

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11 21	457968	10	A 1
		22	FECHA DE PRESENTACION		

457968

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 26 17 655.6		21 Abril 1976		Alemania

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
----	---------------------	----	-----------------------------	----	-----------------------------------

64	TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de corticoides".	

71	SOLICITANTE (S)
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

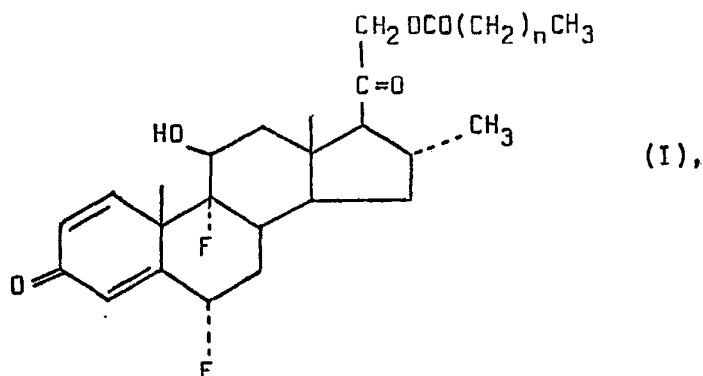
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse, 14 (Alemania)	

75	INVENTOR (ES)
Dr. Ulrich Kerb y Prof. Rudolf Wiechert	

73	TITULAR (ES)

72	REPRESENTANTE
Carlos Fernández Candelas	

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos corticoides de la fórmula general I.



5 en donde n significa las cifras 2 ó 3 para preparados farmacéuticos, que contienen estos corticoides como sustancias activas.

Es sabido que la 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona y su 21-acetato son sustancias farmacológicamente activas, que se distinguen especialmente por una pronunciada actividad antiinflamatoria (memoria de patente alemana 1.211.194). Es sabido además que también la 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-hexanoiloxi-16-metil-1,4-pregnadien-3,20-diona manifiesta una pronunciada actividad antiinflamatoria (memoria de publicación alemana 15 1.493.178).

Se ha encontrado ahora que, sorprendentemente, los corticoides obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento, es decir la 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-butiri

loxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona y especialmente la  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-pentanoiloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-preg  
nadien-3,20-diona poseen una actividad antiinflamatoria sig  
nificativamente más intensa que los compuestos anteriormen  
5 te conocidos. La actividad antiinflamatoria se determinó del  
siguiente modo:

Sobre la piel humana se generó del siguiente modo  
una hiperemia.

10 Sobre la espalda de personas de ensayo machos y -  
hembras voluntarias mediante 20 aplicaciones y arranques de  
películas Tesafilm de 2 cm de anchura, unas sobre otras, se  
destruyó el estrato córneo y, por consiguiente, se generó una  
pronunciada hiperemia.

15 Sobre sectores caracterizados de 4 cm<sup>2</sup> de magni -  
tud dentro de la zona desnudada se aplicaron aproximadamen  
te 50 mg de los preparados de pomada. La base para pomada  
(sin sustancia activa) sirvió como valor en vacío o testigo.

20 Junto con la observación se fotografiaron las es  
paldas 1, 2, 3 y 6 horas después de la aplicación con una -  
película Kodak-Color.

25 Para la evaluación de la hiperamia y la vasocons  
tricción se convirtió el color de los sectores cutáneos in  
dividuales sobre la película de Color en valores de clari -  
dad. Las partes proyectadas desde la película de color a -  
través de un diafragma sobre un filtro de interferencia se  
diferencian por su claridad. Como indicador de claridad se  
utilizó un multiplicador de electrones secundario del tipo

FS 9 A. Para la determinación del índice de color se midió la corriente anódica del multiplicador electrónico secundario.

Con el fin de obtener valores de partida comparables, se utilizaron números relativos, ya que el color de la piel no tratada y también el enrojecimiento de la zona hiperémica son individualmente diferentes en cada caso.

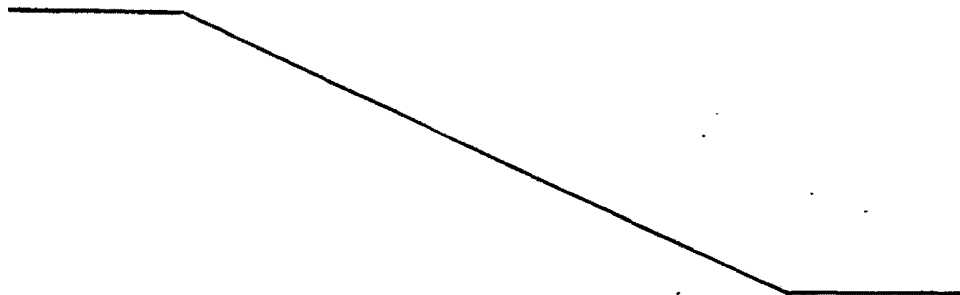
El índice de color de la piel no tratada fue establecido como 100 y el de la piel desnudada como cero.

El índice de color cutáneo de la piel que se encontraba en vasoconstricción (100) fue determinado mediante una formación de proporción.

Una vasoconstricción pequeña, media y de elevado grado fue evaluada correspondientemente en valores entre 0 y 100.

En la siguiente tabla se especifican los valores medios que proceden de investigaciones de las diferentes personas de ensayo y de diferentes regiones de espalda.

En este experimento se ensayó como sustancia de referencia adicional también la 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (=Fluocortolona) usual en el comercio, reconocidamente muy eficaz.



Tabla

## Resultado de los ensayos de vasoconstricción

Nº	Sustancia	Concen tración	Observaciones después de horas				
			1	2	3	4	6
I	Fluocortolona	0,1 %	10	40	70	90	95
		0,01 %	5	30	55	75	90
II	6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidro xi-21-acetoxi-16 $\alpha$ -metil- 1,4-pregnadien-3,20-dio na	0,1 %	10	35	65	95	100
III	6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidro xi-21-hexanoiloxi-16 $\alpha$ - metil-1,4-pregnadien- 3,20-diona	0,1 %	0	20	40	60	100
IV	6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidro xi-21-butiloxi-16 $\alpha$ - metil-1,4-pregnadien- 3,20-diona	0,01%	5	30	70	100	
V	6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidro xi-21-pentanoiloxi-16 $\alpha$ - metil-1,4-pregnadien- 3,20-diona	0,1 %	30	80	100		
		0,01 %	25	70	100		
		0,001%	15	50	75	100	

A partir de la tabla puede verse que los corticoides IV y V de acuerdo con el invento poseen una actividad antiinflamatoria significativamente más intensa que la de los corticoides I, II y III conocidos.

5 Los nuevos compuestos son apropiados en combinación con las sustancias 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 vulvas et ani, Rosacea, Erythematoses cutaneus, Psoriasis, 10 Lichen ruber planus et verrucosus y enfermedades cutáneas similares.

Además de ello, los corticoides de acuerdo con el invento son apropiados también para el tratamiento de 15 enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, tales como por ejemplo la rinitis o el asma bronquial.

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, polvos, 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 20 el caso de lociones y pomadas se utiliza una concentración de sustancia activa de aproximadamente 0,001% hasta 1% y preferiblemente de 0,01% hasta 0,5%. 25

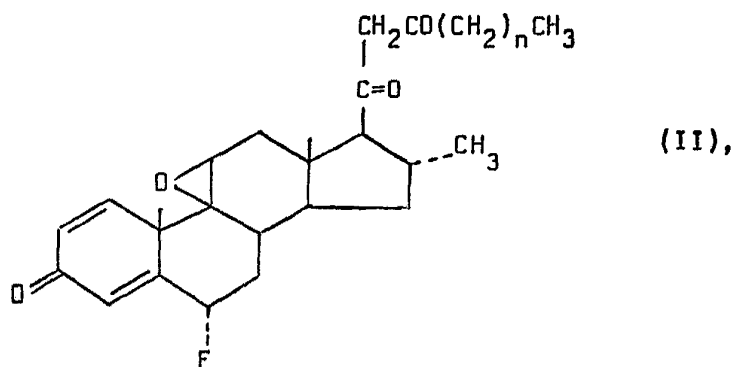
En agentes de inhalación se utilizan preferible

mente 0,1 a 10 mg de sustancia activa por dosis.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de los nuevos corticoides está caracterizado porque, de manera en sí conocida

- 5 a) se esterifica 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido butírico, ácido valérico o con un derivado de estos ácidos capaz de reaccionar; o
- b) se abre la cadena de un epóxido de la fórmula general II

10



en donde n posee los significados arriba mencionados y se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno.

15 El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo en condiciones suficientemente conocidas para el experto en la materia - tales como por ejemplo las que están descritas en la memoria de patente alemana - - 1.211.194 o en la memoria de publicación alemana 1.493.178.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento:

## I) Síntesis:

### EJEMPLO 1

93 g de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son calentados a ebullición en -  
5 300 ml de piridina, son mezclados con 93 ml de anhídrido de ácido butírico y calentados a reflujo durante 5 minutos.

La mezcla de reacción se deja enfriar, se la agita en 6 litros de hielo/agua y se agita luego durante una hora. El precipitado separado es filtrado con succión y disuelto en cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es concentrada en vacío y el producto bruto obtenido es  
10 recristalizado dos veces en cloruro de metileno-diisopropiléter. De este modo se obtienen 90,5 g de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-butiriloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 197-198,5°C.  
15

### EJEMPLO 2

Se disuelven con agitación 100 g de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en 300 ml de piridina hirviendo, se añaden gota a gota en el espacio de 10 minutos 100 ml de anhídrido de ácido valérico y se  
20 calienta a reflujo durante 5 horas más.

La mezcla se deja enfriar, se somete a tratamiento, tal como se describe en el Ejemplo 1, y después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 84 g de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -  
25 difluor-11 $\beta$ -hidroxi-21-pentanoiloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-

3,20-diona de punto de fusión 196-197°C.

### EJEMPLO 3

a) 10 g de 6 $\alpha$ -fluor-21-hidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-pregna -  
trien-3,20-diona son calentados a reflujo durante 5 minu  
5 tos en 30 ml de piridina y 5 ml de anhídrido de ácido valé-  
rico. La mezcla de reacción se trata tal como se describe -  
en el Ejemplo 1, y después de recristalización en metanol -  
se obtienen 8,7 g de 6 $\alpha$ -fluor-21-pentanoiloxi-16 $\alpha$ -metil-  
1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-diona de punto de fusión 131-132°C.

10 b) 10 g de 6 $\alpha$ -fluor-21-pentanoiloxi-16 $\alpha$ -metil-1,4,9(11)-  
pregnatrien-3,20-diona son disueltos en 200 ml de dimetil  
formamida, enfriados a 0°C y mezclados con 5 g de N-bromo-  
succinimida. Luego se añaden gota a gota a la mezcla 23 ml  
de ácido perclórico 1 n y se deja reposar durante 24 horas  
15 a 0 hasta 5°C.

Luego la mezcla se vierte en agua/hielo que contie  
ne sulfito de sodio y acetato de sodio, se filtra con suc-  
ción al producto separado, se le seca, se le recristaliza  
en éter-pentano y se obtienen 8,5 g de 9 $\alpha$ -bromo-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -  
20 formiloxi-16 $\alpha$ -metil-21-pentanoiloxi-1,4-pregnadien-3,20-dio  
na de punto de fusión 81-83°C.

c) 26 g de 9 $\alpha$ -bromo-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -formiloxi-16 $\alpha$ -metil-21-pe  
tanoiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona son calentados a re-  
flujo en 500 ml de etanol. bajo argon, con 30 g de acetato  
25 de potasio.

Luego se vierte la mezcla en hielo/agua, se filtra

con succión el producto bruto cargado, se le seca, se le -  
recristaliza en acetona-hexano y se obtienen 19,2 g de 6 $\alpha$ -  
fluor-9,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-21-pentanoiloxi-1,4-pregnadien-  
3,20-diona de punto de fusión 109-110°C.

- 5 d) En una mezcla enfriada a -20°C de 60 ml de dimetilforma-  
mida y 60 ml de fluoruro de hidrógeno se incorporan 19,1 g  
de 6 $\alpha$ -fluor-9,11 $\beta$ -epoxi-16 $\alpha$ -metil-21-pentanoiloxi-1,4-preg-  
nadien-3,20-diona y se agita a +5°C durante 24 horas.

La mezcla de reacción se trata, tal como se descri-  
10 be en el Ejemplo 1 y después de recristalización en aceta-  
to de etilo se obtienen 14,2 g de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidro-  
xi-16 $\alpha$ -metil-21-pentanoiloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, de  
punto de fusión 195-196°C.

## II. Preparados farmacéuticos.

- 15 Composición de una pomada:

0,1 % de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-21-pentanoilo-  
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona

2,5 % de hexaclorofenato de Allercur, reducido a tamaño de  
micras, tamaño de partículas aproximadamente 8  $\mu$  (Aller-  
20 cur = marca comercial registrada de 1-para-cloroben-  
cil-2-pirrolidil-metil-bencimidazol).

6,0 % de Hostaphat KW 340<sup>(R)</sup> (éster terciario de ácido orto-  
fosfórico y tetraglicoléteres de alcoholes ceros)

0,1 % de ácido sórbido

- 25 10,0% de aceite neutro (Migloyol 812<sup>(R)</sup>)

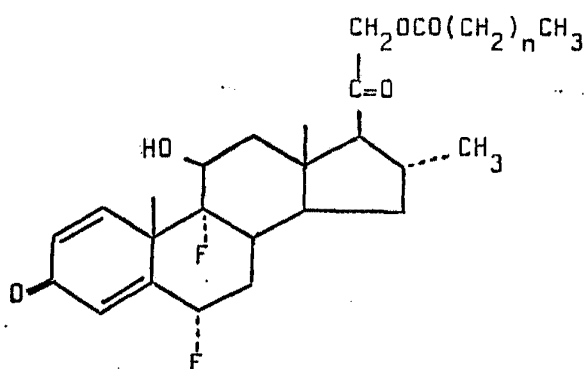
3,5 % de alcohol estearílico

1,5 % de lanolina, anhidra DAB 6

76,3 % de agua desalinizada

## - REIVINDICACIONES -

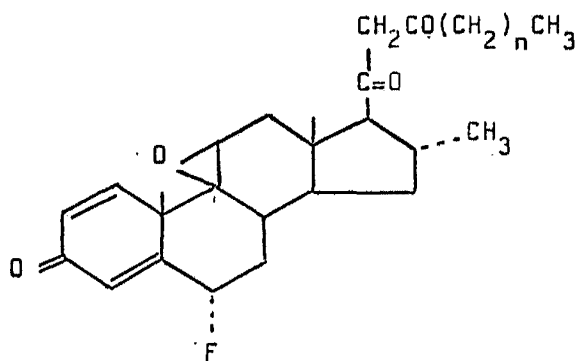
1.- Procedimiento para la preparación de corticoides de la fórmula general I



(I),

- 5 donde n significa las cifras 2 ó 3, caracterizado porque
- (a) se esterifica 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona con ácido butírico, ácido valérico o un derivado de éstos ácidos capaz de reaccionar; o
- b) se abre la cadena de un epóxido de la fórmula general II

10



(II)

en donde n posee los significados antes mencionados, y se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno

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

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

Madrid, 20 ABR 1977

CARLOS FERNANDEZ CANDELAN

DP

