

4 1 1 7 4 9

22 19



P.-53.322

Nº 1516 E

F. C. 20-3-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07J // A61K
------------------------

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris 7<sup>e</sup>,  
Francia

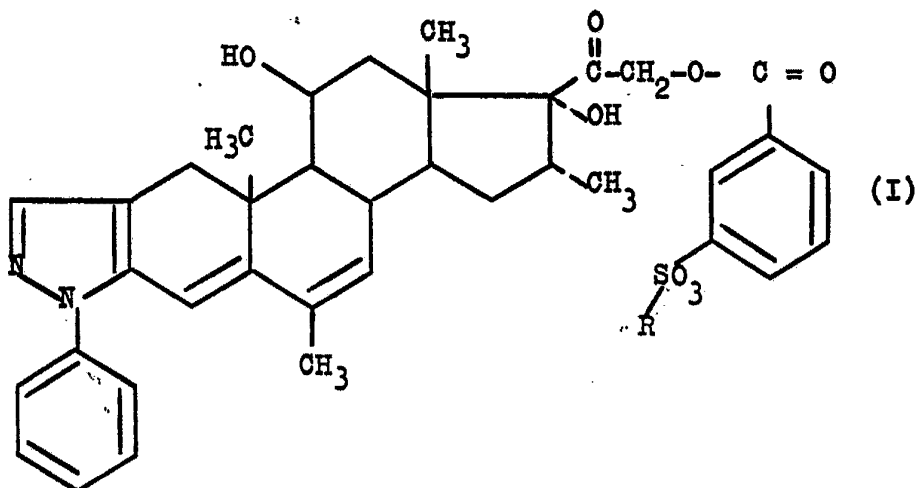
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE  
21-m-SULFOBENZOATO DE 6,16alfa-DIMETIL-2'-FENIL-  
11 beta,17,21-TRIHIDROXIPREGNATRIEN-2,4,6-OL/3,2-c7-  
PIRAZOL-20-ONA" (Clase Internacional C07d)

411749

22



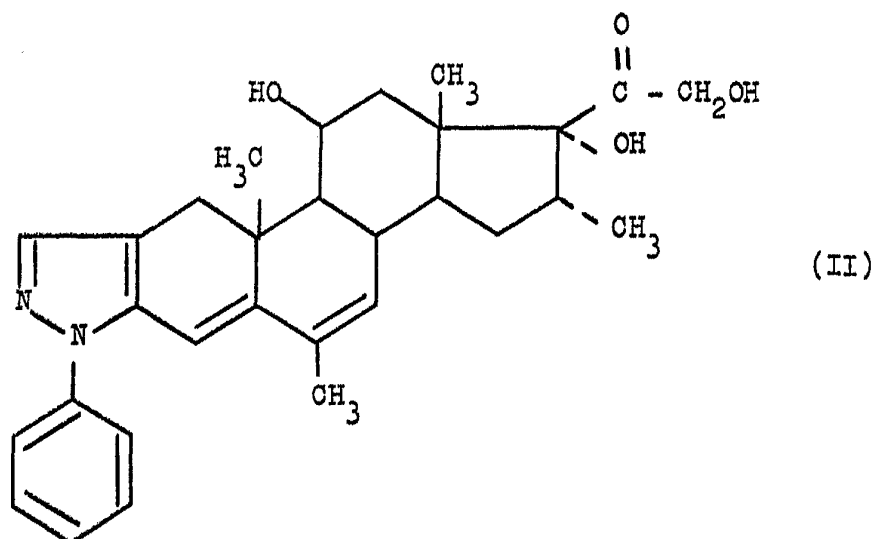
La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de derivados del 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona de fórmula general I:



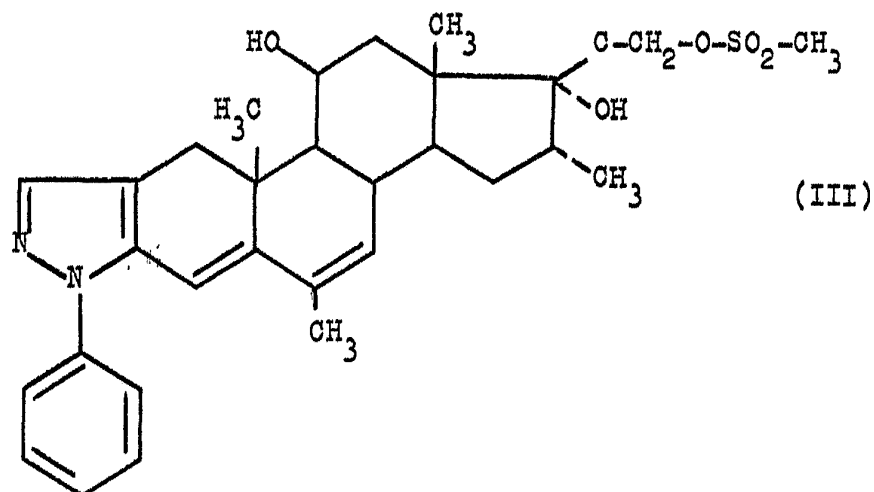
en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, procedimiento que consiste en hacer reaccionar un derivado funcional del ácido metanosulfónico con la 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11 beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona de fórmula II:

411749

22



para obtener el 21-mesilato de fórmula III:



411749

22



cuyo procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar el producto de fórmula III obtenido de este modo, con una sal doble del ácido m-sulfobenzoico, en presencia de una amida dialcoholada, después de lo cual  
5 se hace pasar el producto obtenido por una resina cambiadora de iones utilizada en forma ácida, para obtener el producto de fórmula general I, en la cual R representa un átomo de hidrógeno, y porque, si se desea, se hace reaccionar el citado producto con un hidróxido de  
10 metal alcalino para obtener el producto de fórmula general I en la cual R representa un átomo de metal alcalino.

Los derivados de fórmula general I permiten preparar composiciones farmacéuticas que contienen,  
15 como principio activo, uno o varios de los citados productos.

En la puesta en práctica del procedimiento de preparación de los derivados de fórmula general I, se opera de preferencia de la siguiente manera:

20 Se hace reaccionar a una temperatura de unos 95°C, el producto de fórmula III, con m-sulfobenzoato disódico en presencia de dimetilformamida, y después se hace pasar el producto obtenido por una resina cambiadora de iones (forma ácida) para obtener el pro-  
25 ducto de fórmula general I, en la que R representa un

4117492



átomo de hidrógeno.

Si se desea se hace reaccionar el producto de fórmula general I obtenido, en la que R representa un átomo de hidrógeno, con hidróxido de sodio para  
5 obtener el producto de fórmula general I en la que R representa un átomo de sodio. Del mismo modo, si se desea, se puede hacer reaccionar el producto de fórmula general I, en la que R representa un átomo de hidrógeno,  
10 con otros hidróxidos de metales alcalinos tales como los de litio o de potasio.

Los derivados de fórmula general I poseen propiedades farmacológicas, en especial anti-inflamatorias, muy interesantes. Más particularmente se ha comprobado, por ejemplo, que el producto de fórmula general I en la cual R representa un átomo de hidrógeno, poseía de forma inesperada, una duración de acción considerablemente prolongada con relación a la de ésteres del mismo alcohol, a saber, la 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona. Tales ésteres están descritos en la patente francesa N° 1.482.808.  
15  
20

La experimentación clínica ha confirmado la actividad notable de los productos, en especial en el tratamiento de la crisis del asma. Se ha comprobado  
25 de este modo una acción regular y prolongada del 21-m-

411749

22



sulfobenzoato de fórmula I ( $R = H$ ), forma ácida, cuando ciertos derivados conocidos eran poco activos.

En razón de sus notables propiedades farmacológicas, los productos de fórmula general I son muy  
5 útiles en terapéutica. Por ejemplo, pueden ser utilizados en el hombre para el tratamiento de afecciones reumáticas agudas o crónicas, dermatosis inflamatorias, asma y hepatitis vírica.

La dosis habitual es variable según la  
10 afección de que se trate, el producto utilizado, el paciente tratado y la vía de administración. La dosis puede ser, por ejemplo, de 0,1 mg a 10 mg por día en el hombre, por vía intramuscular.

Los productos de fórmula general I pueden  
15 ser incorporados en composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva, parenteral o local; estas composiciones farmacéuticas pueden ser por ejemplo sólidas o líquidas y presentarse bajo las formas farmacéuticas utilizadas corrientemente en medicina humana, tales como comprimidos simples o grageados, cápsulas duras de  
20 gelatina, granulados, soluciones, suspensiones, jarabes, supositorios, preparaciones inyectables diversas tales como soluciones, suspensiones, polvos estériles para disolver extemporáneamente, pomadas, cremas, geles, o  
25 aerosoles; estas formas farmacéuticas se preparan según

411749



los métodos usuales de la farmacotecnia. El principio activo o principios activos pueden ser incorporados a excipientes que se emplean habitualmente en composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, 5 vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulgentes, o agentes de conservación.

10 A continuación se proporcionan, a título no limitativo, ejemplos de puesta en práctica de la invención.

Ejemplo 1 : 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11 beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/  
15 3,2-c/pirazol-20-ona (forma ácida R = H):  
A/ Preparación del 21-mesilato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/  
3,2-c/pirazol-20-ona

Se disuelven 10,33 g (0,0212 moles) de  
20 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona en 60 ml de metiletilpiridina y se agita durante diez minutos aproximadamente a temperatura de +24°C.

411749



073

Se introducen en la solución formada, en unos cinco minutos, 3,3 ml (0,0424 moles) de cloruro de metanosulfonilo.

5 Se eleva la temperatura de +24°C a +28°C en diez minutos, después se enfría a +10°C  $\pm$  2°C en un baño de hielo, y se mantiene esta temperatura durante una hora.

10 Se vierte entonces esta solución en la mezcla formada por 250 ml de agua destilada y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se mantiene la agitación durante dos horas comprobándose después que el pH es de 1. Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua hasta pH = 4 - 5, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad en vacío.

15 Se obtiene un producto amorfo que se purifica por cromatografía sobre sílice y elución por la mezcla acetato de etilo(4)-benceno(6). Se aíslan 7,7 g de un producto blanco amorfo que se recrystaliza en la mezcla acetona-agua (1/1).

20 Después de filtrar con succión, lavar y secar se obtienen 6,56 g de 21-metilato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona (rendimiento: 55%) en forma de un producto cristalizado, blanco, soluble en  
25 etanol, cloroformo, acetona, y acetato de etilo, e in-

411749



soluble en agua que funde a 195°C.  $[\alpha]_D^{20} = +1,5^\circ$   
 $\pm 1^\circ$  (c = 0,65%, cloroformo).

5 B/ 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-  
11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/  
pirazol-20-ona (forma ácida R = H)

Se calientan a 90°C - 95°C, 3 g (0,0132 moles) de m-sulfobenzoato monosódico en 3 ml de agua destilada y se añaden 1,03 g (0,0123 moles) de bicarbonato sódico, y se agita durante diez minutos. Se añaden entonces a la solución 100 ml de dimetilformamida y se destila para arrastrar toda el agua. Se enfría a 95°C y se introducen de una sola vez 5 g (0,0088 moles) de 21-mesilato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17, 21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona. Se mantiene la agitación durante cinco horas a 95°C bajo corriente de nitrógeno. Se concentra a sequedad en vacío. Se toma el residuo con 100 ml de una solución de etanol al 50% en agua. Se hace pasar entonces la solución obtenida por una resina cambiadora de iones, ácida, del tipo Dowex 50, H<sup>+</sup>. Se recoge el eluato, se expulsa el alcohol por destilación en vacío (12 mm de mercurio y temperatura < 50°C). El ácido cristaliza, se filtra con succión y se lava 4 veces con agua destilada. Des-



411749

pués de un segundo pase por la resina cambiadora de iones seguido de una destilación en vacío, se recoge un producto crema sólido que se disuelve en 60 ml de acetona. Se añaden entonces 60 ml de agua y se concentra la solución. Se filtran con succión los cristales formados, se lavan con la mezcla acetona(15)-agua(60). El producto obtenido se redissuelve en 70 ml de acetona, se añaden entonces 60 ml de agua y se concentra la solución. Se filtran con succión los cristales formados, y se lavan con la mezcla acetona(25)-agua(60).

Se obtiene un producto crudo que se recristaliza en la mezcla acetona-agua(1/1). Después de concentración se filtran con succión los cristales formados, y se lavan con la mezcla de acetona(15)-agua(50).

Después de secar en vacío se obtienen 4,05 g de 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona con un rendimiento de 68,5% en forma de finas agujas que funden a 280°C. El producto es soluble en la mezcla agua-acetona, la mezcla agua-etanol, y es poco soluble en acetona, agua y etanol.  $\alpha_D^{20} = +103^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (c = 1%, etanol al 50%, agua).

Análisis:  $C_{37}H_{40}O_8H_2S = 672,78$

Calculado: % de C, 66,05; % de H, 5,99; % de N, 4,17; % de S, 4,77

Encontrado: 65,8 6,3 4,0 4,6



411749

Ejemplo N° 2 : Sal de sodio del 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipreg-natrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona (R = Na)

Se introducen 1,6 g (0,00238 moles) de  
5 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,  
17,21-trihidroxipreg-natrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-  
ona en la solución formada por 23,8 ml de hidróxido de  
sodio 0,1 N y 137 ml de agua destilada. Se temple la  
mezcla para obtener una solución transparente, y des-  
10 pués se ajusta el pH a 7,3 por adición de pequeñas can-  
tidades de 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-  
fenil-11beta,17,21-trihidroxipreg-natrien-2,4,6-olo/  
3,2-c/pirazol-20-ona libre.

Se filtra la solución. Se liofiliza el  
15 filtrado obtenido. Se recogen 1,61 g de sal de sodio del  
21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,  
17,21-trihidroxipreg-natrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-  
ona con un rendimiento del 97,5%, en forma de polvo de  
color amarillo pálido soluble en agua.

20 Análisis:  $C_{37}H_{39}O_8N_2NaS = 694,77$   
Calculado: %de C, 58; %de H, 6,14; %de N, 3,63; %de Na, 3,01;  
%de S, 4,2  
Encontrado:           58,5           6,2           3,8           3,1  
                  4,1

411749



Espectro U.V. - Etanol

Máx. 228 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 300$

Máx. 282 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 242$

Máx. 314 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 273$   $\epsilon = 18.900$

5 Espectro I.R. - Nujol

Cetona a  $1715\text{ cm}^{-1}$ , C=C aromático a  $1594$  y  $1499\text{ cm}^{-1}$

Preparación de composiciones farmacéuticas:

A/ se han obtenido preparaciones inyectables que responden a la fórmula: -21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona, forma ácida ..... 3 mg  
-Excipiente ..... c.s.p.  $2\text{ cm}^3$

B/ Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula:

15 -Sal de sodio del 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona ..... 1 mg  
-Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido.

20 (Detalle del excipiente: lactosa, almidón, talco y estearato de magnesio).

Esta solicitud que corresponde a la pre-

411749



sentada en Francia, el 18 de Febrero de 1972, con el número 72-05527, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

5                    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:

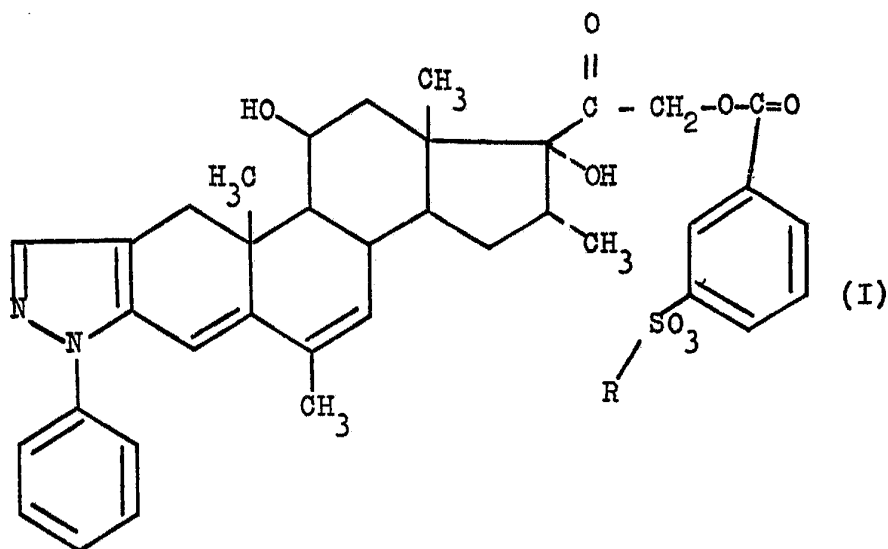
10                    1ª - Procedimiento de preparación de derivados del 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo $\sqrt{3}$ ,2-c/pirazol-20-ona, de fórmula general I:

*mge*

14.3.73

411749

22



en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, procedimiento que consiste en hacer reaccionar un derivado funcional del ácido metanosulfónico con la 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-tri-  
5 hidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-c/pirazol-20-ona de fórmula II:

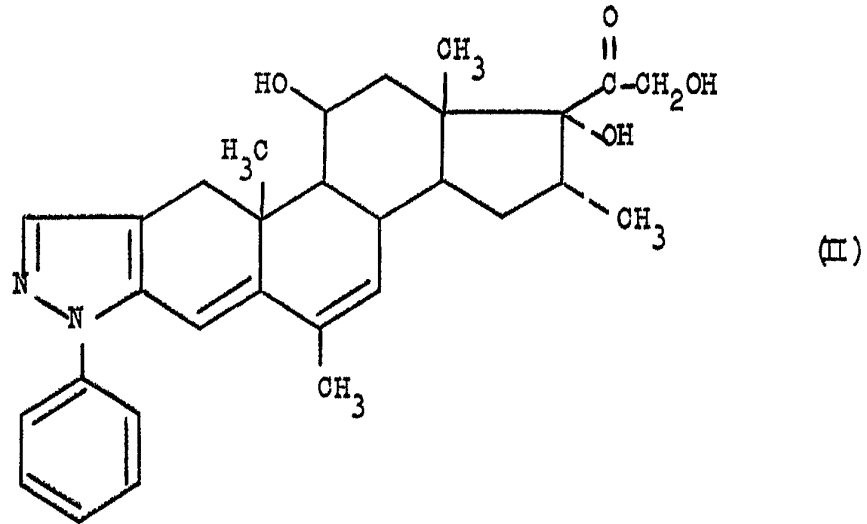
ME

14.3.73

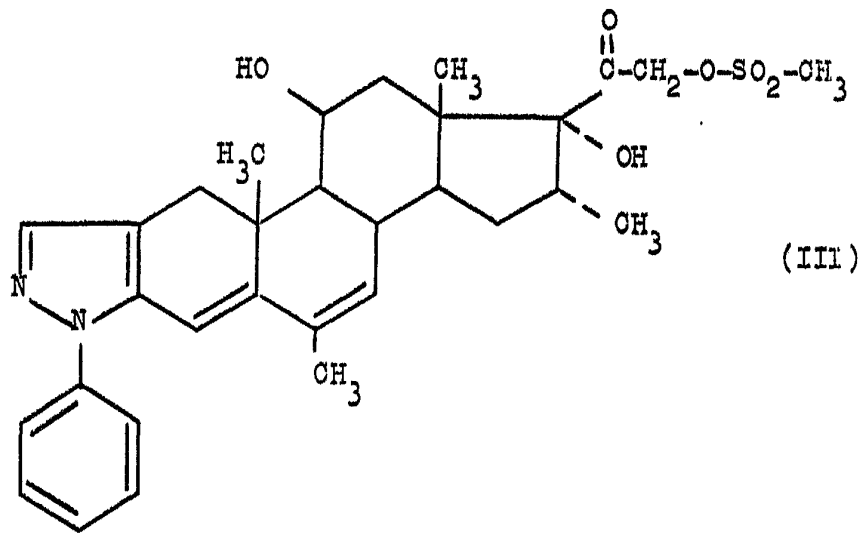
- 14 -

411749

22 MAR 1973



para obtener el 21-mesilato de fórmula III:



*mce*

14.3.73

- 15 -

411749

22



cuyo procedimiento está caracterizado porque se hace reaccionar el producto de fórmula III así obtenido, con una sal doble del ácido m-sulfobenzoico, en presencia de una amida dialcoholada, después de lo cual se  
5 hace pasar el producto obtenido por una resina cambiadora de iones, utilizada en forma ácida, para obtener el producto de fórmula I, en la cual R representa un átomo de hidrógeno y porque, si se desea, se hace reaccionar el citado producto con un hidróxido de metal alcalino para obtener el producto de fórmula I en la cual  
10 R representa un átomo de metal alcalino.

2ª - Procedimiento de preparación de derivados de 21-m-sulfobenzoato de 6,16alfa-dimetil-2'-fenil-11beta,17,21-trihidroxipregnatrien-2,4,6-olo/3,2-  
15 c7-pirazol-20-ona.

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

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

Madrid, 22 MAR. 1973

P.A.

Alberto de Ezaburo  
F. S. S. S.

*me*

14.3.73  
JJV