

6 NOV. 1978

6 NOV. 1978

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	<b>468572</b>	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	5-4-78	



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

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 15 853.8	6 abril 1977	ALEMANIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C075//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparación de corticoides solubles en agua"		
71 SOLICITANTE (ES)		
Schering Aktiengesellschaft.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1 Berlin 65, Mdllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14, (Alemania)		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Ulrich Kerb, Prof. Rudolf Wiechert y Dr. Joachim-Friedrich Kapp.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Carlos Fernandez Candelas		

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de corticoides solubles en agua.

Los nuevos corticoides solubles en agua obtenidos por el procedimiento reivindicado se distinguen por una favorable proporción entre el efecto terapéutico y la tolerancia. Frente a los derivados de corticoides solubles en agua antes conocidos de la fórmula general II (memoria de patente británica 1.286.093), los nuevos corticoides se caracterizan por un comienzo del efecto esencialmente más rápido.

El efecto terapéutico de los nuevos corticoides solubles en agua obtenidos por el procedimiento reivindicado puede ser determinado por ejemplo con ayuda del conocido ensayo de choque con endotoxina, del ensayo de eosinófilos o del ensayo de edema por coadyuvante. Para la determinación de los indeseables efectos secundarios sistémicos, y por consiguiente de la tolerancia de los nuevos corticoides, se puede utilizar por ejemplo el conocido ensayo de timólisis, el ensayo de glicógeno hepático y/o el ensayo de retención de sodio y potasio, o el ensayo de compatibilidad.

Los nuevos corticoides solubles en agua obtenidos por el procedimiento reivindicado pueden ser transformados de modo usual en especialidades medicamentosas, transformándolos eventualmente con aditivos, sustancias excipientes, inductores de disolución, estabilizadores y agentes correctores del sabor apropiados, en las formas de administración deseadas, tales como tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, etc.

Así, por ejemplo, es posible envasar cantidades definidas de los corticoides solubles en agua, eventualmente tras haber añadido los agentes auxiliares usuales en las condiciones usuales en la técnica galénica, en forma de sustancias secas, en ampollas, que contienen preferiblemente 10 a 500 mg de sustancia activa. El contenido de las ampollas es disuelto, poco antes de la administración, en agua destilada estéril.

Las especialidades medicamentosas pueden ser utilizadas preferiblemente para el tratamiento de estados de enfermedad amenazantes agudos (choque después de accidente, quemaduras, operaciones, fallos circulatorios después de envenenamientos, infarto cardiaco, embolia pulmonar, ataques graves de asma, etc.).

Para el tratamiento, se administran intravenosamente a los pacientes, dependiendo de la gravedad del estado de enfermedad, preferiblemente 10 a 1.000 mg de la sustancia activa.

La preparación de los nuevos corticoides se efectúa de acuerdo con un procedimiento bien conocido para el experto. Así, por ejemplo, los corticoides de la fórmula general II pueden ser hechos reaccionar con anhídrido de ácido succínico o anhídrido de ácido glutárico en presencia de bases (tales como por ejemplo piridina, lutidina, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.) y eventualmente los corticoides de la fórmula general I, formados, en que Y tiene el significado de hidrógeno, pueden ser transformados en sus sales por reacción con hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales

alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos o alcoholatos de metales alcalinos.

Con ayuda del procedimiento según el invento se pueden preparar, por ejemplo:

5 el (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il) hemiglutarato así como su sal sódica o potásica, así como también el (9 $\alpha$ -cloro-6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-hemiglutarato y sus sales sódica y potásica.

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

Ejemplo 1

2 g de 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son disueltos en 10 ml de piridina, se añade 1 g de anhídrido de ácido succínico y se calienta a ebullición durante 30 minutos bajo protección con gas argón. Después del enfriamiento se introduce con agitación en hielo/agua, se acidifica con ácido sulfúrico diluido, el producto precipitado se filtra con succión, se lava a neutralidad y se seca. Después de recristalización en acetona=hexano se obtienen 2,1 g de (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-hemisuccinato de punto de fusión 199-201<sup>o</sup>C.

25 b) 700 mg de hemisuccinato son ajustados a pH 8, con utilización de un medidor de pH, en 10 ml de metanol absoluto con 9,4 ml de metilato de potasio 0,1 normal. La solución es concentrada en vacío y precipitada en 600 ml de éter. La sal potásica precipitada es filtrada

con succión, lavada con éter y secada en vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 670 mg de (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-11)-succinato de potasio. Punto de fusión: 170-180°C. UV :  $\epsilon_{238} = 16.600$ .

- 5 c) 650 mg de hemisuccinato son ajustados a pH 8 en 10 ml de metanol absoluto con 11,4 ml de solución 0,1 normal de metilato de sodio. La solución es concentrada en vacío, e incorporada con agitación en una mezcla enfriada a +3°C a base de 500 ml de éter y 100 ml de pentano. El producto precipitado es filtrado con succión y secado en vacío.
- 10 De este modo se obtienen 630 mg de (6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hidroxi-3,20-dioxo-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-21-11)-succinato de sodio. Punto de fusión 175-180°C, UV :  $\epsilon_{238} = 16.500$ .

#### Ejemplo 2

- 15 a) 5 g de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son hechos reaccionar, análogamente al Ejemplo 1a, en 25 ml de piridina con 5 g de anhídrido de ácido succínico y son sometidos a tratamiento. Después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 5,2 g de (6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-11)-hemisuccinato. Punto de fusión 210-212°C.
- 20 b) 10 g de hemisuccinato son ajustados a pH 8 en 400 ml de metanol absoluto con 17,9 ml de solución 0,1 normal de metilato de sodio y son precipitados tal como se describe en 1c.). De este modo se obtienen 9,6 g de (6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-20-11)-succinato de sodio. U.V.  $\epsilon_{242} = 16.100$ . Punto de fusión:
- 25 163-170°C (con descomposición).

Ejemplo 3

- 5 a) 5 g de 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona son calentados a ebullición bajo protección con gas argon durante 45 minutos en 20 ml de piridina con 2 g de anhídrido de ácido glutárico. Después del enfriamiento se incorpora con agitación en -
- 10 hielo/agua, se acidifica con ácido sulfúrico diluido, el producto - precipitado se filtra con succión, se lava a neutralidad y se seca. El producto bruto es disuelto en acetato de etilo y extraído por agitación con solución al 5 % de carbonato de sodio. La fase acuosa se-
- 15 parada es acidificada con ácido clorhídrico, extraída con acetato de etilo, el extracto en acetato de etilo es lavado a neutralidad y con centrado por evaporación en vacío. De este modo se obtienen 5,2 g de (6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-hemi glutarato. Punto de fusión 171-173°C.
- 20 b) 2,5 g de hemiglutarato son transformados en la sal sódica análoga mente al Ejemplo 1 c. De este modo se obtienen 2,4 g de (6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-glutarato de sodio. UV :  $\epsilon_{241} = 16.000$ . Punto de fusión: 167°C (con descomposición).

Ejemplo 4

- 20 a) 1 g de 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona es calentado a ebullición, con protección con gas ar-
- 25 el Ejemplo 1a y de recristalización en acetona-acetato de etilo se -

obtienen 1,23 g de (6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-hemisuccinato punto de fusión 249 $^{\circ}$ C (con descomposición).

b) 700 mg de hemisuccinato son transformados en la sal sódica en 15 ml de metanol con solución 0,1 normal de metilato de sodio. Se obtienen 570 mg de (6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-succinato de sodio. Punto de fusión 165 $^{\circ}$ C (con descomposición).

#### Ejemplo 5

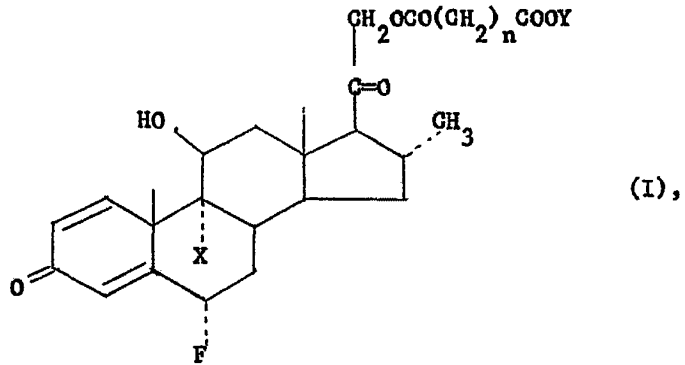
Análogamente a como se describe en el Ejemplo 3, se transformó la 6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ ,21-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-1,4-pregnadien-3,20-diona en el (6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-hemiglutarato (punto de fusión 182-183 $^{\circ}$ 5 $^{\circ}$ C, con descomposición) y éste se transforma ulteriormente en el (6 $\alpha$ -fluor-9 $\alpha$ -cloro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-glutarato de sodio. Punto de fusión 124 $^{\circ}$ C (con descomposición).

#### Ejemplo 6

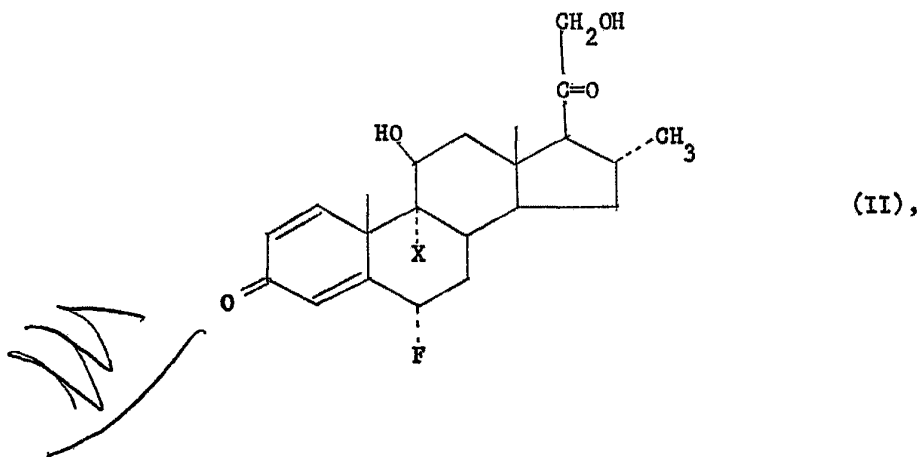
1,5 g de (6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-hemisuccinato y 0,646 g de N-metilglucamina son disueltos en 30 ml de agua bidestilada y la solución transparente es secada por congelación durante 24 horas. Se obtienen de este modo 2,07 g de (6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-il)-succinato de N-metilglucamina amorfo.

REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para la preparación de corticoides solubles en agua de la fórmula general I



5 en donde n significa las cifras 2 ó 3, X significa un átomo de hidrógeno, un átomo de fluor o un átomo de cloro, e Y significa un átomo de hidrógeno, un átomo de metal alcalino o el radical N-metilglucamina, caracterizado porque se esterifica parcialmente con anhídrido de ácido succínico o anhídrido de ácido glutárico un corticoide de la -  
10 fórmula general II



en que X posee los significados arriba mencionados y eventualmente -  
los corticoides formados de la fórmula general I, en que Y tiene el  
significado de un átomo de hidrógeno, se transforman en sus sales de  
metales alcalinos o sales de N-metilglucamina.

5                    2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CORTICOIDES SO-  
LUBLES EN AGUA"

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

Madrid, 15 ABR. 1978  
CARLOS FERNANDEZ CANDELA  
P P

*RA*