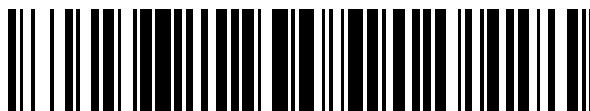


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 871**

51 Int. Cl.:
C07C 53/44 (2006.01)
C07C 57/30 (2006.01)
C07C 57/72 (2006.01)
C07J 5/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02771861 .8**
96 Fecha de presentación: **22.05.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1395544**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Método de preparación de derivados de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide y productos intermedios útiles en la síntesis de los mismos**

30 Prioridad:
22.05.2001 US 292792 P
21.05.2002 US 152433

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2012

73 Titular/es:
NICOX S.A.
TAISSOUNIÈRES HB4 1681 ROUTE DES
DOLINES, BP 313
06560 SOPHIA ANTIPOLIS - VALBONNE, FR

72 Inventor/es:
MCINTYRE, Donald G.

74 Agente/Representante:
Lazcano Gainza, Jesús

ES 2 379 871 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de preparación de derivados de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide y productos intermedios útiles en la síntesis de los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos para preparar derivados de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide y también se refiere a productos intermedios útiles en la preparación de compuestos de este tipo.

Antecedentes de la invención

Se conoce que los corticosteroides tienen propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Sin embargo, el tratamiento con corticosteroides puede provocar efectos secundarios no deseados.

Se han usado derivados de éster de nitrato de esteroides (ONO_2) como donadores de óxido nítrico para aumentar potencialmente las acciones terapéuticas de y contrarrestar o aliviar los efectos secundarios de los corticosteroides. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.985.862 da a conocer composiciones farmacéuticas que tienen derivados de éster de nitrato de esteroides (ONO_2) y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y contracciones del músculo liso no deseadas. La patente '862 también da a conocer el uso de ácido nítrico y ácido acético para formar determinados derivados de éster de nitrato de esteroides.

El documento WO 98/15568 titulado "Nitrate Esters of Corticoid Compounds and Pharmaceutical Applications Thereof" se refiere a compuestos con estructura de esteroide que tienen actividades antiinflamatorias, inmunodepresoras y angiostáticas. Una de las rutas sintéticas dadas a conocer incluye el uso de nitrato de plata (AgNO_3) en acetonitrilo. Sin embargo, se conoce que el nitrato de plata es peligroso y tóxico si se ingiere.

Un procedimiento de dos etapas para la preparación de 21-[4'-(nitroximetil)benzoato]prednisolona se da a conocer en "British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1345-1354". Dicho procedimiento consiste en hacer reaccionar prednisolona con cloruro de 4-(clorometil)benzoilo y el tratamiento posterior con nitrito de plata.

Sería deseable proporcionar un método eficaz y de bajo coste para preparar derivados de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide sin usar compuestos de metales pesados tales como nitrato de plata.

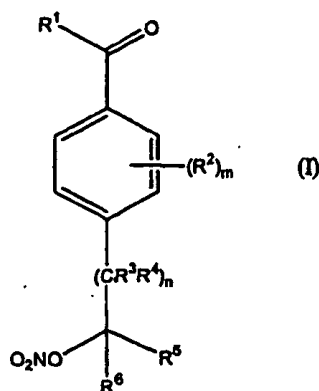
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a métodos para preparar derivados de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide.

En un aspecto, se proporciona un método para preparar un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide que comprende:

hacer reaccionar:

- (a) un 21-hidroxialquilcorticosteroide;
- (b) un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en OH, Cl, Br, F, I y -OC(O)R¹⁰;

m es un número entero desde 0 hasta 4;

5 n es un número entero desde 0 hasta 5;

R² se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

10 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

15 R⁷ se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R⁸ y -C(O)NR⁸R⁹;

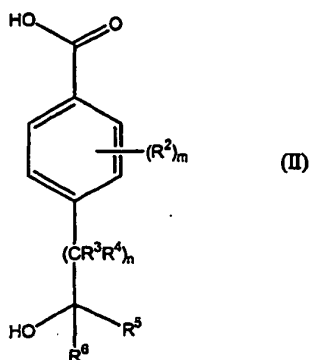
R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

20 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cloroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxilo y arilo; y

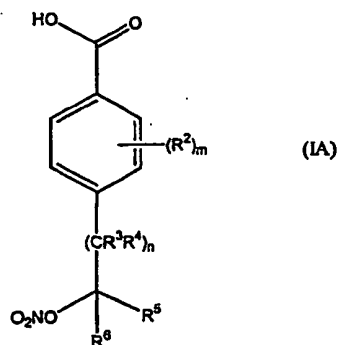
(c) un agente de acoplamiento o una base; con la condición de que cuando R¹ es OH se usa el agente de acoplamiento y cuando R¹ es Cl, Br, F, I o -OC(O)R¹⁰ se usa la base.

25 En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de dos etapas para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



con anhídrido acético y ácido nítrico para formar un compuesto de fórmula (IA)



y

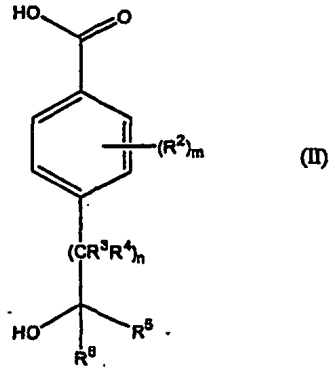
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un 21-hidroxialquilcorticosteroide y un agente de acoplamiento para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide; en la que m, n y R²-R⁶ son tal como se definieron anteriormente.

40

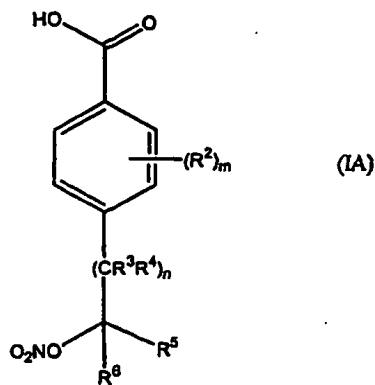
Aún en otro aspecto, se proporciona un método de tres etapas para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

5

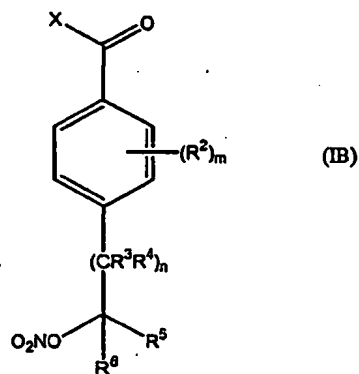


con anhídrido acético y ácido nítrico para formar un compuesto de fórmula (IA)



10

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula (IB)



15

en la que X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, F y I; y

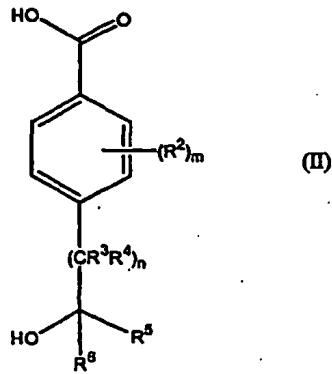
(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IB) con un 21-hidroxiálquilocorticosteroide y una base para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide; en la que m, n y R²-R⁶ son tal como se definieron anteriormente.

20

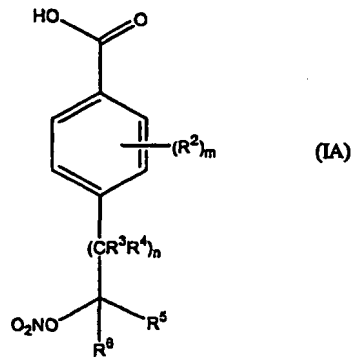
En un aspecto adicional, se proporciona otro método de tres etapas para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide que comprende:

25

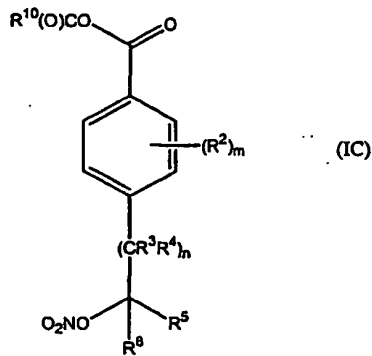
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



5 con anhídrido acético y ácido nítrico para formar un compuesto de fórmula (IA)



10 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un anhídrido de ácido o un cloruro de ácido para formar un compuesto de fórmula (IC)



y

15 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IC) con un 21-hidroxiálquilocorticosteroide y una base para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide; en la que m, n, y R²-R⁶ y R¹⁰ son tal como se definieron anteriormente.

20 Aún en un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para preparar productos intermedios de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se refiere a métodos para preparar derivados de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide. Sin embargo, antes de describir esta invención en más detalle se definirán en primer lugar los siguientes términos.

Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados facilitados a continuación:

- 5 “Alquilo” significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene la fórmula general C_nH_{2n+1} , en la que n es un número entero igual a o mayor que 1.
- 10 “Alquilo C_{1-6} ” significa un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, t-butilo y similares.
- “Amino” se refiere al grupo $-NH_2$.
- 15 “Hidroxilo” se refiere al grupo $-OH$.
- “Tioalquilo” se refiere al grupo $-S-(alquilo C_{1-6})$.
- “Alcoxilo” se refiere al grupo $-O-(alquilo C_{1-6})$, que incluye, a modo de ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, terc-butoxilo, sec-butoxilo, n-pentoxilo y similares.
- 20 “Amino sustituido” significa un grupo amino en el que uno o ambos de los hidrógenos se reemplazan independientemente por un grupo alquilo C_{1-6} , hidroxilo, un grupo alcoxilo o un grupo tioalquilo.
- “Halógeno” significa cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I) o flúor (F).
- 25 “Haloalquilo C_{1-6} ” significa un grupo alquilo C_{1-6} en el que uno o más de los hidrógenos se reemplazan independientemente por un halógeno.
- “Ariilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de desde 6 hasta 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo), anillos condensados que pueden ser o no aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona).
- 30 “Alquilamino C_{1-6} ” significa un grupo alquilo C_{1-6} en el que uno o más de los hidrógenos se reemplazan independientemente por un grupo amino.
- 35 “Alquilamino C_{1-6} sustituido” significa un grupo alquilo C_{1-6} en el que uno o más de los hidrógenos se reemplazan independientemente por un grupo amino sustituido.
- “21-hidroxicorticosteroide” significa cualquier corticosteroide sintético o que se produce de manera natural que tiene un grupo hidroxilo unido al carbono en la posición 21. Los corticosteroides incluyen glucocorticoides y mineralocorticoides. Los ejemplos de 21-hidroxicorticosteroides incluyen, pero no se limitan a, alclometasona, aldosterona, beclometasona, betametasona, clocortolona, hidrocortisona, budesonida, cortisona, desoximetasona, desonida, dexametasona, flucoronida, fludrocortisona, flumetasona, flunisolida, acetónido de flucinolona, flucortolona, fluprednisolona, flurandrenolida, halometasona, metilprednisolona, parametasona, prednival, prednilideno, prednisolona, prednisona, triamcinolona y acetónido de triamcinolona.
- 40 “21-hidroxiglucocorticoide” significa cualquier glucocorticoide sintético o que se produce de manera natural que tiene un grupo hidroxilo unido al carbono en la posición 21. Los ejemplos de 21-hidroxiglucocorticoides incluyen, pero no se limitan a, beclometasona, metilprednisolona y parametasona.
- 50 “Derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide” significa un derivado de corticosteroide que tiene un 4-(nitroxialquil)benzoato unido al carbono en la 21 posición del corticosteroide mediante un enlace éster con el benzoato tal como se muestra y se describe en la fórmula (IV) más adelante. Un ejemplo de un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide es prednisolona 21-[4'-(nitroximetil)benzoato].
- 55 “Alcóxido” significa un compuesto similar a la sal RO^+M^- , en el que R es un grupo alquilo C_{1-6} y M es un metal del grupo I tal como, por ejemplo, sodio o potasio. Los alcóxidos pueden formarse mediante la reacción de un alcohol con un metal del grupo I tal como sodio o potasio. Los ejemplos de alcóxidos incluyen, pero no se limitan a, metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio.
- 60 “Carbonato” significa una sal de ácido carbónico que contiene el ion carbonato, CO_3^{2-} . Los ejemplos de carbonatos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio.
- “Cloroalquilo C_{1-6} ” significa un grupo alquilo C_{1-6} en el que uno o más de los hidrógenos se reemplazan por cloro.
- 65 “Alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxilo” significa un grupo alquilo C_{1-6} en el que uno o más de los hidrógenos se

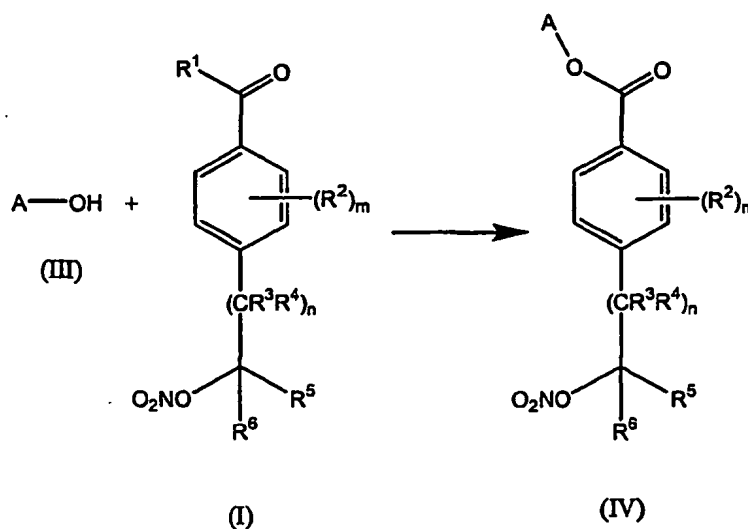
reemplaza independientemente por un grupo alcoxilo.

5 “Anhídrido de ácido” significa un compuesto de fórmula $(Q-C(O))_2O$, en la que Q se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cloroalquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxilo y un grupo arilo. Los ejemplos de anhídridos de ácido incluyen, pero no se limitan a, anhídrido acético, anhídrido cloroacético y anhídrido dicloroacético.

10 “Cloruro de ácido” significa un compuesto de fórmula $Z-C(O)Cl$, en la que Z se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo cloroalquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxilo y un grupo arilo. Los ejemplos de cloruros de ácido incluyen, pero no se limitan a, cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de cloroacetilo, cloruro de dicloroacetilo, cloruro de tricloroacetilo, cloruro de metoxiacetilo y cloruro de benzoilo.

Esquema de reacción general

15 El esquema de reacción general de la invención para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide se representa tal como sigue:



20 en el que:

A-OH es un 21-hidroxicorticosteroide;

25 R^1 se selecciona del grupo que consiste en OH, Cl, Br, F, I y $-OC(O)R^{10}$;

m es un número entero desde 0 hasta 4;

n es un número entero desde 0 hasta 5;

30 R^2 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo, arilo, alquilamino C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} sustituido y $-OR^7$;

35 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo, arilo, alquilamino C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} sustituido y $-OR^7$;

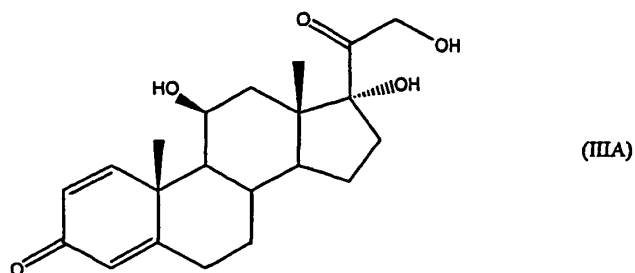
R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo, arilo, alquilamino C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} sustituido y $-OR^7$;

40 R^7 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^8$ y $-C(O)NR^8R^9$;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cloroalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxilo y arilo.

45 El compuesto de fórmula (III) (es decir, A-OH) es preferiblemente un 21-hidroxiglucocorticoide, y es más preferiblemente prednisolona, que está representada por la siguiente fórmula (IIIA):



5 R^1 es preferiblemente OH, Cl o Br, y es más preferiblemente OH. En una realización preferida, en el compuesto de fórmula (I), R^1 es OH, m y n son 0, y R^5 y R^6 son hidrógeno de tal manera que el compuesto de fórmula (I) es ácido 4-(nitroximetil)benzoico.

10 Tal como se muestra en el esquema de reacción general anterior, se produce un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide haciendo reaccionar (a) un compuesto de fórmula (III) (es decir, un 21-hidroxicorticosteroide A-OH), (b) un compuesto de fórmula (I) y (c) o bien un agente de acoplamiento o bien una base, dependiendo del sustituyente R^1 . A modo de ejemplo, cuando R^1 es OH, se hacen reaccionar (a) un compuesto de fórmula (I), (b) un corticosteroide de fórmula (III) y (c) un agente de acoplamiento adecuado. Los agentes de acoplamiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, 1,3-diiisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y neopentilacetato de N,N-dimetilformamida. El agente de acoplamiento preferido es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

20 A modo de ejemplo adicional, cuando R^1 es Br, Cl, F, I o $-OC(O)R^{10}$ se hacen reaccionar (a) un compuesto de fórmula (I), (b) un corticosteroide de fórmula (III) y (c) una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, tetrametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, alcóxidos y carbonatos. La base preferida es trietilamina.

25 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador. Es decir, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar preferiblemente con un 21-hidroxicorticosteroide, o bien un agente de acoplamiento o bien una base, y un catalizador adecuado. Los catalizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, 4-dimetilaminopiridina y N,N-dimetilanilina. El catalizador preferido es 4-dimetilaminopiridina.

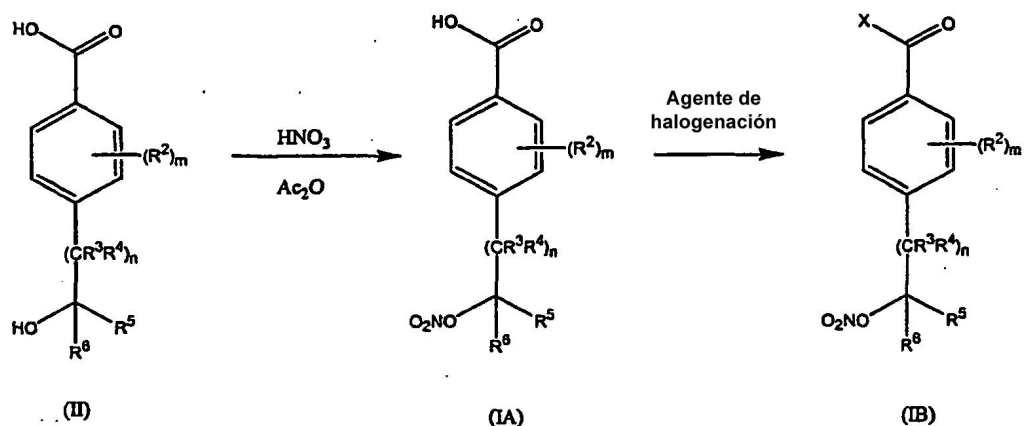
30 La reacción también se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente anhidro o mezcla de disolventes anhidros tal como, por ejemplo, piridina, tetrahydrofurano, dimetilformamida, sulfolano, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, dioxano, metil etil cetona, éter, metil t-butil éter, cloroformo, diclorometano o mezclas de los mismos. El disolvente preferido es acetona.

35 La reacción se lleva a cabo normalmente en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C, y se lleva a cabo preferiblemente a aproximadamente 25°C. La reacción se lleva a cabo normalmente durante de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas, y se lleva a cabo preferiblemente desde aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 8 horas.

Materiales

40 Los 21-hidroxicorticosteroides de fórmula (III) usados en la presente invención en general están disponibles comercialmente o pueden obtenerse según procedimientos conocidos en la técnica.

45 Un compuesto de fórmula (I) anterior puede sintetizarse en una o dos etapas, dependiendo del grupo R^1 deseado del compuesto (seleccionándose R^1 del grupo que consiste en OH, Cl, Br, F, I y $-OC(O)R^{10}$). El siguiente esquema sintético ilustra la una o dos etapas necesarias para producir un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es OH, Cl, Br, F o I:



en la que:

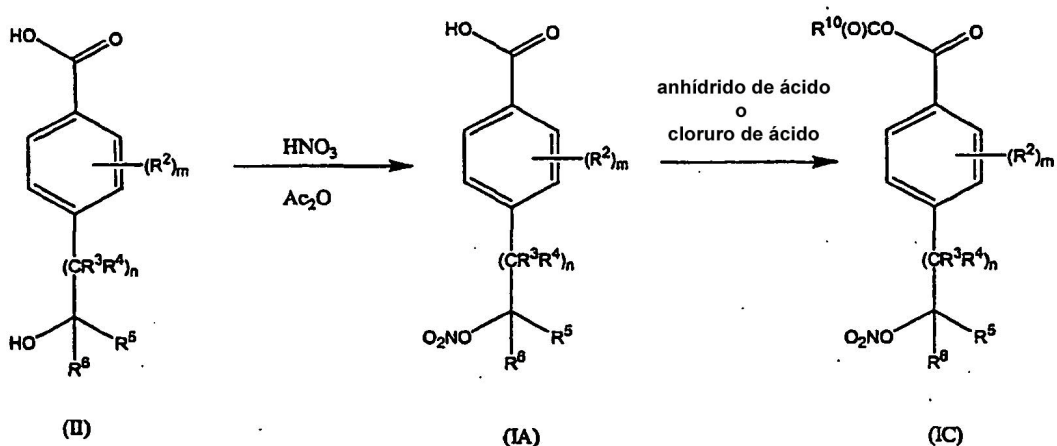
5 X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I o F; y

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, m,$ y n son tal como se definieron anteriormente en el esquema de reacción general.

10 En la primera etapa, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con ácido nítrico (HNO_3) y anhídrido acético (Ac_2O) para formar el compuesto ácido de nitroéster de fórmula (IA). Esta primera etapa genera un compuesto de fórmula (I) en el esquema de reacción general anterior en el que R^1 es OH. Esta reacción se lleva a cabo normalmente en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente $-50^\circ C$ hasta aproximadamente $0^\circ C$, y se lleva a cabo preferiblemente desde aproximadamente $-30^\circ C$ hasta aproximadamente $-10^\circ C$. La reacción se lleva a cabo normalmente durante de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, y se lleva a cabo preferiblemente durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas.

20 Con el fin de formar un compuesto de fórmula (I) en el esquema de reacción general anterior en el que R^1 es Cl, Br, I o F (es decir, R^1 es X), debe llevarse a cabo la segunda etapa. Cuando R^1 es Cl, Br, I o F en el compuesto de fórmula (1) (es decir, cuando X es Cl, Br, I o F en el compuesto de fórmula (IB)), el compuesto de fórmula (IA) se somete a halogenación con un agente de halogenación adecuado para formar el haluro de ácido de fórmula (IB). Los agentes de halogenación adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: agentes de cloración (cloruro de tionilo, N-clorosuccinimida, cloruro de oxalilo, cloro, pentacloruro de potasio y tricloruro de potasio); agentes de bromación (N-bromosuccinimida, bromo, tribromuro de potasio, pentabromuro de potasio y bromuro de oxalilo); agentes de fluorización (fluoruro de potasio, poli(fluoruro de hidrógeno-piridina), trifluoruro de dietilaminoazufre, fluoruro de hidrógeno y fluoruro cianúrico); agentes de yodación (N-yodosuccinimida y yodo). La reacción se lleva a cabo normalmente en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente $-10^\circ C$ hasta aproximadamente $30^\circ C$, y se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente $0^\circ C$ hasta aproximadamente $5^\circ C$. La reacción se lleva a cabo normalmente durante de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, y se lleva a cabo preferiblemente durante aproximadamente 30 minutos.

30 Con el fin de formar un compuesto de fórmula (I) en el esquema de reacción general anterior en el que R^1 es $-OC(O)R^{10}$, debe llevarse a cabo una segunda etapa alternativa. El siguiente esquema sintético ilustra la primera etapa descrita anteriormente y la segunda etapa alternativa:



35

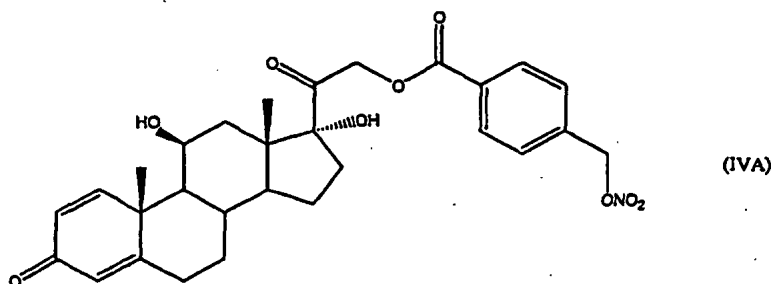
en la que:

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, m$ y n son tal como se definieron anteriormente en el esquema de reacción general.

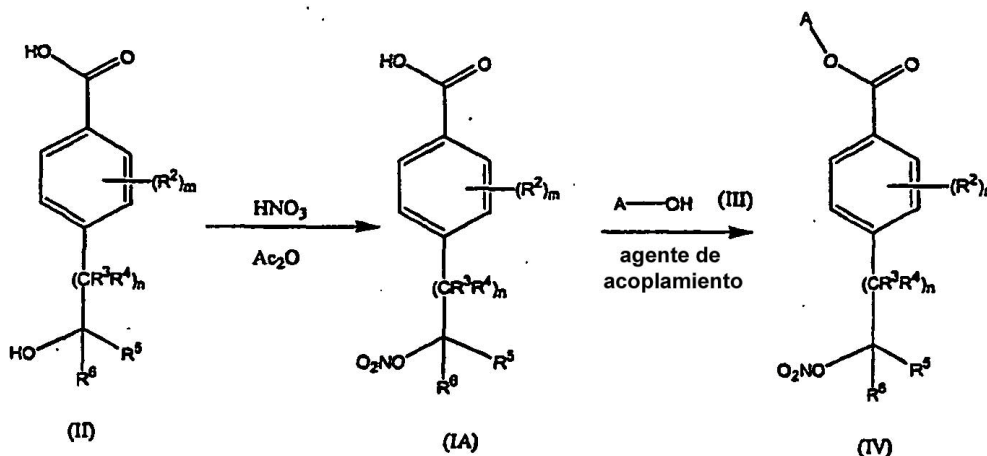
Tras realizar la primera etapa tal como se describió anteriormente, el compuesto de fórmula (IA) se hace reaccionar con un anhídrido de ácido adecuado o un haluro de ácido adecuado para formar el compuesto de fórmula (IC). Los anhídridos de ácido adecuados incluyen, pero no se limitan a, anhídrido acético, anhídrido cloroacético y anhídrido dicloroacético. Los cloruros de ácido adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de cloroacetilo, cloruro de dicloroacetilo, cloruro de tricloroacetilo, cloruro de metoxiacetilo y cloruro de benzoilo. La reacción se lleva a cabo normalmente en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 30°C , y se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 5°C . La reacción se lleva a cabo normalmente durante de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, y se lleva a cabo preferiblemente durante de aproximadamente 30 minutos.

Realizaciones ilustrativas

En un aspecto de la invención y tal como se comentó anteriormente en el esquema de reacción general, se usa un método de una etapa para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide. Tal como se comentó anteriormente, el método comprende hacer reaccionar (a) un compuesto de fórmula (III), (b) un compuesto de fórmula (I) y (c) o bien un agente de acoplamiento (cuando R^1 es OH en el compuesto de fórmula (I)) o bien una base (cuando R^1 es Cl, Br, F, I o $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ en el compuesto de fórmula (I)). En una realización preferida, el compuesto de fórmula (III) es prednisolona y, en las fórmulas (I) y (IV), R^1 es OH, m y n son 0, y R^5 y R^6 son hidrógeno de tal manera que los compuestos de fórmulas (I) y (IV) son respectivamente ácido 4-(nitroximetil)benzoico y 21-[4'-(nitroximetil)benzoato] de prednisolona. El 21-[4'-(nitroximetil)benzoato] de prednisolona se muestra a continuación como fórmula (IVA):



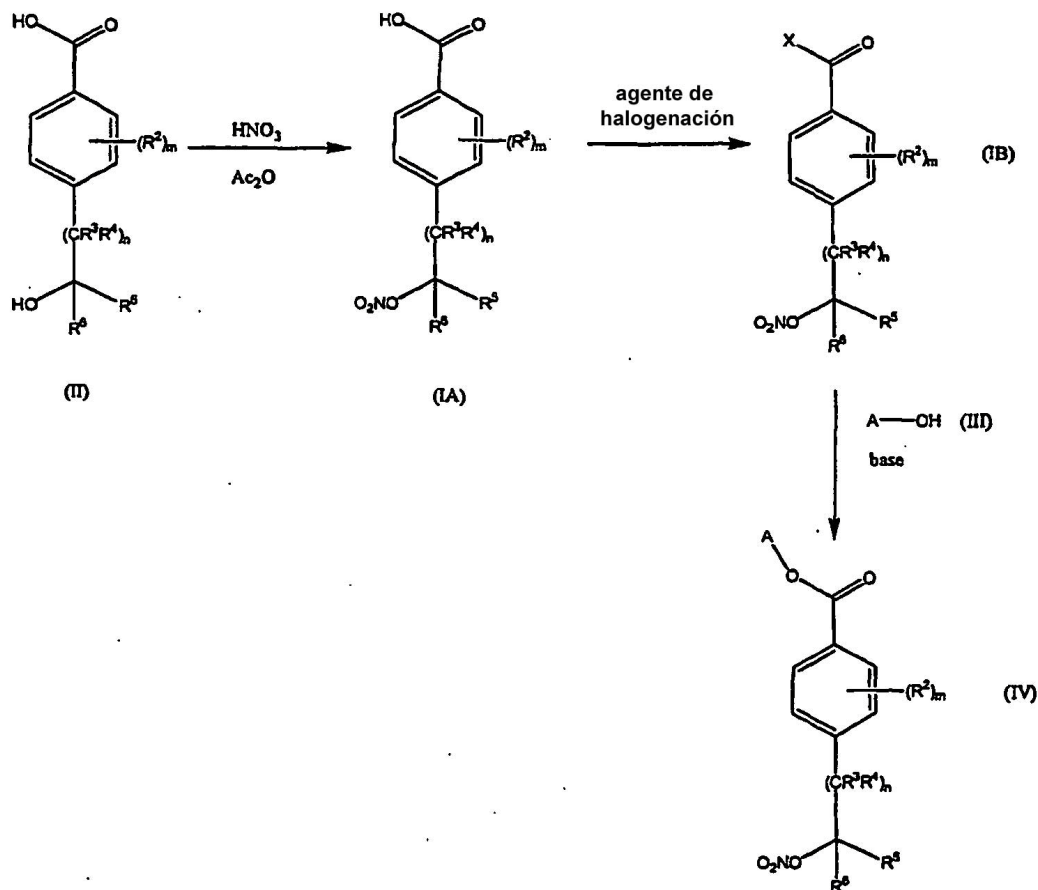
En otro aspecto, se usa un método de dos etapas en el que un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con ácido nítrico y anhídrido acético para formar un ácido de nitroéster del compuesto (IA). El compuesto de fórmula (IA) se hace reaccionar con un 21-hidroxicorticosteroide (el compuesto de fórmula (III)) y un agente de acoplamiento para formar un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide de fórmula (IV). El esquema sintético se muestra tal como sigue:



En una realización preferida, el 21-hidroxicorticosteroide de fórmula (I) es prednisolona y, en las fórmulas (II), (IA) y

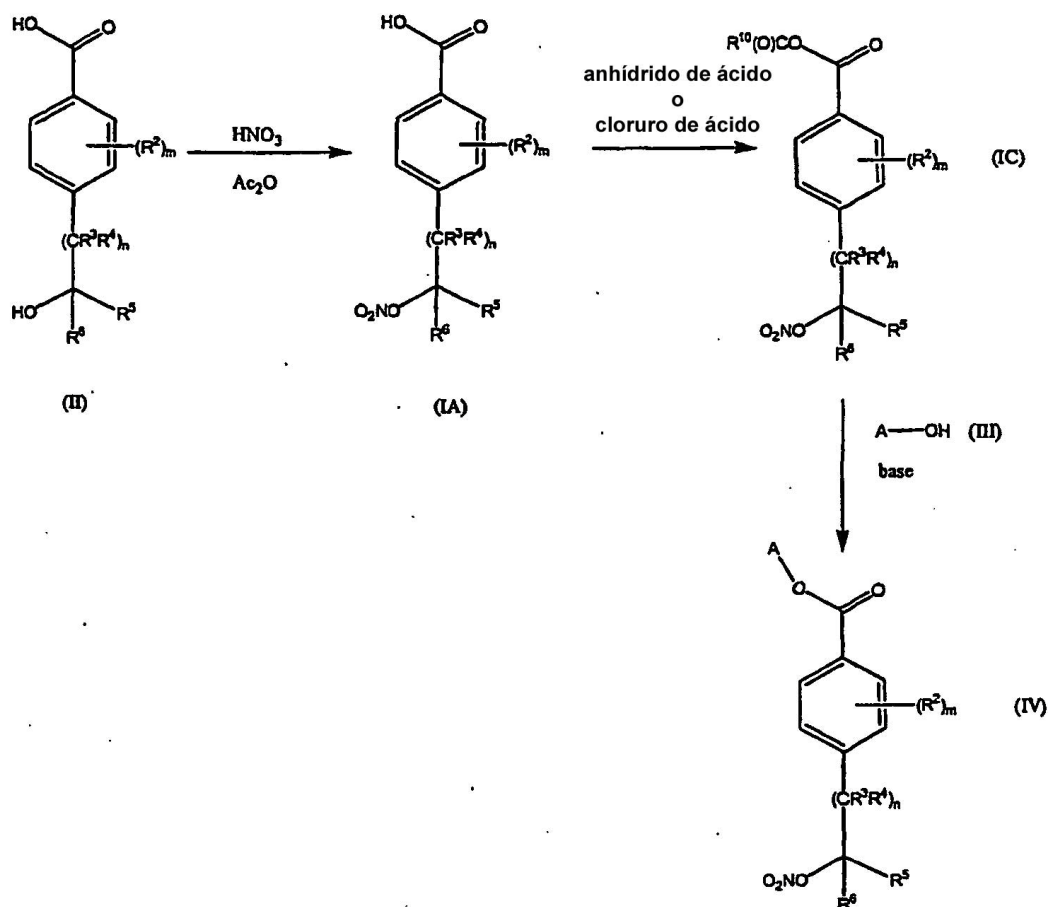
(IV), m y n son 0, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno de tal manera que los compuestos de fórmulas (II), (IA) y (IV) son respectivamente ácido 4-(hidroximetil)benzoico, ácido 4-(nitroximetil)benzoico y 21-[(4'-(nitroximetil)benzoato] de prednisolona.

- 5 Aún en otro aspecto, se usa un método de tres etapas para generar un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide. Un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con ácido nítrico y anhídrido acético para formar un ácido de nitroéster de compuesto (IA). Entonces, el compuesto de fórmula (IA) se somete a halogenación con un agente de halogenación adecuado para formar un haluro de ácido de fórmula (IB). Entonces, el haluro de ácido de fórmula (IB) se hace reaccionar con un 21-hidroxicorticosteroide (el compuesto de fórmula (III)) y una base para formar un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide de fórmula (IV). El esquema sintético se muestra tal como sigue:



- 15 En una realización preferida, el 21-hidroxicorticosteroide de fórmula (III) es prednisolona y, en las fórmulas (II), (IA), (IB) y (IV), m y n son 0, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y, en la fórmula (IB), X es Cl o Br de tal manera que los compuestos de fórmulas (II), (IA), (IB) y (IV) son respectivamente ácido 4-(hidroximetil)benzoico, ácido 4-(nitroximetil)benzoico, cloruro de 4-(nitroximetil)benzoílo o bromuro de 4-(nitroximetil)benzoílo, y 21-[(4'-(nitroximetil)benzoato] de prednisolona.

- 20 En un aspecto adicional, se usa otro método de tres etapas para generar un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide. Un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con ácido nítrico y anhídrido acético para formar un ácido de nitroéster de compuesto (IA). Entonces, el compuesto de fórmula (IA) se hace reaccionar con un anhídrido de ácido adecuado o un cloruro de ácido adecuado para formar un compuesto de fórmula (IC). Entonces, el compuesto de fórmula (IC) se hace reaccionar con un 21-hidroxicorticosteroide (el compuesto de fórmula (III)) y una base para formar un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide de fórmula (IV). El esquema sintético se muestra tal como sigue:



En una realizaci3n preferida, el 21-hidroxicorticosteroide de f3rmula (III) es prednisolona y, en las f3rmulas (II), (IA), (IC) y (IV), m y n son 0, y R⁵ y R⁶ son hidr3geno de tal manera que los compuestos de f3rmulas (II), (IA) y (IV) son respectivamente 4-(hidroximetil)benzoico, 4-(nitroximetil)benzoico y 21-[(4'-(nitroximetil) benzoato] de prednisolona.

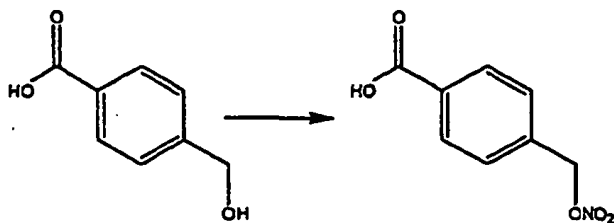
Los agentes de acoplamiento, bases, agentes de halogenaci3n, anh\u00eddridos de 4cido y cloruros de 4cido adecuados y/o preferidos as\u00ed como otros sustituyentes del compuesto y 21-hidroxicorticosteroides adecuados y/o preferidos para cada uno de estos aspectos de la invenci3n se describen anteriormente en el esquema de reacci3n general y en la descripci3n de los materiales.

Ejemplos

La invenci3n se explicar4 adicionalmente mediante el siguiente ejemplo ilustrativo que pretende no ser limitativo.

Ejemplo I: Procedimiento de dos etapas para la s\u00edntesis de 21-[4'-(nitroximetil)benzoato] de prednisolona

Etapas 1: S\u00edntesis de 4-(nitroximetil)benzoico

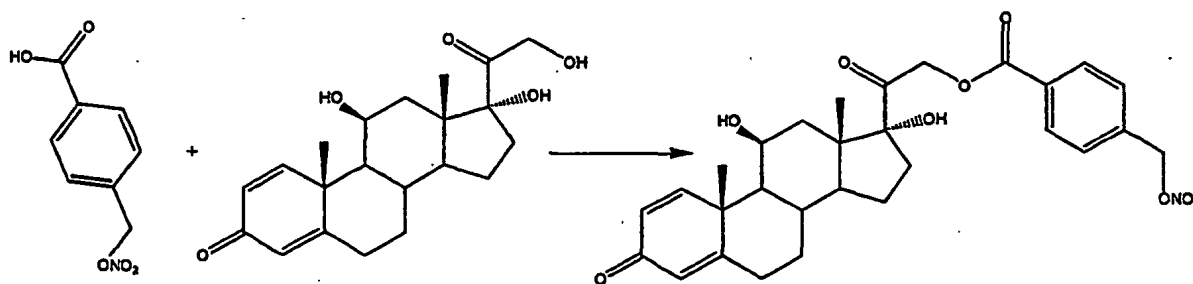


Se enfr\u00edo 4cido n\u00edtrico (760 ml) hasta -30°C y se a\u00f1adi3 en porciones anh\u00eddrido ac\u00e9tico (1520 ml) con agitaci3n. Se agit3 esta muestra a -30°C durante 15 minutos. Se a\u00f1adi3 4cido 4-(hidroximetil)benzoico (400 g, 2,63 moles) suspendido en anh\u00eddrido ac\u00e9tico (1520 ml) y se enjuag3 el vaso de precipitados con el anh\u00eddrido ac\u00e9tico restante

(800 ml). Tras 2 horas a $\sim -10^{\circ}\text{C}$, se completó la reacción tal como se evidenció mediante análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Se vertió la mezcla de reacción en agua (10 l) y se agitó durante 30 minutos. Se filtró el sólido blanco resultante y se lavó con agua (3 x 1,5 l) y se secó durante la noche. Se repitió la reacción y el sólido blanco resultante combinado (859 g, 83% de rendimiento), que tenía una pureza de aproximadamente el 100% mediante análisis por HPLC, se usó sin purificación adicional en la etapa 2 descrita más adelante.

Se caracterizó el sólido blanco (ácido 4-(nitroximetil)benzoico) usando resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN). Se notificaron los siguientes desplazamientos químicos (con referencia al dimetilsulfóxido (DMSO)), tal como sigue en partes por millón (ppm): ^1H -RMN (DMSO) 5,665 (2H, s), 7,581 (2H, d), 7,984 (2H, d).

Etapas 2: Síntesis de 21-[4'-(nitroximetil)benzoato] de prednisolona



Se combinaron prednisolona (1104 g, 3,06 moles), ácido 4-(nitroximetil)benzoico (785,5 g, 3,98 moles) y 4-(dimetilamino)piridina catalítica (10 g) en acetona (11 l). Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (618 g, 3,98 moles) en una porción. Tras 5 horas, se sometió a tratamiento final la reacción. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción, se añadió agua (4 l) y se agitó la mezcla durante 15 minutos, tiempo tras el cual se eliminó el agua. Se añadió acetato de etilo:tetrahidrofurano (8:2) (3 l) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se repitió este lavado con 4 l de disolvente (es decir, acetato de etilo:tetrahidrofurano (8:2)). Se filtró la mezcla y se secó el sólido blanco resultante. El sólido blanco (803 g, 48% de rendimiento) tenía una pureza del 94,6% mediante análisis por HPLC y tenía un punto de fusión de 221-223°C. Se caracterizó el sólido blanco usando resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN). Se notificaron los siguientes desplazamientos químicos, (con referencia al dimetilsulfóxido (DMSO)), tal como sigue en partes por millón (ppm): ^1H -RMN (DMSO) 0,838 (3H, s), 1,402 (3H, s), 5,19 (2H, dd), 5,687 (2H, s), 5,924 (1H, s), 6,174 (1H, d), 7,339 (1H, d), 7,639 (2H, d), 8,042 (2H, d).

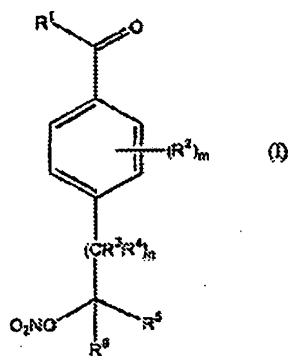
REIVINDICACIONES

1. Método para preparar un derivado de 21-[4'(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide que comprende: hacer reaccionar:

5

(a) un 21-hidroxialquilcorticosteroide;

(b) un compuesto de fórmula (I)



10

en la que: R^1 se selecciona del grupo que consiste en OH, Cl, Br, F, I y $-OC(O)R^{10}$;

15

m es un número entero desde 0 hasta 4; n es un número entero desde 0 hasta 5; R^2 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo, arilo, alquilamino C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} sustituido y $-OR^7$;

20

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo, arilo, alquilamino C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} sustituido y $-OR^7$;

25

R^7 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)R^8$ y $-C(O)NR^9R^9$;

30

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

y R^{10} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cloroalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxilo y arilo; y

35

(c) un agente de acoplamiento o una base; con la condición de que cuando R^1 es OH se usa el agente de acoplamiento y cuando R^1 es Cl, Br, F, I o $-OC(O)R^1$ se usa la base.

40

2. Método según la reivindicación 1, en el que R^1 es OH y el agente de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y neopentilacetal de N,N-dimetilformamida.

45

3. Método según la reivindicación 1, en el que R^1 es Cl, Br, F, I o $-OC(O)R^{10}$ y la base se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, tetrametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, alcóxidos y carbonatos.

4. Método según la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar (a), (b) y (c) con (d) un catalizador.

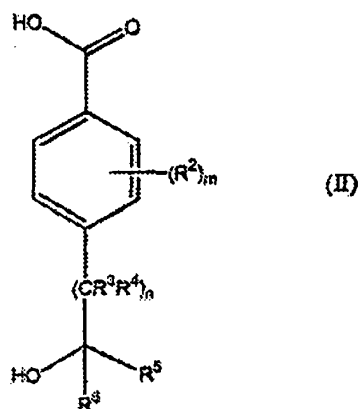
50

5. Método según la reivindicación 4, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina.

6. Método según la reivindicación 1, en el que el 21-hidroxicorticosteroide se selecciona del grupo que consiste en alclometasona, aldosterona, beclometasona, betametasona, clorcortolona, hidrocortisona, budesonida, cortisona, desoximetasona, desonida, dexametasona, flucoronida, fludrocortisona,

flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocortolona, fluprednisolona, flurandrenolida, halometasona, metilprednisolona, parametasona, prednival, prednilideno, prednisolona, prednisona, triamcinolona y acetónido de triamcinolona.

- 5 7. Método según la reivindicación 1, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxiglucocorticoide.
8. Método según la reivindicación 7, en el que el 21-hidroxiglucocorticoide comprende prednisolona.
- 10 9. Método según la reivindicación 1, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.
10. Método según la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar (a), (b) y (c) con (d) un catalizador, y en el que R¹ es OH y el agente de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y neopentilacetal de N,N-dimetilformamida.
- 15 11. Método según la reivindicación 10, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxiglucocorticoide.
- 20 12. Método según la reivindicación 11, en el que el 21-hidroxiglucocorticoide comprende prednisolona.
13. Método según la reivindicación 12, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.
14. Método según la reivindicación 13, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina y el agente de acoplamiento comprende clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
- 25 15. Método según la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar (a), (b), y (c) con (d) un catalizador, y en el que R¹ es Cl o Br.
- 30 16. Método según la reivindicación 15, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxiglucocorticoide.
17. Método según la reivindicación 16, en el que el 21-hidroxiglucocorticoide comprende prednisolona.
- 35 18. Método según la reivindicación 17, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.
19. Método según la reivindicación 18, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina y la base comprende trietilamina.
- 40 20. Método según la reivindicación 1, que comprende:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



45 en la que: m es un número entero desde 0 hasta 4; n es un número entero desde 0 hasta 5;

R² se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

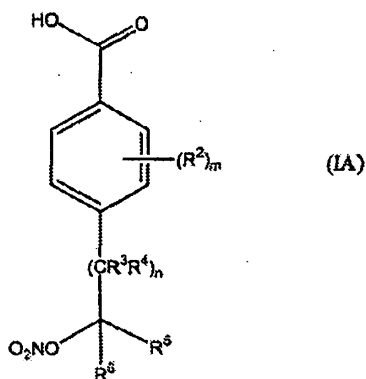
50 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, amino,

amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

5 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

R⁷ se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R⁸ y -C(O)NR⁸R⁹;

10 y R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; con anhídrido acético y ácido nítrico para formar un compuesto de fórmula (IA)



15 en la que m, n, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como anteriormente en el compuesto de fórmula (II); y

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un 21-hidroxiálquilocorticosteroide y un agente de acoplamiento para producir un derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide.

20 21. Método según la reivindicación 20, en el que el agente de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y neopentilacetal de N,N-dimetilformamida.

25 22. Método según la reivindicación 20, en el que el corticosteroide, el compuesto de fórmula (IA) y el agente de acoplamiento se hacen reaccionar con un catalizador.

23. Método según la reivindicación 22, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina.

30 24. Método según la reivindicación 20, en el que el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en alclometasona, aldosterona, beclometasona, betametasona, clocortolona, hidrocortisona, budesonida, cortisona, desoximetasona, desonida, dexametasona, flucoronida, fludrocortisona, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocortolona, fluprednisolona, flurandrenolida, halometasona, metilprednisolona, parametasona, prednival, prednilideno, prednisolona, prednisona, triamcinolona y acetónido de triamcinolona.

35 25. Método según la reivindicación 20, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxiglucocorticoide.

40 26. Método según la reivindicación 25, en el que el 21-hidroxiglucocorticoide comprende prednisolona.

27. Método según la reivindicación 20, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.

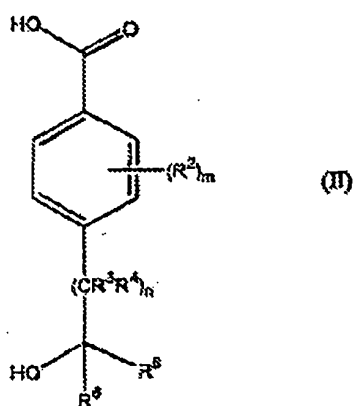
45 28. Método según la reivindicación 20, en el que: el agente de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y neopentilacetal de N,N-dimetilformamida; y el corticosteroide, el compuesto de fórmula (IA) y el agente de acoplamiento se hacen reaccionar con un catalizador.

50 29. Método según la reivindicación 28, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxiglucocorticoide.

30. Método según la reivindicación 29, en el que el 21-hidroxiglucocorticoide comprende prednisolona.

31. Método según la reivindicación 30, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.
32. Método según la reivindicación 31, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina y el agente de acoplamiento comprende clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
33. Método según la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



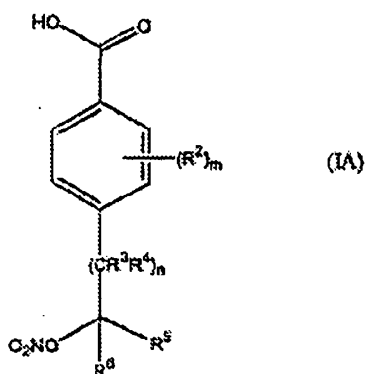
en el que: m es un número entero desde 0 hasta 4; n es un número entero desde 0 hasta 5;

R² se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

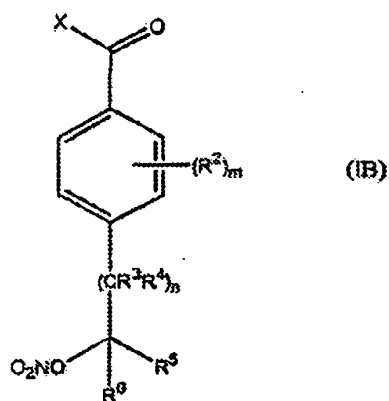
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

R⁷ se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R⁸ y -C(O)NR⁸R⁹; y R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; con anhídrido acético y ácido nítrico para formar un compuesto de fórmula (IA)



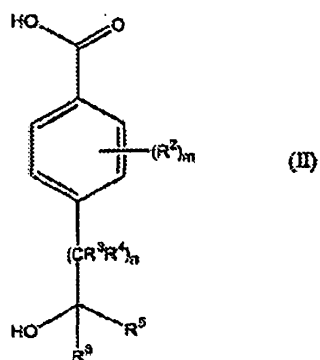
en la que m, n, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como anteriormente en el compuesto de fórmula (II);

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula (IB)



en la que:

- 5 X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, F y I; y m, n, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como anteriormente en el compuesto de fórmula (II); y
- (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IB) con un 21-hidroxiálquilcorticosteroide y una base para producir a derivado de 21-[4¹-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide.
- 10 34. Método según la reivindicación 33, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en trimetilamina, piridina, diisopropiletilamina, tetrametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, alcóxidos y carbonatos.
- 15 35. Método según la reivindicación 33, en el que el corticosteroide, el compuesto de fórmula (IB) y la base se hacen reaccionar con un catalizador.
36. Método según la reivindicación 35, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina.
- 20 37. Método según la reivindicación 33, en el que el 21-hidroxicorticosteroide se selecciona del grupo que consiste en alclometasona, aldosterona, beclometasona, betametasona, clocortolona, hidrocortisona, budesonida, cortisona, desoximetasona, desonida, dexametasona, flucoronida, fludrocortisona, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocortolona, fluprednisolona, flurandrenolida, halometasona, metilprednisolona, parametasona, prednival, prednilideno, prednisolona, prednisona, triamcinolona y acetónido de triamcinolona.
- 25 38. Método según la reivindicación 33, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxiglucocorticoide.
- 30 39. Método según la reivindicación 38, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende prednisolona.
40. Método según la reivindicación 33, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.
- 35 41. Método según la reivindicación 33, en el que:
- X es Cl o Br; y el corticosteroide, el compuesto de fórmula (IB) y la base se hacen reaccionar con un catalizador.
- 40 42. Método según la reivindicación 41, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxiglucocorticoide.
43. Método según la reivindicación 42, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende prednisolona.
- 45 44. Método según la reivindicación 43, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.
45. Método según la reivindicación 44, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina y la base comprende trimetilamina.
- 50 46. Método según la reivindicación 1, que comprende:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en el que: m es un número entero desde 0 hasta 4; n es un número entero desde 0 hasta 5;

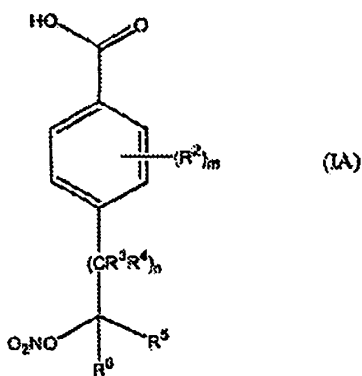
5 R^2 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

10 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

15 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amino sustituido, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxilo, arilo, alquilamino C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ sustituido y -OR⁷;

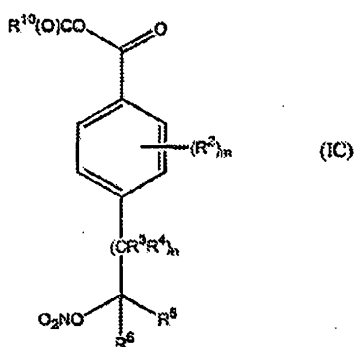
R^7 se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)R⁸ y -C(O)NR⁸R⁹;

20 y R^8 y R^9 se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; con anhídrido acético y ácido nítrico para formar un compuesto de fórmula (IA)



en la que m, n, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como anteriormente en el compuesto de fórmula (II);

25 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IA) con un anhídrido de ácido o un cloruro de ácido para formar un compuesto de fórmula (IC)



en la que: m, n, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como anteriormente en el compuesto de fórmula (II);

- 5 y
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cloroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alcóxido y arilo; y
- 10 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IC) con un 21-hidroxicorticosteroide y una base para producir a derivado de 21-[4'-(nitroxialquil)benzoato]corticosteroide.
47. Método según la reivindicación 46, en el que la base se selecciona del grupo que consiste en trimetilamina, piridina, diisopropilamina, tetrametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, alcóxidos y carbonatos.
- 15 48. Método según la reivindicación 46, en el que el corticosteroide, el compuesto de fórmula (IC) y la base se hacen reaccionar con un catalizador.
- 20 49. Método según la reivindicación 48, en el que el catalizador comprende 4-dimetilaminopiridina.
50. Método según la reivindicación 46, en el que el 21-hidroxicorticosteroide se selecciona del grupo que consiste en alclometasona, aldosterona, beclometasona, betametasona, clocortolona, hidrocortisona, budesonida, cortisona, desoximetasona, desonida, dexametasona, fluclosona, fludrocortisona, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocortolona, fluprednisolona, flurandrenolida, halometasona, metilprednisolona, parametasona, prednival, prednilideno, prednisolona, prednisona, triamcinolona y acetónido de triamcinolona.
- 25 51. Método según la reivindicación 46, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende un 21-hidroxicorticosteroide.
- 30 52. Método según la reivindicación 51, en el que el 21-hidroxicorticosteroide comprende prednisolona.
53. Método según la reivindicación 46, en el que m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno.
- 35 54. Método según la reivindicación 46, en el que: la base se selecciona del grupo que consiste en trimetilamina, piridina, diisopropilamina, tetrametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, alcóxidos y carbonatos; el corticosteroide, el compuesto de fórmula (IC) y la base se hacen reaccionar con un catalizador que comprende 4-dimetilaminopiridina; m es 0, n es 0, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno; y el 21-hidroxicorticosteroide comprende prednisolona.
- 40