

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 467.438	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
2254/76	24 de febrero de 1.976	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07S/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PREGNANO POLIHALOGENADOS.

71 SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY AG.

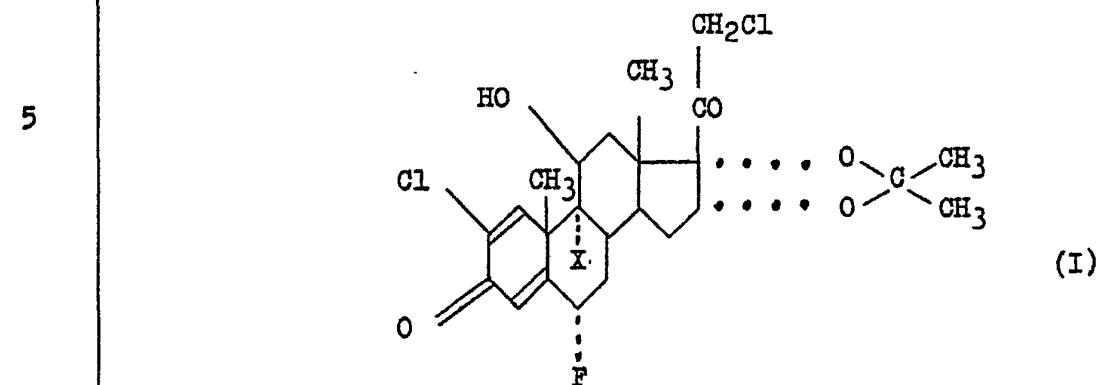
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Jaroslav Kalvoda.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO.

La invención se refiere a derivados de pregnano polihalogenados de la siguiente fórmula:



15

donde X significa flúor o cloro, a procedimientos para su obtención, así como a preparados farmacéuticos, que los contienen como sustancias activas, y a su aplicación terapéutica.

20

Los nuevos compuestos de fórmula (I) poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, en especial, un alto efecto antiinflamatorio, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en la rata, en el ensayo del granuloma de cuerpo extraño. Así presentan, por ejemplo, en aplicación local en el margen de dosificación entre 0,003 mg por compresa de algodón y 0,01 mg por compresa de algodón un destacado efecto antiinflamatorio. Un efecto sobre el timo, las cápsulas suprarrenales y el peso corporal se presenta en esta forma de administración sólo a

25

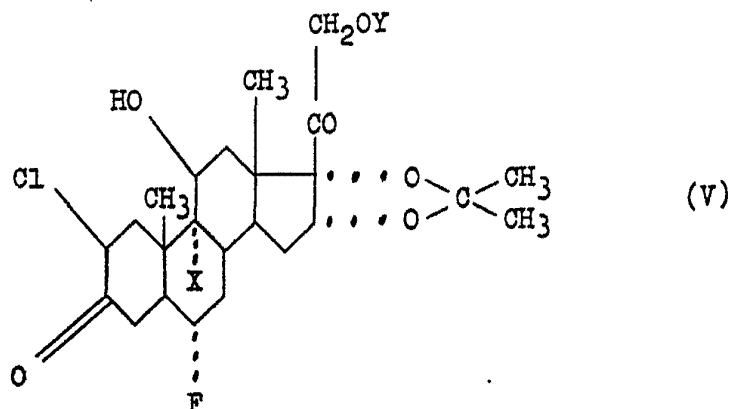
partir de dosis superiores a 0,03 mg por compresa del algodón.

Los compuestos de la fórmula (I) de arriba se pueden obtener en forma en sí conocida.

30

Según el procedimiento de la presente invención se obtienen si en un compuesto de fórmula:

5



10 donde X tiene el significado indicado en la fórmula (I) e Y es el resto acilo de un ácido sulfónico orgánico, el grupo sulfoniloxi OY se intercambia por cloro.

El intercambio del grupo sulfoniloxi OY por cloro según el procedimiento se efectúa asimismo en forma conocida. El ácido sulfónico orgánico, del que se deriva el resto acilo Y, es un ácido sulfónico alifático o carbocíclico, en caso dado insaturado o bien aromático, tal como un ácido alcano inferior sulfónico, en caso dado sustituido, por ejemplo, halogenado, un ácido cicloalcansulfónico, o canfersulfónico, o un ácido bencenosulfónico, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o nitro. Como ejemplos típicos de estos ácidos sean mencionados el ácido trifluormetansulfónico, (+)-canfer-10-sulfónico-(β), p-bromobencenosulfónico y, en especial, el ácido p-toluenosulfónico y, ante todo, el ácido metanosulfónico. La reacción de intercambio se efectúa generalmente tratando el correspondiente éster de ácido 21-sulfónico, arriba caracterizado, a temperatura más alta con un cloruro de metal alcalino en presencia de un disolvente orgánico aprótico, cuya constante dieléctrica se encuentre en 29 o por encima. Se emplean, ante todo,

15
20
25
30

cloruros de metal alcalino, especialmente cloruro de litio. Como disolventes orgánicos apróticos, cuya constante dieléctrica sea de 29 o superior, entran en consideración, especialmente, los dialquilsulfóxidos, tales como sulfóxido dimetílico, N,N-dialquilamidas de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, tales como N,N'-dimetilformamida y N,N'-dimetilacetamida, alcanonitrilos y alk-2-en-nitrilos, tales como acetonitrilo o bien propeno-nitrilo, y hexaalquilfosforoamida, tal como hexametilfosforoamida. Preferentemente se trabaja en presencia de como mínimo un equivalente molar de este disolvente, teniendo preferencia especial la N,N-dimetilformamida. La reacción se efectúa convenientemente entre 100°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar como mínimo un equivalente molar del haluro de metal alcalino. La mezcla de reacción se puede diluir también con otro disolvente; para ello se emplean ventajosamente cetonas orgánicas, especialmente aquéllas de la serie alifática o carbocíclica con 3 - 10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, acetona, 2-butanona, 2-hexanona, ciclopentanona o ciclohexanona.

Los productos de partida necesarios para la realización de los métodos de procedimiento arriba mencionados son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden obtener, por ejemplo, los compuestos de fórmula (V) haciendo reaccionar compuestos correspondientes con un grupo hidroxilo libre, o esterificado con un ácido carboxílico, en la posición 21, que se obtienen por cloración de los correspondientes compuestos 2-descloro, bajo protección intermedia de los grupos hidroxilo, en caso dado después de liberar el grupo 21-hidroxilo, y esterificando éste con un ácido sulfónico en for

ma en sí conocida.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa como producto intermedio y realizando las etapas que faltan, o interrumpiendo el procedimiento en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

La presente invención se refiere además a los preparados farmacéuticos con un compuesto de la presente invención de fórmula I, o una sal de un compuesto de éstos con propiedades formadoras de sal como sustancia activa, así como a procedimientos para la obtención de tales preparados farmacéuticos.

Aquí entran, en primer lugar, en consideración los preparados farmacéuticos de aplicación topical, tales como cremas, ungüentos, pastas, espumas, tinturas y soluciones, que contienen desde 0,02 % hasta aproximadamente 0,1 % de sustancia activa, además los preparados para administración oral, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas, y para administración parenteral.

Las cremas son emulsiones de aceite-en-agua, que contienen más de un 50 % de agua. Como base oleaginosa se emplean, en primer lugar, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol laurílico, cetílico o estearílico, ácidos grasos, por ejemplo, ácido palmitínico o ácido estearínico, ceras líquidas hasta sólidas, por ejemplo, miristato isopropílico, cera de lana o cera de abejas, y/o hidrocarburos, por ejemplo, vaselina, (petrolatum), o aceite de parafina. Como emulsionantes entran en consideración sustancias tensioactivas con propiedades principalmente hidrófilas, tales como los emulsionantes no iónicos correspondientes, por ejemplo, ésteres de ácido graso de polialcoholes o productos

de adición de óxido etilénico del mismo, tales como éster de ácido poliglicerínico graso o éster de ácido polioxietilensorbitánico graso (Tweens), además los éteres de alcohol graso polioxietilénico o de ácido graso polioxietilénico, o los correspondientes emulsionantes iónicos, tales como las sales de metal alcalino de sulfatos de alcohol graso, por ejemplo, laurilsulfato sódico, cetilsulfato sódico, o estearilsulfato sódico, que generalmente se emplean en presencia de alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcohol estearílico. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, agentes, que reducen el secado de las cremas, por ejemplo, polialcoholes, tales como glicerina, sorbita, propilenglicol y/o polietilenglicoles, además agentes de conservación, odorantes, etc.

Los ungüentos son emulsiones de agua-en-aceite, que contienen hasta un 70 %, preferentemente, sin embargo, desde un 20 % hasta un 50 % de agua o de fase acuosa. Como fase grasa entran, en primer lugar, en consideración los hidrocarburos, por ejemplo, vaselina, aceite de parafina y/o parafinas duras, que para mejorar la capacidad de ligazón del agua contienen preferentemente compuestos hidroxilados, tales como alcoholes grasos o ésteres de los mismos, por ejemplo, alcohol cetílico o alcoholes de cera de lana, por ejemplo, cera de lana. Los emulsionantes son sustancias lipófilas correspondientes, tales como ésteres de ácido graso sorbitánico (Spans), por ejemplo, oleato sorbitánico y/o isoestearato sorbitánico. Aditivos a la fase acuosa son, entre otros, agentes para mantener la humedad, tales como polialcoholes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbita y/o polietilenglicol, así como agentes de conservación, odorantes, etc.

Los ungüentos grasos están libres de agua y contienen

5 como base, especialmente hidrocarburos, por ejemplo, parafina, vaselina y/o parafinas líquidas, además grasa natural o parcial-sintética, por ejemplo, triglicérido de ácido graso de coco, o, preferentemente, aceites endurecidos, por ejemplo, aceite de cacahuete o de ricino hidrogenado, además, ésteres parciales del ácido graso de la glicerina, por ejemplo, glicerinmono- y -dies-tearato, así como, por ejemplo, los alcoholes grasos, emulsio-nantes y/o aditivos, que aumentan la capacidad receptora de agua y mencionados en relación con los ungüentos.

10 Las pastas son cremas y ungüentos con componentes pul-verulentos absorbentes de los secretos, tales como óxidos de me-tal, por ejemplo, óxido de titanio u óxido de zinc, además, talco y/o silicatos de aluminio, que tienen por cometido ligar la humedad o los secretos existentes.

15 Las espumas se administran desde recipientes a presión y son emulsiones de aceite-en-agua líquidas presentes en forma de aerosol, empleándose hidrocarburos halogenados, tales como cloro-flúor-alcanos inferiores, por ejemplo, diclorodifluórmeta-no o diclorotetrafluóretano como agente de propulsión. Como fase oleginosa se emplean, entre otros, hidrocarburos, por ejemplo, aceite de parafina, alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol cetí-lico, éster de ácido graso, por ejemplo, isopropilmiristato, y/u otras ceras. Como emulsionantes se emplean, entre otros, mezclas de aquéllos con propiedades principalmente hidrófilas, 20 tales como ésteres de ácido graso de polioxietilen-sorbitano (Tweens), y aquéllos con propiedades principalmente lipófilas, tales como ésteres de ácido graso de sorbitano (Spans). Entran en consideración los aditivos usuales, tales como agentes de 25 conservación.

30 Las tinturas y las soluciones presentan, en la mayoría.

de los casos, una base acuoso-etanólica, a la que, entre otros, se le han agregado polialcoholes, por ejemplo, glicerina, glicoles y/o polietilenglicol, como agentes retenedores de la humedad para reducir la evaporación, y sustancias re-engrasantes, tales como ésteres de ácido graso con polietilenglicoles inferiores, es decir, sustancias lipófilas solubles en mezcla acuosa como sustitución de las sustancias grasas extraídas de la piel con el etanol y, en caso necesario, ulteriores agentes auxiliares y aditivos.

10 La obtención de los preparados farmacéuticos de aplicación topical se efectúa en forma en sí conocida, por ejemplo, por solución o suspensión de la sustancia activa en la base o en una parte de la misma. En la elaboración de la sustancia activa como solución se disuelve ésta por regla general antes de la emulsión en una de las dos fases; en la elaboración como sus-
15 pensión se mezcla ésta después del emulsionado con una parte de la base y después se agrega el resto de la formulación.

Además de los preparados farmacéuticos de administración topical entran también aquéllos en consideración para la
20 administración enteral, por ejemplo, oral, así como parenteral a seres de sangre caliente, que contienen la sustancia activa farmacológica sola o junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. Estos preparados farmacéuticos contienen desde aproximadamente un 0,01 % hasta un 10 % de la sustancia activa y son
25 preparados en formas de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas. Se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización convencionales.

30 La dosificación de la sustancia activa depende de la

especie del ser de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

La presente invención se refiere asimismo al empleo de los nuevos compuestos de fórmula I y de las sales de tales compuestos con propiedades formadoras de sal, preferentemente para el tratamiento de inflamaciones, en primer lugar como glucocorticoides antiinflamatorios de aplicación local, generalmente en forma de preparados farmacéuticos, en especial de preparados farmacéuticos de utilización topical.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también como aditivos a los piensos.

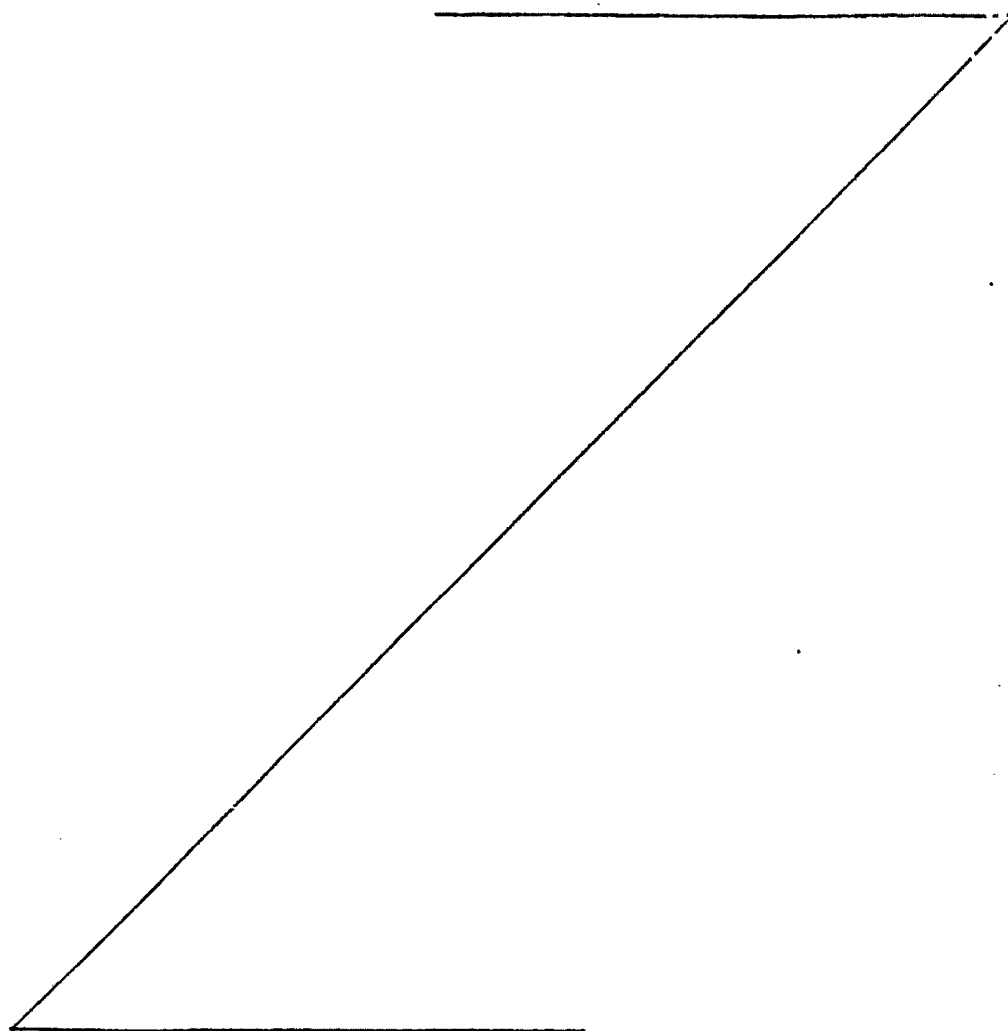
La invención se describe con más detalle en el ejemplo siguiente. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo

Una solución de 1,5 g de 2-cloro-6 α ,9 α -difluor-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17-isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona en 30 cc de piridina se mezcla a unos -10^o bajo agitación gota a gota con 1,1 cc de cloruro de ácido metanosulfónico y después se deja reposar a temperatura ambiente aún durante 20 horas. La mezcla de reacción se vierte a continuación sobre 700 cc de hielo y se agita durante 20 minutos. El precipitado obtenido se separa por succión, se lava con agua, se recoge en cloruro metilénico, la solución se seca y se evapora en vacío a la trompa de agua. El 21-mesilato así obtenido se disuelve sin ulterior purificación directamente en 50 cc de dimetilformamida y después de agregar 5,5 g de cloruro de litio se agitan durante 3 horas bajo nitrógeno a 100^o, se enfría y se vierte sobre unos 500 cc de agua de hielo. El producto precipitado se separa por succión, se lava con agua y se disuel

5 ve en cloruro metilénico, la solución se lava con agua, se se
ca y se evapora en vacío. Por cromatografía en gel de sílice
y ulterior cristalización en cloruro metilénico/metanol/éter
se obtiene el 2,21-dicloro-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,
17 α -isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona puro del p.
f. 252 - 254 $^{\circ}$.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son sus
ceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren
su principio fundamental.



los cuales está presente un grupo hidroxilo esterificado en la posición 21, éste se transforma en el grupo hidroxilo libre mediante hidrólisis alcalina.

5 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se prepara la 21-dicloro-6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 α ,17-isopropilidendioxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona.

10 5ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de pregnano polihalogenados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 10 de Mayo 1973

CIBA-GEIGY AG.

EL COMERCIAL EN JEFE
CIBA

