

373616



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>02</u>	<u>14</u>

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de UNIMED, INC., entidad norteamericana, domiciliada en South Morristown (New Jersey, EE.UU.), Route, 202 por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE ESTEROIDES CON EFECTOS SECUNDARIOS REDUCIDOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, y más particularmente a sales de beta-2- o 4-(piridil-alkil)-aminas y un éster ácido 21-polivalente, por ejemplo el éster ácido policarboxílico de un 21-hidroxiesteroide.

5.

Son bien conocidos varios esteroides, por ejemplo de la serie del androstano, testano, pregnano, colestano, etc, así como su empleo para diversos fines, por ejemplo como agentes anti-inflamatorios, para el tratamiento de enfermedades alérgicas, como agentes anabólicos,

10.



androgénicos, etc. Es igualmente conocido el hecho de que el empleo de estos esteroides es acompañado generalmente por efectos secundarios indeseables, tales como la enfermedad Cushing iatrogénica (o inducida por el médico), retención de sodio y excreción de potasio con edema, hipertensión, hiperglucemia, glucosuria, etc. En muchos casos, los efectos secundarios de la administración de los corticoesteroides son tan grandes que resulta imposible el uso continuado de los mismos a pesar de la necesidad de efecto esteroide. Así es necesario, frecuentemente, administrar dosis inferiores a las deseadas y, además, interrumpir el tratamiento con el esteroide cuando resulta conveniente el uso continuo, excepción hecha de los indeseables efectos laterales que tienen lugar.

A fin de producir derivados de esteroides que tengan el deseado efecto de esteroide sin presentar, no obstante, los indeseables efectos secundarios que acompañan generalmente el uso de los mismos, se ha mantenido en el ramo una investigación constante.

En términos generales, de acuerdo con la invención se proporciona derivados esteróidicos de 21-hidroxi-esteroides esterificados por un ácido polivalente, por ejemplo policarboxílico que tiene el grupo de ácido libre, por ejemplo el carboxilo, enlazado adicionalmente con el grupo amino de una beta-2- o -4-(piridil-alquil)-amina, formando una sal con ella. Se ha encontrado que los derivados de este tipo tienen el mismo efecto que el esteroide original a partir del que se ha formado el derivado, sin tener, no obstante, los efectos secundarios inde-

373616



seables de dicho esteroide original.

Por tanto, el objeto principal de la invención es el proveer nuevos derivados de esteroides que permiten el empleo de dichos esteroides pero tienen efectos secundarios reducidos.

5.

Otro objeto de la presente invención es el proveer métodos de producción de los nuevos derivados de esteroides de esta invención.

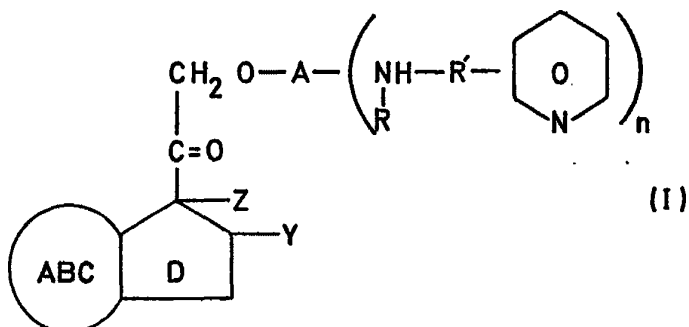
Un objeto ulterior de la presente invención es el proveer nuevos derivados esteróideos de esteroides base conocidos, cuyos derivados pueden ser utilizados de la misma manera y para los mismos fines que los esteroides base originales, pero con menores efectos secundarios, de manera que se pueden administrar en dosis mayores y la administración puede ser continuada durante periodos de tiempo más largos sin que ocurran efectos secundarios indeseables.

15.

Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes de la ulterior lectura de la memoria y de las reivindicaciones relacionadas en la misma.

20.

Con miras a estos objetos, y otros que aparecerán, la presente invención comprende generalmente un derivado de esteroide de fórmula:



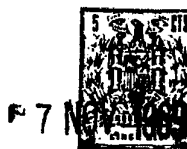
373616



- en la cual ABC representa los anillos A, B y C de un esteroide de cualquier serie, por ejemplo androstano, testano, pregnano, colestano, etc. (incluyendo los miembros dehidro de los mismos, tales como androstenos, testenos, pregnenos, etc); D es el anillo D de dicho esteroide; Y es seleccionada de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilos inferiores (de orientación alfa o beta); Z es seleccionada de entre el grupo consistente en hidrógeno e hidroxilo (de orientación alfa); A es el radical de un ácido polivalente esterificado en la posición 21 de dicho esteroide y, además, imidizado en al menos uno de los grupos ácidos restantes, por ejemplo el grupo carboxilo, con la amina piridilalquílica indicada; R es un alquilo inferior, tal como metilo, etilo, etc; R₁ es un grupo alquilenos inferior, tal como -CH₂, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, etc, estando R' enlazado con el anillo piridilo en la posición 2 o 4, y en la cual n es un número entero de 1 a 5. El número n puede ser mayor que 1 sólo si A tiene más de dos grupos carboxílicos. Como es natural, incluso si A tiene más de dos grupos carboxilo, n puede continuar siendo 1, pero no puede ser mayor que el número de grupos carboxilo de A, menos 1.

- Se apreciará de lo que antecede, que la invención es aplicable a una amplia gama de esteroides que incluye, pero no está limitada a, la cortisona y sus derivados, hidrocortisona y sus derivados, prednisona, dexametasona, corticosterona y sus derivados, tales como la 11-dihidro-corticosterona y 11-desoxi-corticosterona, aldostero-

373616



na, etc.

- Los derivados de la presente invención pueden ser utilizados para los mismos fines que el esteroide original del que se derivan, pero con una mayor seguridad y con efectos secundarios reducidos. Así, por ejemplo, un derivado de cortisona de acuerdo con la presente invención sería la cortisona-21-beta-histina succinato. Este compuesto puede ser utilizado para los mismos fines que la cortisona, por ejemplo como agente anti-inflamatorio, en el tratamiento de enfermedades alérgicas, etc. Además, el compuesto de la presente invención puede ser utilizado de la misma manera que la cortisona, por ejemplo mediante administración oral, en forma tópica como unguento, etc. No obstante, el compuesto de la presente invención posee la ventaja de una menor toxicidad que la propia cortisona.

- El ácido polivalente que se encuentra enlazado con el esteroide en la posición 21 y que también se encuentra unido a la beta-2- o-4-(piridil-alquil)-amina, puede ser un ácido inorgánico tal como el sulfúrico, fosfórico o similares, o bien puede ser un ácido policarboxílico, incluidos los ácidos dicarboxílicos, tales como el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido isocítrico, etc, o bien puede ser un ácido policarboxílico de más de dos grupos carboxilo.

- Entre los ácidos tricarboxílicos adecuados se encuentran:

Ácido propan-1,1,2-tricarboxílico,
ácido propan-1,2,2-tricarboxílico,

373616



- ácido butan-1,1,2-tricarboxílico,
ácido butan-1,2,2-tricarboxílico,
ácido butan-1,1,3-tricarboxílico,
ácido isobutan-1,1,2-tricarboxílico,
5. ácido pentan-2,2,4-tricarboxílico,
ácido 2-metilpropan-1,1,3-tricarboxílico,
ácido 2-metilbutan-1,1,3-tricarboxílico,
ácido 2-metilbutan-1,3,3-tricarboxílico,
ácido 3-metilpentan-2,2,4-tricarboxílico,
10. ácido alfa-carboxi-beta,beta-dimetilglutárico,
ácido 1,1,2-trimetil-carbalílico (ácido canfo-
rónico),
ácido 4-metilpentan-1,3,4-tricarboxílico,
ácido alfa-metil-tricarboxílico cis y trans,
15. ácido alfa-etil-tricarbalílico,
ácido alfa-propil-tricarbalílico,
ácido alfa-isopropil-tricarbalílico,
ácido alfa,alfa'-dimetil-tricarbalílico,
ácido alfa,beta-dimetil-tricarbalílico,
20. ácido alfa,alfa-dimetil-tricarbalílico,
ácido butan-1,2,4-tricarboxílico,
ácido pentan-1,3,4-tricarboxílico,
ácido pentan-1,3,5-tricarboxílico,
ácido aconítico (ácido 2-carboxi-glutacónico)
25. ácido 1-metil-aconítico,
ácido 1,3-dimetil-aconítico,
ácido 3,3-dimetil-aconítico, y
ácido 2-penten-2,3,5-tricarboxílico.

373616

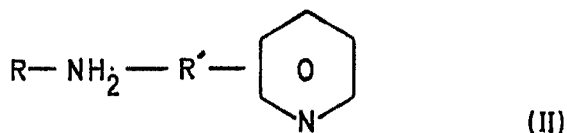


Los anteriores ácidos tricarboxílicos pueden ser utilizados para formar derivados esteróideos que tengan tanto una como dos moléculas de la beta-2- o-4-(piridil-alquil)-amina enlazadas a la molécula.

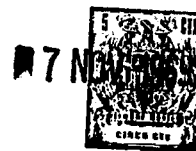
5. Utilizando un ácido tetracarboxílico es posible unir una molécula del esteroide con una o tres moléculas de la beta-2- o-4-(piridil-alquil)-amina. Entre los ácidos tetracarboxílicos adecuados, que pueden ser utilizados para esta finalidad, se encuentran los ácidos:

- 10. etan-1,1,2,2-tetracarboxílico,
metilen-bis-malónico (ácido propan-1,1,3,3-tetracarboxílico),
2-metilpropan-1,1,3,3-tetracarboxílico,
butan-1,1,4,4-tetracarboxílico,
- 15. pentan-1,1,5,5-tetracarboxílico,
propan-1,2,2,3-tetracarboxílico,
butan-1,1,3,4-tetracarboxílico,
pentan-2,2,3,4-tetracarboxílico,
metan-tetraacético,
- 20. etilen-tetracarboxílico, y
propilen-1,1,3,3-tetracarboxílico (ácido 1,3-dicarboxi-glutacónico).

Las beta-2- o 4-(piridil-alquil)-aminas con las que está enlazado el éster ácido 21-carboxílico del esteroide, incluyen todos los componentes de la fórmula:



373616



en la cual R y R' tienen las mismas definiciones que anteriormente, estando R' enlazada al anillo piridílico en las posiciones 2 o 4; por ejemplo beta-(2-piridil)-etil-metilamina, beta-(4-piridil)-etil-metilamina, beta-(2-piridil)-etilamina, 1-(2-piridil)-2-metil-aminopropano, etc.

5. El método de fabricación de los compuestos de la presente invención es realmente sencillo. Un éster parcial del esteroide y un alcohol polivalente en la posición 21, por ejemplo cortisona-21-hemisuccinato, es disuelto en un disolvente polar tal como acetona, etanol, metanol, etc. A esta solución se le añade la beta-2- o-4-(piridil-alquil)-amina. La cantidad de esta última substancia depende del número de grupos carboxilo libres del éster esteroideo y del número de moléculas de beta-2- o-4-(piridil-alquil)-amina que se trata de enlazar con el éster esteroideo. Se utiliza una molécula de la beta -2- o 4-(piridil-alquil)-amina por cada tres grupos carboxilo libres con los cuales se trata de enlazarla. Entonces se elimina el disolvente bajo presión reducida, sin uso de calor externo. Es de notar que la reacción es llevada a cabo en un disolvente orgánico polar, y no en agua. Si se utilizara agua como disolvente, se obtendría un producto negro-ammarronado que no es cristalino y no tiene la estructura deseada. La razón de ello es debida probablemente al hecho de que las aminas piridil-alquílicas son extremadamente higroscópicas, de forma que la reacción no procede apropiadamente.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los siguientes ejemplos son facilitados para

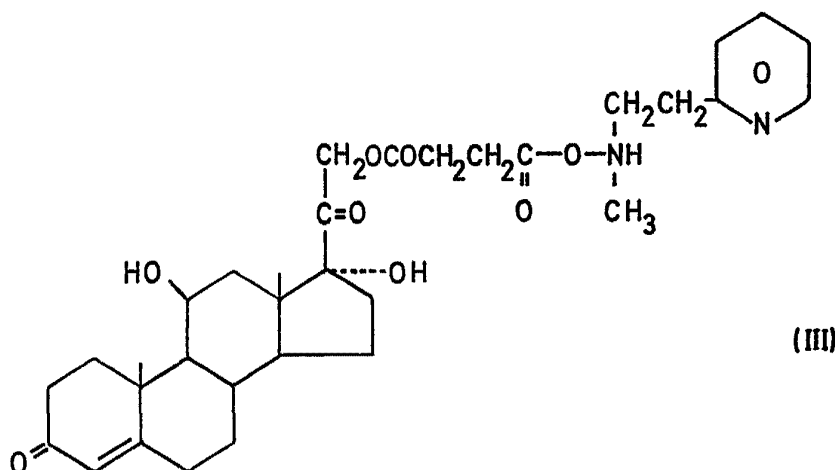


373616

Ilustrar anteriormente la presente invención. No se ha de entender, con todo que el alcance de la misma quede limitado a los detalles específicos de dichos ejemplos:

EJEMPLO 1

- 5. Este ejemplo ilustra la producción de la hidrocortisona-21-beta-histina-succinato de fórmula:



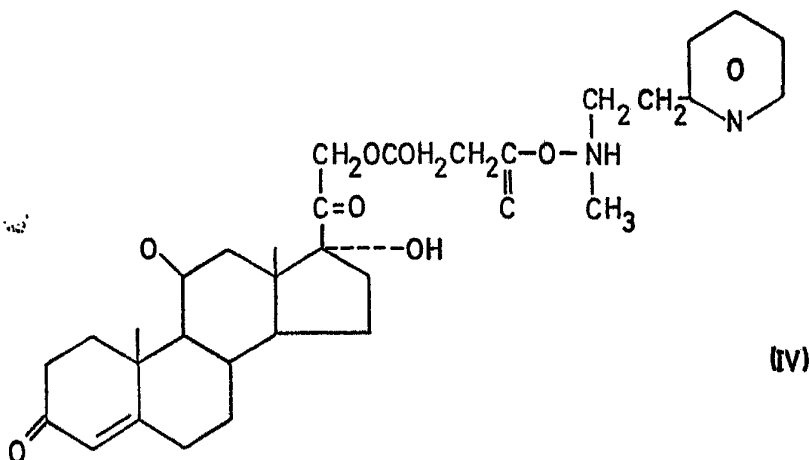
- 10. Se disuelve 1g de hemisuccinato de hidrocortisona (hecha de acuerdo con una preparación normal), en 15 ml de etanol absoluto. Se añade 0,294 g (1 equivalente) de beta-histina. La solución es colocada en un platillo poco profundo en un desecador, y se aplica vacío (25 mm Hg) hasta eliminar el disolvente. Todo esto es llevado a cabo a la temperatura ambiente, no se aplica calor externo. El material resultante pesa 1,29 g (rendimiento
- 15. cuantitativo) y funde a 61-65°C. Las determinaciones de C, H y N confirman que la composición es una sal 1:1 de hemisuccinato de hidrocortisona y beta-histina. La sustancia es cristalina.

EJEMPLO 2

373616



Este ejemplo describe la preparación del succinato de cortison-21-beta-histina, de fórmula:

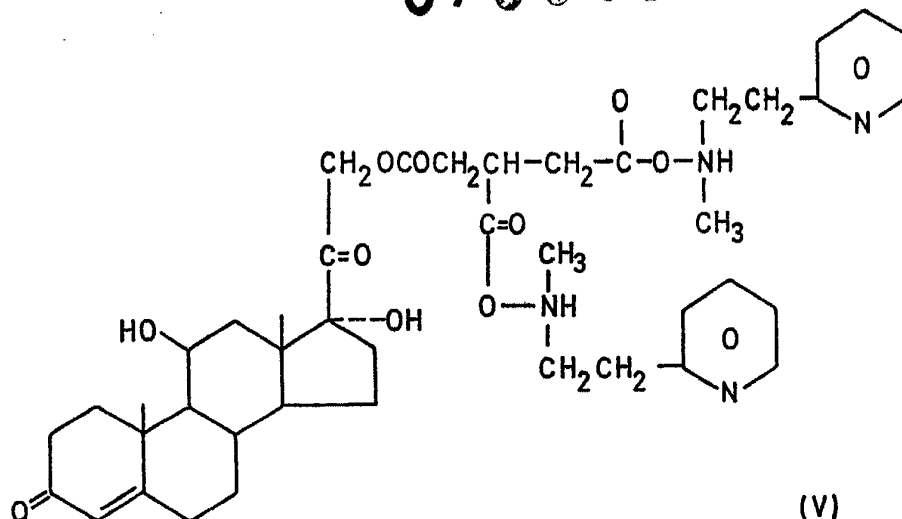


- Se disuelve 1 g de hemisuccinato de cortisona (preparado por procedimientos normales) en 15 ml de etanol absoluto. A esta solución se le añade 0,295 g de beta-histina. La solución es colocada en un platillo poco profundo en un desecador y se aplica vacío (25 mm Hg) hasta eliminar el disolvente. Todo esto es llevado a cabo a la temperatura ambiente, no se aplica calor externo. El material resultante pesa 1,29 g y funde a 61-64°C. Las determinaciones de C, H y N confirman que la composición es una sal 1:1 del hemisuccinato de cortisona y la beta-histina. El compuesto es cristalino.

EJEMPLO 3

15. Este ejemplo describe la preparación del tricarbálato de hidrocortison-21-di-beta-histina de fórmula:

373616



5. Se añade 5.0 g de hidrocortisona-21-hemi-tricarbalilato (compuesto conocido, preparado por un método convencional) a 75 ml de etanol absoluto. A la solución resultante se añade 2,62 g (2 equivalentes) de beta-histina. La solución es puesta en un platillo poco profundo en un desecador, y se aplica vacío (25 mm Hg) hasta que todo el disolvente queda eliminado. El producto resultante pesa 7,62 g (rendimiento cuantitativo) y funde a 55-58°C. El compuesto es cristalino.

- . -

N O T A

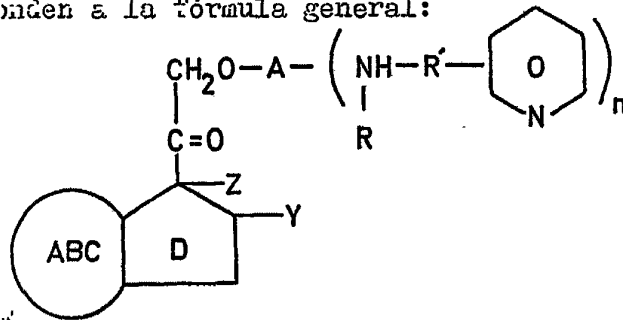
10. Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, que res-

373616



ponden a la fórmula general:



- en la cual ABC representa los anillos A, B y C del esteroide; D es el anillo D de dicho esteroide; Y es seleccionada de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo inferiores de orientación alfa y beta; Z es seleccionada de entre el grupo consistente en hidrógeno e hidroxilos de orientación alfa; A es el radical de un ácido polivalente esterificado en la posición 21 de dicho esteroide y que está ulteriormente imidizado en al menos uno de sus grupos ácido restantes; en la cual R es alquilo inferior y R' es un alquileo inferior, estando R' unida al anillo piridílico en una posición seleccionada de entre el grupo consistente en la posición 2 y la posición 4 de dicho anillo, y en la cual n es un número entero de 1 a 5, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en beta-(2-piridil-alquil)-aminas y beta-(4-piridil-alquil)-aminas con un éster parcial-21 de un 21-hidroxi-esteroide, y un ácido polivalente en un disolvente orgánico polar.
20. 2. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el esteroide es seleccionado de entre el grupo consistente

373616

7 NOV



en cortisona e hidrocortisona.

3. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el radical A es el resto de un ácido policarboxílico.
5. 4. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el radical A es el resto de un ácido tricarboxílico y n es 2.
10. 5. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R es metilo y R' es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.
15. 6. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el producto resultante es el succinato de hidrocortisona-21-beta-histina.
20. 7. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el producto resultante es el succinato de cortison-21-beta-histina.
25. 8. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el compuesto resultante es el tricarbálico de hidrocortison-21-di-beta-histina.

373616 7 NOV. 1969



9. Procedimiento para la obtención de derivados de esteroides con efectos secundarios reducidos.

La presente memoria consta de catorce hojas foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, de noviembre de 1969

UNIMED, INC.

p.a.

I. PONTE

P.P.