

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

5 ENE. 1979
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	471732		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			14-7-78		

PATENTE DE INVENCION

A1 471732 790201 A 61 K 31/57

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 26 45 105.8	4 Octubre 1976		Alemania

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J/A61K		462.887

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona".

71	SOLICITANTE (S)
	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1000 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y en 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Klaus Annen, Dr. Henry Laurent, Dr. Helmut Hofmeister, Prof. Rudolf Wiechert, Dr. Hans Wendt y Dr. Joachim Friedrich Kapp

73	TITULAR (ES)

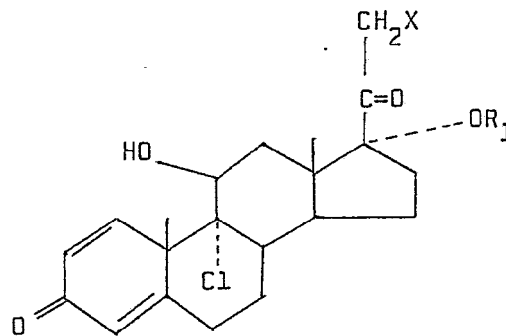
74	REPRESENTANTE
	Carlos Fernández Candelas

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona.

La 9-cloroprednisolona (=9 α -cloro-11 β ,17 α ,21-tri
 5 hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona) es conocida desde hace
 mucho tiempo. (3. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 4181). Este
 corticoide es inapropiado como sustancia activa para prepa
 rados farmacéuticos, que sirven para el tratamiento por -
 vía tópicada de enfermedades inflamatorias, ya que tiene efec
 tos sistémicos muy intensos.

10 Se ha encontrado que derivados hasta ahora desco
 nocidos de la 9-cloroprednisolona son casi inactivos por -
 vía sistémica, pero por administración tópica poseen sor
 prendentemente una intensa actividad antiinflamatoria, que
 supera la mayor parte de las veces a la de los corticoides
 15 usuales en el comercio más activos.

Los nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona -
 obtenidos por el procedimiento objeto del invento están ca
 racterizados por la fórmula general I



(I),

20 en donde

R_1 significa un grupo alcanóilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzoílo y

X representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo alcanoiloxi con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzoiloxi.

Como un grupo alcanóilo R_1 que contiene 1 a 8 átomos de carbono y como un grupo alcanoiloxi X que contiene 1 a 8 átomos de carbono debe entenderse un grupo que se deriva de un ácido graso de cadena recta o ramificada, tal como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido trimetilacético, ácido caproico, ácido ter-butirilacético o ácido caprílico.

Grupos alcanóilo R_1 y grupos alcanoiloxi X especialmente preferidos son los que se derivan de un ácido alcancarboxílico que contiene 2 a 6 átomos de carbono.

Derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un átomo de cloro y de un átomo de flúor son por ejemplo:

la 17 α -acetoxi-9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxilo-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxilo-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -butiriloxi-9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxilo-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxilo-17 α -isobutililoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -acetoxi-9 α -cloro-21-fluor-11 β -hidroxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 α -cloro-21-fluor-11 β -hidroxi-17 α -propionilo
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

5 la 17 α -butiriloxi-9 α -cloro-21-fluor-11 β -hidro
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-21-fluor-11 β -hidro-
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

10 la 9 α -cloro-21-fluor-11 β -hidroxi-17 α -isobutiri
loxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona y

la 17 α -benzoiloxi-9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona.

15 Derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula
general I en que X tiene el significado de un grupo hidro
xi son por ejemplo:

la 17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-
pregnadien-3,20-diona;

20 la 9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -butiriloxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona;

25 la 9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -isobutirilo
xi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -valeriloxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona; y

la 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Estos compuestos son importantes no sólo como sustancias farmacológicamente activas. Además de ello, pueden ser utilizadas también como productos intermedios para la preparación de derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un átomo de cloro, de un grupo alcanoiloxi o de un grupo benzoiloxi.

Derivados de 9-cloroprednisolona de la fórmula general I en que X tiene el significado de un grupo alcanoiloxi o de un grupo benzoiloxi son preferiblemente aquellos en los cuales los radicales R₁ y X poseen en conjunto 3 a 14 átomos de carbono. Tales derivados de cloroprednisolona son, por ejemplo:

la 17 α ,21-diacetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -acetoxi-21-butililoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-acetoxi-17 α -butiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-isobutililoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 21-acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

5 1a 21-acetoxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 17 α -acetoxi-21-benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

10 1a 21-acetoxi-17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α ,21-dipropioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 17 α -butiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

15 1a 21-butiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -isobutiriloxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

20 1a 9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-isobutiriloxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-21-valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-17 α -valeriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

25 1a 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

1a 21-benzoiloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α ,21-dibutiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -butiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-isg
butiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

5 la 21-butiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -isg
butiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 17 α -butiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-21-vale_
riloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

10 la 21-butiriloxi-9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α -va-
leriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

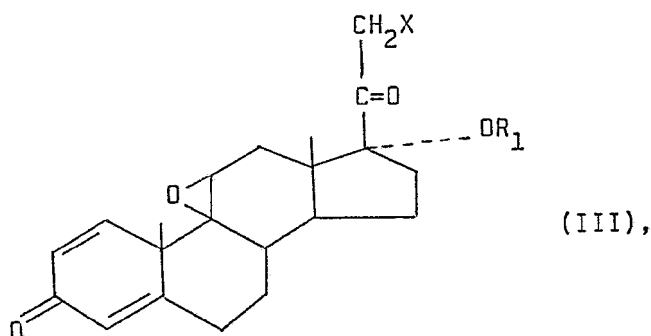
la 17 α -benzoiloxi-21-butiriloxi-9 α -cloro-11 β -
hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 21-benzoiloxi-17 α -butiriloxi-9 α -cloro-11 β -
hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

15 la 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17,21-diisobutiriloxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona y

la 9 α -cloro-11 β -hidroxi-17 α ,21-divaleriloxi-
1,4-pregnadien-3,20-diona.

20 los nuevos derivados de 9-cloroprednisolona se
preparan según un procedimiento que está caracterizado -
porque, de manera en sí conocida, se abre con cloruro de
hidrógeno el anillo epoxídico de un compuesto de la fórmu
la general III



El procedimiento de acuerdo con el invento puede ser llevado a cabo en las condiciones que se describen en las memorias de patente de los Estados Unidos -
 5 3.678.034, 3.718.671 y 3.828.083.

Los compuestos de partida para el procedimiento según el invento pueden ser preparados, tal como es sabido, de manera sencilla y con elevados rendimientos a partir de prednisolona, la cual a su vez puede ser sintetizada con relativa facilidad a partir de diosgenina. Esto
 10 tiene como consecuencia que los compuestos de acuerdo con el invento puedan ser preparados a partir de diosgenina con gasto relativamente pequeño, con un rendimiento total de aproximadamente 15%. Contrariamente a esto, las
 15 síntesis de los corticoides de alta eficacia, conocidos, a partir de diosgenina es esencialmente más costosa, y los rendimientos globales logrados son significativamente menores (alrededor de 0,5 a 5%). Esto no carece de importancia a la vista de las crecientes dificultades de
 20 proporcionar productos de partida apropiados para las sin

tesis de corticoides en cantidad suficiente y en lo que se refiere a los elevados costos de sustancias activas, con los que están gravadas las especialidades medicamentosas que contienen corticoides.

5 Los compuestos obtenidos según el invento poseen, tal como ya se mencionó, en el caso de administración por vía tópica una intensa actividad antiinflamatoria, pero - sólo son débilmente activos en el caso de administración por vía sistémica.

10 Las propiedades farmacológicas de los compuestos fueron determinadas con ayuda del siguiente ensayo:

 A) Actividad inhibidora de inflamación en el - caso de administración por vía local a la oreja de una rata.

15 La sustancia a ensayar es disuelta en un agente irritante, que consiste en 4 partes de piridina, 1 - parte de agua destilada, 5 partes de éter y 10 partes de una solución etérea de aceite crotónico del 4%. Con esta solución de ensayo se impregnan tiras de fieltro, que ha
20 bían sido fijadas a los lados interiores de una pincita portaobjetos; y estas tiras se apretaron con ligere presión durante 15 segundos sobre la oreja derecha de ratas machos con un peso de 100 a 160 gramos. La oreja izquier
25 da permanece sin tratar y sirve como comparación. Tres - horas después de la administración, los animales fueron muertos y de sus orejas se separaron por troquelado discos de 9 mm de tamaño. La diferencia de pesos entre el -

disco de la oreja derecha y el de la oreja izquierda -
constituye una medida para el edema formado.

Se determina la dosis de sustancia de ensayo,
con la que después de tres horas se observa una inhibi-
5 ción de 50% de la formación del edema.

B) Actividad inhibidora de inflamación en el -
caso de administración por vía subcutánea a la pata de
una rata:

A ratas SPF con un peso de 130 a 150 gramos se
10 inyectan en la pata trasera derecha para la generación -
de un foco de inflamación 0,1 ml de una suspensión al -
0,5% de *Mycobacterium butyricum* (que se puede adquirir
de la sociedad americana Difko). Antes de la inyección
se mide el volumen de las patas de las ratas. 24 horas
15 después de la inyección se mide nuevamente el volumen de
las patas con el fin de determinar la magnitud del ede-
ma. A continuación se inyectan a las ratas por vía sub-
cutánea diferentes cantidades de la sustancia de ensayo
- disueltas en una mezcla de 29% de benzoato de bencilo y
20 71% de aceite de ricino. Después de 24 horas más de de-
termina nuevamente el volumen de las patas.

Los animales testigo son tratados de igual mo
do, con la diferencia de que se les inyecta una mezcla
de benzoato de bencilo y aceite de ricino, exenta de -
25 sustancia de ensayo.

A partir de los volúmenes obtenidos de las pa
tas se determine de modo usual la cantidad de sustancia

de ensayo que es necesaria para lograr una curación de 50% del edema de las patas.

C) Efecto timolítico después de administración por vía oral:

5 Ratas SPF con un peso de 70 a 110 gramos son adrenalectomizadas con narcosis mediante éter. 6 animales forman en cada caso un grupo de ensayo, los cuales animales reciben en cada caso, administrada por vía - oral a lo largo de 3 días, una cantidad definida de sus-
10 tancia de ensayo. En el cuarto día los animales son muertos y se determina el peso de su timo. Los animales - testigo son tratados de igual modo, pero reciben una mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino sin sustan-
15 cia de ensayo. A partir de los pesos obtenidos del timo se determina de modo usual la cantidad de sustancia de ensayo con la que se observa una timólisis de 50%.

Como sustancias de ensayo se emplearon en estos ensayos la 9-cloroprednisolona de estructura análoga y su 21-acetato así como el benclometason-17,21-dipropionato (=9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α ,21-dipropio-
20 niloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

Los resultados obtenidos en este ensayo son expuestos en la siguiente tabla.

Nº	S u s t a n c i a	DE ₅₀ en mg/kg		
		A) ensayo de orgeja de rata	B) ensayo de edema por coadyuvante	C) ensayo de timólisis
I	9α-cloro-11β,17α,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,4	6,3	0,4
II	21-acetoxi-9α-cloro-11β,17α-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	6,0	0,6
III	9α-cloro-11β-hidroxi-16β-metil-17α,21-dipropioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,4	>30	2,0
IV	17α-acetoxi-9α-cloro-11β,21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,16	>30	9,5
V	9α-cloro-11β,21-dihidroxi-17α-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,45	30	4,8
VI	21-acetoxi-9α-cloro-11β-hidroxi-17α-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,026	25	4,8
VII	21-acetoxi-17α-benzoiloxi-9α-cloro-11β-hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	>30	
VIII	17α-benzoiloxi-9α-cloro-11β-hidroxi-21-propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	>30	

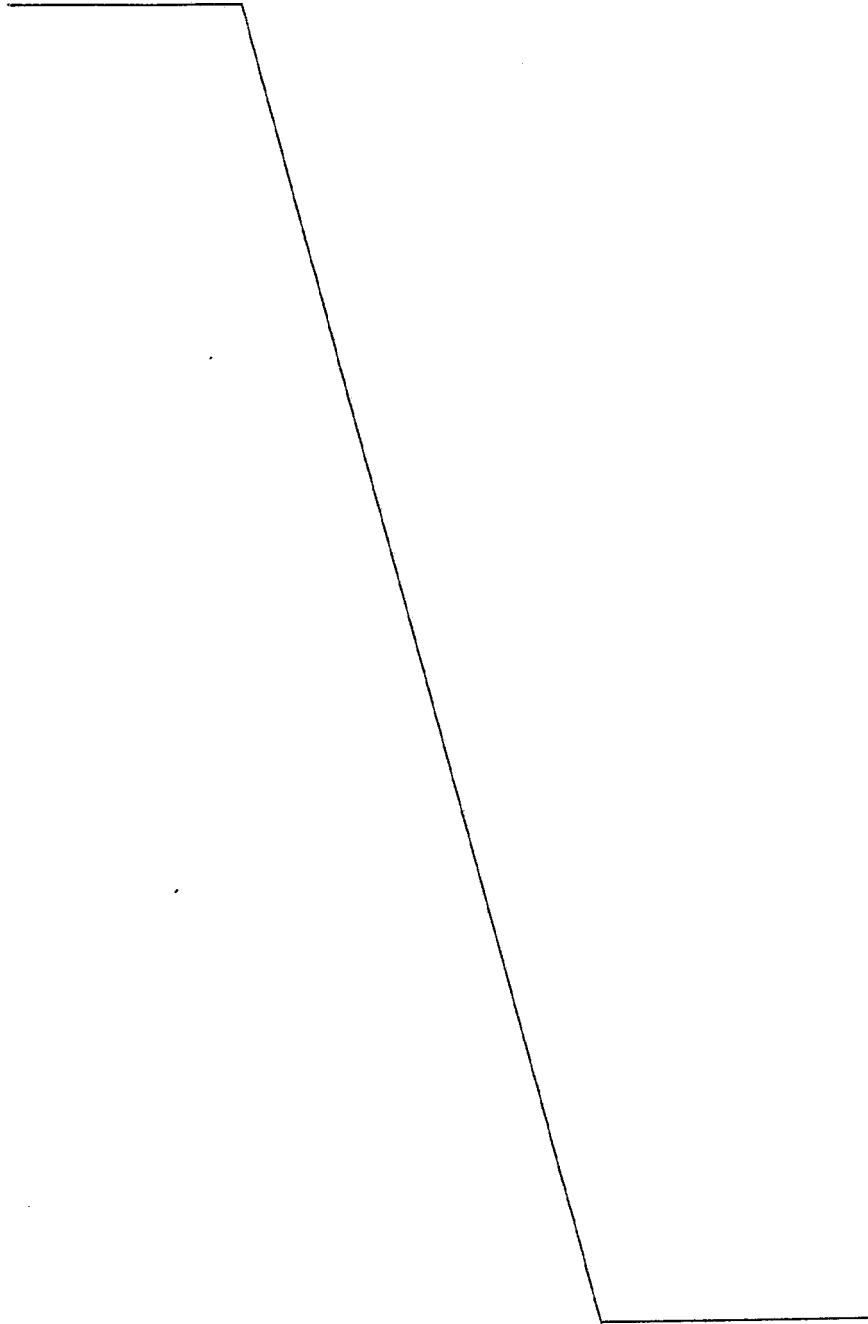
Se llega a resultados análogos si se determina la actividad farmacológica de los derivados de 9-cloroprednisolona según el invento con ayuda del conocido en
5 sayo de vasoconstricción o del conocido ensayo de retención de sodio y potasio.

Los nuevos compuestos son apropiados, en combinación con los agentes excipientes usuales en la farmacia galénica, para el tratamiento por vía local de -
10 dermatitis por contacto eczemas de los más diferentes tipos, neurodermatosis, eritrodermia, quemaduras, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber Planus et verrucosus y enfermedad -
des cutáneas similares.

La preparación de las especialidades medicamentosas se efectúa de modo usual, transformando las sus -
15 tancias 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 sus
20 tancia 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% a 1%.

Además de ello los nuevos compuestos son apropiados, eventualmente en combinación con los excipientes usuales y las sustancias auxiliares usuales también
25 para la preparación de agentes para inhalación, que pueden

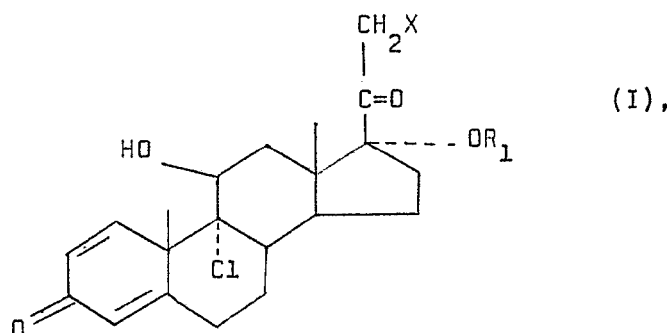
den ser utilizados para la terapia de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, tales como por ejemplo el asma bronquial o la rinitis.



- REIVINDICACIONES -

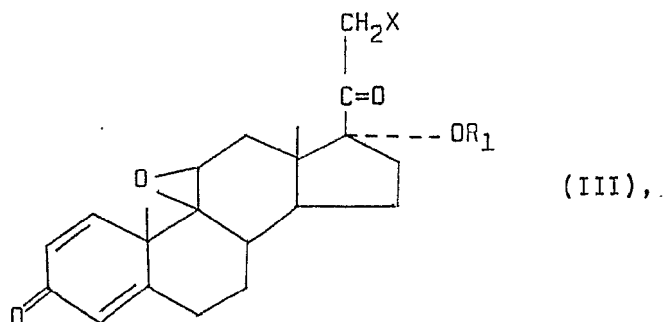
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona de la fórmula general

I



5 en donde R_1 significa un grupo alcenoilo con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzoilo, y X representa un átomo de fluor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo alcenoiloxi con 1 a 8 átomos de carbono o un grupo benzoiloxi, caracterizado porque se abre con cloruro

10 de hidrógeno el anillo epoxídico de un compuesto de la fórmula general III



2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 9-CLOROPREDNISOLONA".

[Handwritten signature]

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

Madrid, 194 JUL. 1978

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Inde' or similar, written in a cursive style.A second handwritten signature in black ink, written in a cursive style, located below the first signature.