

Int. Cl.º C07C//4005B6
A61K

P.- 50.331

1668/leg/PA/gf

-6 ABR.1972

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
~~CLASE~~ _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 AÑOS

A nombre de SIGMA-TAU S.p.A., IND. FARMACEUTICHE RIUNITE

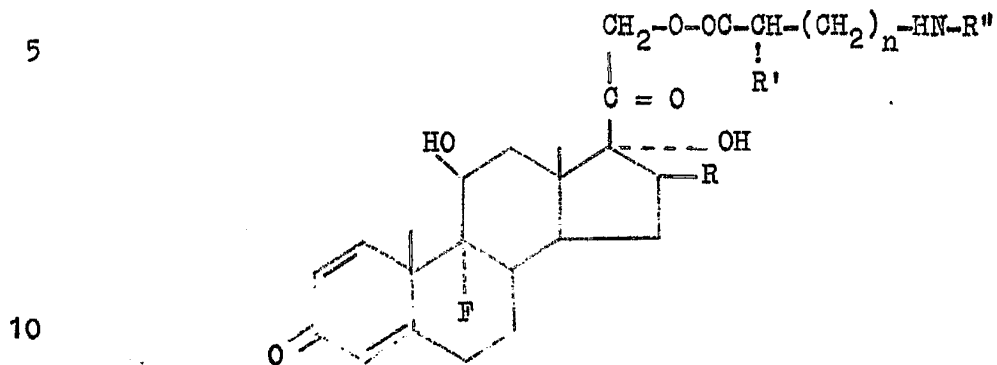
entidad italiana

establecida en 47, Viale Shakespeare, Roma, Italia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE LA
DESAMETAZONA Y DE LA BETAMETAZONA"

(Clase Internacional C07c)

La presente invención se refiere a nuevos ésteres de la desametazona y la betametazona, de la fórmula general I:



en la que R representa $-\text{CH}_3$ o ... CH_3

R' representa H, CH_3

15 R'' representa $-\text{COCH}_3$; $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$

n representa un número entero de 1 a 8.

Los ácidos carboxílicos empleados para formar ésteres, según la invención, con la desametazona y la betametazona son:

20 ácido beta-acetamido-propiónico, ácido beta-benzoilamino-propiónico, ácido delta-acetamido-valeriánico, ácido delta-benzoilamino-valeriánico, ácido epsilon-acetamido-caproico, ácido epsilon-benzoilamino-caproico, ácido (7-acetamido)-heptanoico, ácido (7-benzoilamino)-heptanoico, ácido (8-acetamido)-octanoico, ácido (8-benzoilamino)-octa-

25

noico, ácido beta-benzoilamino-isobutírico.

Estos nuevos ésteres de la desametazona y la betametazona que responden a la fórmula general antes indicada han sido obtenidos tratando tales productos con los cloruros de los ácidos antes indicados. Con este fin se pueden usar además los anhídridos, los anhídridos mixtos y los imidazólidos de los ácidos antes indicados.

La esterificación se ha efectuado en presencia de un disolvente orgánico inerte y anhídrido, tal como dioxano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, trabajando a una temperatura comprendida entre -10 y +10°C.

La reacción es efectuada además en presencia de un aceptor de protones; se ha empleado preferiblemente piridina, que puede servir también como disolvente.

Los productos obtenidos han sido estudiados por sus propiedades antiflogísticas en animales experimentales, en comparación con corticosteroides considerados entre los más activos descubiertos hasta ahora.

Los productos de la invención se han mostrado muy interesantes.

Los Ejemplos que se exponen a continuación están destinados a ilustrar el procedimiento de síntesis de los productos antes indicados.

Ejemplo 1

21-(beta-acetamido)propionato de desametazona.

524 mg. de ácido beta-acetamido-propiónico se ponen en suspensión en 5 cc. de cloruro de metileno anhidro, y seguidamente se añaden 952 mg. de cloruro de tionilo.

5 La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 h.

El cloruro de metileno se elimina bajo vacío, y al residuo aceitoso se añade benceno anhidro para eliminar, bajo vacío, el cloruro de tionilo en exceso. El
10 residuo aceitoso así obtenido se disuelve en 3 cc. de N,N-dimetilformamida; esta disolución se añade a una disolución de 332 mg. de desametazona disueltos en 3 cc. de N,N-dimetilformamida y 2,5 cc. de piridina anhidra.

Se deja en reposo a 0°C durante 2 h.

15 La disolución que se obtiene se vierte en 100 cc. de ácido sulfúrico 0,5N, bajo agitación vigorosa.

Se filtra el precipitado obtenido, se lava hasta desaparición de iones sulfúricos, y se seca en estufa a 40°C.

20 El producto crudo se cristaliza a partir de metanol-agua 1:1 después de haber sido decolorado con 10% de carbón activo.

Se obtienen 220 mg. de producto cristalino que tiene un p. de f. de 121-124°C.

25

Ejemplo 2

21-(beta-benzoilamino)-propionato de desametazona

772 mg. de ácido beta-benzoilamino-propiónico se ponen en suspensión en 5 cc. de cloruro de metileno anhidro, y se añaden 952 mg. de cloruro de tionilo.

Se deja la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 35 h. El cloruro de metileno se elimina bajo vacío, y al residuo se añade benceno anhidro para eliminar, bajo vacío, el cloruro de tionilo en exceso.

El sólido obtenido se disuelve en 5 cc. de N,N-dimetilformamida; esta disolución se añade a una disolución de 784 mg. de desametazona disueltos en 5 cc. de N,N-dimetilformamida y 2 cc. de piridina anhidra.

Se deja en reposo a 0°C durante 3 h.

La disolución se vierte en 400 cc. de ácido sulfúrico 0,5 N bajo agitación vigorosa.

Se filtra, se lava hasta desaparición de iones sulfúricos, y se seca en estufa bajo vacío.

El producto crudo obtenido se cristaliza a partir de metanol-agua 1:1 después de haber sido decolorado con carbón activo.

Se filtra, se obtienen 800 mg. de producto cristalino que tiene un p. de f. de 213-216°C.

25

Ejemplo 3

29.3.72

21-(delta-acetamida)-valerato de desametazona.

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 1, a partir de 318 mg. de ácido delta-acetamido-valeriánico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de desametazona.

5 La disolución se vierte en 400 cc. de SO_4H_2 0,5N.

Se obtuvieron 260 mg. de producto cristalino, de p. de f. 187-189°C.

Ejemplo 4

10 21-(delta-benzoilamino)-valerato de desametazona.

Se procede como se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de 442 mg. de ácido delta-benzoilamino-valeriánico y 476 mg de cloruro de tionilo y 392 mg. de desametazona.

15 Se obtienen 350 mg. de producto cristalino, de p. de f. 127-130°C.

Ejemplo 5

21-(epsilon-acetamido)-caproato de desametazona

20 Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 1, a partir de 346 mg. de ácido epsilon-acetamido-caproico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de desametazona.

25 Se obtuvieron 330 mg. de producto cristalino, de p. de f. 120-122, después de haberlo cromatografiado

sobre columna de Fluorisil de Ø1 cm. Proporción 1:20. Eluente, benceno-acetona 9:1.

Ejemplo 6

5 21-(epsilon-benzoilamino)-caproato de desametazona

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de 1,170 g. de ácido epsilon-benzoilamino-caproico, 1,180 g. de cloruro de tionilo y 981 mg. de desametazona.

10 La disolución se vierte en 500 cc. de SO_4H_2 0,5N.

Se obtienen 800 mg. de producto de p. de f. 92-95°C.

15 Ejemplo 7

21-(7-acetamido)-heptanoato de desametazona.

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 1, a partir de 374 mg. de ácido 7-acetamido-heptanoico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de desametazona.

20 Se obtienen 330 mg. de producto cristalino, de p. de f. 163-165°C.

Ejemplo 8

21-(7-benzoilamino)-heptanoato de desametazona

25 Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo

2, a partir de 498 mg. de ácido 7-benzoilamino-heptanoico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de desametazona.

Se obtienen 350 mg. de producto de p. de f. 110-113°C, después de haber cromatografiado el producto crudo de la reacción en columna de Fluorisil de Ø 1 cm. Proporción 1:20.

Eluyentes: benceno-acetona 9:1.

10

Ejemplo 9

21-(8-acetamido)-octanoato de desametazona

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 1, a partir de 402 mg. de ácido 8-acetamido-octanoico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de desametazona.

15

Se obtienen 300 mg. del producto, de p. de f. 147-150°C.

Ejemplo 10

20 21-(8-benzoilamino)-octanoato de desametazona.

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de 526 mg. de ácido 8-benzoilamino-octanoico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de desametazona.

25

Se obtienen 250 mg. de producto de p. de f.

132-134°C, después de haber cromatografiado el producto crudo sobre columna de Fluorisil de \varnothing 1 cm.

Proporción 1:20. Eluyentes: benceno-acetona 9:1.

5

Ejemplo 11

21-(beta-benzoilamino)-isobutirato de desametazona.

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de 1,035 g. de ácido beta-benzoilamino-isobutírico, 1,180 g. de cloruro de tionilo y 981 mg. de de sametazona.

10

Se obtienen 1,500 g. de producto de p. de f. 212-215°C.

Ejemplo 12

21-(beta-acetamido)-propionato de betametazona.

15

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 1, a partir de 524 mg. de ácido beta-acetamido-propióni co, 952 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de betameta zona.

20

Cuando la disolución de reacción se vierte en ácido sulfúrico 0,5N, se forma un producto pegajoso oscuro.

Se cromatografía en columna de Fluorisil de \varnothing 1 cm.

25

8:2.

Proporción 1:20. Eluyente: benceno-acetona

Se reúnen las fracciones convenientes de la CCD (cromatografía en capa delgada).

Se obtienen 200 mg. de aceite, que solidifica. P. de f. 123-126°C.

5

Ejemplo 13

21-(8-acetamido)-octanoato de betametazona.

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 1, a partir de 402 mg. de ácido 8-acetamido-octanoico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de betametazona.

10

Cuando se vierte en SO_4H_2 0,5N, se forma un producto pegajoso oscuro.

Se cromatografía sobre columna de Fluorisil de ϕ 1 cm.

15

Proporción 1:20. Eluyente: benceno.

Se reúnen las fracciones convenientes de la CCD, y se obtienen 300 mg. de producto aceitoso que solidifica. P. de f. 150-155°C.

20

Ejemplo 14

21-(beta-benzoilamino)-isobutirato de betametazona.

Se prepara como se ha descrito en el Ejemplo 2, a partir de 414 mg. de ácido beta-benzoilamino-isobutírico, 476 mg. de cloruro de tionilo y 392 mg. de betametazona.

25

Se obtienen 350 mg. de producto cristalino de p. de f. 235-238°C.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Italia el 17 de Marzo de 1971, bajo el Número 21928 A/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

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:

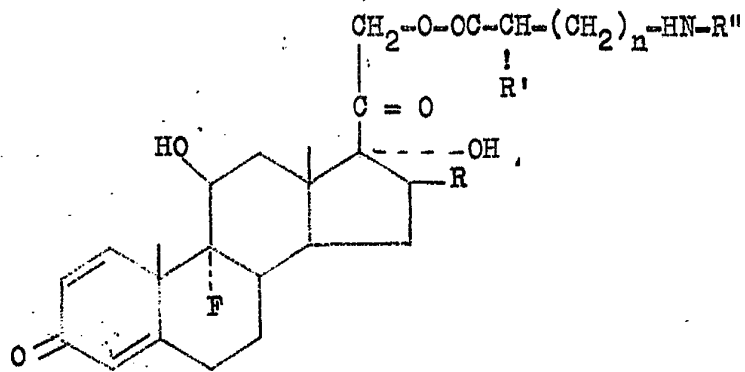
20

1.- Un procedimiento para la preparación de ésteres de la desametazona y de la betametazona, de la fórmula general I:

25

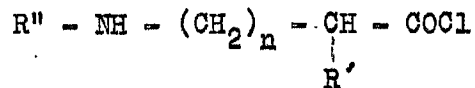
29.3.72

5



10 donde R representa $-\text{CH}_3$ ó ... CH_3 , R' representa H, CH_3 ,
 R'' representa COCH_3 ; $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, n representa un número
 entero de 1 a 8, caracterizado por el hecho de hacer
 reaccionar la desametazona o la betametazona con un
 cloruro de acilo de la fórmula general

15



20 donde R', R'' y n tienen los significados antes indicados,
 en presencia de un aceptor de protones y de un disolven
 te inerte, a temperatura comprendida entre -10 y $+10^\circ\text{C}$.

25 2.- Un procedimiento según la reivindicación
 1, caracterizado por el hecho de que como disolventes
 se emplean dioxano, tetrahidrofurano ó N,N-dimetilforma
 mida.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que como aceptor de protones se emplea piridina.

5 4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE LA DESAMETAZONA Y DE LA BETAMETAZONA"

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

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

-6 ABR.1972

P.A.

Alberto de Bizcarru
For Podes