



ESPAÑA

5 ENE. 1979

ES

11

21

22

NUMERO	471733
FECHA DE PRESENTACION	14-7-78

A1

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

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO			62 FECHA			63 PAIS		
P 26 45 105.8			4 Octubre 1976			Alemania		
64 FECHA DE PUBLICIDAD		61 CLASIFICACION INTERNACIONAL			62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
		C07J/AG1K			462.887			
64 TITULO DE LA INVENCION								
"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-clo-roprednisolona".								
67 SOLICITANTE (S)								
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
1000 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y en 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14 (Alemania)								
68 INVENTOR (ES)								
Dr. Klaus Annen, Dr. Henry Laurent, Dr. Helmut Hofmeister, Prof. Rudolf Wiechert, Dr. Hans Wendt y Dr. Joachim Friedrich Kapp								
69 TITULAR (ES)								
70 REPRESENTANTE								
Carlos Fernández Candelas								

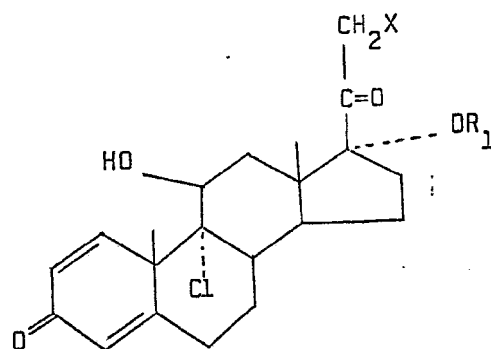
El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 9-cloroprednisolona.

La 9-cloroprednisolona (=9 α -cloro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-1,4-pregnen-3,20-diona) es conocida desde hace mucho tiempo. (3. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 4181). Este corticoide es inapropiado como sustancia activa para preparados farmacéuticos, que sirven para el tratamiento por vía tópica de enfermedades inflamatorias, ya que tiene efectos sistémicos muy intensos.

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

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

20



(I).

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, o un grupo hidroxilo.

5 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;

10 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;

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

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

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

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

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

25 la 9 α -cloro-21-fluor-11 β -hidroxilo-17 α -isobutiriloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

la 9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxilo-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.

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

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

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;

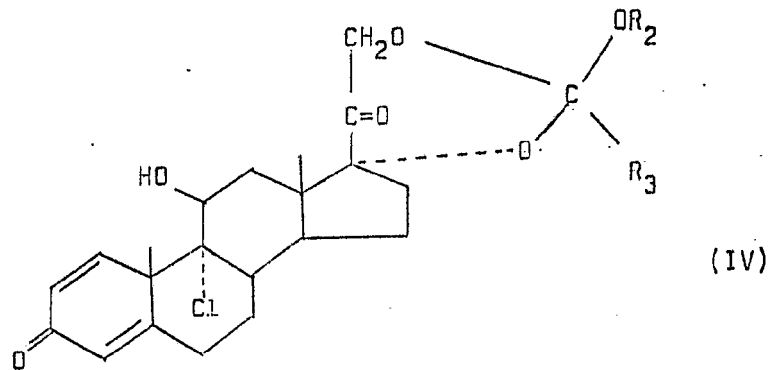
la 9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -isobutililoxi-1,4-pregnadien-3,20-diona;

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.

Los nuevos derivados de 9-cloroprednisolona se preparan según un procedimiento, que está caracterizado porque, de manera en sí conocida se desdobla por hidrólisis o con halogenuro de trimetilsililo o con halogenuro de trifenilmetilo, un ortoéster de la fórmula general

IV



en donde R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 alcoholo con 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilo y
 R_2 representa un grupo alcoholo que contiene 1 a 4 áto-
 5 mos de carbono.

El procedimiento según el invento puede ser -
 llevado a cabo en las condiciones descritas en la paten-
 te de los Estados Unidos 3.152.154 y en las memorias de
 publicación alemanas DT-OS 26 13 875 y 24 36 747.

10 Los compuestos de partida para el procedimiento
 según el invento pueden ser preparados, tal como es sabi-
 do, de manera sencilla y con elevados rendimientos a par-
 tir de prednisolona, la cual a su vez puede ser sintetiza-
 da con relativa facilidad a partir de diosgenina. Esto -
 15 tiene como consecuencia que los compuestos de acuerdo con
 el invento pueden ser preparados a partir de diosgenina
 con gasto relativamente pequeño, con un rendimiento total
 de aproximadamente 15%. Contrariamente a esto, las sínte-
 sis de los corticoides de alta eficacia, conocidos, a par-
 20 tir de diosgenina es esencialmente más costosa, y los ren

dimientos globales logrados son significativamente menores (alrededor de 0,5 a 5%. Esto no carece de importancia a la vista de las crecientes dificultades de proporcionar productos de partida apropiados para las síntesis 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.

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.

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;

Las sustancias 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 habían sido fijadas a los lados interiores de una pincita portabjetos; y estas tiras se apretaron con ligera presión durante 15 segundos sobre la oreja derecha de ratas machos con un peso de 100 a 160 gramos. La oreja izquierda

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 inhibición de 50% de la formación del edema.

10 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 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 después de la inyección se mide nuevamente el volumen de las patas con el fin de determinar la magnitud del edema. A continuación se inyectan a las ratas por vía subcutánea diferentes cantidades de la sustancia de ensayo disueltas en una mezcla de 29% de benzoato de bencilo y 71% de aceite de ricino. Después de 24 horas más se determina nuevamente el volumen de las patas.

25 Los animales testigo son tratados de igual modo, con la diferencia de que se les inyecta una mezcla -

de benzoato de bencilo y aceite de ricino, exenta de sustancia de ensayo.

A partir de los volúmenes obtenidos de las patas se determina 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:

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 sustancia 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 sustancia 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-dipropioniloxi-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	DESG en mg/kg		
		A) ensayo de cre- ja de rata	B) ensayo de ede- ma por coadyu- vante	C) ensayo de timólisis
I	9 α -cloro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-1,4-preg- nadien-3,20-diona	1,4	6,3	0,4
II	21-acetoxi-9 α -cloro-11 β , 17 α -dihidroxi- 1,4-pregnadien-3,20-diona	1,5	6,0	0,6
III	9 α -cloro-11 β -hidroxi-16 β -metil-17 α , 21- dipropioniloxi-1,4-pregnadien-3,20- diona	1,4	>30	2,0
IV	17 α -acetoxi-9 α -cloro-11 β , 21-dihidroxi- 1,4-pregnadien-3,20-diona	0,16	>30	9,5
V	9 α -cloro-11 β , 21-dihidroxi-17 α -propioni- loxi-1,4-pregnadien-3,20-diona	0,45	30	4,8

Se llega a resultados análogos si se determina la actividad farmacológica de los derivados de 9-cloroprednisolona según el invento con ayuda del conocido ensayo 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 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 enfermedades cutáneas similares.

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, 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 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 para la preparación de agentes para inhalación, que pueden ser

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

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento.

I) Síntesis

EJEMPLO 1

a) 5,0 g de 9α -cloro- 11β , 17α , 21 -trihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona son mezclados con 500 ml de benceno, 40 ml de dimetilformamida y 500 mg de tosilato de piridina absoluto. Se calienta la mezcla, a una temperatura del baño de 130°C se separan por destilación 50 ml de disolvente, se añaden 60 ml de ortoéster trietílico de ácido benzoico y se separa por destilación el benceno restante en el espacio de 2 1/2 horas. El residuo es mezclado con 2,4 ml de piridina, es concentrado en vacío y se obtiene como producto bruto oleoso la 17α , 21 -(1-etoxibencilidendioxi)- 9α -cloro- 11β -hidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona.

b) El producto bruto obtenido es mezclado con 150 ml de metanol; 54 ml del ácido acético acuoso 0,1 n y 6 ml de solución acuosa 0,1 n de acetato de sodio, y es calentado a reflujo durante 90 minutos. Luego la mezcla de reacción se concentra en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua, concentrada en vacío, el

residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, es recristalizado en acetona-hexano, y se obtienen 3,7 g de 17α -benzoiloxi- 9α -cloro- 11β , 21 -dihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona de punto de fusión 216°C (con descomposición).

EJEMPLO 2

a) 7,5 g de 9α -cloro- 11β , 17α , 21 -trihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona son hechos reaccionar y tratados en las condiciones descritas en el ejemplo 1a), con ortoéster trietílico de ácido acético. Se obtiene de esta manera la 17α , 21 -(1-etoxi-etilidendioxi)- 9α -cloro- 11β -hidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona como producto bruto oleoso.

b) El producto bruto así obtenido es hecho reaccionar y tratado en las condiciones descritas en el ejemplo 1b) y se obtienen 5,2 g de 17α -acetoxi- 9α -cloro- 11β , 21 -dihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona de punto de fusión 205°C (con descomposición).

EJEMPLO 3

a) En las condiciones del ejemplo 1a) se hacen reaccionar y se someten a tratamiento 7 g de 9α -cloro- 11β , 17α , 21 -trihidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona con ortoéster trietílico de ácido propiónico y se obtiene la 17α , 21 -(1-etoxi-propilidendioxi)- 9α -cloro- 11β -hidroxi- $1,4$ -pregnadien- $3,20$ -diona como producto bruto.

b) El producto bruto obtenido es hecho reaccionar y sometido a tratamiento en las condiciones descritas en el ejemplo 1b), y se obtienen 2,9 g de 9 α -cloro-11 β ,21-dihidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona de punto de fusión 181°C (con descomposición).

EJEMPLO 4

1 g de 17 α ,21-(1-etoxi-bencilidendioxi)-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona, preparada análogamente al ejemplo 1a), es agitado en 40 ml de dimetilformamida con 4 ml de fluoruro de trietilsililo durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de precipitación con hielo/agua y de tratamiento usual, se concentra por evaporación en vacío. El producto bruto es purificado en presencia de 120 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-10% en acetona). Rendimiento: 240 mg de 17 α -benzoiloxi-9 α -cloro-21-fluor-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona.

EJEMPLO 5

5 g de 17 α ,21-(1-etoxi-etilidendioxi)-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona bruta, preparada análogamente al ejemplo 1a) a partir de 9 α -cloroprednisolona y ortoéster trietilico de ácido acético, son puestos a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora en 30 ml de cloruro de metileno con 3 g de cloruro de trifenilmetilo. El disolvente es separado por destilación y el residuo es

purificado en presencia de 350 g de gel de sílice con un gradiente de cloruro de metileno-acetona (0-15% de acetona).

5 Rendimiento: 1,3 g de 17 α -acetoxi-9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-dione. Punto de fusión 222°C (con descomposición). $[\alpha]_D^{25} = +124^\circ$ (en piridina).

UV: $\epsilon_{239} = 15.200$ (metanol).

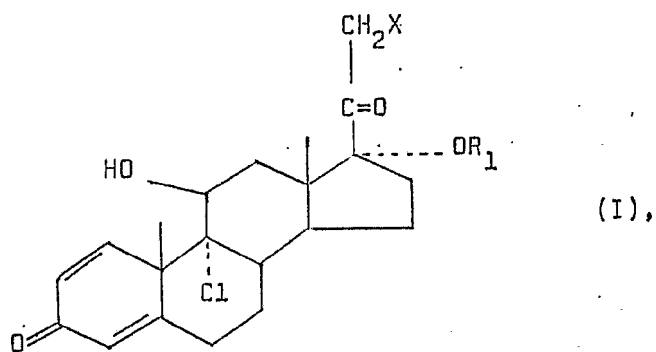
EJEMPLO 6

10 2 g de 17 α ,21-(1-etoxipropilidendioxi)-9 α -cloro-11 β -hidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona bruta, preparada análogamente al ejemplo 1a) a partir de 9 α -cloro-prednisolona y ortoéster trietílico de ácido propiónico, son
 15 50 ml de dimetilformamida con 5 ml de cloruro de trimetilsililo. Trás precipitación con hielo/agua y tratamiento usual se aíslan 1,4 g de 9 α ,21-dicloro-11 β -hidroxi-17 α -propioniloxi-1,4-pregnadien-3,20-diona que es purificada por recristalización en acetona/hexano. Punto de
 20 fusión: 232°C. $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$ (en cloroformo).

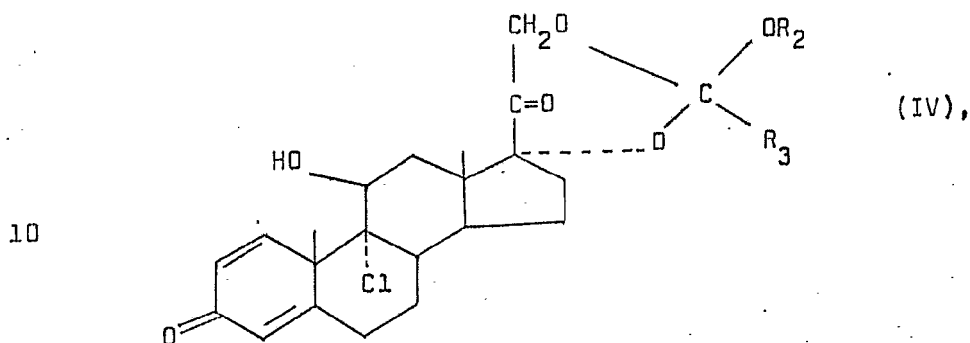
UV: $\epsilon_{239} = 15,200$ (metanol).

- REIVINDICACIONES -

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



en donde R_1 significa un grupo alcofílo con 1 a 8 átomos
 5 de carbono o un grupo benzoílo, y X representa un átomo -
 de fluor, un átomo de cloro o un grupo hidróxi, caracterizado por que se
 desdobra por hidrólisis o con halogenuro de trimetilsililo o
 con halogenuro de trifenilmetilo un ortoéster de la fórmula
 general IV



10 en donde R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo al-
 cohilo con 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilo, y

R₂ representa un grupo alcoholo que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

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

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

Madrid, 4 JUL. 1978

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Judy', with a horizontal line drawn through it.