

404517

Int. Cl.:	C07J // A61J



P.- 51.365

"Cortisone 180"

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I.P.C.

CLASE \_\_\_\_\_

SUBCLASE \_\_\_\_\_

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ESTEROIDES"

(Clase Internacional C07c)

404517

17 AGO  
404517



P. 51.365

"Cortisone 180"

5 El presente invento concierne a nuevos  
compuestos esteroides que, al ser administrados en me-  
dicina humana y veterinaria, poseen una actividad anti-  
inflamatoria sistémica prolongada. Se han utiliza-  
do ampliamente diversos esteroides antiinflamatorios,  
durante muchos años, para el tratamiento de afeccio-  
nes o desórdenes inflamatorios sistémicos, finalidad  
para la cual son administrados de modo general por la  
vía oral o parenteral. Muchos de tales corticoesteroi-  
des tienen generalmente sólo una duración de acción  
relativamente corta en el cuerpo, y por lo tanto no  
son particularmente apropiados para tratamientos en  
los que se desea una acción sistémica prolongada. En  
intentos de solucionar este problema, se han incorpora-  
do corticoesteroides de acción relativamente rápida en  
composiciones farmacéuticas de liberación lenta, de  
manera que se prolonga por lo tanto la duración de la  
actividad del esteroide en el cuerpo. Sin embargo, por  
conveniencia para la administración terapéutica, son  
manifiestamente deseables esteroides antiinflamatorios

5

10

15

20

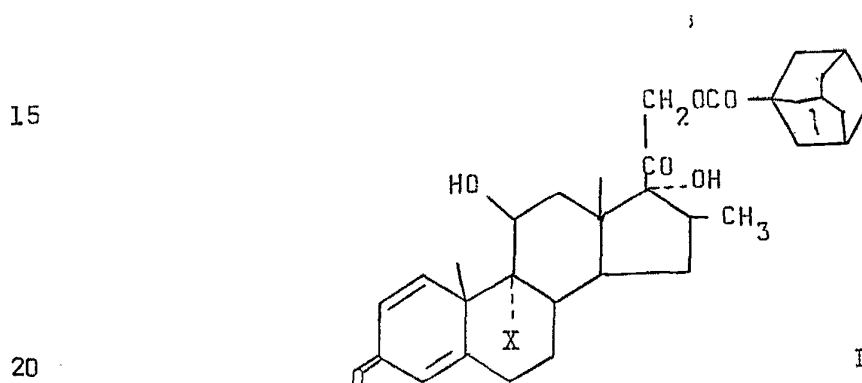
404517

28 JUN 1974

que tengan de por sí una acción sistémica prolongada.

5 Se ha descubierto ahora una nueva clase de 21-ésteres de esteroides antiinflamatorios de la serie del pregnano que tienen propiedades valiosas e inesperadas, tal como se describe seguidamente de manera más particular.

10 De acuerdo con una característica del presente invento, se crean compuestos de la fórmula general



(en que X es un átomo de flúor o de cloro).

25 Tal como se podrá observar de la fórmula I

404517

17



precedente, los compuestos del invento son, por con-  
siguiente, el 21-adamantoato de betametasona y su  
análogo 9alfa-clorado, prefiriéndose el primero de  
estos compuestos.

5                    Los nuevos compuestos de este invento po-  
seen, al ser administrados por vía interna, particu-  
larmente por inyección, una duración inesperadamente  
prolongada de la acción antiinflamatoria. Además de  
ello, con los nuevos compuestos es posible obtener  
10 una acción sustancialmente antiinflamatoria con una  
supresión solamente parcial de las glándulas supra-  
renales. La administración por vía interna de los  
esteroides antiinflamatorios hasta el momento conoci-  
dos en las dosis necesarias para lograr una sustan-  
15 cial acción antiinflamatoria da lugar en general a  
una completa supresión de las glándulas suprarrenales,  
produciendo de este modo una disminución sustancial  
de la resistencia del paciente a la fatiga. Aunque  
la desventaja últimamente mencionada de los esteroi-  
des antiinflamatorios conocidos puede ser mitigada  
20 en cierto grado por una dosificación cuidadosamente  
controlada, esto es difícil en la práctica, dado que  
los efectos del esteroide varían de una persona a  
otra y es frecuentemente necesario estudiar indivi-  
35 dualmente el caso de cada paciente. Los nuevos com-

404517



5 puestos de este invento, que provocan una supresión sólo parcial de las glándulas suprarrenales, pueden ser utilizados por consiguiente de modo más conveniente en medicina para obtener un grado sustancial de acción antiinflamatoria a lo largo de un periodo de tiempo prolongado sin necesidad de una dosificación controlada dentro de un margen crítico.

10 El invento incluye composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula I (tal como se define en lo que antecede) en asociación con al menos un excipiente o vehículo farmacéutico. Dado que los nuevos ésteres de esteroides de acuerdo con el invento poseen por sí mismos una duración sustancialmente larga de la acción, una ventaja adicional de ellos es que pueden ser administrados por inyección en vehículos inyectables acuosos, evitando de este modo la utilización de vehículos oleosos y sus desventajas inherentes.

15 20 25 Por lo tanto, una importante característica del invento comprende una composición farmacéutica adaptada para inyección, particularmente por la vía subcutánea, intramuscular, intraarticular o intravenosa que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I anterior en un vehículo inyectable acuoso. Dichas composiciones son formuladas con

404517

17



5 vencionamente en forma de suspensiones para inyec-  
ción, por ejemplo de manera convencional con la ayu-  
da de agentes dispersantes, agentes de suspensión,  
agentes estabilizadores, etc., tal como es bien sa-  
bido en la técnica. En dichas suspensiones, el este-  
roide - 21-adamantan-1<sup>1</sup>-carboxilato puede tener con-  
venientemente un tamaño medio de partículas de 1 a  
40  $\mu$ , preferiblemente de 1 a 30  $\mu$ .

10 Las composiciones farmacéuticas arriba men-  
cionadas de acuerdo con el invento contienen preferi-  
blemente de 1 mg/ml a 30 mg/ml de esteroide-21-adaman-  
tan-1<sup>1</sup>-carboxilato, siendo ejemplos de concentracio-  
nes convenientes las de 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml  
y 20 mg/ml.

15 Si se desea presentar el compuesto de acuer-  
do con el invento para administración por vía oral  
o rectal, se pueden preparar de manera convencional  
formulaciones apropiadas, por ejemplo en forma de ta-  
bletas, cápsulas, gránulos o supositorios.

20 Si se desea una acción particularmente pro-  
longada, los compuestos de fórmula I pueden ser incor-  
porados en composiciones de liberación retardada, por  
ejemplo en forma de formulaciones para inyección con  
base oleosa.

25 Los compuestos de fórmula I pueden ser formu-

404517

17



5 lados también conjuntamente con un esteroide antiinfla-  
matorio adicional que posea una acción antiinflamatoria  
no retardada, por ejemplo un 21-acetato de un esteroide  
antiinflamatorio, pero preferiblemente un derivado so-  
luble en agua, por ejemplo un 21-fosfato. Dichas compo-  
siciones proporcionan a la vez un alivio rápido y dura-  
10 dero de las inflamaciones. Se apreciará, sin embargo,  
que en dichas composiciones puede resultar una supresión  
sustancial de las glándulas suprarrenales, debido a la  
acción del esteroide adicional, aunque esta puede ser  
reducida en cierto grado manteniendo relativamente baja  
la proporción del esteroide adicional. En composiciones  
mixtas del tipo que se acaba de citar, el esteroide adi-  
cional presente es preferiblemente el esteroide origi-  
15 nal del éster de 21-adamantoato utilizado o un derivado  
del mismo.

Las composiciones de acuerdo con el invento  
adoptan preferiblemente la forma de unidades de dosifi-  
cación, conteniendo cada una de dichas unidades de do-  
20 sificación de 1 a 50 mg y preferiblemente de 10 a 40  
mg de compuesto de fórmula I. Generalmente, es convenien-  
te una dosis unitaria de aproximadamente 20 mg. En el  
caso de composiciones de unidades de dosificación que  
contienen un segundo esteroide antiinflamatorio de acción  
25 no retardada, dichas unidades de dosificación contienen

404517



17 1972

5                   preferiblemente de 0,25 a 12 mg y preferiblemente de  
2 a 10 mg de dicho segundo esteroide, siendo particu-  
larmente conveniente una cantidad de aproximadamente  
5 mg. Formas de unidad de dosificación incluyen por  
ejemplo ampollas o viales para inyección, tabletas,  
cápsulas, supositorios etc.

10                   Las dosis en las que pueden ser administra-  
dos los esteroides de acuerdo con el invento para la  
terapia antiinflamatoria en seres humanos dependerá  
generalmente, entre otras cosas, del estado que esté  
siendo tratado y de la respuesta o sensibilidad del  
paciente a la droga. Sin embargo, en general, los es-  
teroides de acuerdo con el invento pueden ser adminis-  
trados por ejemplo por la vía intramuscular en una do-  
15                   sos de 5 a 40 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg, de este  
roide, cada 14 días o más. Por la vía intraarticular,  
los esteroides de acuerdo con el invento pueden ser  
administrados por ejemplo en una dosis de 1 a 20 mg,  
preferiblemente de 3 a 6 mg de esteroide cada 14 días  
o más.  
20

25                   Para la terapia antiinflamatoria veterinaria,  
la dosis en la que los esteroides pueden ser adminis-  
trados dependerá generalmente no sólo del estado que  
esté siendo tratado y de la respuesta del animal a la  
droga, sino también de la especie y tamaño del animal.

404517

17

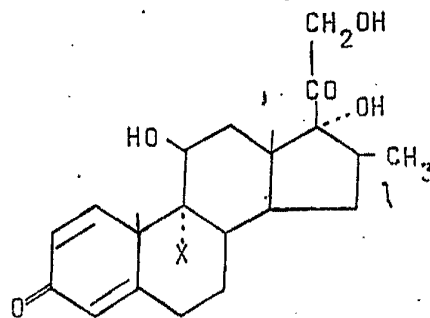


Sin embargo, de modo bastante general, se puede emplear una dosis de 0,1 a 0,5 mg de esteroide por kg de peso del animal, siendo administradas dichas cantidades de esteroide cada 7 a 21 días.

5

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden ser preparados por una variedad de métodos, tal como resultará evidente para los técnicos en la materia. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

10



15  
20  
25  
II

(en que X es un átomo de Flúor o de cloro) con un halogenuro de adamantan-1-carbonilo, preferiblemente el cloruro o el anhídrido de ácido adamantan-1-carboxílico.

La reacción en el procedimiento arriba descrito se efectúa convenientemente en presencia de un

404517



5 agente fijador de ácidos, preferiblemente una amina terciaria tal como piridina, dimetilnilina o N-metilmorfolina. La reacción se efectúa también convenientemente en un disolvente orgánico inerte tal como tetrahydrofurano, dioxano, acetato de etilo o dietiléter, y ventajosamente a una temperatura elevada, por ejemplo en el punto de ebullición del disolvente utilizado.

10 En otro procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, un compuesto II es hecho reaccionar con el anhídrido mixto de ácido adamantan-1-carboxílico y un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoracético. Este último anhídrido puede ser  
15 preparado de modo conveniente "in situ" por utilización de una mezcla de ácido adamantan-1-carboxílico y anhídrido trifluoracético. El procedimiento últimamente mencionado se realiza convenientemente en un disolvente orgánico inerte tal como dioxano o tetrahydrofurano.

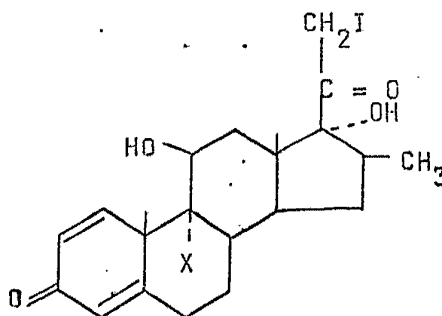
20 Cuando el compuesto de fórmula I es hecho reaccionar con una mezcla de ácido adamantan-1-carboxílico y anhídrido trifluoracético, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido tal como ácido para-toluensulfónico o ácido sulfosalicílico.  
25

404517



Todavía en otro procedimiento más, particularmente ventajoso, para la preparación de compuestos de fórmula I (tal como se define anteriormente) un compuesto de fórmula

5



III

10

15

(en que X es tal como se define anteriormente) es hecho reaccionar con ácido adamantan-1<sup>o</sup>-carboxílico en forma de sal, por ejemplo una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal de sodio o potasio, o una sal de una amina terciaria tal como trietilamina, piridina, dimetilanilina, o N-metilmorfolina, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como acetona, acetato de etilo, metiletilcetona, dimetilformamida o acetonitrilo.

20

Los compuestos 21-yodados de fórmula III pue

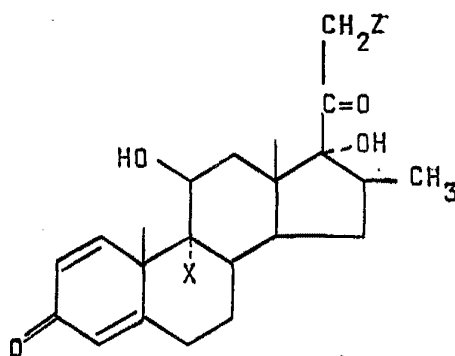
404517

17



den ser preparados con facilidad de manera convencio-  
nal, por ejemplo por tratamiento de un correspondiente  
compuesto 21-hidrocarbansulfoniloxílico, por ejemplo el  
21-metansulfonato, con yoduro de potasio, preferible-  
5 mente a una temperatura elevada, y convenientemente  
en presencia de un disolvente, por ejemplo acetona, ace-  
tato de etilo, metiletilcetona, dimetilformamida o ace-  
tonitrilo. Los 21-sulfonatos arriba mencionados pueden  
obtenerse por tratamiento de un correspondiente compues-  
10 to 21-hidroxílico con un cloruro de hidrocarbansulfoni-  
lo, por ejemplo cloruro de metansulfonilo, ventajosamen-  
te en presencia de una amina terciaria tal como piri-  
dina o trietilamina.

15 En un método modificado, un compuesto de fór-  
mula



IV

404517

17 AGO



5 (en que X es tal como se define anteriormente y Z es un grupo hidrocarbónsulfonyloxi, por ejemplo un grupo metansulfonyloxi) puede ser hecho reaccionar con una sal de ácido adamantan-1-carboxílico preferiblemente en presencia de un manantial de iones yoduro, siendo la sal preferiblemente del tipo arriba citado en relación con la fórmula III. Esta reacción se conduce preferiblemente en un disolvente tal como acetona, metiletacetona, dimetilformamida o acetonitrilo. El manantial de iones yoduro es convenientemente un yoduro de metal alcalino, por ejemplo yoduro de sodio o potasio, y puede estar presente en cantidades variables en amplios márgenes, por ejemplo en cantidades catalíticas o en exceso. Además la reacción se lleva a cabo en general a una temperatura elevada.

10

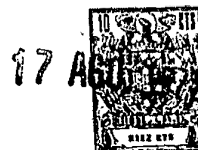
15

Los procedimientos arriba descritos para la preparación de compuestos de fórmula I implican todos ellos la introducción del grupo 21-adamantoilo en un correspondiente compuesto en el que está presente la estructura característica del esteroide antiinflamatorio original (excepto en el caso del sustituyente 21-yodado en la fórmula III). Sin embargo, si se desea, la formación del grupo 21-adamantoilo se puede llevar a cabo en una etapa intermedia de la síntesis de la estructura del esteroide implicado.

20

25

404517



5 Por ejemplo, una 17-hidroxi-21-yodo-16beta-  
-metil-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona (preparada por  
ejemplo a partir de la correspondiente 17,21-dihidroxi-  
-16beta-metil-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-diona por  
el método arriba descrito) puede ser convertida en el  
correspondiente 21-adamantoato que luego puede ser con-  
vertido de modo directo o indirecto, de manera conocida,  
en el deseado compuesto 9alfa-cloro- o 9alfa-fluoro-  
11beta-hidroxicólico.

10 Para comprender mejor el invento se dan los  
siguientes ejemplos solamente a título ilustrativo:

Ejemplo 1.

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato

15 Una suspensión de betametasona (740 mg) en  
dioxano (20 ml) fue tratada con ácido adamantan-carbo-  
xílico (1,96 g) y anhídrido trifluoracético (0,75 ml).  
La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente duran-  
te 23 horas, tiempo durante el cual se disolvió comple-  
tamente el esteroide. La adición de bicarbonato de so-  
dio (2 g) y de agua proporcionó un semisólido céreo  
que fue separado del líquido sobrenadante por medio de  
decantación. Se añadieron al sólido agua y un poco de  
20 metanol y el material granular resultante fue retirado  
25

404517

17



por filtración y bien lavado con agua. La cristalización fraccionada en metanol proporcionó anhídrido adamantan-carboxílico como el compuesto menos soluble y betametason-21-adamantan-1'-carboxilato como el compuesto más soluble. Tenía un  $\lambda_{\max}$  de 239,5 nm ( $\epsilon$  16.000) y su espectro de infrarrojos se asemejaba al del éster preparado a partir de 21-desoxi-21-yodobetametasona.

Ejemplo 2.

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato.

La 9alfa-fluoro-11beta,17-dihidroxi-21-yodo-16beta-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona (76,65 g) fue disuelta en acetona moderadamente caliente (400 ml) y luego se agregó ácido adamantancarboxílico (54 g) y trietilamina (52,5 ml) y se lavó con más acetona (100 ml). La solución fue calentada a reflujo durante una hora y luego fue vertida con buena agitación en agua fría (2,5 litros). La filtración del material precipitado y la recristalización en metanol acuoso con carbón proporcionó betametason-21-adamantan-1'-carboxilato que manifestaba una extensa fusión a 245-250°C (Kofler) con formación subsiguiente de cristales en la masa fundida seguida por una lenta descomposición y fusión a 297-300°C,  $[\alpha]_D^{25} + 114^{\circ}$  (c 1,4, en dioxano),  $\lambda_{\max}$  (en EtOH) 238 nm ( $\epsilon$  16.000).

404517

17



Ejemplo 3.

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato.

5 Una solución de betametasona (1 g) en tetra-  
trahidrofurano anhidro (40 ml) fue tratada con clo-  
ruro de adamantan-carbonilo (aproximadamente 2,2 equi-  
valentes) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y luego  
se añadió piridina (0,8 ml). La mezcla fue calenta-  
da a reflujo durante 6 horas y luego se eliminó por  
10 ebullición la mayor parte del disolvente y se extra-  
jo el residuo con cloroformo para proporcionar una  
espuma. La porción soluble en éter de esta espuma fue  
disuelta en cloroformo y extraída repetidamente con  
solución diluida de bicarbonato de sodio. La evapora-  
15 ción de la capa en cloroformo proporcionó una espuma  
que fue purificada adicionalmente por cromatografía  
y cristalización en cloroformo-éter de petróleo para  
proporcionar betametason-21-adamantan-1'-carboxilato,  
p. de f. 256-259°C, con descomposición,  $[\alpha]_D^{25} + 115,8^{\circ}$   
20 (c 1,0, en dioxano),  $\lambda_{\max}$  (en EtOH) 238 nm ( $\epsilon$  15.600),  
(encontrado; C, 70,55; H, 7,9.  $C_{33}H_{43}FO_6 \cdot H_2O$  requie-  
re C 70,4; H, 8,1 %).

25

404517

17 AGO



Ejemplo 4.

9alfa-cloro-16beta-metil-prednisolon-21-adamantan-1'-carboxilato.

5

Método 1.

Una solución de cloruro de adamantancarbo-  
lo (preparado a partir de 527 mg de ácido adamantan-1-  
-carboxílico) en tetrahidrofurano (3 ml) fue añadida  
10 a una solución de 9alfa-cloro-16beta-metilprednisolona  
(600 mg) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió piridi-  
na (0,4 ml) y la mezcla fue calentada sobre baño de va-  
por de agua durante 14 horas. Se añadió una porción adi-  
cional de cloruro de ácido (obtenido a partir de 260  
15 mg de ácido adamantan-carboxílico) y la mezcla fue ca-  
lentada a reflujo durante 2,5 horas más. La solución  
enfriada fue vertida en bicarbonato de sodio diluído y  
el sólido precipitado fue separado por filtración, y  
purificado por cromatografía en capa delgada preparati-  
20 va y cristalización en acetona-éter de petróleo para  
proporcionar 9alfa-cloro-16beta-metilprednisolon-21-  
-adamantan-1'-carboxilato, p. de f. 240°C,  $[\alpha]_D^{25} + 144,9^{\circ}$   
(c 1,0, en dioxano),  $\lambda_{max}$  238-239 nm ( $\epsilon$ 16.440), (en-  
contrado: C, 69,3; H 7,75; Cl, 6,25.  $C_{33}H_{43}ClO_6$  requie-  
25 re C, 69,3; H 7,75; Cl, 6,2%).



Método 2.

Se añadió cloruro de metansulfonilo (10 ml)  
a una solución de 17,21-dihidroxi-6beta-metilpregna-  
5 -1,4,9(11)-trien-3,20-diona (9,8 g) en piridina (65  
ml) enfriada en un baño de sal-hielo. Después de una  
hora la mezcla fue vertida en ácido clorhídrico dilui  
do y el sólido blanco precipitado fue separado por  
filtración, vuelto a suspender en agua y agitado du-  
10 rante una hora. La filtración proporcionó 17-hidroxi-  
-21-metansulfoniloxi-16beta-metilpregna-1,4,9(11)-trien-  
-3,20-dipna.

El anterior metansulfonato y yoduro de po-  
tasio (25,8 g) fueron calentados a reflujo en acetona  
15 (450 ml) durante 1,75 horas. La mayor parte del disol-  
vente fue eliminado en vacío y el residuo fue diluido  
con agua y la 17-hidroxi-21-yodo-16beta-metilpregna-  
-1,4,9(11)-trien-3,20-diona precipitada fue separada  
por filtración. Una muestra recristalizada en acetona-  
20 -éter de petróleo tenía un p. de f. de 165-170°C, con  
descomposición, después de previo oscurecimiento,  
 $[\alpha]_D^{25} + 79,5^\circ$  (c 0,9, en dioxano),  $\lambda_{max} 237,5 \text{ nm}$  ( $\epsilon 15.800$ ).

El anterior 21-yodo-esteroide (1,48 g) en  
acetona (25 ml) fue tratado con ácido adamantan-1-car-  
25 boxílico (1,16 g) y trietilamina (1,16 ml) y la solú-

404517



5 ción fue calentada a reflujo durante 6 horas. La dilución con agua proporcionó el 21-adamantan-1'-carboxilato bruto que fue purificado mediante filtración, en cloroformo, a través de una corta columna de alúmina neutra de calidad III, y cristalización en acetato de etilo. El producto tenía un p. de f. de 237-242°C (Kofler),  $\lambda_{\max}$  238,5 nm ( $\leq 15.600$ ), (encontrado: C, 76,2; H, 8,1.  $C_{33}H_{42}O_5$  requiere C, 76,4; H, 8,2%).

10 El anterior trien-adamantan-carboxilato (964 mg) en piridina (20 ml) y agua (20 ml) fue tratado con N-clorosuccinimida (1,43 g) y la mezcla fue agitada durante la noche a la temperatura ambiente. La dilución con agua proporcionó un precipitado blancuzco que fue recogido por filtración y purificado mediante filtración, en cloroformo, a través de una corta columna de alúmina neutra de calidad III y cristalización en acetona-éter de petróleo y en acetato de etilo-éter de petróleo para proporcionar 9alfa-cloro-16beta-metilprednison-21-adamantan-1'-carboxilato, p. de f. 246-248°C (Kofler),  $[\alpha]_D^{25} + 132,9^\circ$  (c 0,9, en dioxano),  $\lambda_{\max}$  238 nm ( $\leq 14.700$ ), (encontrado C 68,8; H 7,6; Cl 6,5.  $C_{33}H_{43}ClO_6$  requiere C, 69,4; H 7,6; Cl, 6,2%).

15

20

25 Ejemplo 5.

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato

404517

17 AG



5 Una mezcla de betametason-21-metansulfonato (470 mg), trietilamina (0,28 ml) y ácido adamantan-1-carboxílico (555 mg) en acetona (25 ml) fue calentada a reflujo durante 19 horas. Se eliminó el material volátil bajo presión reducida y se añadió agua a la mezcla concentrada para proporcionar un sólido incoloro (919 mg) que fue recogido y secado en vacío. El producto fue purificado por cristalización en metanol para proporcionar cristales incoloros de betametason-21-adamantan-1'-carboxilato, que mostraba una  
10 extensa fusión a 240-260°C (Kofler) con subsiguiente formación de cristales y descomposición, y una fusión a 293-300°C,  $[\alpha]_D^{20} + 116,5^\circ$  (c 1,09, en dioxano),  $\lambda_{\max}$  (en etanol) 237 nm ( $\epsilon 15.600$ )  $R_f$  (cromatografía sobre sílice, en cloroformo-acetona 4:1), 0,51, idéntico con  
15 el del producto obtenido a partir de 21-desoxi-21-yodobetametasona.

Ejemplo 6.

20

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato

Una mezcla de betametason-21-metansulfonato (470 mg), trietilamina (0,28 ml), ácido adamantan-1-carboxílico (555 mg) y yoduro de sodio (300 mg) en  
25 acetona (25 ml) fue calentada a reflujo durante 30 mi

404517



5 nutos. La mezcla de reacción fue concentrada y se añadió agua para proporcionar betametason-21-adamantan-1'-carboxilato en forma de un sólido cristalino incoloro (703 mg),  $R_F$  0,51 (cromatografía sobre sílice, en cloroformo-acetona, 4:1), idéntico con el del éster preparado a partir de 21-desoxi-21-yodobetametasona.

Ejemplo 7.

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato.

10

Una mezcla de 21-desoxi-21-yodobetametasona (500 mg), trietilamina (2,5 ml) y ácido adamantan-1-carboxílico (370 mg) en acetonitrilo (25 ml) fue calentada a reflujo durante 30 minutos. La dilución con agua de la mezcla de reacción proporcionó betametason-21-adamantan-1'-carboxilato en forma de un sólido incoloro (526 mg),  $R_F$  0,51 (cromatografía sobre sílice, en cloroformo-acetona, 4:1), idéntico con el del éster preparado a partir de 21-desoxi-21-yodobetametasona en acetona.

15  
20

Ejemplo 8.

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato.

21-desoxi-21-yodobetametasona (500 mg) y adamantatoato de sodio (404 mg) en dimetilformamida anhidra

25



404517

(25 ml) se calentaron sobre un baño de vapor de agua durante 30 minutos. La mezcla fue enfriada y diluida con agua para proporcionar betametason-21-adamantan-1'-carboxilato (501 mg) en forma de un sólido incoloro, R<sub>F</sub> 0,51 (cromatografía sobre sílice, en cloroformo-acetona, 4:1) idéntico con el del éster preparado a partir de ácido adamantan-1-carboxílico y 21-desoxi-21-yodobetametasona en acetona.

10

Ejemplo 9.

Preparados inyectables que contienen betametason-21-adamantan-1'-carboxilato.

a) Composición

15

Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato (recristalizado de modo estéril, tamaño medio de partículas 15 μ)	0,20 % en peso/volumen
Cloruro de benzalconio (equivalente anhidro)	0,02 % en peso/volumen
Tween 81 (X)	0,01 % en peso/volumen
Hidroxietilcelulosa	0,10 % en peso/volumen
Alcohol bencílico	1,00 % en volumen/volumen
Cloruro de sodio	0,71 % en peso/peso
Hidrógenofosfato disódico (anhidro)	0,017 % en peso/peso
Dihidrógenofosfato sódico dihidratado	0,043 % en peso/peso

20

25

404517



Agua para inyección                    hasta 100            en peso/peso.  
pH 6,0 - 6,5

(\*) Tween 81 es polioxietilen-(5)-sorbitan-monocoleato.

5

Preparación del betametason-21-adamantan-  
-1'-carboxilato recristalizado.

100 g de betametason-21-adamantan-1'-carboxilato son disueltos en una mezcla de 1.100 ml de dimetilacetamida con 21,6 g de Tween 80. Esta solución es añadida con agitación a 7,5 litros de una solución acuosa al 1% en volumen/volumen de alcohol bencílico. La suspensión resultante es centrifugada, el líquido sobrenadante es eliminado y el material suspendido es lavado con agua y vuelto a centrifugar. El líquido sobrenadante es eliminado de nuevo y la suspensión es completada con agua hasta 2,0 litros. Luego, la suspensión es tamizada (tamiz de malla 200) para eliminar el betametason-21-adamantan-1'-carboxilato recristalizado.

20

Preparación de suspensión inyectable.

El cloruro de sodio y los fosfatos son mezclados con la hidroxietilcelulosa, son disueltos en

25

404517

17 A



5 agua, se añade alcohol bencílico y luego la solución es tamizada o filtrada y después esterilizada mediante tratamiento en autoclave para proporcionar el vehículo para la suspensión. El Tween y el cloruro de benzalconio son disueltos o dispersados conjuntamente en una pequeña porción del agua disponible, son mezclados con el betametason-21-adamantan-1'-carboxilato recristalizado y la suspensión es esterilizada por tratamiento en autoclave a 0,7 kg/cm<sup>2</sup> durante una hora.

10 El vehículo estéril y la suspensión de betametason-21-adamantan-1'-carboxilato son mezclados luego asépticamente y sometidos a agitación con elevado cizallamiento. La suspensión es completada con agua hasta el volumen establecido, se tamiza, y se carga en ampollas de 2 ml cada una de las cuales contiene 4 mg de  
15 betametason-21-adamantan-1'-carboxilato.

b) Composición

20 Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato (recristalizado de modo estéril, tamaño medio de partículas 20 μ) 2,00 % en peso/volumen  
Cloruro de benzalconio (equivalente anhidro) 0,015 % en peso/volumen  
25 Tween 80 (polioxietilén-(20)-sorbitol)

404517



	bitan-monooleato)	0,010 % en peso/volumen
	Tween 81	0,005 % en peso/volumen
	Hidroxietilcelulosa	0,100 % en peso/volumen
	Dihidrógenofosfato sódico (dihidratado)	0,017 % en peso/volumen
5	Hidrógenofosfato disódico (anhidro)	0,043 % en peso/volumen
	Cloruro sódico	0,710 % en peso/volumen
	Alcohol bencílico	1,00 % en volumen/volumen
	Agua para inyección	hasta 100,00
	pH 6,0 - 6,5.	

10

La preparación es tal como se describe para la composición a), excepto que se emplea el Tween 80 junto con el Tween 81 y el preparado final es cargado en ampollas de 1 ml que contienen cada una 20 mg de betametason-21-adamantan-1<sup>1</sup>-carboxilato.

15

Se produjeron preparados similares en ampollas de 1 ml, pero que contenían 0,25%, 0,5% y 3,00% en peso/volumen de esteroide activo.

20

Ejemplo 10.

Preparado inyectable que contiene betametason-21-adamantan-1<sup>1</sup>-carboxilato recristalizado juntamente con betametason-disodio-fosfato.

25

404517

17 AG



Composición

5	Betametason-21-adamantan-1'-carbocilato (recristalizado de modo estéril, tamaño medio de partículas 20 $\mu$ )	2,0 % en peso/volumen
	Betametason-disodio-fosfato (equivalente anhidro)	0,5 % en peso/volumen
	Cloruro de benzalconio (equivalente anhidro)	0,015 % en peso/volumen
10	Tween 80	0,010 % en peso/volumen
	Tween 81	0,005 % en peso/volumen
	Hidroxiethylcelulosa	0,100 % en peso/volumen
	Hidrógenofosfato disódico (anhidro)	0,185 % en peso/volumen
	Dihidrógenofosfato sódico (dihidratado)	0,015 % en peso/volumen
15	Cloruro sódico	0,625 % en peso/volumen
	Edetato sódico	0,01 % en peso/volumen
	Alcohol bencílico	1,00 % en volumen/volumen
	Agua para inyección	hasta 100
20		pH 7,8 - 8,2

La preparación es tal como se describe en el Ejemplo 9a) excepto que se emplea el Tween 80 con el Tween 81, y el betametason-disodio-fosfato y el edetato sódico son disueltos en una pequeña porción del agua y

404517

17  72

esterilizados por medio de filtración. Esta solución es añadida luego asépticamente a la inyección durante las etapas finales de preparación justamente antes de completar hasta el volumen establecido por medio de agua. El preparado final es cargado en ampollas de 1 ml.

Ejemplo 11.

Preparados inyectables que contienen betametason-21-adamantan-1'-carboxilato reducido a tamaño de micras.

Composiciones: - a) b)

15	Betametason-21-adamantan-1'-carboxilato (tamaño medio de partículas $4 \mu$ )	0,5% en peso/volumen	2,00% en peso/volumen
	Polietylenglicol 4000	7,5% en peso/volumen	- peso/volumen
	Hidroxietylcelulosa	- en peso/volumen	0,075% en peso/volumen
	Laurilsulfato de sodio	0,01% en peso/volumen	0,01% en peso/volumen
20	Tween 80	0,10% en peso/volumen	0,10% en peso/volumen
	Tween 81	0,05% en peso/volumen	0,05% en peso/volumen
	Dihidrógenofosfato sódico (dihidratado)	0,043% en peso/volumen	0,043% en peso/volumen
25	Hidrógenofosfato di-sódico (anhidro)	0,017% en peso/volumen	0,017% en peso/volumen

404517



Cloruro sódico	0,71% en peso/volumen	0,71% en peso/volumen
Alcohol bencílico	1,00% en volumen/volumen	1,00% en volumen/volumen
Agua para inyección	hasta 100	hasta 100

pH 6,0 - 6,5

5

La preparación del vehículo para el preparado inyectable se realiza tal como se describe en el Ejemplo 9b), excepto que se utiliza betametason-21-adamantan-1'-carboxilato reducido a tamaño de micras en lugar del material recristalizado y se emplea polietilenglicol 4000 en la composición a) en lugar de la hidroxietilcelulosa. El betametason-21-adamantan-1'-carboxilato es dispersado en una porción del agua, en la que se han disuelto o dispersado los Tween y el laurilsulfato de sodio. La suspensión de adamantato es esterilizada tratando en autoclave durante 1 hora a  $0,7 \text{ kg/cm}^2$ . Por lo demás, la preparación es tal como se ha descrito en el Ejemplo 5b.)

20

La composición a) es cargada en ampollas de 2 ml, cada una de las cuales contiene 10 mg de betametason-21-adamantan-1'-carboxilato mientras que la composición b) es cargada en ampollas de 1 ml cada una de las cuales contiene 20 mg de betametason-21-adamantan-1'-carboxilato.

25

404517



Se produjeron preparados similares en ampollas de 1ml. pero que contenían 0,25% y 3% en peso/volumen del esteroide activo.

5 Se pueden preparar preparados inyectables que contienen 9alfa-cloro-16beta-metil-prednisolon-21-adamantan-1-carboxilato de una manera generalmente similar al método descrito en los Ejemplos 9 a 11.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 5 de Julio de 1971, bajo el Nº 31349/71 (provisional) se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

28.7.72

404517



5

- REIVINDICACIONES -

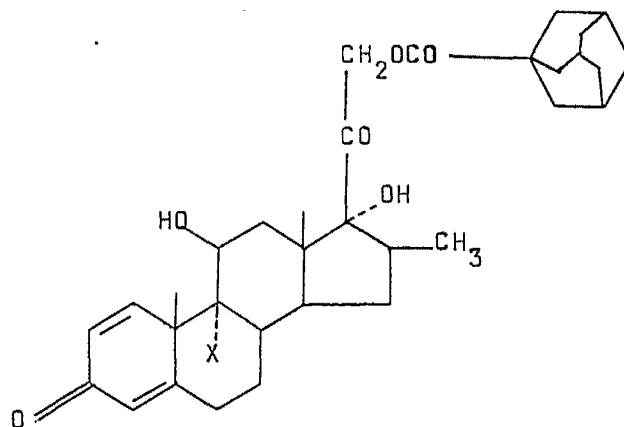
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1a.- Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos esteroides de fórmula

20



25

I

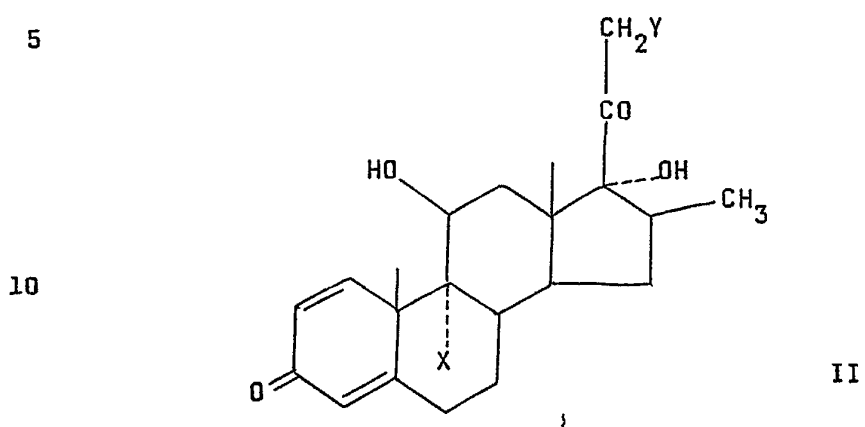
27.4.74

- 30 -



# 404517

(en que X es un átomo de flúor o de cloro) caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:



15 (en donde X representa un átomo de flúor o de cloro e Y representa un grupo hidroxilo, un átomo de yodo o un grupo hidrocarburo-sulfoniloxi) con (en el caso de que Y represente un grupo hidroxilo) un haluro de adamantano-1-carbonilo, el anhídrido del ácido adamantano-1-carboxílico o el anhídrido mixto o el ácido adamantano-1-carboxílico y ácido trifluoroacético; o con (en el caso de que Y represente un átomo de yodo o un grupo hidrocarburo-sulfoniloxi) una

20 sal del ácido adamantano-1-carboxílico.

25 2a.- Un procedimiento según la rei-



27.4.74

404517

10 MAR 1974



vindicación 1ª en que dicha sal es la sal con un ami  
na terciaria.

5 3ª.- Un procedimiento según la rei-  
vindicación 1ª, en que la reacción del compuesto de  
fórmula II (cuando Y representa un grupo hidrocarburo-  
-sulfoniloxi) y la sal de ácido adamantan-1-carboxí-  
lico se efectúa en la presencia de un manantial de  
iones yoduro.

10 4ª.- Un procedimiento según la rei-  
vindicación 1ª, en el que dicha reacción se llevan  
a cabo con una 17-hidroxi-21-yodo-16beta-metilpregna-  
-1,4,9(11)-trien-3,20-diona que corresponde a los  
materiales de partida definidos en la reivindicación  
1ª, y el producto resultante es convertido de manera  
15 conocida en un compuesto deseado tal como se define  
en la reivindicación 1ª.

5ª.- Procedimiento para la prepara-  
ción de nuevos compuestos esteroides.

20 Tal y como se ha descrito en la Me-  
moria que antecede y para los fines que se han espe-  
cificado.

25

27.4.74

- 32 -





404517

Esta Memoria consta de treinta y tres  
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 MAR 1974

P.A.

5

Alberto de Ezcurra  
Por Encargo

10

15

20

25

27.4.74

- 33 -

EAS.-

