

30 JUL. 1975

P.- 60.961

25.116-572

Cortisone 197

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA Ant. Cl.:

25 OCT. 1976  
C075//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  $17\alpha$ ,  
21-DIESTERES DE  $17\alpha$ , 21-DIHIDROXI-ESTEROIDES DE LA  
SERIE DEL PREGNANO".

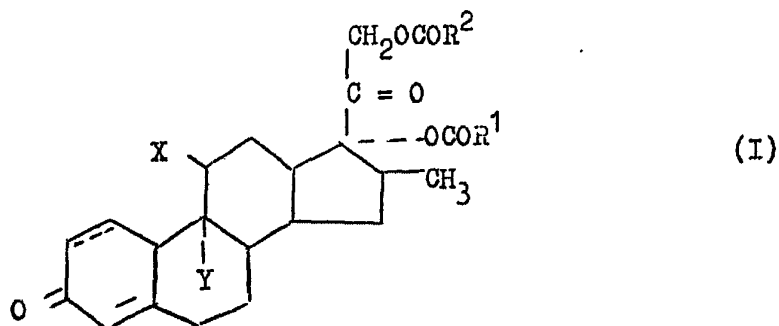
El presente invento se refiere a nuevos 17 $\alpha$ , 21-diésteres de 17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-esteroides de la serie del pregnano que contienen una agrupación 21-éster básica, y que poseen una valiosa actividad antiinflamatoria.

5                   Es sabido que ciertos 17 $\alpha$ , 21-diésteres de la serie del pregnano poseen una actividad antiinflamatoria por vía tópica que, en algunos casos, puede ser elevada. En general se tiende a emplear principalmente a estos esteroides para el tratamiento por vía tópica de estados infla-  
10                   matorios externos. Asimismo, estos compuestos poseen generalmente agrupaciones éster aciloxi sustancialmente hidrófobas en las posiciones 17 y 21 y, por lo tanto, en la ausencia de cualquier grupo solubilizador en agua, estos com-  
15                   puestos no pueden ser empleados convenientemente en prepara-  
dos acuosos, por ejemplo para utilización ótica u oftálmica.

                  Se ha descubierto ahora una nueva clase de 17 $\alpha$ , 21-diésteres de la serie del pregnano que tienen elevada actividad sistémica así como buena actividad antiinflamato-  
20                   ria por vía tópica. Además, los esteroides contienen en la posición 21 una agrupación éster solubilizadora en agua, o potencialmente solubilizadora en agua.

                  Estos nuevos esteroides tienen una agrupación 21-éster que contiene nitrógeno básico, y pueden ser repre-  
25                   sentados por la fórmula general

5



10

15

20

25

en que X representa un grupo  $\beta$ -hidroxi o ceto, Y representa un átomo de flúor o cloro,  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que contiene 1-3 átomos de carbono,  $R^2$  representa un grupo de fórmula  $-(CH_2)_nNR^3R^4$  (en que n es 1, 2 ó 3 y  $R^3$  así como  $R^4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcoholo que contiene 1-4 átomos de carbono, o  $R^3$  y  $R^4$  juntamente con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado, sustituido o no sustituido, de 4 a 7 miembros, preferiblemente de 6 miembros, el cual, si se desea, contiene además un átomo de azufre o de oxígeno u otro átomo de nitrógeno) o  $R^2$  representa un anillo heterocíclico monocíclico de 6 miembros, que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido, unido al grupo carbonilo adyacente a través de un átomo de carbono del anillo, y --- representa un enlace simple ó doble.

Quando  $R^2$  o  $NR^3R^4$  representan un anillo heterocíclico, éste puede llevar si se desea sustituyentes, por ejemplo grupos alcoholo  $C_{1-3}$ , tales como grupos metilo.

Los compuestos de fórmula I poseen, tal como antes se indica, una actividad antiinflamatoria tanto por vía tópica como por vía sistémica y por lo tanto son útiles como agentes antiinflamatorios de uso general. Son bien absorbidos en el caso de administración por vía oral.

Además, el marcado efecto adelgazador de la piel que se observa como un efecto secundario indeseable de ciertos esteroides antiinflamatorios por vía tópica ampliamente utilizados, no es observado con los compuestos de acuerdo con el invento en ensayos con ratas.

Los antedichos compuestos poseen también actividad supresora de inmunidad por vía sistémica y por lo tanto son útiles en el tratamiento de desórdenes alérgicos y desórdenes inflamatorios que tienen un importante componente inmunológico. En experimentos con ratas se ha observado que la proporción de actividad supresora de inmunidad a actividad antiinflamatoria de los compuestos de acuerdo con este invento es mayor que la de la betametasona.

En la fórmula I antedicha  $\text{NR}^3\text{R}^4$  representa preferiblemente un grupo dietilamino o un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado, no sustituido, por ejemplo un grupo piperidino o más preferiblemente un grupo morfolino; n es ventajosamente 1. Alternativamente,  $\text{R}^2$  en la fórmula I puede representar ventajosamente un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, de 6 miembros, aromático, no sustitui-

do, unido con el grupo carbonilo adyacente a través de un átomo de carbono, por ejemplo un grupo piridilo, particularmente el grupo 3-piridilo.

5 R<sup>1</sup> en la fórmula I representa ventajosamente un grupo alcoholo que contiene 1-3 átomos de carbono, a saber un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo, prefiriéndose, no obstante, un grupo etilo. En la fórmula I, Y representa preferiblemente un átomo de flúor. X representa preferiblemente un grupo  $\beta$ -hidroxi;  $\equiv$  representa preferiblemente un doble enlace.

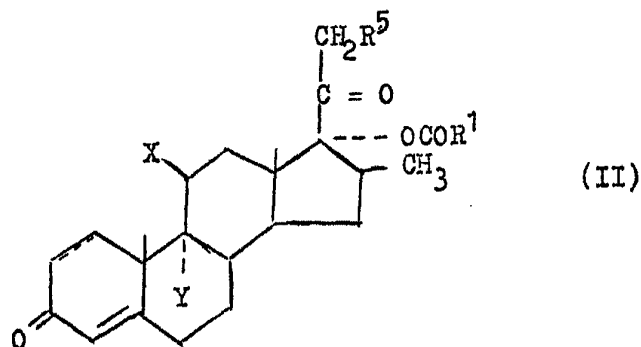
10 El presente invento incluye además sales por adición de ácido de los antedichos compuestos de fórmula I, particularmente sus clorhidratos, bromhidratos, nitratos, fosfatos, sulfatos, para-tolueno-sulfonatos, metano-sulfonatos, sulfosalicilatos, maleatos, fumaratos, gluconatos, citratos, tartratos, acetatos, ascorbatos, lactatos y succinatos. Con el fin de lograr soluciones acuosas de sales por adición de ácido de compuestos débilmente básicos de fórmula I, tales como aquellos en que R<sup>2</sup> es morfolinometilo, el pH de la solución es ajustado preferiblemente a un valor ácido.

20 Los esteroides de acuerdo con el invento y sus sales pueden obtenerse en general en forma de cristales que contienen agua y otras moléculas de solvatación.

25 Un compuesto de fórmula I de acuerdo con el inven

to, especialmente preferido, en virtud de su actividad antiinflamatoria particularmente favorable, es 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-morfolinoacetoxi-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona. Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-nicotiniloxi-17-propionil-oxipregna-1,4-dieno-3,20-diona; 21-dietilaminoacetoxi-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona; 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-piperidinoacetoxi-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona; 9 $\alpha$ -cloro-21-dietilaminoacetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona; y 9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-nicotiniloxi-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona. Compuestos adicionalmente preferidos de acuerdo con el invento son las sales por adición de ácido, especialmente los clorhidratos, de los compuestos específicos de fórmula I antes mencionados.

Los antedichos compuestos de acuerdo con el presente invento pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



[en que  $R^1$ , X, Y y  $\equiv$  son como antes se han definido y  $R^5$  representa un grupo hidroxilo o un grupo de fórmula  $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  (en que n es como antes se ha definido y Z representa un sustituyente fácilmente desplazable)] con un compuesto de fórmula

$\text{H.R}^6$

III

[en que  $R^6$  representa un grupo de fórmula  $\text{OCOR}^2$  (en que  $R^2$  es como antes se ha definido) o un derivado reactivo del mismo, cuando  $R^5$  en la fórmula II representa un grupo hidroxilo; o  $R^6$  representa un grupo de fórmula  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$  (en que  $R^3$  y  $R^4$  son como antes se han definido) cuando  $R^5$  en la fórmula II representa un grupo de fórmula  $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ ] o un equivalente funcional del mismo tal como una correspondiente sal por adición de ácido.

Cuando  $R^5$  en la fórmula II representa un grupo hidroxilo, se prefiere particularmente utilizar un derivado reactivo del compuesto de fórmula III en que  $R^6$  representa un grupo  $\text{OCOR}^2$  (en que  $R^2$  es como antes se ha definido),

por ejemplo el correspondiente anhídrido de ácido o más preferiblemente el halogenuro, por ejemplo cloruro o un equivalente funcional del mismo tal como una correspondiente sal por adición de ácido.

5 El sustituyente Z fácilmente desplazable, antes identificado, puede ser por ejemplo un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo o de yodo o, más preferiblemente, un átomo de cloro; o un grupo sulfoniloxi aromático o alifático, por ejemplo un grupo para-toluenosulfoniloxi o metanosulfoniloxi.

10

La reacción de los compuestos de fórmulas II y III se efectúa preferiblemente en un medio disolvente, por ejemplo una cetona tal como acetona o metiletilcetona; un éter acíclico tal como dietiléter o un éter cíclico tal como tetrahydrofurano; un éster tal como acetato de etilo; un disolvente del tipo de amida tal como dimetilformamida o dimetilacetamida; o un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, ventajosamente a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15

20

Cuando  $R^5$  en la fórmula II antedicha representa un sustituyente haloaciloxi o  $H.R^6$  de fórmula III se encuentra en la forma de un halogenuro de ácido, la reacción se efectúa convenientemente en la presencia de un aceptador de ácidos, por ejemplo una base orgánica terciaria tal como

25

mo piridina, colidina o trietilamina. Cuando  $R^6$  en la fórmula III representa  $-NR^3R^4$ , el compuesto III puede ser utilizado en exceso para proporcionar el aceptador de ácido antes mencionado.

5 Las sales por adición de ácido de compuestos de fórmula I pueden ser preparadas, por ejemplo, tratando el compuesto de origen con un ácido apropiado en agua o en un medio disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol tal como etanol o un hidrocarburo tal como benceno.

10 Los compuestos de fórmula II antes identificados en que  $R^5$  representa un grupo de fórmula  $-OCO(CH_2)_nZ$  pueden ser preparados con facilidad, por ejemplo haciendo reaccionar el 21-hidroxi-esteroide de origen con un agente acilante apropiadamente sustituido, por ejemplo un halogenuro o anhídrido, por ejemplo un cloruro o anhídrido de cloroacilo. Esta reacción se efectúa ventajosamente en un medio disolvente, por ejemplo un disolvente tal como arriba se menciona para la reacción de los compuestos de fórmulas II y III.

20 Los materiales de partida de fórmula II antedicha, en que  $R^5$  representa un grupo yodoaciloxi pueden ser preparados, si se desea, haciendo reaccionar el correspondiente compuesto de fórmula II en que  $R^5$  representa un grupo cloroaciloxi con un manantial de iones yoduro, por ejemplo unasal de yoduro tal como yoduro de sodio, efectuándo-

25

5 se la reacción ventajosamente en un medio disolvente polar tal como un disolvente de cetona, por ejemplo acetona o metilacetona; un éter acíclico, por ejemplo dietiléter o un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano; o un disolvente del tipo de amida tal como dimetilacetamida o dimetilformamida.

10 El invento comprende además composiciones farmacéuticas para práctica en seres humanos y para práctica veterinaria, que comprenden al menos un compuesto de fórmula I (tal como se define aquí con anterioridad) o sales por adición de ácido no tóxicas del mismo, juntamente con uno o más vehículos o excipientes con o sin agentes terapéuticos adicionales.

15 Ejemplos de composiciones para administración por vía tópica incluyen ungüentos, lociones, cremas, polvos y aerosoles; supositorios y enemas de retención para el tratamiento superficial de zonas rectales; insertos vaginales; gotas y ungüentos estériles para el tratamiento de ojos y de oídos; gránulos bucales de lenta disolución, por ejemplo para el tratamiento de úlceras aftosas; gomas de mascar que proporcionan una lenta liberación del medicamento para el tratamiento de las membranas mucosas de la boca y de la garganta; aerosoles y aplicaciones para la nariz y la garganta.

25 Si se desea, pueden añadirse agentes antibacte-

rianos, tales como antibióticos, por ejemplo aureomicina, neomicina, o agentes químicos tales como quiniofon, a los preparados esteroideos antes detallados, para obtener ventajas terapéuticas.

5 La proporción de esteroide activo en las composiciones por vía tópica de acuerdo con el invento dependerán de la naturaleza exacta de la formulación, pero generalmente estará dentro del margen de 0,0001% - 5% en peso, ventajosamente de 0,001% - 0,5% en peso y preferiblemente de -  
10 0,01% - 0,25% en peso.

Los preparados pueden ser administrados una vez por día o con mayor frecuencia dependiendo de la naturaleza del estado que esté siendo tratado. Pueden obtenerse resultados particularmente beneficiosos, en algunos casos  
15 por la utilización de vendajes oclusivos cuando el esteroide es aplicado a la piel.

Los preparados veterinarios son formulados, en general, de manera análoga a los arriba mencionados, pero efectuándose una apropiada adaptación para la dosis y el tamaño de los animales implicados. Los compuestos esteroideos de acuerdo con el invento pueden también ser útiles en  
20 preparados intramamarios.

Las composiciones de acuerdo con el invento incluyen también composiciones para la absorción por vía sistémica de los compuestos activos, por ejemplo composicio-  
25

nes por vía oral, rectal y parenteral. Dado que los compuestos de acuerdo con el invento son muy potentes, se prefieren en general formas de dosificación unitaria. Formas de dosificación unitaria convenientes para administración por vía interna incluyen tabletas y cápsulas y éstas, si se desea, pueden ser formuladas para proporcionar una liberación prolongada del material activo. Para utilización por vía parenteral, formas de dosificación unitaria convenientes incluyen ampollas y viales, siendo estos últimos recipientes para una sola dosis o para múltiples dosis. Supositorios para absorción sistémica pueden ser preparados, por ejemplo, utilizando una base para supositorios conveniente en unión con un vehículo apropiado para ayudar a la absorción desde el colon.

Las composiciones de acuerdo con el invento para administración por vía interna pueden incluir también ingredientes activos adicionales tales como agentes antibacterianos, por ejemplo neomicina. Composiciones para administración por vía parenteral pueden ser preparadas también como sólidos secos estériles para reconstitución con un diluyente estéril, inmediatamente antes del uso.

Los preparados para utilización por vía sistémica en formas de dosificación unitaria pueden contener desde 0,05 a 10,0 miligramos, preferiblemente 0,50 a 5,0 miligramos, del esteroide activo por dosificación unitaria. Gene-

ralmente, los preparados para administración por vía inter  
na pueden contener de 0,01 a 50% de ingrediente activo, de  
pendiendo del tipo de preparado implicado. En preparados  
veterinarios, las dosificaciones varían considerablemente  
5 dependiendo del tamaño del animal y de la frecuencia de ad  
ministración de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento. A  
menos que se indique otra cosa, las rotaciones ópticas fue  
ron medidas en dioxano en una concentración de aproximada-  
10 mente 1%. Los espectros de ultravioletas fueron medidos en  
etanol. Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfa  
to de magnesio o sulfato de sodio.

Ejemplo 1

9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-morfolinoacetoxi-17-pro-  
15 pioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

(1) Una solución de betametasona-17-propionato-  
-21-cloroacetato bruto (8,3 gramos) y morfolina (6,9 mili-  
litros) en acetona anhidra (275 mililitros) fué puesta a  
reflujo durante 1 hora. La mezcla fué evaporada para dar  
20 un aceite de color amarillo, que fué disuelto en acetato  
de etilo (350 mililitros) y extraído con agua (2.. 350 mili  
litros). La fase orgánica secada fué evaporada para formar  
un aceite de color amarillo, que fué cristalizado en eta-  
nol para dar el compuesto del título en forma de un polvo  
25 de color blanco (7,5 gramos), p.f. 124-125°. Una muestra

analítica tal como un monohidrato (en etanol) tenía p.f.  
128-130°;

$[\alpha]_D + 62^\circ$ ,  $\lambda_{\max}$  237 nm ( $\Sigma$  15.630).

5 (ii) Una solución de betametasona-17-propionato-  
-21-yodoacetato (1,8 gramos) y morfolina (1,27 mililitros)  
en acetona (AR, 80 mililitros) fué puesta a reflujo duran-  
te  $1\frac{1}{2}$  horas. La mezcla fué enfriada y evaporada en vacío  
para formar una goma de color amarillo que fué repartida  
entre acetato de etilo y agua, siendo ajustada la mezcla a  
10 pH 7 con ácido clorhídrico 2N. La fase acuosa fué extraída  
adicionalmente con acetato de etilo y los extractos orgá-  
nicos combinados fueron lavados con agua, secados y evapo-  
rados a presión reducida para formar una espuma blancuzca  
15 (1,86 gramos). La cristalización y recristalización en me-  
tanol acuoso dieron cristales incoloros (1,0 gramos) del  
compuesto del título, en forma de un monohidrato, p.f.  
122-125°,  $[\alpha]_D + 62^\circ$ ,  $\lambda_{\max}$  236,5 nm ( $\Sigma$  16.000).

#### Ejemplo 2

20 Clorhidato de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-morfoli-  
noacetoxi-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

(i) Una solución de betametasona-17-propionato-  
-21-morfolinoacetato (2 gramos) en etanol anhidro (5 mili-  
litros) fué tratada con HCl 0,6N en etanol (6 mililitros),  
dejada durante 15 minutos a la temperatura ambiente en un  
25 matraz cónico bien tapado, y fué evaporada para dar un

aceite casi incoloro. Después de secar el aceite en vacío a 50°C durante 3 horas, el material vítreo residual fué disuelto en la cantidad mínima de acetona y fue almacenado a 5°C durante 3 horas. El producto fué recogido y secado en vacío a 50°C durante 3 horas para dar cristales de color blanco del compuesto del título (1,85 gramos). Una muestra analítica (en acetona) en la forma de un solvato de acetona tenía un p.f. próximo a 170°C;  $[\alpha]_D + 95^\circ$  (ácido clorhídrico diluido);  $\lambda_{\max}$  238 nm ( $\epsilon$  15.300).

10 (ii) Una muestra (2,00 gramos de clorhidrato de betametasona-17-propionato-21-morfolinoacetato, preparada como se muestra arriba en (i), que se mostró por espectroscopia de R.M.P. que estaba solvatada con acetona [aproximadamente 0,5 moles] fué disuelta en etanol moderadamente caliente y la solución fué filtrada, y luego evaporada a un volumen menor por ebullición. Se añadió gradualmente acetato de etilo y se indujo cristalización para dar cristales incoloros (1,75 gramos). Una recristalización adicional llevada a cabo de una manera similar dió, después de secar durante la noche a 50°C / 0,1 mm, cristales incoloros 20 (1,48 gramos) del compuesto del título, en forma de un hemihidrato, p.f. 175-180°C,  $[\alpha]_D + 93^\circ$  (ácido clorhídrico aproximadamente 0,1 N),  $[\alpha]_D + 81,5^\circ$  (dioxano),  $\lambda_{\max}$  239 nm ( $\epsilon$  15.500). El espectro de infrarrojos (en nujol) difería 25 del de la muestra de partida en el mismo medio, y el espec

tro de R.M.P. (en deuterocloroformo) no reveló solvatación por metanol, acetato de etilo o acetona.

Ejemplo 3

9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-nicotiniloxi-17-propioniloxi-1,4-dieno-3,20-diona

5

10

15

20

25

Betametasona-17-propionato (1 gramo) en piridina anhidra (17 mililitros) fué tratada con clorhidrato de cloruro de nicotinilo (1 gramo) a la temperatura ambiente durante 80 minutos y luego a 0° durante 16 horas. La dilución con agua dió un producto bruto que fué disuelto en benceno, enfriado en hielo y tratado con cloruro de hidrógeno para dar un aceite. El disolvente y el cloruro de hidrógeno en exceso fueron eliminados en vacío. Se añadió más cantidad de benceno y nuevamente se eliminó en vacío. El procedimiento se repitió una vez más, luego se añadió agua y la mezcla fué agitada y filtrada. El sólido insoluble fué disuelto de nuevo en benceno (20 mililitros) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (250 miligramos) en benceno (15 mililitros). El sólido fué separado por filtración y repartido entre cloroformo y amoníaco diluído. La capa orgánica fué lavada, seca y evaporada para dar una espuma (810 miligramos). Una porción (300 miligramos) fué purificada por cromatografía en capa delgada preparativa [sílice; revelando 6 veces con cloroformo: acetona (6:1)] para dar un material que cristalizó en metanol. La recristaliza-

ción en metanol proporcionó el compuesto del título, hidratado con media molécula de agua, en forma de finas agujas, p.f. 138-139°,  $[\alpha]_D + 113,4^\circ$ .

Ejemplo 4

5 Clorhidrato de 21-dietilaminoacetoxi-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

Betametasona-17-propionato-21-cloroacetato (1,9 gramos) en acetona (100 mililitros) fué tratada con yoduro de sodio anhidro (2 gramos) y la mezcla fué puesta a refluj  
10 jo durante 2 horas. La dilución con agua proporcionó 21-yodoacetato bruto que fué secado, disuelto en acetona (80 mililitros) y puesto a reflujo con dietilamina ( 1,2 mililitros) durante 1,5 horas. La evaporación del disolvente dió un sólido de color pardo rojo oscuro que fué filtrado  
15 a través de Florisil (70 gramos) en acetato de etilo. El material eluido con acetato de etilo fué disuelto en benceno y tratado a 0° con cloruro de hidrógeno. El disolvente y el cloruro de hidrógeno en exceso fueron eliminados en vacío y el residuo fué repartido entre agua y éter. La capa acuosa fué secada por congelación para producir el com-  
20 puesto del título, hidratado con dos moléculas de agua (1,13 gramos) en forma de un sólido amorfo,  $[\alpha]_D + 84,4^\circ$  (H<sub>2</sub>O),  $\lambda_{max}$  237-239 nm ( $\epsilon$  14.800).

25

Ejemplo 5

Clorhidrato de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-piperidinoacetoxi-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

5 Una mezcla de betametasona-17-propionato-21-yodo-actato (1,8 gramos) y piperidina redestilada (1,44 mililitros) en acetona (80 mililitros) fué puesta a reflujo durante aproximadamente 1½ horas y luego fué evaporada en vacío a la temperatura ambiente. El residuo fué repartido en  
10 tre una mezcla de benceno (100 mililitros), éter (50 mililitros), acetato de etilo (50 mililitros) y ácido clorhídrico aproximadamente 0,5N (600 mililitros), la fase acuosa fué lavada con benceno (2 x 50 mililitros), luego agitada con cloroformo (50 mililitros) y alcalinizada a pH 8,0 con amoníaco. La fase acuosa fué extraída adicionalmente  
15 con cloroformo (3 x 100 mililitros) y los extractos combinados fueron lavados con agua (20 mililitros), decolorados (con carbón vegetal), secados y evaporados en vacío; la espuma residual fué triturada con gasolina para dar el 21-piperidinoacetato (1,68 gramos) en forma de un sólido de  
20 color pardo pálido,  $\lambda_{\max}$  237 nm ( $\epsilon$  15.200).

Una solución de la base libre bruta (1,43 gramos) en benceno (50 mililitros) fué enfriada a 0° y tratada con cloruro de hidrógeno anhidro durante aproximadamente 30 segundos. Se eliminó material volátil en vacío a la temperatura ambiente, se reemplazó por benceno de nueva aporta-

ción y se repitió la evaporación; el material residual fué repartido entre agua y éter y la fase acuosa fué secada por congelación para dar el clorhidrato como un sólido (940 miligramos) que cristalizó en acetona en forma de agujas incoloras (799 miligramos), p.f. 165-167,5°; la concentración de las aguas madres dió una segunda tanda (23 miligramos) p.f. 166,5-167,5°. La recrystalización de las dos tandas en acetona dió la muestra analítica del compuesto del título, hidratado con media molécula de agua, en forma de agujas higroscópicas incoloras (688 miligramos), p.f. 167,5-169,5°.  $[\alpha]_D^{25} + 80^\circ$  (ácido clorhídrico muy diluído),  $\lambda_{\max}$  238 nm ( $\epsilon$  15.700).

#### Ejemplo 6

Clorhidrato de 9 $\alpha$ -cloro-21-dietilaminoacetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

Una solución de 9 $\alpha$ -cloro-21-cloroacetoxi-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (1,7 gramos) en acetona (80 mililitros) fué tratada con yoduro de sodio (1,7 gramos) y la solución fué puesta a reflujo durante 4 horas. La mezcla fué vertida en agua (2 litros) y el material precipitado fué lavado y secado para dar el 21-yodoacetato (1,9 gramos).

El antedicho yodoacetato (1,75 gramos) en acetona (70 mililitros) fué tratado con dietilamina (0,88 mililitros) y la mezcla fué puesta a reflujo durante 1½ horas.

La acetona fué eliminada en vacío y se añadió agua (35 mililitros). La mezcla acuosa fué extraída con cloroformo para dar el 21-dietilaminoacetato en forma de una espuma (1,6 gramos). Este material, en solución en benceno, fué tratado a la temperatura ambiente con una solución de cloruro de hidrógeno (106 miligramos) en benceno (14,5 mililitros). El benceno fué evaporado en vacío y el residuo fué repartido entre agua y éter. La solución acuosa fué secada por congelación para dar el compuesto del título (1,41 gramos) en forma de un sólido amorfo blancuzco. Una porción fué purificada adicionalmente recogiénola en agua, extrayendo con éter, calentando la solución acuosa en baño de vapor de agua con carbón vegetal, filtrando y secando por congelación la solución resultante, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco, solvatado con 2,5 moléculas de agua,  $[\alpha]_D^{25} + 92,1^\circ$  (H<sub>2</sub>O).

Ejemplo 7

9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-nicotiniloxi-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

20  $9\alpha$ -cloro-11 $\beta$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (1 gramo) y clorhidrato de cloruro de nicotinilo (1 gramo) fueron disueltos en piridina anhidra (17 mililitros) y permanecieron a la temperatura ambiente durante 3 horas. Luego la mezcla fué vertida en  
25 agua y el sólido precipitado fué separado por filtración y

secado. La recristalización en metanol dió el compuesto del título en forma de un monohidrato (924 miligramos), p.f. 150° (capilar),  $[\alpha]_D + 129,6^\circ$ ,  $\lambda$  inflexión 237-239 nm ( $\epsilon$  aproximadamente 19.600).

5

Ejemplo 8

9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metil-21-morfolinoacetoxi-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

10

Una mezcla de ácido 4-morfolinoacético (1,439 gramos, preparado por el método de A.L. Remizov y N.V. Khromov Borisov, Zhur. Obshchei Khim., 1953, 23, 794; Chem. Abs.

15

1954, 48, 3908e.) y de cloruro de tionilo (5,3 mililitros) fué agitada a la temperatura ambiente durante 18½ horas con exclusión de la humedad atmosférica. Se eliminó material volátil por evaporación a la temperatura ambiente durante 1

20

hora y el sólido residual fué suspendido en tetrahidrofurano anhidro (10 mililitros). Este fué añadido luego a una suspensión bien agitada de betametasona-17-propionato (1,01 gramos) en tetrahidrofurano anhidro (10 mililitros) que contenía piridina (0,31 mililitros) y se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante 3 1/3 horas. Se eliminó disolvente bajo presión reducida y el residuo fué repartido entre agua (200 mililitros) y acetato de etilo (200 mililitros) y luego ajustado a pH 7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa fué extraída con acetato de etilo (100 mililitros); las fases orgánicas combina-

25

das fueron lavadas con agua, secadas (sobre sulfato de magnesio) y se evaporó disolvente para dar una espuma de color amarillo pálido (1,158 gramos). La espuma fué repartida entre acetato de etilo (50 mililitros) y ácido clorhídrico 2N (50 mililitros) y la fase orgánica fué extraída con más ácido (20 mililitros): los extractos acuosos ácidos combinados fueron lavados con acetato de etilo (30 mililitros) luego ajustados a pH 7 con solución de carbonato de sodio 2N al tiempo que eran agitados bajo acetato de etilo (50 mililitros). La fase acuosa fué separada y extraída adicionalmente con acetato de etilo; los extractos en acetato de etilo combinados fueron lavados con agua, secados (sobre sulfato de magnesio) y evaporados para formar una espuma blancuzca (441 miligramos). Esta fué cristalizada y recristalizada en metanol acuoso para dar el 21-morfolinoacetato del título en forma de cristales incoloros (360 miligramos), p.f. 122-125° (Kofler),  $[\alpha]_D + 59,3^\circ$  (c 1,03, dioxano),  $\lambda_{\max}$  (etanol) 237,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  269), que eran casi homogéneos, siendo el componente principal idéntico a una muestra auténtica en la cromatografía en capa delgada (sílice, cloroformo-acetato 2:1, y benceno-acetato 1:1).

#### Preparación 1

9-cloro-21-cloroacetoxi-11'-hidroxi-16'-metil-17-propioniloxipregna-1,4-dieno-3,20-diona

9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-17-propionil-  
oxipregna-1,4-dieno-3,20-diona (2 gramos) en tetrahidrofura  
no anhidro (60 mililitros) fué tratada con piridina (1,5 mi  
lilitros) y con anhídrido de ácido cloroacético (1,5 gramos).  
5 La mezcla fué dejada reposar a la temperatura ambiente du  
rante 2 horas y luego fué vertida en ácido clorhídrico di  
luído (2 litros). El sólido precipitado (2,34 gramos) fué  
separado por filtración, lavado y secado, y una porción  
(640 miligramos) fué recristalizada en acetona-éter de pe  
tróleo para dar el compuesto del título (484 miligramos),  
10 p.f. 168-170° (capilar),  $[\alpha]_D^{25} + 86,8^\circ$ , (c 1,37%),  $\lambda_{\max}$   
238 nm ( $\epsilon$  13.780).

#### Preparación 2

#### Betametasona-21-cloroacetato-17-propionato

15 Betametasona-17-propionato (8,97 gramos) en tetra  
hidrofurano seco y destilado (270 mililitros) fue agitado y  
tratado con anhídrido de ácido cloroacético (4,1 gramos), se  
guido por piridina anhidra (1,57 mililitros); se continuó  
la agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se  
20 añadió agua (50 mililitros) y la mezcla fué evaporada a 40°.  
El residuo (aceite) fué disuelto en acetato de etilo (500  
mililitros) y extraído primero con una mezcla de ácido clor  
hídrico 2N (30 mililitros) y de agua (270 mililitros); lue  
go con bicarbonato de sodio acuoso al 10% (100 mililitros);  
25 y finalmente con agua (500 mililitros) hasta que fuese neu-

tro el pH de los líquidos de lavado. La fase orgánica fué secada y evaporada a 40°. El residuo (aceite) fué disuelto en etanol (100 mililitros) a 60° y fué evaporado hasta 1/3 de volumen. Al enfriar comenzó a separarse un producto blanco, que fué recogido y secado en vacío para dar el compuesto del título (9,0 gramos) p.f. 180-185°.

### Preparación 3

#### Betametasona-21-yodoacetato-17-propionato

Betametasona-17-propionato-21-cloroacetato bruto (4,5 gramos) y yoduro de sodio anhidro (4,8 gramos) en acetona (230 mililitros) fueron puestos a reflujo durante 3 horas. Después de ser enfriada, la mezcla de reacción fué vertida en agua (600 mililitros) para dar, tras agitación prolongada, un sólido incoloro (4,26 gramos). Una porción (194 gramos) fué recristalizada dos veces en metanol para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (122 miligramos), p.f. 180-182°C,  $[\alpha]_D + 46^\circ$ ,  $\lambda_{max}$  238 nm ( $\epsilon$  16.100).

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas de acuerdo con el invento.

#### 20 Ejemplo A: crema miscible con agua

20	Ingrediente activo (base libre)	0,1% peso/peso
	Cera de abejas	15,0%
	Glicerina	15,0%
	Derivado de polioxietileno 25-lanolina	2,0%
25	Metil-paraben	0,08%

Propil-paraben		0,2%
Citrato de sodio B.P.		0,15%
Acido cítrico		c.s. para pH 6,5-7,5
Agua	hasta	100,00%

5                    Se funden conjuntamente la cera de abejas y el derivado de polioxietileno 25-lanolina y se calienta a 75°. Se mezcla algo o la totalidad de la glicerina con algo o la totalidad del agua y se calienta a 75°. Se disuelven los parabens y el citrato de sodio en la solución acuosa y se  
10 mezclan las dos fases. Se agita con enfriamiento a 50-60° y, luego, o bien se disuelve el ingrediente activo en el agua restante y se añade esto a la base con agitación o bien se amasa en molino de bolas el ingrediente activo en el resto de glicerina y se añade la suspensión resultante  
15 a la base con agitación. Se añade suficiente ácido cítrico para ajustar el pH a 6,5-7,5 y se continúa agitando hasta estado frío.

Ejemplo B: Tableta oral

	Ingrediente activo (base libre)	0,5 mg
20	Lactosa	175,5 mg
	Fécula de maíz (seca)	20,0 mg
	Gelatina	2,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg
	Tween 80	vestigios
25	Peso total	<hr/> 200,0 mg

Una suspensión de 300 miligramos del ingrediente activo en 2 mililitros de agua que contiene 0,1% de Tween 80 es amasada durante 16 horas en un bote de nylon de 10 mililitros lleno en aproximadamente tres cuartas partes con bolas de esteatita, hasta que un número de 90% de las partículas tienen un diámetro menor de 5 micras, no habien-  
do nada con tamaño mayor de 50 micras. La fécula de maíz y la lactosa son mezcladas y hechas pasar a través de un tamiz de norma británica de malla 60 y son granuladas con una solución de gelatina que contiene la suspensión del in-  
grediente activo y de los líquidos de lavado procedentes del bote de nylon, pasando a través de un tamiz de norma británica de malla 18. Los gránulos son secados a 40° du-  
rante la noche, hechos pasar a través de un tamiz de norma británica de malla 20, mezclados con estearato de magnesio y transformados en tabletas utilizando una máquina formado-  
ra de tabletas que tiene un troquel con biselamiento plano de 8 milímetros.

El ingrediente activo puede ser utilizado alter-  
nativamente en la forma de una sal, en cuyo caso la cantidad utilizada será la que contenga 0,5 miligramos de base libre, siendo reducida de un modo correspondiente la cantidad de lactosa.

Cuando el ingrediente activo se disuelve en el componente de agua, se puede omitir la etapa de amasado en

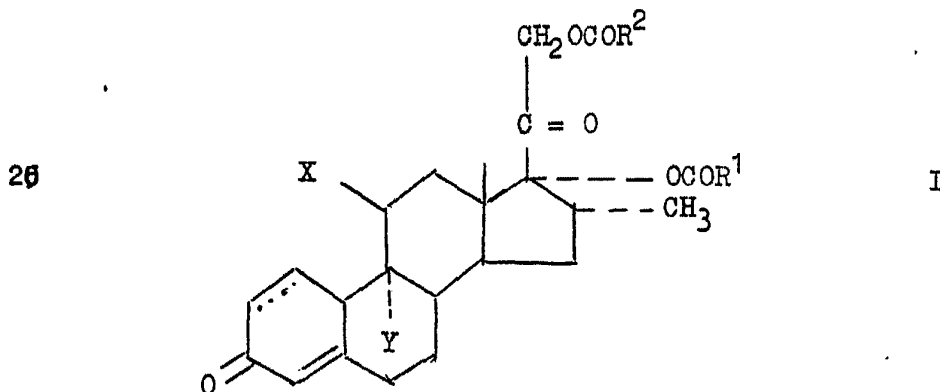
molino de bolas.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 31 de Julio de 1.974, bajo el número 33786/74 (Provisional), se acoge a los be-  
5 neficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

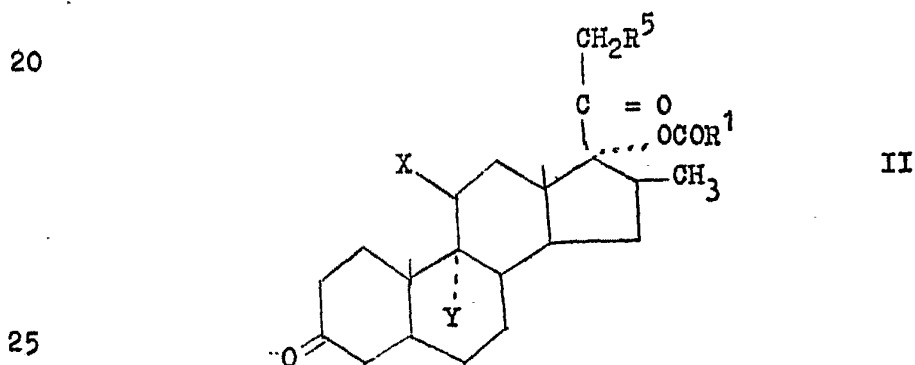
- REIVINDICACIONES -

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  $17\alpha$ , 21-diésteres de  $17\alpha$ , 21-dihidroxi-esteroide de la serie del pregnano de la fórmula general:



5 [en que X representa un grupo  $\beta$ -hidroxi o ceto, Y representa un átomo de flúor o cloro,  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene 1 a 3 átomos de carbono,  $R^2$  representa un grupo de fórmula  $-(CH_2)_nNR^3R^4$  ( en que n es 1, 2 ó 3 y  $R^3$  así como  $R^4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alcohilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, o  $R^3$  y  $R^4$  juntamente con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros, saturado, sustituido o no sustituido, que, si se desea, puede contener además un átomo de azufre o de oxígeno u otro átomo de nitrógeno), o  $R^2$  representa un anillo heterocíclico monocíclico de 6 miembros que contiene nitrógeno, sustituido o no sustituido, unido con el grupo carbonilo adyacente a través de un átomo de carbono del anillo, y  $\equiv$  representa un enlace simple o doble]; y de sales por adición de ácido de los mismos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



[en que R<sup>1</sup>, X, Y y  $\text{---}$  son como anteriormente se han definido y R<sup>5</sup> representa un grupo hidroxilo o un grupo de fórmula -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z (en que n es como anteriormente se ha definido y Z representa un sustituyente fácilmente desplazable), con un compuesto de fórmula



III

[en que R<sup>6</sup> representa un grupo de fórmula -OCOR<sup>2</sup> (en que R<sup>2</sup> es como antes se ha definido) o un derivado reactivo del mismo, cuando R<sup>5</sup> en la fórmula II representa un grupo hidroxilo; o R<sup>6</sup> representa un grupo de fórmula -N $\begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$  (en que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como antes se han definido) cuando R<sup>5</sup> en la fórmula II representa un grupo de fórmula -OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z (en que n y Z son como antes se han definido)] o un derivado funcional del mismo; y, si se desea, se convierte el compuesto resultante de fórmula I en una sal por adición de ácido del mismo.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II (en que R<sup>5</sup> representa un grupo hidroxilo) con un derivado reactivo del compuesto de fórmula III [en que R<sup>6</sup> representa un grupo de fórmula -OCOR<sup>2</sup> es tal como se ha definido en la reivindicación 1ª)].

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª, caracterizado porque se usa un compuesto de fórmula III, en que R<sup>6</sup> representa un

grupo de fórmula  $-\text{OCOR}^2$  (en que  $\text{R}^2$  es tal como se define en la reivindicación 1ª) en la forma de un halogenuro de ácido o un anhídrido del mismo.

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se usa el compuesto de fórmula III en la forma de una sal por adición de ácido del mismo.

10 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se usa un compuesto de fórmula II en que  $\text{R}^5$  representa un grupo de fórmula  $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  en que Z representa un átomo de halógeno o un grupo sulfoxiloxi aromático o alifático.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se efectúa la reacción en la presencia de un aceptador de ácidos cuando  $\text{R}^5$  en la fórmula II representa un grupo de fórmula  $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  (en que Z representa un átomo de halógeno) o cuando el compuesto de fórmula III  $\left[ \right.$  en que  $\text{R}^6$  representa un grupo de fórmula  $-\text{OCOR}^2$  (en que  $\text{R}^2$  es tal como se define en la reivindicación 1ª)  $\left. \right]$ , se emplea en la forma de un halogenuro de ácido.

20

7ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  $17\alpha$ , 21-DIESTERES DE  $17\alpha$ , 21-DIHIIDROXI-ESTEROIDES DE LA SERIE DEL PREGNANO.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria

que antecede y para los fines que se han especificado.

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

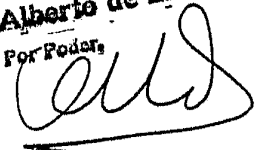
5

Madrid,

P.A.

80 JUN 1975

Alberto de Euzkadi  
Por Poder,



29-7-75

ecv.

- 31 -