

28 FEB



M E M O R I A D E S C R I P T I V A
= = = = = = = = = =

Correspondiente a una patente de invención por 20 años, para todo el territorio español, a favor de DON JOAO VILLAX, de nacionalidad portuguesa, residente en LISBOA.- Travessa do Ferreiro nº 3, por PROCEDIMIENTO DE ESTERIFICACION DE CORTICOSTEROIDES DE ESTERES DE ACIDO SULFURICO Y FOSFORICO.

- - - - -

La patente de invención a que se refiere la presente Memoria, está destinada a garantizar la explotación y la propiedad exclusivas, en todo el territorio



1054

5 nacional, de un procedimiento de esterificación de corticosteroides de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico.

10 El radical ácido 21 ó acilo de los corticosteroides es muy difícil de lograr y las condiciones de reacción deben seleccionarse cuidadosamente de modo que se impida una enol-acilación o radicalización ácida enólica de los grupos ketos o cetos (de la acetona) presentes y la eliminación del grupo hidróxido 11B cuanto esté presente.

La esterificación del grupo hidróxido 21 de corticosteroides mediante los ácidos sulfúrico y fosfórico - presenta todavía mayores dificultades.

15 La mayoría de los procedimientos de esterificación conocidos no permiten el aislamiento de los productos deseados, debido a la ausencia de reacción, a la destrucción de la molécula corticosteroide o a reacciones secundarias desfavorables.

20 Los acilatos 21 de corticosteroides, especialmente los acetatos 21, son muy conocidos. Resultan insolubles en agua como los compuestos originales correspondientes - que poseen un grupo hidróxido libre en la posición grado o estado 21. Los acilatos pueden ser preparados convenientemente a partir de los compuestos de hidróxido 21 efectuando una purificación simultánea, o pueden obtenerse directamente a partir de las correspondientes fecundaciones de ha
25 lo 21 al reaccionar con el sodio o con el acetato de potasio. Sin embargo, los acetatos 21 no son superiores (desde
30 el punto de vista farmacológico) a los corticosteroides que

28 FEB.



poseen un grupo hidróxido 21 libre. La esterificación 21 de la 9a-fluor-16B-metil-prednisolona, especialmente la esterificación con ácido sulfúrico o fosfórico por los métodos conocidos, es extremadamente difícil.

35 Por consiguiente, los derivados solubles en agua de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico de prednisolona son conocidos y es más, K.Irmscher ha descrito en "Química e Industria" 8 de Julio de 1.961, página 1035, un procedimiento para preparar fosfatos 21 de unas series de corticoides, incluyendo la 9a-fluor-16a-metil-prednisolona, ha
40 ciendo reaccionar el corticosteroide con el cloruro dimorfólido fosfórico. Sin embargo, la aplicación de este procedimiento a la 9a-fluor-16B-metil-prednisolona produce resultados insatisfactorios, debido a la ausencia o incapacidad
45 del cloruro dimorfólido fosfórico para reaccionar cuando el grupo metil 16 se encuentra en la posición 8. Cuando se aplica una reacción más prolongada ó temperaturas de reacción más elevadas, se observa la destrucción de la cadena lateral 17.

50 La presente invención se refiere a la preparación de esteres de oxi-ácidos minerales con corticosteroides, - particularmente a los esteres de ácido sulfúrico 21 y de ácido fosfórico 21 de prednisolona, 9a-fluor-16B-metil-prednisolona y a los hasta aquí desconocidos sulfatos y fosfatos
55 21 de 9a-fluor-16B-metil-prednisolona, en unión de sus sales de sodio. Estas sales de sodio de los esteres de áci-

28 FEB



do sulfúrico 2l y de ácido fosfórico 2l de los corticos-
teroides son solubles en agua, a diferencia de los com-
puestos originales o de los acilatos 2l de los mismos,
60 ño que representa una ventaja considerable ya que permi-
ten la preparación de soluciones acuosas estables para -
la administración parenteral y tambien son mejor absorbi-
dos cuando son administrados por vía oral lo que es ob-
vio a causa de su gran solubilidad en agua.

65 Además se ha descubierto que la 9a-fluor-16B-
metil-prednisolona 2l fosfato de sodio ejerce, sorprenden-
temente, una actividad clínica y farmacológica mejor y ma-
yor que su isomero metil-16a, por lo que permite la reduc-
ción de la dosis, incluyendo la de continuación durante
70 tratamiento, de un 40 a un 60 por cien, de aqui que su ín-
dice quimioterápico aumente considerablemente en compara-
ción del isómero metil-16a, y represente una mayor dismi-
nución de los ligeros efectos secundarios que se produzcan

75 La mayor parte de los procedimientos de esteri-
ficación conocidos no permiten aislar los últimos produc-
tos requeridos, debido a la ausencia de reacción, a la des-
trucción de la molécula corticosteroide o a reacciones se-
cundarias desfavorables, incluyendo la anulación D-homo.

80 La presente invención se refiere a un procedi-
miento que evita las dificultades anteriormente menciona-
das y ofrece las siguientes ventajas:

a) - Reacción rápida a bajas temperaturas.

b) - Reacción sin equilibrio, ej: la reacción



es de por sí irreversible.

85

c) - La no liberación del agua.

d) - La reacción se produce dentro de un prolongado estado del pH, incluyendo valores de pH neutros o ligeramente alcalinos.

90

Por lo cual, según la invención, la preparación de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico 21 de corticosteroides se origina rápidamente a causa de un tiempo de reacción breve a bajas temperaturas con grandes rendimientos.

95

Además, el procedimiento evita las reacciones secundarias desfavorables siendo otro aspecto de este invento el que la preparación de los modernos esteres de ácido fosfórico y sulfúrico 21 de la 9 α -fluor-16 β -metilprednisolona resulta muy factible aunque el grupo metil-16 en la posición B se hace que la admisión de estos substituyentes resulte particularmente difícil, posiblemente debido a una perturbación estérica.

100

105

Los esteres minerales oxi-ácidos de corticosteroides son preparados haciendo reaccionar un clorocarbonato álcali débil con cualquier ácido sulfúrico, ortofosfórico, con su álcali o con sales metálicas-terrosas alcalinas, en presencia de una amina terciaria y a continuación, haciendo reaccionar el ester de ácido carbónico álcali débil resultante con el corticosteroide, tal como la prednisolona o sus derivados de fluor. Los nuevos esteroides producidos por esta reacción comprenden el ester de

110

28 FEB.



115 ácido sulfúrico 21, el ester de ácido fosfórico 21 de
9a-fluor-16B-metilprednisolona y sus sales de sodio,
que son útiles para aliviar el dolor, la propensión a
la hemorragia y la fiebre, en diversas condiciones pa-
tológicas, siendo tambien poderosos agentes anti-infla-
matorios. El ester de ácido sulfúrico 21 de 9a-fluor-
16B-metil-prednisolona presenta una prolongada acción
anti-inflamatoria, de más del doble de duración que la
del fosfato 21 correspondiente y es especialmente útil
120 para preparar corticosteroides de acción prolongada.

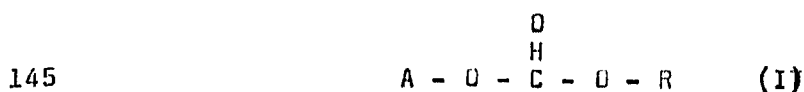
El presente invento concierne a un procedi-
miento para la preparación de sales de sodio solubles
en agua de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico de
prednisolona, de 9a-fluor-16a-metil-prednisolona y es-
125 pecialmente los de la 9a-fluor-16B-metil-prednisolona.

Mientras que el fosfato 21 de la 9a-fluor-
16a-metil-prednisolona resultó tan activo cuando se en-
sayó como el corticosteroide original según Irmscher,
se descubrió que el ester de ácido fosfórico 21 de la
130 9a-fluor-16B-metil prednisolona y tanto las monosales
como las sales no sódicas resultaban sorprendentemente
superiores al 16a-isómero descubierto por Irmscher y
también al compuesto original, debido, en lo que respec-
ta a estas últimas, a una mejor absorción cuando eran
135 administradas por vía oral. En los tests clínicos en don-
de la administración del fosfato de sodio 21 de la 9a-
fluor-16a-metil prednisolona ha sido sustituida por el



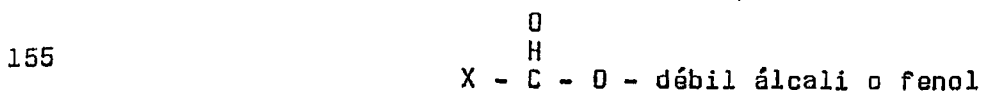
fosfato de sodio 21 de la 9a-fluor-16B-metil prednisolona, la dosis mínima de tratamiento puede ser disminuida de 1/3 a 1/2 con objeto de obtener un control similar o más efectivo de los síntomas.

La reacción es realizada por la acción de derivados inorgánicos oxiácidos, que poseen la fórmula:



en donde A es el residuo del ácido sulfúrico o fosfórico, R es un grupo álcali débil de uno de los ocho átomos de carbono o de un grupo fenol, el cual reacciona después con el corticosteroide para ser esterificado.

Los compuestos I son preparados fácilmente por la acción del ácido respectivo y de un álcali débil o de un fenol halo (preferiblemente cloro) carbonato, que posee la fórmula



Esta reacción es llevada a cabo por la adición del halocarbonato al ácido en un solvente inerte a baja temperatura (con preferencia de 0° C. a -40° C.), en presencia de una amina terciaria si se desea. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es preferible emplear un metal álcali o una sal metálica álcali terrosa del ácido en cuestión, para reaccionar ésta con el halocarbonato



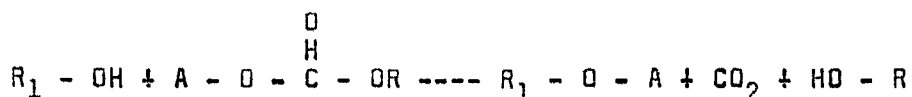
alcalí.

165

Los compuestos I se caracterizan por una gran reactividad y, por consiguiente, siendo más bien inestables, deben utilizarse para la producción de esteres inmediatamente después de su preparación.

170

La esterificación se produce según el siguiente esquema de reacción:



175

en donde R₁ es el corticosteroide que debe esterificarse sin el grupo hidróxido 21, A es el residuo de ácido inorgánico y R un alcalí más debil o un grupo de fenol.

180

Durante la reacción se forma un alcohol HO-R el cual reacciona con los compuestos de la fórmula I. Para evitar una merma en el rendimiento de la esterificación de los corticosteroides, los compuestos I de bajo costo son empleados en exceso o abundancia y la reacción es llevada a cabo en un solvente inerte de reacción, que tenga, de preferencia, un punto de ebullición más elevado que el R-OH (R-OH es por lo general metanol o etanol), por lo cual permite la eliminación del alcohol (R-OH) inmediatamente en cuanto que este es producido durante la reacción, por procedimientos al vacío y regulando de tal manera el vacío y la temperatura que el solvente en el que se origine la reacción no esté en ebullición pero si el R-OH. Mediante este procedimiento el rendimiento de

185

28 FEB



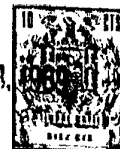
190 esterificación de los corticosteroides posee un excedente del 65 al 90%.

Los solventes inertes son aquellos que no reaccionan con los reactivos durante la reacción y bajo estas condiciones. Solventes de este tipo pueden ser por ejemplo: la dimetilformamida, el tetrahidrofurano, el acetonitrilo, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el dimetoxietano 1,2 y la acetona.

Esta reacción de esterificación es catalizada por aminas terciarias y algunas veces, cuando la reacción no se origina espontáneamente debido a que se ha elegido una temperatura muy baja para realizar la reacción, unas gotas de trietilamina diluida con el solvente, provocan inmediatamente la reacción.

El aislamiento de los esteres de ácido fosfórico o sulfúrico de los corticosteroides se realiza de preferencia produciendo las sales de sodio correspondientes mediante una meticulosa neutralización de la función del ácido liberado remanente o de las funciones con una solución alcohólica de hidróxido de sodio o con una solución metanólica de metilato de sodio y precipitando sucesivamente las sales de sodio obtenidas por la adición de un no-solvente. Al regular la cantidad de hidróxido de sodio o de metilato de sodio, pueden prepararse las monosales o las sales no-sódicas, o una mezcla de ambas, de los esteres de ácido fosfórico. Sin embargo, pueden utilizarse mu-

28 FEB



chos otros procedimientos de aislamiento. Con objeto de
lograr un ester con una función de ácido liberado, el
aislamiento llevado a cabo de preferencia es el de la
extracción del ester ácido en un solvente orgánico mez
220 clado en agua como un n-butanol, seguido de evaporación
y cristalización.

El compuesto sal de sodio de fosfato 21 de 9a-
fluor-16 β -metil prednisolona (fosfato 21 metasona beta)
es superior en su acción clínica y en sus propiedades al
225 tan conocido fosfato 21 de dexametasona, como indicaron
unos amplios test clínicos adoptando la administración
por vía oral y por via parenteral. La superioridad del
fosfato 21 de metasona beta es notable sobre todo en -
aquellos casos en los que el paciente ha presentado una
230 debilitación al recibir un tratamiento prolongado de cor-
ticosteroide con anterioridad, incluyendo el de la dexa-
metasona. Los preparados terapéuticos que contienen los
componentes de la presente invención son, por lo general,
mejor tolerados que otros corticosteroides.

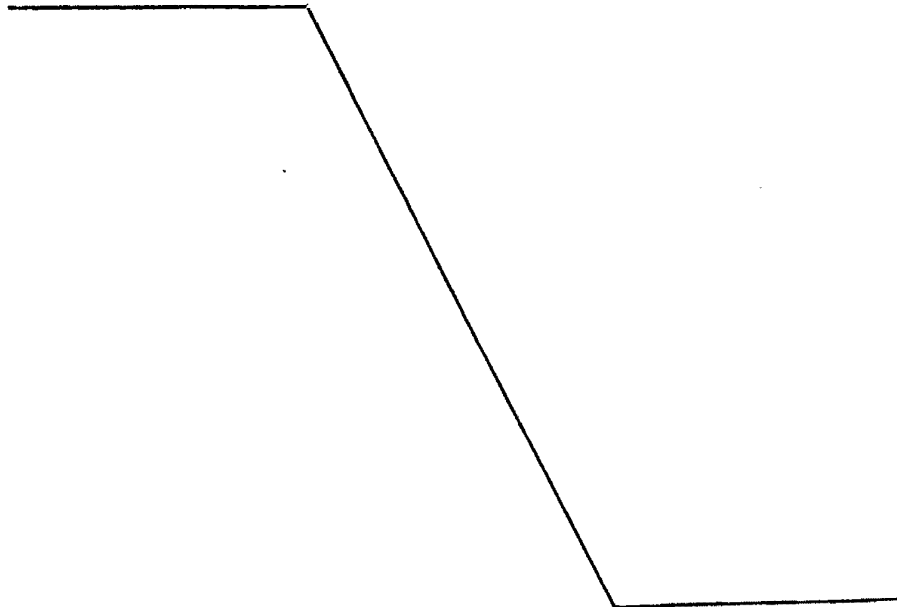
235 En el tratamiento de casos tales como: eczema
muy extendido, úlceras de las piernas en síndrome post-
flebítico, shock anafiláctico, hidropesía glótica aguda
post-operativa, ictericia hemolítica, la administración
del fosfato metasona beta ha conseguido la desaparición
240 del eczema y la disminución de síntomas de otro tipo al
administrarse durante 3 a 10 días en casos en donde la



dexametasona había logrado pocos o ningún resultado. Las dosis varían de 2mg. a 5mg. diarios.

245 Más aún, los tests clínicos han demostrado que el fosfato 21 de la 9a-fluor-16B-metil prednisolona del presente invento es mejor que el isómero 16a-metil correspondiente porque, en la mayor parte de los casos, el primero es por lo menos, tan efectivo como el segundo, incluso cuando las dosis del primero se redujeron a la mitad
250 aproximadamente, Además, no ha provocado ligeros efectos secundarios ni tampoco reacciones secundarias, como por ejemplo, reacciones desfavorables en la presión sanguínea

255 La superioridad clínica del isómero metil-16B ha sido demostrada por la posibilidad de reducir la dosis suministrada a los pacientes previamente tratados con el isómero metil-16a, tal y como se indica en la Tabla I.





T A B L A I

Casos	Condiciones	Tratamiento previo con fosfato de sodio 21 de Dexametasona	Dosis y tipo de tratamiento del fosfato de sodio 21 de Betametas	Resultados clínicos
13) L.P. niña de 9 años de edad.-	Leucemia	10 mg. diarios por vía oral.	Fase aguda: 6 mg. diarios por vía oral. Dosis de tratamiento: 3 mg. diarios.	Disminución de los síntomas. Más efectivo que el tratamiento previo en el control por ej. de la fiebre y de la propensión a la hemorragia.
14) M.G. mujer de 44 años.	Metástasis de tumor pectoral	4 mg. diarios por vía oral	2,5 mg. diarios durante 4 meses	Dismin. del dolor y de los síntomas subjetivos. Leves efectos secundarios. Mejor inhibición de la corteza suprarrenal.
15) N.W. mujer de 38 años	Metástasis de tumor pectoral con dolor.	4 mg. diarios durante 15 días.	2,5 mg. diarios durante 2 meses	Dismin. del dolor y de los síntomas subjetivos. Sin efectos secundarios.
16) M.C. mujer de 32 años.	Fiebre Hodgkin. Fase aguda	Fase aguda = 10 mg. diarios.	6 mg. diarios	Dismin. y ausencia de fiebre en preparación de terapia antimitótica. Ligeros efectos secundarios.
17) R.W. hombre de 47 años.	Leucemia	10 mg. diarios	Fase aguda: 7 mg. diarios. Dosis de tratamiento: 3 mg. diarios.	Más efectivo en el control por ej. de la fiebre y de la propensión a la hemorragia. Ligeros efectos secund.
18) E.S. mujer de 66 años	Ictericia post-operatoria por estenosis inflamatoria del conducto o región biliar	5 mg. diarios durante 5 días, por vía oral	4 mg. diarios durante 10 días i.m.	Alivio y disminución progresiva de la ictericia.

28 FEB.



285 Con objeto de confirmar la superioridad del
fosfato de sodio 21 de la 9 -fluor-16-metil-prednisolo
na sobre el fosfato de sodio 21 de la 9 -fluor-16 -me-
til prednisolona (sin indicacion del grupo "a" ó "B" a
que pertenecen ambos corticosteroides), tres grupos de
290 pacientes que sufrían de ciática lumbar fueron trata-
dos como sigue:

I.- 1 cc. de 4.0 mg/cc. de fosfato de sodio 21
de 9a-fluor-16B-metil-prednisolona fué administrado, por
ejemplo, diariamente, a un grupo de 12 pacientes durante
295 3 días y a continuación se les administró una dosis de
1 cc. de 4.0 mg/cc. días alternos. En el 8º día de trata-
miento el resultado fué el siguiente:

Excelente : 6

Bueno: 4

300 Aceptable : 2

II.- 1 cc. de 7.0 mg/cc. de fosfato de sodio
21 de 9a-fluor-16a-metil-prednisolona fué administrado,
por ejemplo, diariamente, a un grupo de 12 pacientes du-
rante tres días, seguido de una dosis de 1 cc. de 8.0 mg/cc
305 los días alternos. En el 8º día de tratamiento el resulta-
do fué el siguiente:

Excelente : 5

Bueno : 5

Aceptable : 2

III.- Un grupo de 6 pacientes recibió una inye-
310 ción fisiológico-salina de 1 cc. según el cuadro indi-
cado en los grupos I y II. Las observaciones clinicas



presentaron los siguientes resultados al 8º día de tratamiento:

315 Excelente : 0
 Bueno : 0
 Aceptable : 1
 Sin efecto: 5

320 Después de 8 días de tratamiento, los pacientes del Grupo I fueron tratados los días alternos con una inyección, por ejemplo, de 1 cc. de 4 mg/cc. de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16a-metil-prednisolona, mostrando el siguiente resultado a los 16 días:

 Excelente : 2
 Bueno : 5
 Aceptable : 5

325 De igual modo, al 8º día de tratamiento, los pacientes del Grupo II fueron tratados los días alternos con una inyección, por ejemplo, de 1 cc. de 4mg(cc. de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16B-metil-prednisolona, presentando el resultado clínico siguiente a los dieciséis -

330 días:

 Excelente : 6
 Bueno : 5
 Aceptable : 1

335 Los pacientes del Grupo II recibieron desde el 8º día en adelante 1 cc. de 4mg/cc. de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16B-metil-prednisolona durante 3 días, siguiendo con la misma dosis en días alternos. El resultado

28 FEB 1961



fue el siguiente

340 Excelente : 3
 Bueno : 3
 Aceptable : 0

345 Por consiguiente, desde el punto de vista clínico, 0.5 a 0.65 mgs. de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16B-metil-prednisolona son equivalentes a 1 mg. de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16a-metil-prednisolona.

350 Además, debe advertirse que durante la administración oral del fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16B-metil-prednisolona no se observaron perturbaciones gástricas, debido, sin lugar a dudas, a la dispersión excelente del producto, evitando por tanto la concentración local del corticosteroide en la pared gástrica, lo cual puede ocurrir cuando los corticosteroides insolubles en agua son administrados por vía oral.

355 El sulfato de sodio 21 de prednisolona, el sulfato de sodio 21 de 9a-fluor-16a-metil-prednisolona y el sulfato de sodio 21 de 9a-fluor-16B-metil-prednisolona, fueron comparados con los fosfatos 21 equivalentes en el test de hidropesía del pie, administrando subcutáneamente los esteroides preparados para el ensayo 30 minutos antes de la inyección plantar en la planta del pie de 0.1 cc. de solución de formaldehído al 0.2% y comparando la inflamación del pie a la una, dos, tres y seis horas de administración del esteroide. Sobre un test paralelo (en cada grupo fueron utilizados 18 ratones machos que pesaban entre



365 240 y 280 grs.), se calculó la equivalencia cuantitativa de estos compuestos de esteroide hidrosoluble en el test, que fué resumida como sigue:

	<u>Fosfato 21</u>	<u>Sulfato 21</u>
	Prednisolona	1 mcg. equival. a 1.7 mcg.
370	16a-metil-9a-fluorprednisolona	1 mcg. equival. a 1.78 mcg.
	16B-metil-9a-fluorprednisolona	1 mcg. equival. a 1.69 mcg.

Por consiguiente, los sulfatos 21 ejercen el mismo efecto que los fosfatos 21 durante las primeras 6 horas que siguen a su administración, siempre y cuando sean administrados en un 80% de más que los fosfatos. Sin embargo, el efecto de los fosfatos cesa a las 6 o 7 horas de su administración mientras que los derivados de sulfato equivalentes mantienen su actividad anti-inflamatoria durante 12 o 14 horas, incluso si la inyección plantar de formaldehído ha sido repetida después de 7 horas. Por lo tanto, los sulfatos ejercen un efecto prolongado inesperado, y son especialmente útiles al realizar preparados de corticosteroide de prolongada acción.

385 Si se logra preparar la 9a-fluor-16B-metil prednisolona por el procedimiento revelado por Irmscher en su artículo y al que hemos hecho referencia anteriormente, se obtienen resultados insatisfactorios y más aún, resulta imposible aislar el fosfato 21 correspondiente de la mezcla de reacción. Ello parece que sea debido al tan conocido fenómeno en la química del esteroide de que la presencia de un sustituyente en la posición 16 así como la posición es

390



395 térica de dicho substituyente, influye sobremanera en
 el comportamiento químico del grupo de cadena lateral
 17 y del anillo-D. (Véase Taub y al., J.A.C.S., 82,
 4012-26 (1960).). Por consiguiente, la exposición del
 artículo de Irmscher no enseña la preparación de los
 fosfatos 21 de la 9a-fluor-16B-metil prednisolona ni
 proporciona un método práctico para dicha preparación.

400 En el artículo de Olivete y al., J.A.C.S. 80
 6687 (1958) se revela un acetato 21 de 9a-fluor-16B-
 metil-prednisolona del que se dice que posee glucocor-
 ticoide y actividad anti-inflamatoria. Sin embargo, el
 acetato 21 no es equivalente químicamente al fosfato 21
 de la presente invención, desde el momento en que el
405 primero es insoluble en el agua y es un ester de ácido
 carboxílico que no forma sales metálicas, mientras que
 el fosfato 21 es un ester oxiácido inorgánico, que forma
 una sal de sodio la cual es soluble en el agua. Si se
 logra, por analogía, utilizar el procedimiento empleado
410 por Olivete y al. en la preparación del acetato 21, al
 preparar el fosfato 21 substituyendo el fosfato de potasio
 por acetato de potasio, no se obtendrá el fosfato 21.

415 En el artículo de Olivete se afirma que las pro-
 piedades fisiológicas del acetato 21 de 9a-fluor-16B-me-
 til-prednisolona parecen, en los hombres, ser similares
 cuantitativamente a las del isómero metil-16a. Sin embar-
 go, esta similitud no es cierta en realidad, con respecto
 a la sal de sodio del ester de ácido fosfórico 21 del isó



420 mero metil 16B si se compara con el isómero metil-16a,
como se ha demostrado por los test clínicos. Más aún, la
sal no sódica del fosfato 21 del isómero metil 16B obte-
nido por el procedimiento de la presente invención difiere
esencialmente en su comportamiento fisiológico del isó-
425 mero metil-16a en que es útil para disminuir el dolor, la
propensión a la hemorragia y la fiebre, en ciertos casos
patológicos en los que el isómero-a ejerce poco o ningún
efecto.

430 Los siguientes ejemplos ilustran la realización
práctica del presente invento pero no deben ser considera-
dos con carácter exclusivo:

EJEMPLO 1.- 2.5 cc. de ácido fosfórico (al 85%)
son deshidratados a 150°C al vacío. A continuación son
enfriados y se agregan 21.5 cc. de acetonitrilo y 5.3 cc.
de trietilamina. Después se enfría la mezcla a -20°C y se
435 añade 4.3 cc. de clorocarbonato de etilo en 5 cc. de ace-
tonitrilo. Se agita la mezcla por espacio de un cuarto
de hora y a continuación se agregan 3.6 gr. de prednisolo-
na en 16.5 cc. de acetonitrilo y posteriormente 5.3 cc. de
trietilamina. Se agita la mezcla hasta que no aparezca más
440 gas y después se deja refluir durante una hora. Se agregan
28.6 cc. de metanol y 38.5 cc. de metóxido 2N de sodio en
metanol. Se filtra. El producto filtrado se concentra por
debajo de 33 cc. y se agregan 400 cc. de éter de etilo,
el cual precipita la sal de sodio del fosfato 21 de pred-
445 nisolona. Se seca en un desecador. Rendimiento 66%. Punto



de fusión: alrededor de los 200° C con descomposición
previa. Rotación óptica /a/D + 105 (C, 1 en agua). Absor-
ción máxima en E^{1%}_{1 cm} 306 ultravioleta a 239-242 m μ en
metanol.

EJEMPLO 2

450 Obrando como en el ejemplo 1, pero utilizando
en lugar de prednisolona, 4 gr. de 9-a-fluor-16- β -metil
prednisolona que fueron hechos reaccionar. La rotación
óptica del ester de ácido fosfórico 21 de la sal de sodio
de 9-a-fluor-16 β -metil prednisolona obtenida por tanto,
455 es /a/D + 110 (C, 1 en agua); E^{1%}_{1 cm} 288 a 238 m μ en meta-
nol.

EJEMPLO 3 .- Se repite el ejemplo 1, pero en
vez de ácido o-fosfórico, se emplean 3.0 gr. de ácido
sulfúrico concentrado sin deshidratación. Se obtiene la
460 sal de sodio del sulfato 21 de prednisolona. /a/D + 110
(C, 0.66 en agua); E^{1%}_{1 cm} 312 a 239-241 m μ en metanol.

EJEMPLO 4.- Se repite el ejemplo 3, pero en
lugar de prednisolona, se hace reaccionar 4 gr. de 9a-
fluor-16a-metil prednisolona. Rendimiento 79%. La rota-
465 ción óptica del ester de ácido sulfúrico 21 de la sal de
sodio de 9a-fluor-16a-metil prednisolona es de /a/D + 80
(C, 1 en agua); E^{1%}_{1 cm} 292 a 238 m μ en metanol.

EJEMPLO 5.- Se repite el ejemplo 4, pero en
lugar del isómero 16a, se reacciona el isómero 16 β . La ro-
470 tación óptica del ester de ácido sulfúrico 21 de la sal de
sodio de 9a-fluor-16 β -metil prednisolona es de /a/D + 95



(C,1 en agua); $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 291 a 238 $m\mu$ en metanol.

475 EJEMPLO 6.- Se deshidratan 2,5 cc. de ácido
o-fosfórico (al 85%) a 150° C. al vacío. A continuación
se enfrían y se agregan 21.5 cc. de acetonitrilo y 5.3 cc.
de trietilamina. Después se enfría la mezcla por debajo
de 20° C. y se añaden 4.3 cc. de etilclorocarbonato en
5 cc. de acetonitrilo. Se agitan durante un cuarto de ho
ra y después se agregan 3 gr. de 9a-fluor-16B-metil pred-
480 nisolona en 16.5 cc. de acetonitrilo y a continuación 5.3
cc. de trietilamina. La mezcla es calentada lentamente
hasta + 40° C. durante una hora y el vacío se regula de
tal forma que el tiempo de la mezcla de reacción se con-
centre o reduzca a un tercio. Se agregan 50 cc. de metanol
485 y 38.5 cc. de metilato de sodio 2N en metanol. Se filtra.
El producto filtrado es concentrado a 33 cc. y se añaden
400 cc. de isopropiléter, el cual precipita el ester de
ácido fosfórico 21 de la sal de sodio 9a-fluor-16B-metil
prednisolona. Rendimiento 80%.

490 EJEMPLO 7.- Se procede como en el ejemplo 6,
pero reaccionando el isómero 16a en vez del isómero 16B.
La rotación óptica del ester de ácido fosfórico 21 de la
sal de sodio 9a-fluor-16a-metil prednisolona, obtenido por
lo tanto, es de $\alpha_D + 83$ (C,1 en agua); $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 288 a 238
495 $m\mu$ en metanol.

EJEMPLO 8.- Cuatro grupos de 8 ratones machos,
pesando cada uno de 120 a 140 grs. fueron sometidos al test
de hidropesía del pié. Treinta minutos antes de la inyec-
ción plantar de 0.1 cc. de solución de formaldehído al 5%,

28 FEB.



500 se administraron 5 mg/kg de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16a-metil prednisolona por vía oral a través de una sonda al primer grupo, 5 mg/kg de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16B-metil prednisolona al segundo grupo y 2.5 mg/kg de fosfato de sodio de 9a-fluor-16B-metil prednisolona al tercer grupo, mientras que al cuarto grupo no se le dió ningún tratamiento. El volumen del pié fué comprobado antes de procederse a la administración y dós horas y media después de la inyección de formaldehido y la inflamación se expresó en tanto por ciento sobre el aumento del volumen original, siendo los valores medios obtenidos como sigue:

Porcentaje medio de inflamación del volumen original del pié después de 2 h. 30 m.

	Primer grupo	28.3%
515	Segundo grupo	17.6%
	Tercer grupo	29.2%
	Control sobre el 4º grupo	48.8%

520 Por consiguiente, según el test, la mitad de fosfato de sodio 21 de 9a-fluor-16B-metil prednisolona ejerce aproximadamente el mismo tipo de control de la inflamación que su isómero 16-a respectivo.

N O T A

Se reivindica como objeto de esta Patente de Invención las siguientes

525 R E I V I N D I C A C I O N E S

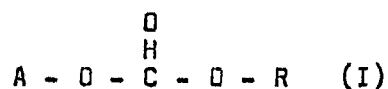
1ª.- Procedimiento de esterificación de corticosteroides de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico,



530 caracterizado porque, la preparación de esteres de oxiácidos minerales con reacción incluida, se realiza a una temperatura entre -40°C y 50°C aproximadamente, bajo condiciones anhidrosas, con un clorocarbonato álcali débil, un producto seleccionado del grupo consistente en ácido sulfúrico, ortofosfórico, y el metal álcali y las sales metálicas terrosas alcalinas de ellos, en presencia de una amina terciaria y, a continuación, haciendo reaccionar el ester de ácido carbónico álcali débil resultante con un componente seleccionado del grupo consistente en prednisolona, 9a-fluor-16a-metil prednisolona y 9a-fluor-16B-metil prednisolona.

540 2^a Procedimiento de esterificación de corticosteroides de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico, según la primera reivindicación, caracterizado porque, la reacción es realizada por la acción de derivados inorgánicos oxiácidos que poseen la fórmula:

545



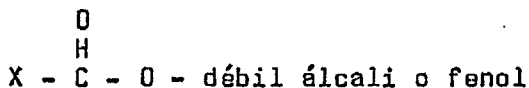
en donde A es el residuo del ácido sulfúrico o fosfórico, R es un grupo álcali débil de uno de los ocho átomos de carbono o de un grupo fenol, el cual reacciona después con el corticosteroide para ser esterificado.

550

3^a Procedimiento de esterificación de corticosteroides de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, los compuestos I son preparados por la acción del ácido

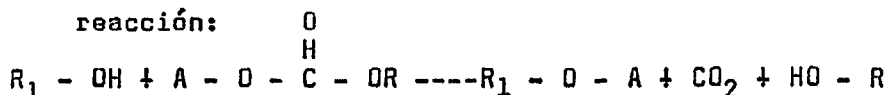


555 respectivo y de un álcali débil o de un fenol halo (de preferencia cloro) carbonato, que posee la fórmula:



siendo llevada a cabo la reacción por la adición del halocarbonato al ácido en un solvente inerte a baja temperatura (preferentemente de 0°C a -40°C), en presencia de una amina terciaria si se desea, aunque es preferible emplear un metal álcali o una sal metálica álcali terrosa del ácido en cuestión, para reaccionar ésta con el halocarbonato álcali y obtener así el compuesto I citado el que, debido a su inestabilidad, debe ser utilizado inmediatamente después de su preparación para la producción de esteres.

565 4º Procedimiento de esterificación de corticosteroides de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, la esterificación se produce según el siguiente esquema de



570 en donde R₁ es el corticosteroide que debe esterificarse sin el grupo hidróxido 21, A es el residuo de ácido inorgánico y R un álcali más débil o un grupo de fenol; formándose durante dicha reacción un alcohol HO-R el cual reacciona con los compuestos de la fórmula I los cuales, para evitar una merma en el rendimiento de la esterificación de los corticosteroides, son empleados con abundancia y la reacción es llevada a cabo en un solvente inerte de reacción que tenga, de preferencia, un punto de ebullición más

580

28 FEB 1961



elevado que el R-OH (metanol o etanol), lo que permite la eliminación del mismo, inmediatamente que se produce durante la reacción, por procedimiento al vacío y regulando de tal manera dicho vacío y la temperatura que el solvente en el que se origine la reacción no esté en ebullición pero si el R-OH, siendo catalizada la referida reacción de esterificación por medio de aminas terciarias y, en ocasiones de que no origine espontáneamente por haberse elegido una temperatura demasiado baja, unas gotas de trietilamina diluida en el solvente provocan inmediatamente la reacción.

5^a Procedimiento de esterificación de corticosteroides de esteres de ácido sulfúrico y fosfórico, según las anteriores reindicaciones, caracterizado porque, el aislamiento de los esteres de ácido fosfórico o sulfúrico de los corticosteroides, se realiza produciendo las sales de sodio correspondientes mediante una metódica neutralización de la función del ácido liberado remanente o de las funciones con una solución alcohólica de hidróxido de sodio o con una solución metanólica de metilato de sodio, y precipitando sucesivamente las sales de sodio obtenidas por la adición de un no-solvente, por lo que al regular la cantidad de hidróxido de sodio o de metilato de sodio, se preparan las mono-sales o las sales no-sódicas o una mezcla de ambas, de los esteres de ácido fosfórico cuyo aislamiento, con objeto de lograr un ester con una función de ácido li-



610 berado, se lleva a cabo mediante la extracción del es-
ter ácido en un solvente orgánico mezclable con agua,
como un n-butanol, seguido de evaporación y cristaliza-
ción, cuyas fórmulas representativas son: una sal de so-
dio de ester de ácido sulfúrico 21 de 9a-fluor-16a-metil-
615 prednisolona; una sal de sodio de ester de ácido sulfúri-
co de 9a-fluor-16B-metil prednisolona; una sal no sódica
de ester de ácido fosfórico 21 de 9a-fluor-16B-metil
prednisolona; una sal nomosódica de ester de ácido fos-
fórico 21 de 9a-fluor-16B-metil prednisolona.

620 6ª PROCEDIMIENTO DE ESTERIFICACION DE CORTICOS-
TEROIDES DE ESTERES DE ACIDO SULFURICO.

625 Todo ello, según se describe en la presente
memoria descriptiva, que consta de veinticinco hojas
mecanografiadas por una sola de sus caras y debidamente
numeradas.

Madrid, 28 de Febrero de 1.969

VICENTE OCHOA
P.P.