-21-metanosulfonato fueron añadidos a una suspensión ya previamente agitada durante 35 minutos a temperatura ambiente de 5 73 mg de 18-corona-6 y 95 mg de fluoruro de potasio en 4 ml de acetonitrilo. Después se agita en una atmósfera de N₂ durante 8 horas a 80°. Después de enfriar se incorpora agitando en 20 ml de agua la mezcla de reacción y se trata tal como está descrito en a). Se obtienen 140 mg de 21-de-10 soxi-21-fluor-dexametason-17-etilcarbonato, que es idéntico al producto obtenido en a).

Ejemplo 37

Si en el ejemplo 18 a), en lugar de dexametason-15 -17-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato se emplea en la reacción el 17-etilcarbonato o el 17-n-propilcarbonato o el 17-n-butilcarbonato del prednison-, cortisol-, cortison-, 6 α -metil-prednisolon-, betemetason-, beclometason-, 6 α -fluor-dexametason-, 6,16 α -2-dimetil-4,6-pregna-20 dien-11 β -17 α , 21-triol-3,2-c-2-fenilpirazol (= bimedrazol)-, 6 α -fluor-prednisolon-, 16 α - ó 16 β -metilprednisolon-, 6 α , 16 α - ó β -dimetil-prednisolon- ó 9 α -cloro-prednisolon-21-para-clorobencenosulfonato y se lleva asimismo a reacción, se trata y se aísla, tal como se indicó allí, se obtienen los correspondientes 21-cloro-21-desoxi-17-al-

1 -cohilcarbonatos-corticoides de los corticoesteroides indi-
cados.

Ejemplo 38

5 Si en el ejemplo 19) en lugar de dexametason-17-
-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato se emplea en
la reacción el 17-etilcarbonato ó el 17-n-propilcarbonato
o el 17-n-butilcarbonato del prednison-, cortisol-, corti-
son-, 6 α -metil-prednisolon-, betametason-, beclometason-,
10 6 α -fluor-dexametason-, 6,16 α -2-dimetil-4,6-pregnadien-
-11 β -17 α , 21-triol-3,2-c-2-fenilpirazol (=bimedrazol)-,
6 α -fluor-prednisolon-, 16 α - ó 16 β -metilprednisolon-,
6 α ,16 α - ó β -dimetilprednisolon- ó 9 α -cloroprednisolon-
-21-para-clorobencenosulfonato y asimismo se lleva a reac-
15 ción, se trata y se aísla tal como se indicó allí, se ob-
tienen los correspondientes 21-bromo-21-desoxi-17-alcohol-
carbonato-corticoides de los corticoesteroides indicados.

Ejemplo 39

20 Si en el ejemplo 20) en lugar de dexametason-17-
-etilcarbonato-21-para-clorobencenosulfonato se emplea en
la reacción el 17-etilcarbonato ó el 17-n-propilcarbonato
ó el 17-n-butilcarbonato del prednison-, cortisol-, corti-
son-, 6 α -metil-prednisolon-, betametason-, beclometason-,
25 6 α -fluor-dexametason-, 6,16 α -2-dimetil-4,6-pregnadien-

1 --11 β -17 α ,21-triol-3,2-c-2-fenilpirazol (= bimedrazol)-,
6 α -fluor-prednisolon-, 16 α - ó 16 β -metilprednisolon-,
6 α ,16 α - ó β -dimetilprednisolon- ó 9 α -cloroprednisolon-
5 -21-para-clorobencenosulfonato y asimismo se lleva a reac-
ción, se trata y se aísla tal como se indicó allí, se ob-
tienen los correspondientes 21-yodo-21-desoxi-17-alcohol-
carbonato-corticoides de los corticoesteroides indicados.

Ejemplo 40

10 21-desoxi-21-cloro-dexametason-17-etilcarbonato
y preparados análogos.

Una solución de 0,5 g de dexametason-17,21-dietil
ortocarbonato en 5 ml de dimetilformamida absoluta o aceto-
nitrilo son agitados durante 16 horas a 25°C después de la
15 adición de 1 ml de cloruro de trimetilsililo. A continua-
ción se incorpora agitando con 30 ml de agua y se extrae
con cloruro de metileno. Después de lavar varias veces con
agua los extractos de cloruro de metileno reunidos, se con-
centra a sequedad en vacío la fase orgánica. El residuo de
20 destilación es disuelto en muy poco cloruro de metileno y
cromatografiado tal como usualmente en una columna a base
de 20 g de gel de sílice con cloruro de metileno como agen-
te eluyente. Después de recristalizar en acetona/hexano se
obtuvieron 170 mg de 21-desoxi-21-cloro-dexametason-17-etil-
25 carbonato con los mismos datos, como fueron descritos en el

1 -ejemplo 18 a).

5 Si se emplea en la reacción una cantidad correspondiente de dexametason-17,21-di-n-propilortocarbonato y la reacción se realiza y se trata de la misma manera como acaba de describirse con cloruro de trimetilsililo, después de cristalizar se obtiene el 21-desoxi-21-cloro-dexametason-17-n-propilcarbonato con el mismo punto de fusión, como está indicado en el ejemplo 22 b).

10 Si se emplean en la reacción, en lugar de los dexametason-17,21-dialcoholortocarbonatos, en cada caso 0,5 g del prednisolon-17,21-dietil- ó -di-n-propilcarbonato, después de realización de la reacción, tratamiento y aislamiento análogos, se obtiene de la misma manera el 21-desoxi-21-cloro-prednisolon-17-etilcarbonato ó el 21-desoxi-21-
15 -cloro-prednisolon-17-n-propilcarbonato, que en cada caso son idénticos en todos los datos a los correspondientes productos del procedimiento, que se obtienen según el ejemplo 1 ó el ejemplo 5 a).

20 Ejemplo 41

A una solución de 2,5 g de 21-desoxi-dexametason-17-etilcarbonato-21-cloruro, preparada según el ejemplo 18 a) en 75 ml de acetona analíticamente pura son añadidos gota a gota a 0° y con agitación 2 ml de una solución oxidante de CrO₃ (preparación: 13,36 g de CrO₃ son disueltos

1 - en 30 ml de agua y con enfriamiento por hielo se añaden
gota a gota a ello 11,5 ml de ácido sulfúrico concentrado,
y a continuación se completa hasta obtener 50 ml). Después
de agitar durante 1 hora a 0°C y durante 1,5 horas a 20°C
5 se vierte la mezcla de reacción en agua, que contiene una
cantidad de piridina requerida para la neutralización, se
extrae varias veces con cloruro de metileno, se lava con
agua, se seca y se concentra en vacío. La espuma obtenida
es recristalizada en acetona/diisopropiléter y proporciona
10 2,0 g de 21-desoxi-11-deshidro-dexametason-17-etilcarbona-
to-21-cloruro de punto de fusión 214°C.

IR: 1720 - 1740, 1660, 1625, 1280, 1260 cm^{-1} !ninguna banda ya presente en el margen en torno a 3420 cm^{-1} (OH)!

15

UV: λ max. = 238 nm, ϵ = 15.200

20

Si, en lugar del 21-desoxi-11-deshidro-dexametason-17-etil-21-cloruro, se emplea en la reacción de oxidación acabada de describir, en cada caso los corticoide-17-alcoholcarbonatos preparados en los ejemplos precedentes, que tienen en posición 11 un grupo hidroxilo y en posición 21 un átomo de halógeno (F, Cl, Br, I) o un grupo éster de ácido alcohilsulfónico o arilsulfónico, se obtienen después de análoga realización de reacción y tratamiento los correspondientes 11-deshidroderivados de los 21-desoxi-11-

25

12029

1 --deshidro-corticoide-17-alcoholcarbonato-21-halogenuros ó
21-ésteres de ácido alcohol sulfónico, o 21-ésteres de áci-
do arilsulfónico.

5

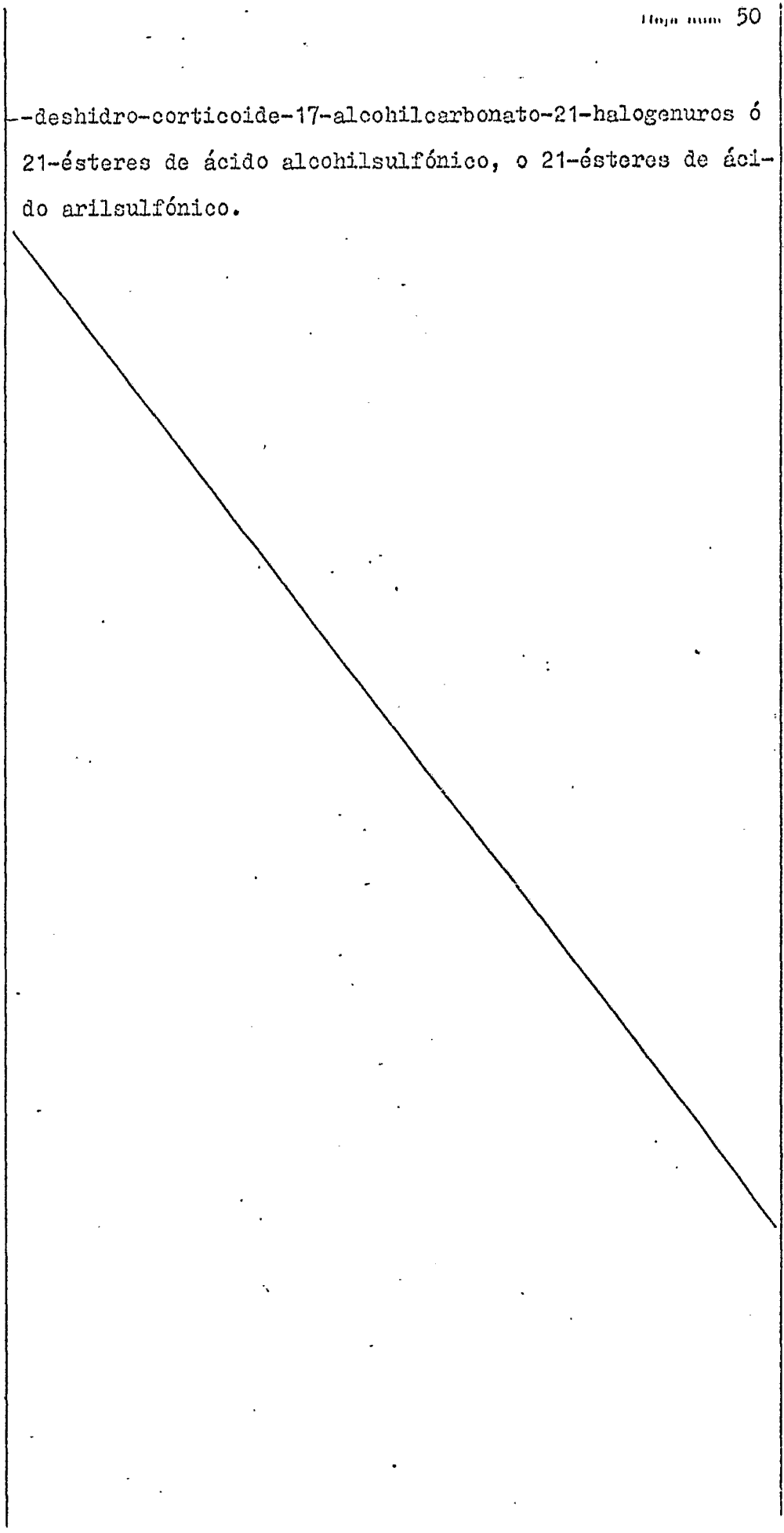
10

15

20

25

12029



1

REIVINDICACIONES

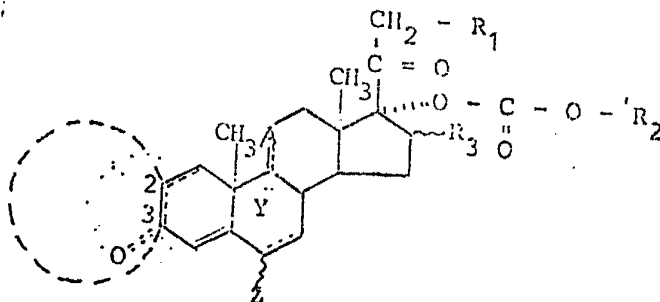
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de corticoide-17-alcohol-carbonatos de la fórmula general I

15



donde A significa las agrupaciones

20

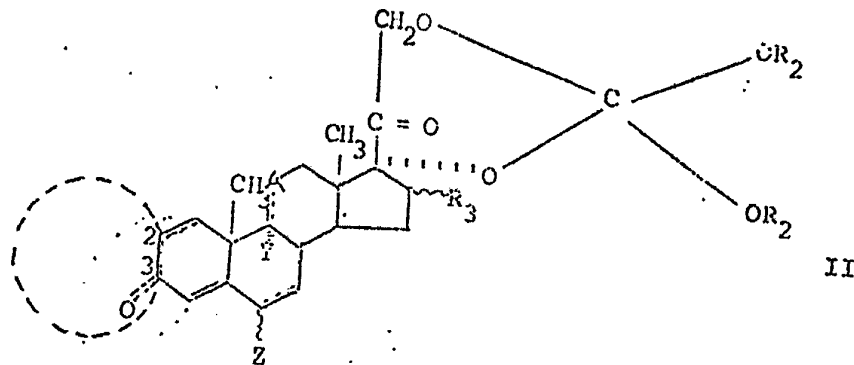


Y significa hidrógeno, flúor o cloro, Z significa hidrógeno, cloro, flúor, o un grupo metilo, R₁ significa flúor, cloro, bromo, yodo, R₂ significa un radical alcoholo ramificado o no ramificado con 1 hasta 10 átomos de carbono,

25

03059

R_3 significa hidrógeno, metilo en posición α ó β , flúor
 o un grupo metileno eventualmente sustituido con uno ó dos
 átomos de flúor, pudiendo estar presentes en posición 1,2
 y/ó 2,3 y/ó 6,7 y/ó 9,11 adicionalmente dobles enlaces y
 significando $\begin{matrix} \text{---}2 \\ \text{---}3 \end{matrix}$ un anillo de pirazol condensado en las
 posiciones 2 y 3 de la estructura del 3-desoxo-esteroide,
 que puede llevar eventualmente en uno de los dos átomos de
 N un grupo alcoholo C_1-C_4 o un grupo fenilo eventualmente
 sustituido con halógeno, procedimiento que se caracteriza
 porque se hace reaccionar un corticoesteroide-17,21-dial-
 cohilortocarbonato de la fórmula general II



donde A, Y, Z, $\begin{matrix} \text{---}2 \\ \text{---}3 \end{matrix}$, R_2 y R_3 tienen los significados an-
 tes indicados, pudiendo estar presentes en posición 1,2 y/ó
 2,3 y/ó 6,7 y/ó 9,11 adicionalmente dobles enlaces, con com-
 puestos de halogenuros de ácidos inorgánicos u orgánicos que
 desprenden halógeno o con cloruro de trifenilmetilo en di-
 solventes orgánicos inertes.

2ª.- Procedimiento para la preparación de corti-

coide-17-alcohol-carbonatos.

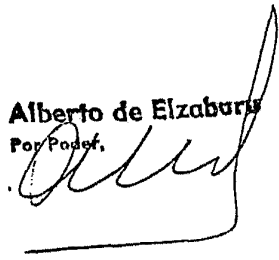
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CINCUENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder.



5

10

15

20

25

280180

VAL