



414870

P.- 54:346

1539 E

C07J/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

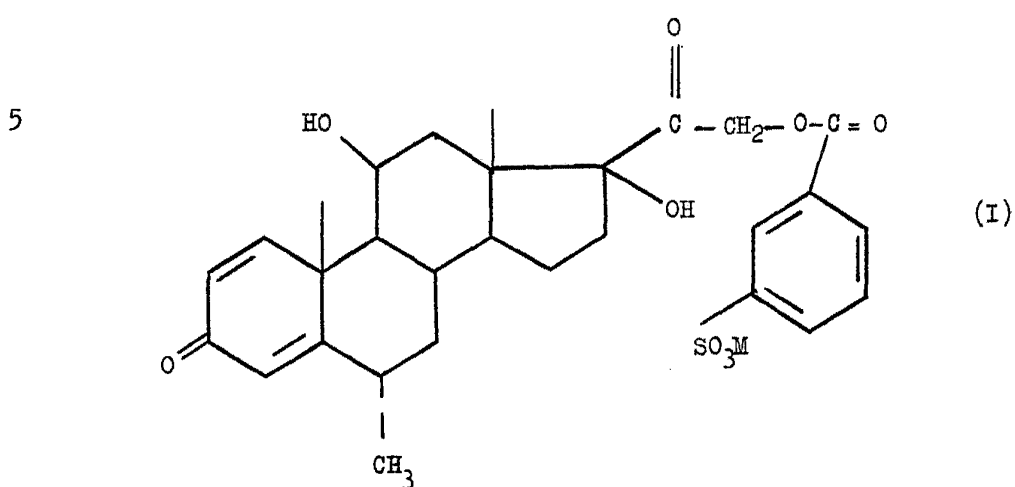
establecida en 35, Boulevard des Invalides, París - 7<sup>e</sup>,  
Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS  
DE LA 6ALFA-METILPREDNISOLONA"

(Clase Internacional C07c)

414870

El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la 6alfa-metilprednisolona de fórmula I :



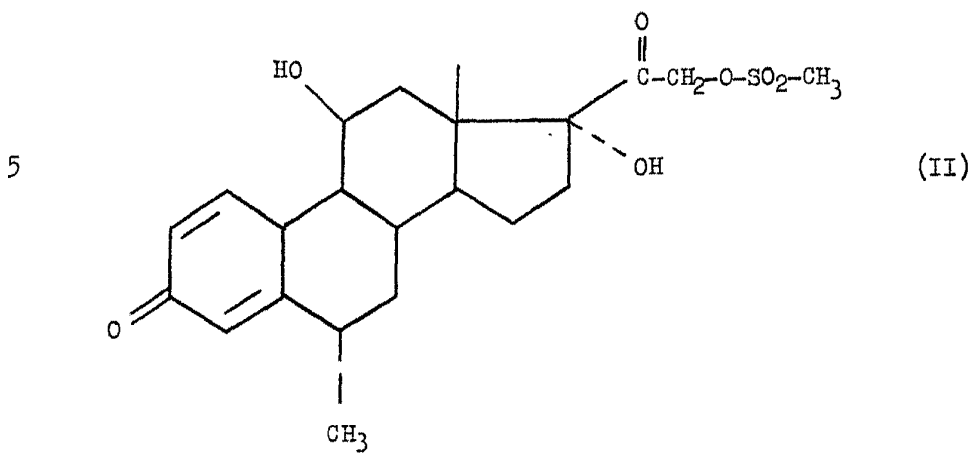
10 en la cual M representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino. Entre los compuestos de fórmula I, se puede citar principalmente el 21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, consiste en hacer reaccionar un derivado funcional



414870

del ácido metanosulfónico con la 6alfa-metilprednisolona, para obtener el producto de fórmula II :



estando caracterizado dicho procedimiento porque se hace reaccionar el producto de fórmula II, así obtenido, con una sal dialcalina del ácido m-sulfobenzóico en presencia de una alcoholamida y porque, o bien se aísla el producto de fórmula I así obtenido en el cual M representa un átomo de metal alcalino, o bien se hace pasar dicho producto de fórmula I sobre una resina de cambio iónico, utilizada en forma ácida para obtener el producto de fórmula I en la cual M representa un átomo de hidrógeno y porque, si se desea, se hace reaccionar este último producto con un hidróxido de metal

10

15



24

414870

alcalino o un carbonato alcalino para obtener el producto de fórmula I en la cual M representa un átomo de metal alcalino.

En la realización del procedimiento de preparación de los derivados de fórmula I, descritos anteriormente, se opera preferentemente como sigue:

- 5
- a) Se disuelve la 6alfa-metilprednisolona en piridina, se enfría a una temperatura de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añade el cloruro de metanosulfonilo. Se calienta a reflujo durante algunos minutos y se recoge el 21-metilsulfonato de 6alfa-metilprednisolona.
- 10
- b) Se calienta el 21-metilsulfonato de 6alfa-metilprednisolona con la sal disódica del ácido metasulfobenzóico en presencia de una dialcoholamida tal como la dimetilformamida. Se recoge el 21-metasulfobenzóato de 6alfa-metilprednisolona y de sodio.
- 15
- c) Se pone en suspensión en agua el 21-metasulfobenzóato de 6alfa-metilprednisolona y de sodio, se añade una resina de cambio iónico, utilizada en forma ácida. Se filtra, recoge el filtrado que contiene el producto de fórmula I en la cual M representa un átomo de hidrógeno, se aísla, si se desea, este último producto, o se alcaliniza el filtrado con la ayuda de un hidróxido alcalino y se recoge el
- 20
- producto de fórmula I en la cual M representa un átomo de metal alcalino.

Los derivados de fórmula I poseen propiedades farmacológicas, principalmente anti-inflamatorias, muy interesantes. Debido a estas notables propiedades, los derivados de fórmula

25

I son muy útiles en terapéutica humana, principalmente en el tra-



1973

414870

tamiento de manifestaciones inflamatorias de origen reumático o artrítico.

La dosis usual, variable según el producto utilizado, el paciente tratado y la afección causada, puede ser  
5 por ejemplo de 2 a 100 mg diarios, por vía inyectable en el hombre.

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula I y principalmente las soluciones inyectables acuosas.  
10

Estas composiciones farmacéuticas se realizan de forma que pueden ser administradas por las vías digestiva, parenteral o local. Pueden ser sólidas o líquidas y se presentan en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas como por ejemplo  
15 los comprimidos simples o en forma de grageas, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan según los métodos usuales.

El o los principios activos pueden incorporarse a los excipientes habitualmente utilizados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón,  
20 estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes y conservadores.

25 Los nuevos derivados de la 6alfa-metilpredni-

24 MAR 1973

414870

solona de fórmula I presentan ventajas importantes. Por una parte, son fácilmente solubles en agua, pero sobre todo, aunque conservan la actividad farmacológica de los derivados conocidos y solubles en agua de la 6alfa-metilprednisolona, presentan en relación con éstos una mejor estabilidad en solución acuosa. Así se ha puesto de manifiesto que en las soluciones acuosas de 21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio al 1,5%, calentadas a 100°C durante seis horas, la concentración en 6alfa-metilprednisolona libre no presentaba ningún aumento notable, mientras que por ejemplo en soluciones acuosas de sal de sodio del semisuccinato de 6alfa-metilprednisolona al 1,5%, calentadas en las mismas condiciones, la concentración en 6alfa-metilprednisolona libre presentaba un aumento de aproximadamente el 50%. (Por otro lado se muestra, más adelante que los dos derivados anteriormente citados de la 6alfa-metilprednisolona presentan una actividad del mismo orden).

Por esta razón, entre las composiciones farmacéuticas consideradas, se emplearán más particularmente las soluciones acuosas y principalmente las soluciones acuosas inyectables que contienen el 21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio. Entre estas últimas, se puede citar por ejemplo las soluciones acuosas inyectables que contienen 21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio, propilenglicol y benzoato de litio.

A continuación se da , a título no limitativo, un ejemplo de realización del invento.



414870

Ejemplo I : 21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio:

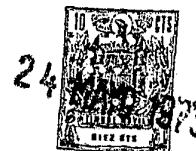
Etapa A : 21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de sodio

5 Se calentó a 90°C-95°C con agitación una mezcla de 6 g de metasulfobenzoato monosódico y 6 ml de agua, se añadieron 2,45 g de bicarbonato de sodio, y luego 160 ml de dimetilformamida y se destiló con agitación hasta que el punto de ebullición permanecía constante a 150°C-151°C, se enfrió la suspensión a  
10 95°C, se añadieron bajo nitrógeno 10 g de 21-metilsulfonato de 6alfa-metilprednisolona y se agitó durante cinco horas a 95°C-100°C, se evaporó a sequedad bajo vacío, el residuo se recogió con 30 ml de etanol y se evaporó a sequedad bajo vacío.

15 Se empastó el residuo en caliente en 60 ml de acetato de etilo y se llevó a reflujo durante diez minutos. Se filtró con succión, se lavó el residuo con acetato de etilo y se secó bajo vacío; la sal de sodio se recristalizó de nuevo en agua. Después de secado bajo vacío a 50°C, y luego a la temperatura ambiente, se obtuvieron 10,04 g de 21-metasulfobenzoato de 6alfa-metil-  
20 prednisolona y de sodio, en forma de cristales incoloros, solubles en metanol, poco solubles en agua, que funden a una temperatura superior a 260°C; su poder rotatorio es de :  $[\alpha]_D^{20} = + 149^\circ$   
(c = 1%, metanol).

Análisis :  $C_{29}H_{33}O_9Na = 580,63$

414870



Calculado : C % 60,0      H % 5,73      S % 5,52  
Encontrado:      60,4              5,4              5,5

Espectro U.V. - Metanol:

5 Máx. a 235 nm  $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 405$

Espectro de llama:

Na % = 4,10-4,14 (teórico : 3,95)

10 Etapa B : 21-metasulfobenzato de 6alfa-metilprednisolona y de litio

Se pusieron en suspensión 5 g de 21-metasulfobenzato de 6alfa-metilprednisolona y de sodio en 125 ml de agua, se agitó durante algunos minutos, se añadieron 25 cm<sup>3</sup> de resina Dowex activada, en forma ácida y se agitó durante cuarenta minutos; se  
15 vertió la solución sobre una columna que contenía 65 ml de resina Dowex 50 activada en forma ácida, se recogió el líquido de pH = 1 a pH = 3 y se enfrió; se añadieron 15,3 ml de solución acuosa de hidróxido de litio N/2 a la fase ácida obtenida, con agitación y se evaporó a sequedad; se puso en suspensión el residuo en 10 ml  
20 de n-butanol adicionado de 0,25 ml de agua y se calentó con agitación llevando la temperatura a 30°C, se filtró, se llevó el filtrado transparente a + 10°C y se inició por cebado la cristalización. Se dejó la mezcla durante la noche a + 5°C y luego durante una hora a 0°C y se filtró con succión; el precipitado se lavó con n-butanol  
25 glacial, se secó bajo vacío después en estufa a 85°C y por úl-

414870



timo bajo vacío; se obtuvieron 2,35 g de metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio en forma de cristales incoloros, solubles en agua y metanol, que funden a una temperatura superior a 260°C, su poder rotatorio es :  $[\alpha]_D^{20} = + 153^\circ$  (c = 5 1%, metanol).

Análisis :  $C_{29}H_{30}O_9SLi = 564,58$

Calculado : S % 5,68 Li % 1,23

Encontrado : 5,6 - 5,8 1,16 - 1,16

Espectro U.V. - Metanol :

10 Máx. a 235 nm  $E_1^{1\%} = 428$

El 21-metilsulfonato de 6alfa-metilprednisolona puede prepararse como sigue :

15 Se disolvieron 10 g de 6alfa-metilprednisolona (3,20-dioxo-6alfa-metil-11beta,17alfa,21-trihidroxipregna-1,4--dieno) en 40 ml de piridina, con agitación, se enfrió a -10°C y se añadieron 4,96 g de cloruro de metanosulfonilo; se agitó durante una hora cuarente y cinco minutos a -10°C, se vertió en una 20 mezcla de 75 g de hielo y 250 ml de una solución acuosa de sulfato ácido de sodio a 280 g/litro y se agitó durante treinta minutos; se filtró con succión, se lavó el precipitado con agua hasta ausencia de sulfato y se secó bajo vacío.

Se calentaron a reflujo durante cinco minutos 25 11,3 g del residuo con 56 ml de etanol al 80% con agitación; se

414870

24



llevaron a la temperatura ambiente, y se mantuvo la mezcla durante treinta minutos, se filtró con succión, se lavó el precipitado con etanol con 80% de agua y se secó bajo vacío; se obtuvieron 10,44 g de 21-metilsulfonato de 6alfa-metilprednisolona.

5 El producto se presenta en forma de cristales incolores, solubles en acetona, insolubles en agua, que fundian a 248°C-249°C; su poder rotatorio es :  $[\alpha]_D^{20} = + 83,5^{\circ}$  (c = 1%, acetona).

Análisis :  $C_{23}H_{32}O_7S = 452,57$

10 Calculado : C % 61,04 H % 7,13 S % 7,08  
Encontrado : 60,8 7,0 6,9

Ejemplo de solución inyectable de 6alfa-metilprednisolona al 2 % :

21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio cantidad que corresponde a :

15 6alfa-metilprednisolona 20 g  
benzoato de litio 200 mg  
propilenglicol 300 ml  
agua c.s.p. 1000 ml

20 Se disolvió el metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de litio y el benzoato de litio en la mezcla agua-propilenglicol, se filtró sobre una membrana Sartorius de porosidad de aproximadamente 0,250  $\mu$ , se repartió en ampollas de 3 ml y se esterilizó durante una hora a 120°C.

Ejemplo de comprimidos

25 Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula

20.5.73  
FC

414870



21-metasulfobenzoato de 6alfa-metilprednisolona y de

litio 50 mg

excipiente c.s. para 1 comprimido acabaa

do 200 mg

5 (detalle del excipiente : lactosa, almidón, talco, estearato de mag-  
nesio).

La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en Francia, el 19 de Mayo de 1.972, bajo el número  
72-18035, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-  
10 tatuto sobre Propiedad Industrial.

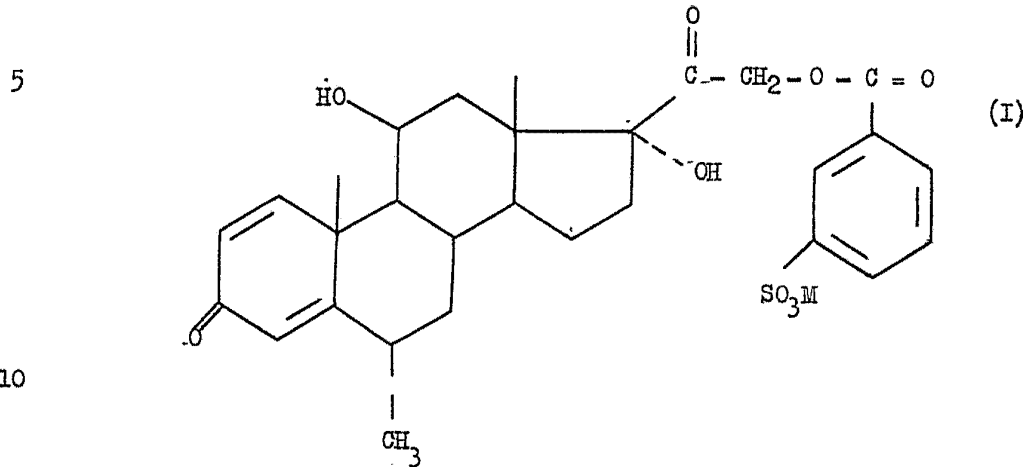
REIVINDICACIONES

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  
15 reivindicaciones siguientes:

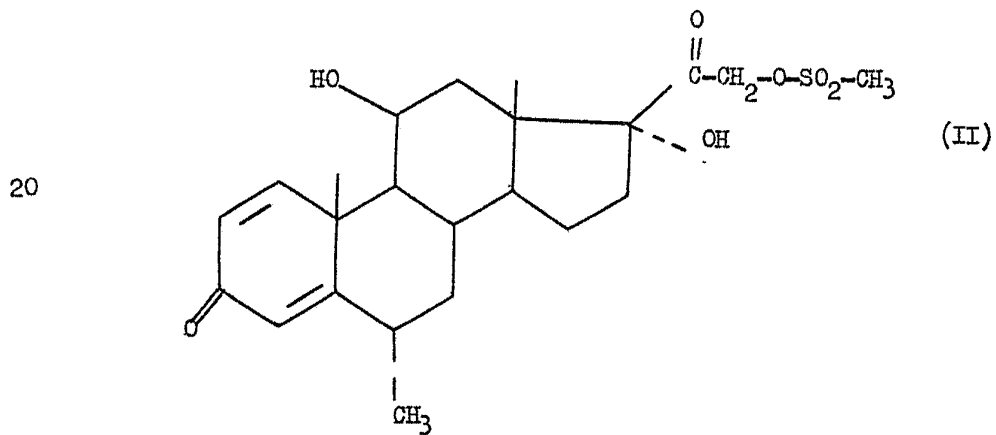
20.5.73  
FC



1<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados  
de la 6alfa-metilprednisolona de fórmula I:



15 en la cual M representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal  
alcalino, caracterizado porque se hacen reaccionar los productos  
de fórmula II



25

414870



5 con una sal dialcalina del ácido m-sulfobenzoico en presencia de una dialcoholamida y porque, o bien se aísla el producto de fórmula I así obtenido en la cual M representa un átomo de metal alcalino, o bien se hace pasar dicho producto de fórmula I sobre una resina de cambio iónico, utilizada en forma ácida para obtener el producto de fórmula I en la cual M representa un átomo de hidrógeno y porque, si se desea, se hace reaccionar este último producto con un hidróxido de metal alcalino o un carbonato alcalino para obtener el producto de fórmula I en la cual M representa un átomo de metal alcalino.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la sal dialcalina del ácido m-sulfobenzoico es la sal disódica, porque la dialcoholamida es la dimetilformamida y porque el hidróxido de metal alcalino es el hidróxido de litio.

15 3ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 6ALFA-METILPREDNISOLONA.

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

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

Madrid, 30 SET. 1975

P.A.

Alberto de Eizaburu

por Poder

25