

AÑO 1959

Expediente núm. _____



247538

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN 247538

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

OLIN MATHESON CHEMICAL CORPORATION, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en 480 Park Avenue, Nueva York,
calle de N.Y., Estados Unidos de América. ~~núm.~~

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTEROIDE"

Nº 13232

Agente Sr. ELEABURU

14 MAR. 1959



247538

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTEROIDE".-

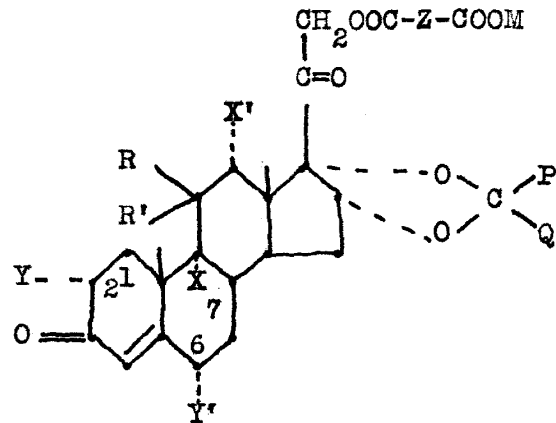
Este invento se refiere y tiene por objeto la consecución de un método de preparación de esteroides fisiológicamente activos y está relacionado con los esteroides fisiológicamente activos así producidos.

5 Los esteroides de este invento comprende los monoesteres en 21 de ácidos policarboxílicos de acetales (y cetales) en 16 α , 17 α de 16 α , 17 α , 21-trihidroxi-esteroides y sales solubles en agua de los mismos y más en particular esteroides de fórmula general:



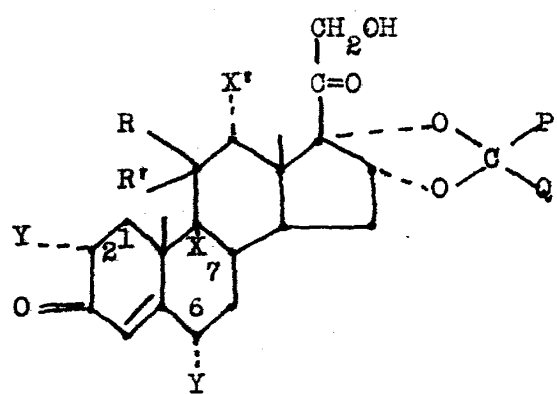
059

247538



en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por un doble enlace; R es hidrógeno, R' es β -hidroxilo o bien R y R' juntos son un grupo cetónico; X y X' son hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alcoxilo inferior, siendo por lo menos un X hidrógeno; Y e Y' son hidrógeno o metilo; Z es un radical hidrocarbonado divalente de menos de 10 átomos de carbono; M es hidrógeno o un catión que forme una sal soluble en agua; P y Q son hidrógeno, alquilo inferior, un radical aromático monocíclico, un radical aromático monocíclico-alquilo inferior, un radical heterocíclico monocíclico o un radical heterocíclico monocíclico-alquilo inferior; y P y Q juntamente son un grupo alquileno.

Los compuestos preferidos de este invento se preparan mediante la interacción de un esteroide de fórmula general:



247538



en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por un doble enlace; y R, R', X, X', Y, Y', P y Q tienen el significado anteriormente indicado, con un anhídrido o halogenuro de acilo de un ácido dicarboxílico de la fórmula: HOOC-Z-COOH, en la que Z tiene el significado antes indicado y neutralizado, si se desea, el derivado ácido resultante por tratamiento con una base formando una sal soluble en agua. La reacción de esterificación se lleva a cabo de preferencia en presencia de una base orgánica (por ejemplo piridina) a temperatura elevada.

10 Entre los esteroides de partida, apropiados utilizables en el proceso de este invento, pueden mencionarse los 16 α , 17 α - acetales y cetales de la 16 α -hidroxihidrocortisona, 16 α -hidroxicortisona, 16 α -hidroxiprednisolona, 16 α -hidroxiprednisona, 9 α -halo-16 α -hidroxihidrocortisona (por ejemplo 9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona), 9 α -halo-16 α -hidroxicortisona, 9 α -halo-16 α -hidroxiprednisolona (por ejemplo 9 α -fluoro-16 - hidroxiprednisolona), 9 α -halo-16 α -hidroxiprednisona, 12 α -halo-16 α -hidroxihidrocortisona (por ejemplo 12 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona), 12 α -halo-16 α -hidroxicortisona (por ejemplo 12 α -cloro-16 α -hidroxicortisona), 12 α -halo-16 α -hidroxiprednisolona, 12 α -halo-16 α -hidroxiprednisona, 6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona, 6 α -metil-16 α -hidroxicortisona, 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona, 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisona, 2 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona, 2 α -metil-16 α -hidroxicortisona, 9 α -halo-6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona (por ejemplo 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxihidrocortisona), 9 α -halo-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona (por ejemplo 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona), 16 α -hidroxi-6-dehidroprednisolona, y 9 α -halo-16 α -hidroxi-6-dehidroprednisolona con alcanales inferiores como el paraldehído, pro-



1955

247538

panal y hexanal; di(alquilo inferior)cetonas, como la acetona, dietilcetona, dibutilcetona, metiletilcetona, y metilisobutilcetona, cicloalcanonas, como la ciclopentanona, ciclohexanona, suberona y ciclodexanona; aldehidos aromáticos monocíclicos, como el benzaldehido, halobenzaldehidos, (por ejemplo p-clorobenzaldehido), alcoibenzaldehidos inferiores (por ejemplo o-anisaldehidos), di(alcoxi inferior)benzaldehyidos (por ejemplo veratraldehyidos), hidroxibenzaldehidos (por ejemplo aldehido salicílico), dihidroxibenzaldehidos (por ejemplo aldehido resorcílico), alquilbenzaldehyidos inferiores (por ejemplo m-tolualdehido y p-etilbenzaldehyido), di(alquilo inferior)benzaldehyidos (por ejemplo o,p-dimetilbenzaldehyido), nitrobenzaldehyidos, acilamidobenzaldehidos (por ejemplo N-acetil-antranilaldehido), y cianobenzaldehidos; alcanales inferiores con sustituyentes aromáticos monocíclicos, como por ejemplo fenilacetaldehido, α -fenilpropionaldehido, β -fenilpropionaldehido, γ -fenilbutiraldehido y derivados de los mismos sustituidos en el núcleo aromático por halógeno, alcoxi inferior, hidroxilo, alquilo inferior, nitro, acilamido y ciano; aldehidos heterocíclicos monocíclicos, como aldehidos picolínicos, furfural, tiofen-carbonales y halo-, alcoxi-inferior, hidroxii-, alquilo inferior, nitro-, y ciano-derivados de los mismos; alcanales inferiores con sustituyentes heterocíclicos monocíclicos; cetonas aromáticas monocíclicas, como la acetofenona, propiofenona, butirofenona, valerofenona, isocaprofenona, halofenilo inferior-alquil-cetonas (por ejemplo p-cloroacetofenona), (alcoxi inferior) fenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo p-anisil-metil-cetona), di(alcoxi inferior)fenil-alquilo inferior-cetonas, hidroxifenil-alquilo inferior-cetonas, dihidroxifenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo resacetofenona), (alquilo inferior)fenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo metil-p-tolil-cetona), di(alquilo

247538



inferior)fenil-alquilo inferior-cetonas (o,p-xilil-metil-cetona),
nitrofenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo p-nitroacetofe-
nona), acilamidofenil-alquilo inferior-cetonas (por ejemplo ace-
tilanilinas), y cianofenil-alquilo inferior-cetonas; benzofeno-
5 na, y halo-, alcoxi inferior, hidróxi-, alquil-inferior, nitro,
acilamido- y ciano-derivados mono- o bis-sustituídos de los mis-
mos; alcanonas inferiores aromáticas-monocíclicas, como por ejem-
plo la 1-fenil-3-butanona y la 1-fenil-4-pentanona y derivados
de las mismas son sustituyentes en el núcleo aromático; cetonas
10 heterocíclicas monocíclicas, como el 2-acetil-furano, 2-benzoil-
furano y 2-acetil-tiofeno; y alcanonas inferiores heterocíclicas
monocíclicas.

Los esteroides preferidos en particular como productos
reaccionantes son aquellos en los que la posición 1,2 se halla
15 saturada o unida por doble enlace, la posición 6,7 está saturada,
R es hidrógeno, R' es β -hidroxilo o R y R' juntos son un grupo
cetónico; X y X' son hidrógeno, cloro o fluor, siendo por lo me-
nos un X hidrógeno; Y e Y' son hidrógeno, P es alquilo inferior
y Q es bien hidrógeno o bien alquilo inferior.

20 Para preparar los 21-esteres preferidos de este invento,
los 21-hidroxi-esteroides de partida se hacen reaccionar con el
anhidrido de ácido o halogenuro de acilo (de preferencia cloruro
de acilo) de un ácido dicarboxílico hidrocarbonado de menos de
12 átomos de carbono. Entre los ácidos dicarboxílicos hidrocarbo-
25 nados apropiados se incluyen los ácidos alcanodioicos inferiores
(por ejemplo el ácido oxálico, malónico, succínico, glutárico,
adípico, pimélico, subérico, azelaico y sebácico), ácidos alqueno-
dioicos inferiores (por ejemplo ácido maleico, fumárico, y citra-
cónico), ácidos cicloalcanodioicos, cicloalquenodioicos y ácidos
30 dicarboxílicos aromático-monocíclicos (por ejemplo los ácidos
ftálicos). Los reactivos preferidos son los anhídridos internos

247538



de ácidos alcanodiolinos inferiores que tengan 4 a 5 átomos de carbono (por ejemplo anhídrido succínico y anhídrido glutárico) y los anhídridos de los ácidos ftálicos.

Para preparar las sales solubles en agua, el 21-estero
5 así formado (que contenga un grupo carboxilo libre) se hace reaccionar bien in situ o en una fase separada con una base. En tre las bases adecuadas se incluyen: bases inorgánicas, como por ejemplo hidróxido amónico, los hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo hidróxido potásico e hidróxido sódico), los hidró-
10 xidos de metales alcalinotérreos; y bases orgánicas, como por ejemplo di(alquilo inferior) aminas y aminas heterocíclicas (por ejemplo piridina). Se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos).

Todos los compuestos de este invento son sustancias fisiolo-
15 gicamente activas que poseen actividad glucocorticoide y de aquí que puedan utilizarse localmente en lugar de los glucocorticoides conocidos, como la hidrocortisona, en el tratamiento de afecciones de la piel como la dermatitis, quemaduras de sol, neuro-dermatitis, eczema y pruritus anogenital. Las sales solubles en
20 agua de este invento, en contraste con los esteroides de partida con el hidroxilo libre en 21 o los esterres monobásicos de los mismos, son particularmente apropiados para la administración local, especialmente para su empleo en preparaciones óticas y oftálmicas.

Los siguientes ejemplos son aclaratorios del invento (todas las temperaturas son en grados centígrados).
25

EJEMPLO 1

Acetonuro de triamcinolona 21-hemisuccinato sódico

(a) Preparación del ácido triamcinolona-acetonuro-21-hemisuccinico:

Una solución de 4 g de acetonuro de triamcinolona y 8 g
30 de anhídrido succínico en 40 ml de piridina anhidra se calientan



247538

a 60-70° durante dos horas. Después de enfriar a 15°, se añaden 20 g de hielo y la mezcla se vierte lentamente con agitación sobre 150 ml de hielo triturado, que contenían 16 ml de ácido sulfúrico concentrado. El precipitado resultante de ácido triamcinolona-acetonuro-21-succínico se filtra y lava bien con aguas hasta liberarlo de ácido sulfúrico. El material seco (aproximadamente 4,5 g) se cristaliza de alcohol de 95% con la ayuda de carbón dando el ácido puro que tiene las propiedades siguientes: p.f. 231-233° aproximadamente. $[\alpha]_{D}^{23} + 93^{\circ}$ (c 0,39 en CHCl₃); λ_{max} 2,94, 5,71, 5,79, 6,02, 6,17, 6,26 μ .

(b) Preparación de triamcinolona-acetonuro-21-hemisuccinato sódico:

500 mg de ácido triamcinolona-acetonuro-21-hemisuccínico se disuelven en un mínimo de alcohol de 95% y la solución resultante se neutraliza con solución de hidróxido sódico 0,1 N. La solución neutralizada se libera de alcohol en vacío, se extrae con cloroformo para eliminar el ácido residual sin neutralizar y la solución acuosa se liofiliza en alto vacío. El polvo blanco residual representa la sal sódica pura.

20 EJEMPLO 2

Acetonuro de triamcinolona 21-o-hemifitalato sódico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el anhídrido succínico en la parte a por 10 g de anhídrido ftálico se obtiene el triamcinolona-acetonuro-21-o-hemifitalato sódico.

EJEMPLO 3

16 α , 17 α -(2'-butiliden)-triamcinolona 21-hemisuccinato sódico.

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el acetonuro de triamcinolona por 4 g de 16 α , 17 α -(2'-

247538

14 MAR



butiliden)-triamcinolona se obtiene el 16 α ,17 α -(2'-butiliden) triamcinolona-21-hemisuccinato sódico.

EJEMPLO 4

Acetonuro de 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona 21-hemisuccinato sódico.

5

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el acetonuro de triamcinolona por 4 g de acetonuro de 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona se obtiene el 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona-acetonuro-21-hemisuccinato sódico.

10

EJEMPLO 5

16 α ,17 α -etiliden-triamcinolona 21-hemisuccinato sódico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el acetonuro de triamcinolona por 4 g de 16 α ,17 α -etiliden-triamcinolona, se obtiene el 16 α ,17 α -etiliden-triamcinolona-21-hemisuccinato sódico.

15

Análogamente, la 16 α ,17 α -ciclohexiliden-triamcinolona, 16 α ,17 α -(3'-petiliden)-triamcinolona, acetonuro de 9 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona, acetonuro de la 16 α -hidroxiprednisolona, 16 α ,17 α -(3'-pentiliden)-12 α -cloro-16 α -hidroxicortisona, acetonuro de 12 α -fluoro-16 α -hidroxihidrocortisona, acetonuro de la 12 α -cloro-16 α -hidroxiprednisolona, acetonuro de la 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona y acetonuro de la 9 α -fluoro-6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona producen sus respectivos 21-hemisuccinatos sódicos.

20

25

EJEMPLO 6

Triamcinolona-acetofenona-21-hemisuccinato sódico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el acetonuro de triamcinolona por 4 g de triamcinolona-acetofenona, se obtiene el triamcinolona-acetofenona-21-hemisuccinato sódico.

30

247538



Análogamente, la 9 α -fluoro-16 α -hidroxihidro cortisona-acetofenona, 16 α -hidroxihidro cortisona-benzaldehido, 16 α -hidroxiprednisolona-furfural, 12 α -cloro-16 α -hidroxicortisona-benzofenona, 16 α -hidroxi-12 α -fluorohidro cortisona-acetofenona, 12 α -fluoro-16 α -hidroxiprednisolona-2-acetilfurano, 6 α -metil-16 α -hidroxiprednisolona-acetofenona, 9 α -fluoro-6 α -metil-1-16 α -hidroxiprednisolona y la triamcinolona p-nitroacetofenona producen el correspondiente 21-hemisuccinato sódico.

10

EJEMPLO 7

Acetonuro de triamcinolona 21-hemiglutarato potásico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, pero sustituyendo el anhídrido succínico en la parte a por 9 g de anhídrido glutárico y el hidróxido sódico de la parte b por hidróxido potásico acuoso 0,1 N, se obtiene el triamcinolona-acetonuro-21-hemiglutarato potásico.

15

El invento puede llevarse a cabo por otra parte, de otras maneras diferentes dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

20

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 4 de Marzo de 1958, bajo el número 718.966, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

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:

30

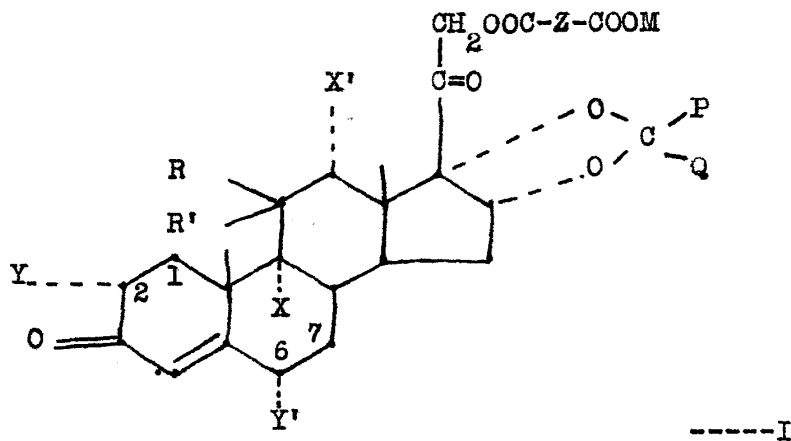
1a. - Procedimiento para la preparación de un esteroide



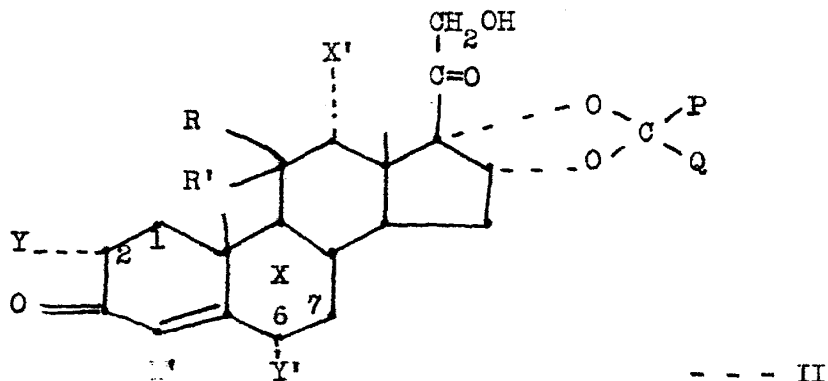
14 MAR.

247538

que tenga la fórmula general:



en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por
doble enlace; R es hidrógeno, R' es β -hidroxilo y R y R' jun-
tos son un grupo cetónico; X y X' se eligen del grupo que cons-
5 ta de hidrógeno, halógeno, hidroxilo y alcoxilo inferior, por
lo menos una X es hidrógeno; Y e Y' se eligen del grupo que cons-
ta del hidrógeno y metilo; Z es un radical hidrocarbonado diva-
lente de menos de 10 átomos de carbono; M se elige del grupo que
consta de hidrógeno y un catión que forme una sal soluble en agua;
10 P y Q se eligen del grupo que consta de hidrógeno, alquilo infe-
rior, un radical aromático monocíclico, un radical aromático mo-
nocíclico-alquilo inferior, un radical heterocíclico-monocíclico
y un radical heterocíclico monocíclico-alquilo inferior; y P y Q
15 juntos son un grupo alquileo, que comprende la reacción de un
esteroide de fórmula general:





247538

en la que las posiciones 1,2 y 6,7 están saturadas o unidas por un doble enlace, y R, R', X, X', Y, Y', P y Q tienen el significado indicado, con un compuesto elegido del grupo que consta del anhídrido y halogenuro de acilo de un ácido dicarboxílico de la fórmula HOOC-Z-COOH, en la que Z tiene el significado indicado, y, si se desea, neutralizando el ácido resultante por tratamiento con una base formando una sal soluble en agua.

22. - Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de esterificación se realiza en presencia de una base orgánica.

32. - Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende la reacción entre el acetonuro de triamcinolona y el anhídrido de un ácido alcanoedioico inferior.

42. - Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende la reacción entre el acetonuro de triamcinolona y anhídrido succínico.

52. - Un procedimiento para la preparación de un esteroide.

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

14 MAR 1959
P.A.

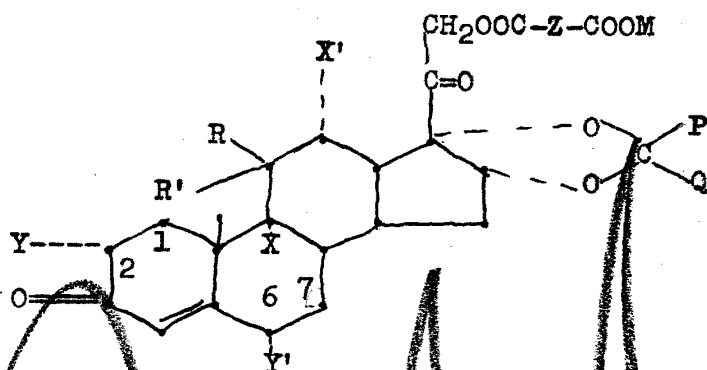
247538

P-17.964

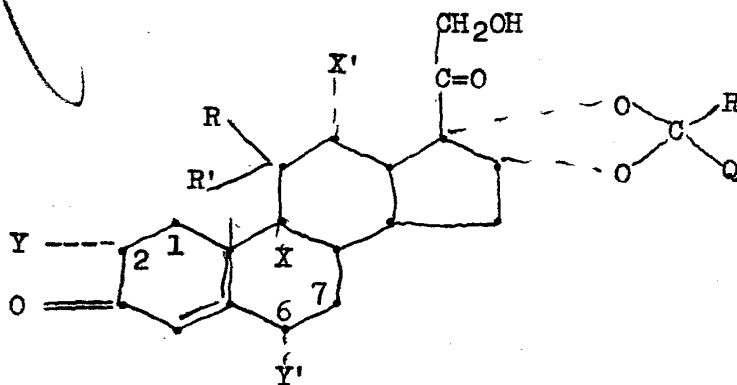


N O T A

12.- Un procedimiento para la preparación de un esteroide, que tiene la fórmula general



en la cual las posiciones 1,2- y 6,7- están saturadas o tienen doble enlace; R es hidrógeno, R' es beta-hidroxi y R y R' juntas son ceto; X y X' se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil y alcoxi inferior, siendo por lo menos una X hidrógeno; Y e Y' se eligen del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; Z es un radical hidrocarburo divalente de menos de 10 átomos de carbono; M se elige del grupo que consiste en hidrógeno y un catión que forman una sal acuosoluble; P y Q se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, alcohol inferior, un radical aromático monocíclico, un radical de alcohol inferior aromático monocíclico, un radical heterocíclico monocíclico y un radical alcohol inferior heterocíclico monocíclico; y P y Q juntos son alcohileno, que comprende hacer reaccionar un esteroide de la fórmula general



25



donde las posiciones 1,2- y 6,7- están saturadas o tienen doble enlace, y R, R', X, X', Y, Y', P y Q son como tal se ha definido, con un compuesto elegido del grupo que consiste en el anhídrido y haluro acílico de un ácido dicarboxílico de la fórmula HOOC-Z-COOH, donde Z es tal como se ha definido, y si se desea, neutralizar el derivado del ácido resultante por el tratamiento con una base para formar una sal acuosoluble.

2º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, en el cual la reacción de esterificación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.

3º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1º o 2º, que comprende hacer reaccionar trianzinolona de acetona con un anhídrido de ácido alcanedico inferior.

4º.- Un procedimiento de acuerdo con los puntos 1º o 2º, que comprende hacer reaccionar acetona de trianzinolona con anhídrido succínico.

Madrid,

25 FEB 1959
Ministerio de Hacienda
F. P. S.

MO/BU