

444231

S/Ref. EL/gg/6515

H/Ref. OG. 30.928/mc.

PATENTE DE INVENCION

Cl.:

C075//A61K

17 ENE. 1977

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS ESTERES DEL ACIDO
[(1-BENCIL-1H-INDAZOL-3-IL)-OXI]-ACETICO"

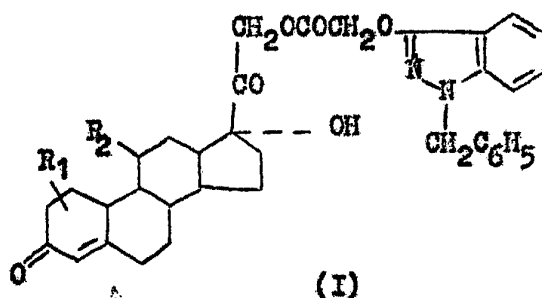
Solicitantes: La Sociedad Anónima italiana: AZIENDE CHIMICHE
RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.p.A. -
domiciliada en: Viale Amelia 70 - 00181 ROMA -
(Italia).

Inventor: D. Leandro Baiocchi, de nacionalidad italiana.

Esta invención es relativa al proceso para la preparación de ciertos ésteres del ácido $\left[(1\text{-bencil-3H-indazol-3-il})\text{-oxi} \right]$ acético (nombre genérico: Bendazac) en el hidroxilo primario de los corticosteroides que tienen la fórmula general (I)

5.

10.



donde R_1 = un enlace sencillo o doble, y R_2 = OH u O.

15.

En particular, esta invención es relativa a cuatro derivados del Bendazac, con hidrocortisona, con cortisona, con prednisona y con prednisolona. Estas sustancias muestran un espectro de efectos antiinflamatorios que no habían sido jamás alcanzados anteriormente con otras drogas. En efecto, las mismas inhiben una extensa gama de respuestas patológicas que van desde las predominantemente productivas y vasculares (que, como tales, son especialmente sensibles a los corticosteroides) a las que tienen un carácter degenerativo y necrótico (que son sensibles al Bendazac). Sus efectos por otra parte, no corresponden tampoco a los obtenidos con una combinación de drogas que muestran una acción cualitativamente diferente y puede comprobarse que las sustancias reivindicadas por esta invención muestran un carácter propio en lo que respecta a sus efectos farmacológicos. Son previstos sus usos especialmente en el campo tópico en dermato-

20.

25.

30.

logía y se ha previsto también un uso terapéutico sistemático, especialmente en las enfermedades reumáticas y alérgicas.

5. El objeto de esta invención es el proceso de preparación consistente en la reacción entre el esteroide (cortisona, hidrocortisona, prednisona o prednisolona) y el cloruro de $\angle(1\text{-bencil-1H-indazol-3-il})\text{-oxi}$ \angle acetilo en presencia de un aceptador de HCl.

10. La piridina (que es usada también como aceptador de ácidos), el benceno, cloroformo, dioxano, dimetilformamida, dimetoxietano, acetona, cellosolve y otras sustancias similares pueden ser usados como disolventes, mientras que la piridina, trietilamina y quinolina son usadas preferentemente como aceptadores de ácidos.

15. El cloruro de $\angle(1\text{-bencil-1H-indazol-3-il})\text{-oxi}$ \angle acetilo, que no ha sido descrito en la literatura, es preparado a partir del correspondiente ácido por la acción del cloruro de tionilo, oxiclорuro fosforoso o pentacloruro.

20. Exponemos a continuación, como ejemplo no limitativo, la preparación del éster con hidrocortisona (éster-21 de 11β , 17α , 21-trihidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona con ácido $\angle(1\text{-bencil-1H-indazol-3-il})\text{-oxi}$ \angle acético.

EJEMPLO 1

Cloruro de $\angle(1\text{-bencil-1H-indazol-3-il})\text{-oxi}$ \angle acetilo

25. Se suspende ácido $\angle(1\text{-bencil-1H-indazol-3-il})\text{-oxi}$ \angle acético (Bendazac) (50 g.) en benceno (500 ml.) y se añade cloruro de tionilo (15 ml.). Se agita la solución bajo reflujo durante media hora aproximadamente, siendo enfriada, concentrada a temperatura ambiente bajo presión reducida, siendo tratado el residuo oleoso con más benceno y concentrándolo —
30. mvemente hasta la sequedad bajo vacío. Después de la adición

de hexano, se precipita el cloruro ácido formando cristales de color claro. La solución es filtrada y lavada con hexano. La sustancia es incolora y muestra un punto de fusión de — 78-9°. Rendimiento: 90% del calculado.

5.

EJEMPLO 2

Ester-21 del ácido [(1-bencil-1H-indazol-3-il)-oxi] acético con 11 β , 17 α , trihidroxi-prega-4-eno-3,20-diona(éster de Bendazac con hidrocortisona).

10. Se suspende hidrocortisona (25 g.) y cloruro de Bendazac (21 g.) en dioxano anhidro (250 ml.). Se añade piridina (6 ml.) y se mantiene la solución bajo agitación durante dos horas a temperatura ambiente. Se filtra el clorhidruro de piridina separado y se añade la solución de dioxano transparente, bajo fuerte agitación, a una solución de bicarbonato sódico (20 g.) en agua destilada (2.500 ml.). El precipitado incoloro que se forma es filtrado, lavado con agua y secado sobre una placa porosa. La sustancia es cristalizada a partir del etanol. Agujas de un punto de fusión de 174-6°. Rendimiento: 75%.
- 15.

20. El éster de Bendazac con cortisona (punto de fusión 145-7° a partir del etanol), con prednisona (punto de fusión 167-9° a partir del etanol) y con prednisolona (punto de fusión 187-9° a partir del etanol) son preparados también similarmente al modo descrito en el ejemplo 2.

25.

N O T A

- La Patente de Invención que se solicita por veinte años, para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS ESTERES DEL ACIDO [(1-BENCIL-1H-INDAZOL-3-IL)-OXI]-ACETICO", con
30. Prioridad de la Solicitud de Patente en Italia nº 48150 A/75 de fecha 13 de Febrero de 1.975, según las características esenciales de las siguientes:

REIVINDICACIONES

5. 1ª.- Procedimiento para la preparación de los ésteres del ácido $\left[(1\text{-bencil-1H-indazol-3-il})\text{-oxi} \right]$ -acético, en el hidroxilo primario en posición 21 de la hidrocortisona, - cortisona, prednisona y prednisolona, caracterizado porque se hace reaccionar a la cortisona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona a temperatura ambiente con el cloruro de $\left[(1\text{-bencil-1H-indazol-3-il})\text{-oxi} \right]$ -acetilo en presencia de un aceptor de HCl.

10. 2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LOS ESTERES DEL ACIDO $\left[(1\text{-BENCIL-1H-INDAZOL-3-IL})\text{-OXI} \right]$ -ACETICO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de cinco hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 12 ENE. 1976

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI

FRANCESCO A.C.R.A.E. S.p.A.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P.P.

Firmado: M.ª Dolores Jorquera