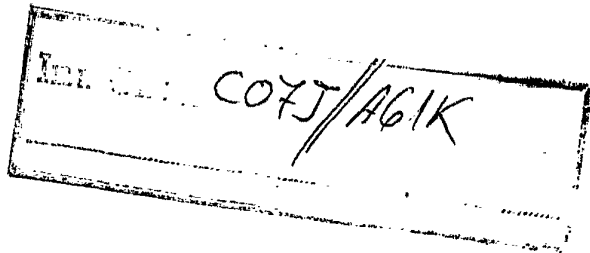


441.639



13 DIC. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA

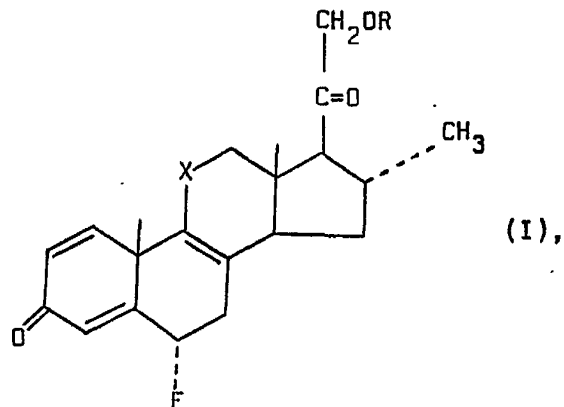
de una Patente de Invención a nombre de:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en 1 Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14, (ALEMANIA); por: "PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CORTICOI-
DES".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos corticoides farmacológicamente activos pa-
ra medicamentos, que contienen estos compuestos.

Los nuevos corticoides obtenidos por el procedimien-
to de acuerdo con el invento están caracterizados por la fór-
mula general I



en donde X significa un grupo β -hidroximetileno o un grupo carbonilo y R significa un átomo de hidrógeno o un radical ácido fisiológicamente inocuo.

5 Como radicales ácido R fisiológicamente inocuo entran en consideración preferiblemente grupos acilo con 1 a 16 átomos de carbono, grupos sulfato o grupos fosfato. Grupos acilo apropiados son, por ejemplo, los que se derivan de ácidos monocarboxílicos o dicarboxílicos alifáticos de cadena recta o ramificada, saturados o insaturados, que pueden estar
10 sustituidos de modo usual, por ejemplo, con grupos hidroxilo, grupos amino o átomos de halógeno. Además, en calidad de grupos acilo son apropiados también radicales de ácidos cicloalifáticos, aromáticos, aromático-alifáticos mixtos o heterocíclicos, que también pueden estar sustituidos de modo usual. Como grupos acilo apropiados se mencionarán, por ejemplo:
15 los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoílo, hexanoílo, octanoílo, undecanoílo, dimetilacetilo, trimetilacetilo, dietilacetilo, ter.-butilacetilo, benzoílo, fenacetilo, ciclopentilpropionilo, hidroxiacetilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y además los grupos dimetilaminoacetilo, trimetilaminoacetilo, dietilaminoacetilo, piperidinoacetilo, nicotinoílo, ω -carboxipropionilo y ω -carboxipentanoílo.
20

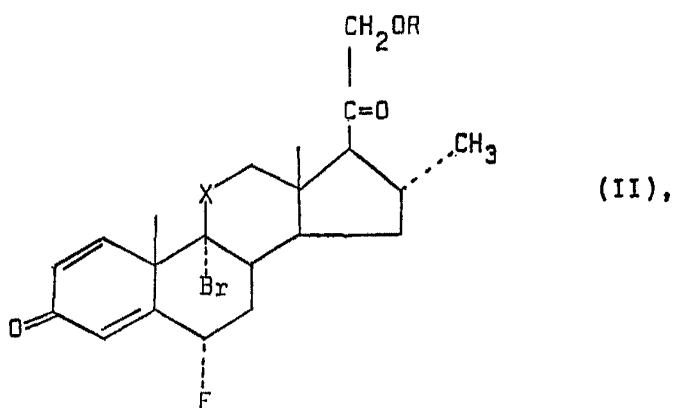
 Para la preparación de sustancias activas solubles en agua, los compuestos con agrupación 21-acilo con un grupo
25 nitrogenado básico en el radical acilo pueden ser transformados en las correspondientes sales por adición de ácido, tales como por ejemplo los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, oxalatos, tartratos o maleatos. Además de ello, los

21-monoésteres de ácido carboxílico así como los ésteres de ácido sulfúrico y ésteres de ácido fosfórico pueden ser transformados, con el fin de aumentar la solubilidad en agua, en sus sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo las sales de sodio o de potasio o en las sales amónicas.

5

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los nuevos corticoides está caracterizado por que se separa bromuro de hidrógeno, de manera en sí conocida, desde un compuesto de la fórmula general II

10



en donde X y R poseen los significados arriba mencionados, y en caso deseado se saponifica un grupo éster presente, se esterifica un grupo hidroxilo primario libre y/o se oxida un grupo 11-hidroxilo.

15

La separación de bromuro de hidrógeno desde los compuestos de la fórmula general II se puede llevar a cabo en las condiciones que se utilizan en la química de los esteroides de modo usual para la separación de bromuro de hidrógeno a partir de bromhidrinas o α -bromocetonas.

20

Así, por ejemplo, la separación de bromuro de hidrógeno

geno se puede llevar a cabo calentando a reflujo los compuestos de la fórmula general II en una amina terciaria, tal como piridina, lutidina, o especialmente colidina. Otro método apropiado para la separación de bromuro de hidrógeno es, por ejemplo, la reacción de los compuestos de la fórmula general II con sales de litio y/o carbonato de calcio en dimetilformamida o dimetilacetamida.

La oxidación de los 11β -hidroxiesteroides de la fórmula general I para formar las correspondientes 11 -cetonas, que sigue a continuación como medida para un caso deseado, se efectúa según métodos de trabajo conocidos, por ejemplo mediante ácido crómico, N-bromosuccinimida o N-bromoacetamida.

La saponificación de los 21 -ésteres, que en caso deseado sigue a continuación, se efectúa de acuerdo con métodos de trabajo en sí conocidos.

A modo de ejemplo se mencionará la saponificación de los ésteres en agua o alcoholes acuosos en presencia de catalizadores ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico o de catalizadores básicos, tales como bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Una esterificación de grupos hidroxilo libres en la posición 21 , que eventualmente sigue a continuación, se efectúa también con ayuda de los métodos de trabajo en sí conocidos. Así, por ejemplo, se puede esterificar los hidroxiesteroides con cloruros de acilo o anhídridos de acilo en presencia de ácidos, tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido

para-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o en presencia de bases, tales como carbonato de potasio, piridina, colidina o para-dimetilaminopiridina. Por otro lado es posible esterificar los compuestos hidroxílicos con ácidos carboxílicos en presencia de anhídrido de ácido trifluoroacético.

5

A partir de los compuestos 21-hidroxílicos de la fórmula general I se pueden preparar de manera en sí conocida los sulfatos de metales alcalinos de los 21-monoésteres de ácido sulfúrico, por ejemplo haciendo reaccionar los compuestos 21-hidroxílicos con trióxido de azufre en piridina, y transformando los ésteres de ácido sulfúrico obtenidos en la sal de metal alcalino correspondiente por tratamiento con bases de metales alcalinos.

10

Además, a partir de los compuestos 21-hidroxílicos de la fórmula general I se pueden preparar de manera en sí conocida las sales de metales alcalinos de los 21-monoésteres de ácido fosfórico, esterificando en posición 21, por ejemplo los compuestos 21-hidroxílicos con cloruro de ácido sulfónico, transformando los 21-sulfonatos en los compuestos 21-yodados con un yoduro de metal alcalino en acetone, haciendo reaccionar los compuestos yodados con ácido fosfórico en presencia de una base orgánica, y transformando los monoésteres de ácido fosfórico obtenidos en las disales de metales alcalinos por medio de un alcalí.

15

20

25

Los nuevos corticoides de la fórmula general I son sustancias farmacológicamente activas, que se distinguen especialmente por el hecho de que en el caso de administración por

vía tópica poseen una pronunciada actividad antiinflamatoria, mientras que en el caso de administración por vía sistémica - poseen una actividad corticoide esencialmente menor que los - corticoides con estructura análoga, que están saturados en la posición 8.

5

Además de ello, estos compuestos se distinguen con frecuencia por un rápido comienzo del efecto, por una elevada intensidad del efecto y por una larga duración de dicho efecto, tienen una favorable aptitud para ser resorbidos y una estabilidad relativamente buena en preparados galénicos.

10

Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación con los excipientes usuales en la farmacia galénica, para el tratamiento por vía local de dermatitis por contacto, eczemas de los más diferentes tipos, neurodermatosis, eritrodermias, quemaduras, Pruritus vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus, y enfermedades cutáneas similares.

15

La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de modo usual, transformando las sustancias activas con aditivos apropiados en la forma de administración deseada, tal como por ejemplo: soluciones, lociones, pomadas, cremas o emplastos. En los medicamentos formulados de este modo la concentración de sustancia activa es dependiente de la forma de administración. En el caso de lociones y pomadas se utiliza - preferiblemente una concentración de sustancia activa de 0,001% hasta 1%.

20

25

Además de ello, los nuevos compuestos son bien apro-

piados, eventualmente en combinación con los agentes excipientes usuales y las sustancias auxiliares, también para la preparación de agentes para inhalación.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el procedimiento de acuerdo con el invento.

EJEMPLO 1

15,0 g de 6 α -flúor-9 α -bromo-11 β -hidroxi-21-hexanoiloxi-16 α -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 25 ml de colidina y agitados a 170°C durante 15 minutos. Después del enfriamiento, se separa por filtración el bromhidrato de colidina y el producto filtrado se mezcla con éter hasta que ya no se forma ningún precipitado. El precipitado es separado por filtración y el producto filtrado es extraído con ácido clorhídrico y con bicarbonato de sodio, luego es lavado a neutralidad, secado y concentrado. El producto bruto muy viscoso en cantidad de 17,7 g es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, es recristalizado en acetona-hexano y se obtiene la 6 α -flúor-11 β -hidroxi-21-hexanoiloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona de punto de fusión 155°C.

EJEMPLO 2

3,85 g de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-21-hexanoiloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son disueltos en 38,5 ml de cloruro de metileno. La solución es mezclada con 58 ml de lejía de potasa metanólica y es agitada a la temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno.

A continuación, la solución de reacción es mezclada con agua, hasta que se forman dos capas transparentes. El cloruro de metileno es extraído. Las fases en cloruro de metileno son reunidas, lavadas a neutralidad, secadas y concentradas. El producto bruto en cantidad de 3,09 g es purificado por cromatografía, es recristalizado en acetona-hexano y se obtiene la 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona de punto de fusión 173 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 3

1,6 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son disueltos en 8 ml de piridina. La solución es mezclada con 4 ml de anhídrido de ácido acético y es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación la solución de reacción es incorporada en agua y agitada durante 30 minutos. El precipitado separado es aislado por filtración y disuelto en cloruro de metileno. La solución es lavada a neutralidad, secada y concentrada. El producto bruto en cantidad de 1,5 g es purificado por cromatografía, recristalizado en acetona-hexano, y se obtiene la 6 α -flúor-11 β -hidroxi-21-acetoxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona de punto de fusión 176 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 4

2,15 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20 diona son disueltos en 4,3 ml de piridina. Se mezcla la solución con 2,15 ml de anhídrido de ácido butírico

y se agita a la temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución de reacción es incorporada en hielo/agua, el precipitado separado es aislado por filtración y disuelto en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada a neutralidad, secada y concentrada. El producto bruto en cantidad de 2,6 g es purificado por cromatografía, recristalizado en cloruro de metileno-diisopropiléter, y se obtiene la 6 α -flúor-11 β -hidroxi-21-butiriloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona de punto de fusión 112°C.

5

10

EJEMPLO 5

2,15 g de 6 α -flúor-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son disueltos en 4,3 ml de piridina. Se mezcla la solución con 2,15 ml de anhídrido de ácido valérico y se agita a la temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución de reacción es incorporada en hielo/agua, el precipitado separado es aislado por filtración y disuelto en cloruro de metileno. La solución es lavada a neutralidad, secada y concentrada. El producto bruto es purificado por cromatografía, es recristalizado en cloruro de metileno-diisopropiléter y se obtiene la 6 α -flúor-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona de punto de fusión 151°C.

15

20

25

EJEMPLO 6

300 mg de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-21-hexanoiloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona son disueltos en 7,5 ml de acetona, mezclados con 0,36 ml de solución de óxido de cromo -

hexavalente y agitados durante 1 hora a la temperatura ambiente. La solución de reacción es incorporada con agitación en hielo/agua, el precipitado separado es filtrado con succión y disuelto en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada a neutralidad, secada y evaporada en vacío. El producto bruto es purificado por cromatografía, es recristalizado en hexano-acetona, y se obtiene la 6 α -flúor-21-hexanoiloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-triona de punto de fusión 159°C.

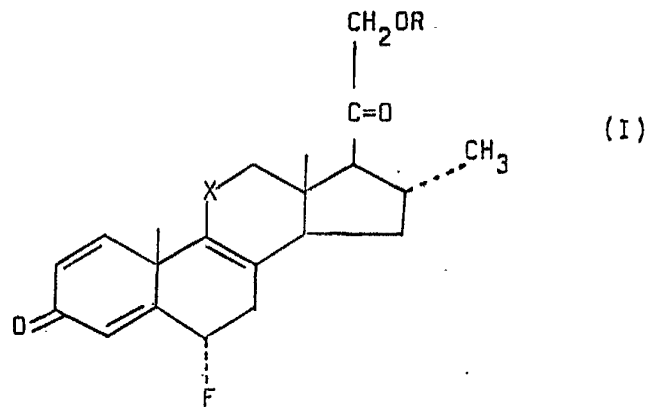
10 EJEMPLO 7

En las condiciones descritas en el ejemplo 6 se oxidan 500 mg de 6 α -flúor-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,20-diona con solución de óxido de cromo hexavalente. El producto bruto es purificado por cromatografía y es recristalizado en acetona/hexano. De este modo se obtiene la 6 α -flúor-21-valeriloxi-16 α -metil-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-triona de punto de fusión 161°C.

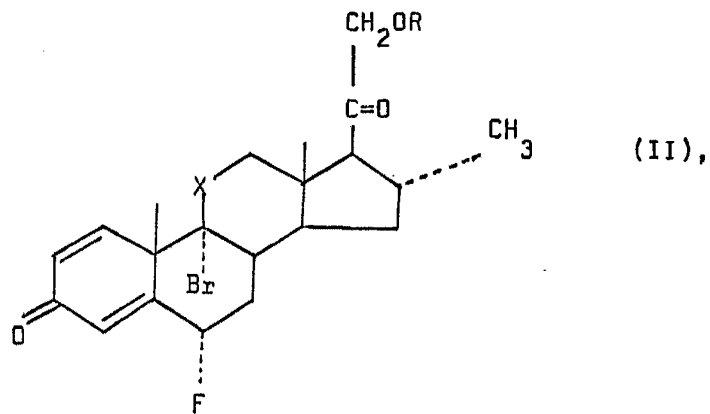
N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

20 1.- Procedimiento para la preparación de corticoides de la fórmula general I



5 en donde X significa un grupo β -hidroximetileno o un grupo carbonilo y R significa un átomo de hidrógeno o un radical ácido - fisiológicamente inocuo, caracterizado porque se separa bromuro de hidrógeno, desde un compuesto de la fórmula general II



10 en donde X y R tienen los significados arriba mencionados, y en caso deseado se saponifica un grupo éster presente, se esterifica un grupo hidroxilo primario libre y/o se oxida un grupo 11-hidroxi.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CORTICOIDES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 OCT 1975

CARLOS FERNÁNDEZ GONZÁLEZ
P P

