

222068

222068

P - 13.306

A. 11775

Case P. O. 1349

MAY 1955



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de CHAS PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Barlett Street, Brooklyn, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ESTEROIDES"

Este invento se relaciona con ciertos compuestos esteroides útiles y nuevos. En particular se relaciona con ésteres de compuestos esteroides que forman sales solubles en el agua.

222068



Un grupo de compuestos esteroides es útil por sus efectos como hormonas. Algunos de estos compuestos que contienen 21 átomos de carbono son muy activos en el mantenimiento del equilibrio de ciertas funciones del organismo. Estos son muy útiles como agentes terapéuticos en casos tales como artritis reumatoide y en los casos en que hay desequilibrio de utilización de proteínas o en concentración electrolítica en el organismo. Entre los más útiles compuestas de esta naturaleza está la hidrocortisona (compuesto F o 17-hidroxi-corticosterona). Este compuesto posee, en la posición 21 de la molécula, un grupo alcohol primario.

Se ha descubietto ahora que se pueden preparar ciertos ésteres nuevos a partir de la hidrocortisona. Estos ésteres poseen ciertas ventajas manifiestas sobre el alcohol y sobre el acetato conocido. Los ésteres a que se hace referencia aquí son ésteres ácidos de la hidrocortisona con ácidos orgánicos policarboxílicos en los que una molécula del compuesto esteroide C_{21} está enlazada en forma de ésterer a través de su grupo hidroxilo 21 a una sola molécula de un ácido policarboxílico. Estos compuestos, que tienen uno o más grupos carboxílicos libres, poseen ciertas manifestaciones ventajas. En particular, poseen una solubilidad en el agua apreciablemente mayor, en forma de sales con varios metales y bases orgánicas, que la de otros ésteres de la hidrocortisona anteriormente conocidos. Hacen posible la preparación de formas de

222068



dosificación del compuesto terapéuticamente activo que son más estable que el alcohol de hidrocortisona y de acción más prolongada. El empleo de ciertas bases orgánicas produce sales de los ésteres de la hidrocortisona que tienen una solubilidad particularmente baja y ofrecen considerable prolongación del efecto terapéutico aún mayor que la de los propios ésteres de ácidos policarboxílicos. Son bases orgánicas de particular valor para este propósito los derivados de la etilen-diamina sustituidos simétrica o asimétricamente en ambos nitrógenos con grupos aralquílicos, es decir, un compuesto de la estructura $R^1(CH_2)_XNHCH_2CH_2NH(CH_2)_YR^2$, en el que X y Y son números enteros pequeños y R_1 y R_2 son grupos arílicos (por ejemplo, fenilo, alquifenilo, alcoxfenilo, halofenilo, naftilo, etc.)

Los nuevos ésteres del presente invento se pueden preparar a partir de alcohol de hidrocortisona por tratamiento de dicho esteroide con por lo menos aproximadamente una proporción molecular de un ácido policarboxílico o un agente acilante de ácido policarboxílico tal como un anhídrido de ácido policarboxílico de un alcohol de bajo peso molecular. En el último caso la esterificación del grupo hidróxi O_{21} tiene lugar por alcoholisis del éster de ácido policarboxílico por medio del alcohol esteroide O_{21} . No solamente se puede usar el alcohol esteroide O_{21} libre como sustancia de partida para el presente procedimiento sino que también se pueden usar ésteres de la

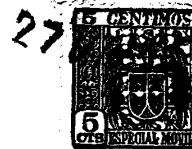


- hidrocortisona y de ácido alifático de más bajo peso molecular, por ejemplo, se puede utilizar para este propósito acetato de hidrocortisona. El tratamiento del compuesto con un ácido policarboxílico o un éster de un
- 5 ácido policarboxílico y de un alcohol de bajo peso molecular se traduce en un intercambio del que se produce el deseado éster de alcohol esteroide C_{21} de un ácido policarboxílico. Para completar la reacción se debe separar el subproducto éster o alcohol.
- 10 El procedimiento de esterificación se puede catalizar por medio de sustancias tales como resinas de intercambio iónico, proporciones menores de álcalis o ácidos fuertes, orgánicos o inorgánicos; sin embargo, se debe tener cuidado porque están presentes ciertos grupos sensi-
- 15 bles en la molécula, tales como el grupo hidroxilo en la posición-11 en la configuración . El uso de cantidades catalíticas de una base o un ácido para acelerar el procedimiento de esterificación no es necesario, por supuesto, cuando se usa para la operación de este procedimiento
- 20 un agente acilante tal como un anhídrido de ácido policarboxílico o un haluro de un ácido policarboxílico. Los agentes de este último grupo se pueden utilizar en presencia de una base orgánica tal como piridina, dimetil-anilina, quinolina, etc.
- 25 Se debe observar que algunos ácidos policarboxílicos pueden utilizarse para este procedimiento o en forma de ácidos, como ésteres con alcoholes de más bajo

222068



peso molecular, o en forma de anhídridos de ácidos o de haluros de ácidos. Entre tales reactivos se incluyen compuestos tales como anhídrido maleico, anhídrido glutárico, anhídrido ftálico, cloruro de ftaloilo, ácido málico, citrato de trimetilo, ácido tartárico, anhídrido succínico, ácido piromelítico, etc. como se ha observado anteriormente, la hidrocortisona posee en su estructura grupos sensibles y es aconsejable tener mucho cuidado en la esterificación de tales compuestos. El uso de un anhídrido de ácido o de un haluro de ácido en una base orgánica es un método particularmente favorable. Se debe observar que la reacción es selectiva en el sentido de que solamente el grupo alcohol primario en la posición O_{21} es esterificado y que los otros grupos tales como el grupo hidroxilo de la configuración 11- no son esterificados en una extensión apreciable en el presente procedimiento. Al poner en práctica el procedimiento es aconsejable usar un disolvente, si no se usa para este propósito una base orgánica tal como la piridina, se pueden usar disolventes orgánicos inertes, tales como benceno, cloroformo, tolueno, etc. La aplicación de calor ayuda a menudo a acelerar la reacción a su completamiento; no obstante, se debe tener cuidado con él y si se usa por ejemplo un cloruro de ácido como agente esterificante, se debe observar precaución. Cuando se usen como reactivos alcohol de hidrocortisona y un éster de ácido policarboxílico y de un alcohol de bajo peso molecular, o cuando se utilice un procedimiento de transesterificación para



la preparación de los presentes ésteres, se debe separar el subproducto, que es volátil, respecto de la mezcla de reacción para que la reacción se lleva a cabo completamente. Esto se puede efectuar por aplicación de calor suave y vacío a la mezcla reactiva.

Los ésteres que se producen por este invento son sólidos blancos, fáciles de obtener en forma cristalina, y en buen rendimiento a partir de alcohol de hidrocortisona o de un éster de la hidrocortisona y de un ácido orgánico monocarboxílico de bajo peso molecular.

El presente invento se puede explicar por los siguientes ejemplos que no se han de considerar en sentido limitativo.

EJEMPLO I

15 Ftalato de Hidrocortisona.-

Una solución de 3 gr. de hidrocortisona en 12 mililitros de piridina fué tratada con 1,23 gramos de anhídrido ftálico. La mezcla se dejó en reposo durante 18 horas a temperatura ambiente y luego fué vertida en 145 mililitros de ácido sulfúrico 2N enfriado con hielo. Durante la adición al ácido sulfúrico fué agitada la mezcla con rapidez. Se separó un producto sólido blanco y fué filtrado de la solución acuosa. Fué lavado repeti-

222068

27 MAY. 19



damente con pequeñas porciones de agua y luego con una solución de metanol en agua. El producto se secó al vacío. Pesó 3,62 gramo y tenía un punto de fusión de 207° a 208° C. Cristalizado a partir del etanol el material fundió a 218,8° a 220,5° C. La rotación óptica del producto fué / $\frac{24}{D} = -149^\circ$ disuelto en dioxano a una concentración del uno por ciento.

E J E M P L O II

Succinato de hidrocortisona.-

10 Una solución de 3,6 gr. de hidrocortisona en 10 ml. de quinolina fué tratada con un gramo de anhídrido succínico. La mezcla fué dejada en reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas y luego se añadió a ácido sulfúrico diluido frío. El producto sólido blanco que se separó fué filtrado, lavado y secado. El análisis demostró 15 que era succinato de hidrocortisona. Esta substancia cristalizada a partir de metanol fundió a 167,2° a 169,1° C.

E J E M P L O III

Succinato sódico de Hidrocortisona.-

20 1,5 gr. de succinato de hidrocortisona fueron disueltos en 15 ml. de agua que contenía 0,273 gr. de bicarbonato sódico. La mezcla fué agitada y calentada suavemente. La mezcla fué luego colocada en vacío durante po-

222068



5 co tiempo para separar el dióxido de carbono. La solución de la sal sódica fué congelada y secada al vacío desde el estado de congelación. La sal sódica es completamente soluble en agua y además para uso en forma de solución acuosa para inyección. La solución salina se puede usar para formar una solución isotónica si se desea.

E J E M P L O I V

Sal de dibencil-etilen-diamina de succinato de hidrocortisona.-

10 Una solución de 0,5 gr. de diacetato de dibencil-etilen-diamina en 10 ml. de agua fué añadida gradualmente a una solución agitada de 0,523 gr. de succinato de hidrocortisona en 8,3 ml. de agua. La sal insoluble de dibencil-etilen-diamina se separó de la solución. El
15 producto precipitado blanco y fino fué filtrado, lavado con agua y secado.

E J E M P L O V

Maleato de Hidrocortisona.-

20 Una solución de un gramo de hidrocortisona en 10 ml. de dimetil-anilina fué tratada con un equivalente molecular de anhídrido maleico. La mezcla fué agita-

222068

27 MA



5 da y dejada en reposo a la temperatura ambiente durante 24 horas. El producto fué aislado por adición de la mezola a una disolución acuosa diluída de ácido clorhídrico. El maleato de hidrocortisona fué filtrado de la solución acuosa, lavado con agua y secado.

La sal potásica del éster de ácido fué preparada por un método similar al descrito anteriormente para la sal sódica de succinato de hidrocortisona.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 28 de Mayo de 1954, bajo el número 433.268, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

=oOo= N O T A =oOo=

15 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 siguientes:



5 1º. - Un procedimiento para la preparación de éster de hidrocortisona o de sus sales que comprende poner en contacto hidrocortisona con un agente acilante de ácido policarboxílico, tal como un anhídrido de ácido, haluro de ácido o el propio ácido, para producir un éster ácido de la hidrocortisona substituído en posición 21, y, si se desea, convertir dicho éster ácido en una sal.

10 2º. - Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se emplea como disolvente una base orgánica.

15 3º. - Un procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal del éster ácido se puede formar por reacción del producto de la reivindicación 1 con una base orgánica que tenga la estructura $R^1(CH_2)_XNHCH_2CH_2NH(CH_2)_YR^2$, en la que R^1 y R^2 son grupos arílicos y X y Y son números enteros pequeños.

20 4º. - Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se emplea un catalizador, tal como una resina de intercambio iónico o una proporción menor de un ácido orgánico o inorgánico, o de una base orgánica o inorgánica.

25 5º. - Un procedimiento para preparar compuestos de esteroides.

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

222068



Esta Memoria consta de diez hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 27 MAY 1955

P. A.

Alberto de Elzaburo
Alberto de Elzaburo