

AÑO 1.958

Expediente núm. _____



244889

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

, de nacionalidad

alemana,

domiciliado en Berlin (West) N65 (Alemania)

calle de Müllerstrasse, 170/172

núm. _____

por:

Procedimiento para la obtención de nuevas combinaciones
esteroidicas solubles en agua"

Nº 105447

Agente Sr. Fernández Candelas.



244889

244889

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en BERLIN -
(WEST) N 65, Müllerstrasse, 170/172 (Ale-
mania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OB-
TENCION DE NUEVAS COMBINACIONES ESTEROY-
DICAS SOLUBLES EN AGUA".

.....oooOOOooo.....

La conversión de los esteroides, especialmente las
hormonas esteroidicas, en derivados solubles en agua, conser-
vando los efectos fisiológicos de los esteroides, es un viejo
problema, para cuya solución se ha dado ya a conocer cierto
5 número de métodos técnicamente practicables.

Un método preferido es la esterificación de grupos
hidroxilo adecuados existentes en el esteroide en cuestión con



244889

10 ácidos polibásicos orgánicos o inorgánicos formando esterá-
cidos, cuyos grupos ácidos quedados sin esterificar se ha-
cen reaccionar luego con bases inorgánicas u orgánicas fi-
siológicamente aceptables para formar las correspondientes
sales más o menos solubles en agua .

Son ejemplos conocidos los sulfatos de estrona y
los 21-hemisuccinatos de la pregnano-21-ol-3,20-diona.

15 Pero el método indicado está muy lejos de condu-
cir a resultados técnicamente utilizables con todos los es-
teroides en cuestión. Frecuentemente los derivados esterói-
dicos obtenibles por este método carecen de la suficiente
solubilidad en agua, de la necesaria estabilidad e incluso
20 de la actividad fisiológica esperada.

No se puede por tanto predecir si se conseguirán
resultados satisfactorios al emplear dicho método con un
nuevo esteroide. Puede incluso ocurrir que con el mismo es-
teroide con el que la aplicación de un ácido determinado ha
25 producido resultados útiles, al recurrir a otro ácido el
fracaso sea completo.

Se ha comprobado que con los 21-hemisulfatos de
la pregnano-21-ol-3,20-diona antes citada, en contraposi-
ción a los conocidos 21-hemisuccinatos del mismo esteroide,
30 no se ha podido comprobar en absoluto en el ensayo con ani-
males la esperada acción narcótica.

Ahora bien, se ha descubierto que los 21-hemisul-
fatos solubles en agua, hasta el presente no descritos, de
la 4-pregнено-11 β -17 α -21-triol-3,20-diona (hidrocortisona),



244889

35 especialmente la sal sódica, en aplicación intraperitoneal de sus disoluciones acuosas, presentan en el ensayo o test glicógeno sorprendentemente solo una pequeña debilitación de la actividad típica de la hidrocortisona.

40 La solubilidad de la sal sódica de unos 27 g en 100 cm³ de agua es extraordinariamente elevada. Sus disoluciones acuosas poseen una notable estabilidad. A la temperatura del local permanecen inalteradas durante más de un año y durante más de 50 horas aguantan un aumento de temperatura a 100° sin descomponerse y permiten esterilizarse a 45 120°. En el ensayo rápido de la estabilidad la disolución de la sal sódica no presentó descomposición después de un almacenaje a 50° durante dos meses. Las sales anhidras pueden a la temperatura del local, almacenarse durante un tiempo ilimitado.

50 Los 21-hemisulfatos de la hidrocortisona del invento se han de emplear en disoluciones acuosas, especialmente de la sal sódica, en gotas nasales, pues presentan en toda su intensidad el conocido efecto de la hidrocortisona contra la coriza, el cual se funda en la deshinchazón de 55 las mucosas nasales.

Frente a las gotas nasales de hidrocortisona hasta ahora usuales, que contenían la sustancia activa en disolución propilenoglicólica, las disoluciones acuosas de los hemisulfatos tienen la ventaja de que no producen sensación 60 urente en la nariz.

La obtención de los 21-hemisulfatos de la hidrocortisona



244889

tisona se realiza por los métodos descritos en la literatura para la preparación de ésteros del ácido sulfúrico de los esteroides que llevan hidroxilo, preferentemente empleando el adducto SO_3 de la piridina.

EJEMPLO 1

Obtención del 21-sulfato sódico de la hidrocortisona.

Se obtiene primeramente el adducto SO_3 de la piridina introduciendo a gotas en 160 cm^3 de piridina seca en atmósfera de nitrógeno 4,68 g de SO_3 líquido enfriando a -5° .

70 A la mezcla de reacción obtenida se agrega, también en frío una disolución de 20,9 g de hidrocortisona en 140 cm^3 de piridina secada. La mezcla se agita durante $1\frac{1}{2}$ horas a 0° , disolviéndose casi por completo el adducto SO_3 -piridina. Se aumenta la temperatura 20° y la mezcla de reacción se deja

75 reposar durante otras $2\frac{1}{2}$ horas a la temperatura del local. Ya en los primeros 20 minutos se origina una disolución completamente clara, ligeramente amarilla. Se separa la piridina por destilación al vacío a unos $40-45^\circ$ de temperatura en el baño. El aceite que queda en el matraz se revuelve con

80 éter seco, cada vez con unos 50 cm^3 y se decanta el éter hasta que el aceite se solidifique. La papilla cristalina se recubre con unos 250 cm^3 de éter y se deja reposar durante la noche. Se separa el éter por aspiración, la substancia existente sobre la frita se disuelve en unos 300 cm^3 de metanol y la disolución se titula agitando con disolución de

85



244889

metilato sódico de 1-n proximately a pH 9 (electrodo de cristal). Se separa por aspiración el precipitado voluminoso de Na_2SO_4 originado en la titulación, el residuo se lava con un poco de metanol y la disolución de lavado se
90 reune con el filtrado. El filtrado se concentra a la temperatura del baño de 35-40° hasta 100 cm^3 se enfría a unos -45° la disolución concentrada y poco a poco desde un embudo de goteo se hace llegar a unos 600 cm^3 de éter. La suspensión cristalina originada se enfría luego durante una hora y se separa por aspiración.
95

Fracción 1: 18.60 g = 68.8% del teórico.

Punto fusión 185° con descomposición. $[\alpha]_D^{25} = + 130,5^\circ$ en agua.

pH = 7,0 soluble claramente en agua.

100 Del filtrado repitiendo la purificación previa antes descrita pueden obtenerse otros 2,72 g de sulfato sódico de hidrocortisona con un poder rotatorio de unos 128-131,5° y un punto de fusión de 175-177° con descomposición.

De las aguas madres ahora restantes pueden aislarse la hidrocortisona no transformada.
105

EJEMPLO 2

Obtención de sulfato de sodio hidrocortisona.

Se calientan 5 g de ácido amidosulfónico en 50 cm^3 de piridina anhidra agitando y en corriente de nitrógeno a



244889

100° y luego se introducen de una vez en la mezcla de
110 reacción 5 g de hidrocortisona. El caldeo de la mezcla de
reacción a 100° se continúa exactamente durante 3 minutos,
luego se enfría el matraz bajo nitrógeno y el contenido
del matraz, después de alcanzarse interiormente una tempe-
ratura de 35-40°, se somete a una destilación al vacío has-
115 ta que pase totalmente la piridina. Queda un aceite espeso
que se agita bien tres veces con éter y después se decanta
el éter. El aceite se solidifica en una sustancia sólida
que se disuelve en unos 150 cm³ de metanol anhidro, por
filtración se separa de la porción no disuelta y se esteri-
120 fica con una disolución metanólica aproximadamente . n/1 de
hidróxido sódico hasta un pH de 10,3. En total se consumen
18,5 cm³. La disolución metanólica turbia que sale amarilla,
se agita durante una hora bajo nitrógeno con unos 2 g de
carbón activo y luego se filtra. El filtrado se deja repo-
125 sar durante la noche en el frigorífico cerrado a -20° y en
caso necesario se filtra nuevamente. El filtrado se concen-
tra al vacío a unos 50 cm³ y por filtración se separa nue-
vamente del turbio formado. Luego se continúa la concentra-
ción hasta que la disolución es de unos 20 cm³. Se agregan
130 30 cm³ de acetona con lo que se separa una sustancia que se
precipita en el fondo del recipiente en forma de un residuo
pegajoso. La disolución sobrenadante se decanta y el residuo
se seca al vacío a 60°. Se obtienen 2,84 g de una sustancia
débilmente coloreada de amarillo con punto de descomposición
135 184°, que se disuelve claramente en agua. (α)_D: +123° en
agua.

244889²



La disolución decantada se trata con 50 cm³ de éter después de lo cual precipita una sustancia blanca que se trata exactamente lo mismo que la fracción 1.

140 Después de secar se obtienen 2,22 g con punto de descomposición 181°. (α)_D: + 125,8° en agua. La sustancia se disuelve claramente en agua. La disolución decantada se concentra a sequedad y dá 0,47 g de un producto insoluble en agua, que se tira. La fracción 1 y la fracción 2 presentan en el espectro UV e IR las bandas características de las 3-ceto- Δ -4-combinaciones, y también de los grupos 11 β - y 17 β -OH.

Análisis:	fracción 1	fracción 2	calculado:
Hallado	C 53,9 %	C 53,5 %	C 54,25 %
	H 6,6 %	H 6,9 %	H 6,3 %
	O 27,1 %	O 26,9 %	O 27,6 %
	S 6,6 %	S 6,6 %	S 6,9 %
	Na 4,6 %	Na 4,8 %	Na 4,95 %

EJEMPLO 3

155 Obtención de sulfato de sodio hidrocortisona partiendo de hidrocortisona y ácido clorosulfónico.

A una disolución de 0,400 g de hidrocortisona en 10 ml de piridina seca se agregó agitando una disolución de 0,086 ml de ácido clorosulfónico en 6 ml de piridina seca



244889

160 a la temperatura del local. La disolución de ácido cloro-
sulfónico y piridina se preparó incorporando a gotas con pre-
caución a 0^o ácido clorosulfónico en piridina secada. La
sustancia separada por proyección en la pared del matraz, se
volvió a disolver mediante agitación.

165 La disolución de ácido clorosulfónico e hidrocortisona se coloreó débilmente de color naranja en el reposo. Después de reposar durante 22 horas a la temperatura del local se agregó a la disolución 0,1 ml de agua y luego se destiló la piridina al vacío a una temperatura del baño de 30^o. El residuo se secó al vacío sobre ácido sulfúrico a la
170 temperatura del local (0,93 g de aceite amarillo claro), y luego se disolvió en 15 ml de metanol y bajo nitrógeno se tituló con disolución metanólica 1-n de hidróxido sódico hasta pH 10,4. El precipitado (sustancia inorgánica) formado en la titulación se separó por aspiración mediante una
175 frita y el filtrado se condensó al vacío a 4 ml con una temperatura en el baño de 30^o. La sustancia separada se aspiró bajo nitrógeno, se lavó con 2 ml de metanol y se tiró. El filtrado se trató con 100 ml de éter, después de lo cual se separó una sustancia que se separó por aspiración después
180 de tres horas de reposo, se lavó con éter y se secó sobre pentóxido de fósforo. Se obtuvieron 0,514 g de un producto impuro con punto de descomposición 165^o y $(\alpha)_D : + 117,3^o$ en agua. Disolviendo la sustancia en n-propanol y por filtración de la disolución fuertemente turbia y precipitación
185 inmediata con éter, se pudo purificar el sulfato de sodio



244889

hidrocortisona. Se obtuvieron 0,455 g (rendimiento: 89,2% del teórico) de una sustancia con punto de descomposición 178° y la rotación específica $(\alpha)_D : + 128^\circ$.

EJEMPLO 4

Obtención del sulfato de potasio-hidrocortisona.

190 El residuo de evaporación de la reacción de 0,240 g de hidrocortisona en piridina con el complejo de piridina-SO₃ se disolvió en 15 ml de metanol y bajo nitrógeno se tituló hasta pH 11 con disolución metanólica 1n de hidroxilo potásico. El enturbiamiento originado después de la titulación, se eliminó por filtración y el filtrado casi incoloro se concentró al vacío bajo nitrógeno a 4 ml con 30° de temperatura en el baño. Agitando se agregó a esta disolución poco a poco 15 ml de éter y después de una hora de reposo se separó por aspiración la sustancia precipitada. Después
195 de lavar con éter, se secó la sustancia a la temperatura del local sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento: 0,262 g. Punto de descomposición: 178°. La sal potásica puede purificarse por reprecipitación de etanol-éter y entonces tiene un índice específico de rotación $(\alpha)_D : + 131,8^\circ$ en
200 agua y un punto de descomposición de 179°.
205

EJEMPLO 5

Obtención de sulfato trietil-amonio-hidrocortisona.



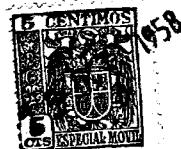
244889

El residuo de evaporación de la reacción de 0,186 g de hidrocortisona en piridina con el complejo piridina-SO₃ se disuelve en 1 ml de metanol y luego se agrega 1 ml de trietilamina recién destilada. Luego se agrega a la disolución más trietilamina hasta que comience el enturbiamiento. Después de reposar durante la noche se separan por aspiración los cristales precipitados y primero se lavan con un poco de trietilamina y luego con éter. Los cristales se secan a la temperatura del local en el desecador sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento: 0,1213 g; punto de fusión: 188-189°, descomposición desde 193°. La sal puede purificarse por disolución en metanol y tratamiento de la disolución con trietilamina hasta el enturbiamiento. El producto purificado de este modo tiene un punto de fusión de 191-193°, comienza a descomponerse a los 197° y presenta una rotación específica de $(\alpha)_D : + 117,8^\circ$ en agua.

EJEMPLO 6

Obtención de la sal sulfato de tetrametilamonio-hidrocortisona.

El residuo de evaporación de la reacción de 0,241 g de hidrocortisona en piridina con el complejo piridina-SO₃ se disolvió en 4 ml de metanol y bajo nitrógeno se trató con disolución metanólica de tetrametilamonio hasta un pH 11. A la disolución clara se agregó agitando y poco a poco 22 ml de éter y después de una hora de reposo se separaron por



244889

- 230 aspiración los cristales formados que se secaron en un se-
cador sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento: 0,285 g;
punto de descomposición: 232-235°. La sal obtenida de sul-
fato de tetrametilamonio-cortisona se purificó disolvién-
dola en 5 ml de metanol, filtrando la disolución y agregan-
235 do al filtrado 25 ml de éter. Los cristales formados pre-
sentan el punto de descomposición de 230° y una rotación
específica de $(\alpha)_D$: + 126,3° en agua.

EJEMPLO 7

Obtención de la sal sulfato de colina-hidrocortisona.

- El residuo de la reacción de 0,241 g de hidro-
240 cortisona en piridina con el complejo piridina-SO₃ se di-
suelve en 15 ml de metanol y bajo nitrógeno se trata con
disolución metanólica de colina hasta pH 10,9. La disolu-
ción permanecida clara se concentra al vacío bajo nitró-
geno a 4 ml con 30° de temperatura en el baño y agitando
245 se trata la disolución con 40 ml de éter. Después de tres
horas de reposo se separan los cristales por aspiración,
se lavan con éter y a la temperatura del local se secan en
el desecador sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento: 0,345 g
punto de descomposición: 231-232° (coloración parda desde
250 210°). Para la purificación se disuelve la sal de colina
en 1 ml de metanol , se filtra la disolución y a esta diso-
lución se agregan poco a poco 5 ml de benzina (Kp:60-80°).



244889

255 Por aspiración se separan los cristales precipitados (agujas) y se vuelven a lavar con benzina. Punto de descomposición: 225-227°; $(\alpha)_D$: + 119,3° en agua.

..... NOTA

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

260 1.- Procedimiento para la obtención de nuevas combinaciones esteroídicas solubles en agua de la hidrocortisona, caracterizado porque, especialmente por actuación del adducto piridina-trioxido de azufre se convierte la hidrocortisona en sales fisiológicamente utilizables, especialmente la sal sódica de su 21-hemisulfato.

265 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado por obtenerse hidrocortisona-ácido sulfúrico (-21) y sus sales con bases inorgánicas u orgánicas fisiológicamente utilizables.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS COMBINACIONES ESTEROIDICAS SOLUBLES EN AGUA.

270 Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 de Octubre de 1.958

Carlo Juncos