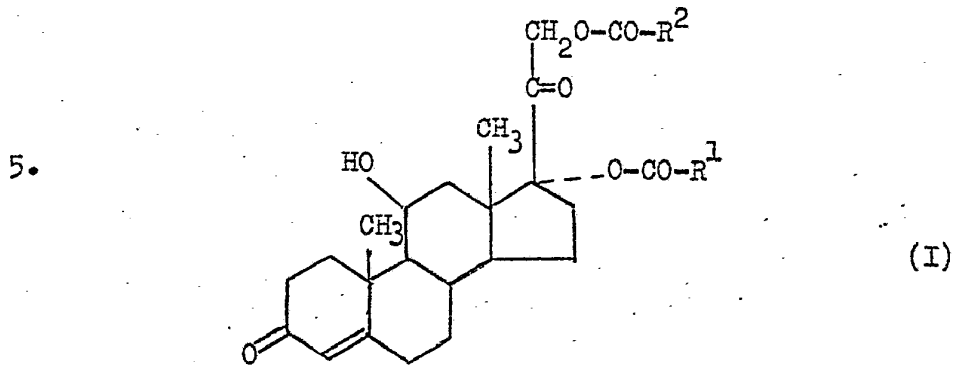


DESCRIPCIÓN

=====

Objeto de este invénto son 17,21-diésteres de hidrocortisona de la fórmula general



10. en la que R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y significan cada vez un radical alquílico, lineal o ramificado, de 1 a 5 átomos de carbono,

15. así como el procedimiento para sintetizarlos y el empleo de ellos en preparados farmacéuticos.

Objeto de este invento son también el 17-propionato de hidrocortisona, el procedimiento para sintetizarlo y el empleo como producto intermedio para la producción de 21-ésteres de 17-propionato de hidrocortisona conformes a la fórmula I.

20.

Estos nuevos 17,21-diésteres presentan ventajas apreciables tanto respecto a los 21-monoésteres y los 17-monoésteres de la hidrocortisona como respecto a los corticoesteroides halogenados.

25.

- En el caso de los 21-ésteres de hidrocortisona, cuyo representante más conocido es el 21-acetato de hidrocortisona, se trata de compuestos relativamente estables en el aspecto químico. El inconveniente de estos 21-ésteres consiste en que
5. — lo mismo que la propia hidrocortisona — tienen poca intensidad de acción. La causa de ello debería buscarse en su mala solubilidad tanto en el agua como en los lipoides. Por este motivo en las preparaciones farmacéuticas para el uso tópico deben estar
10. contenidos en concentración alta, la mayoría de las veces del 1 %. A pesar de ello son sólo moderadamente eficaces y muy inferiores a los nuevos corticoesteroides.
15. Al contrario que los 21-monoésteres de hidrocortisona, ciertos derivados de hidrocortisona esterificados únicamente en la posición 17 son fuertemente eficaces en uso tópico. Esto atañe particularmente a los 17-ésteres de la hidrocortisona con
20. ácido butírico y ácido valeriánico. La gran diferencia con los 21-ésteres en la intensidad de la acción se explica por la alta solubilidad en agua y la solubilidad en los lipoides notablemente incrementada que tienen estos compuestos. Sin embargo, los 17-ésteres
25. presentan un inconveniente: poseen menor estabilidad química. Como es sabido, las preparaciones tópicas de corticoesteroides que contienen en forma disuelta la materia activa son particularmente eficaces. Pero

las preparaciones de esta clase con 17-ésteres de hidrocortisona raras veces presentan la estabilidad en almacenamiento exigida por las leyes y deben llevar fecha de caducidad. Tal ocurre por ejemplo con las cremas y las pomadas provistas de 17-valerato de hidrocortisona y con las lociones provistas de 17-butirato de hidrocortisona.

5.

Ciertos corticoesteroides clorados o fluorados manifiestan en formas de administración para uso tópico buena eficacia. Pero suelen tener la desventaja de la aparición de efectos secundarios indeseados, y más precisamente la de alcanzar la circulación sanguínea del paciente.

10.

Los 17,21-diésteres de hidrocortisona de este invento carecen de los inconvenientes que se han indicado y se distinguen por buena intensidad de acción, que corresponde a la del 17-butirato y el 17-valerato de hidrocortisona. Pero a diferencia de estos monoésteres son muy estables químicamente y por tanto aptos en particular para el empleo en formas de preparación para uso tópico, cuando se hallan en forma disuelta. Tienen valiosas propiedades terapéuticas, como buena acción antiflogística y escasa toxicidad, y por lo tanto carecen de los efectos secundarios indeseables que son típicos de muchos corticoesteroides.

15.

20.

25.

Manifiestan propiedades especialmente valiosas aquellos de estos 17,21-diésteres de hidro-

cortisona que en conjunto tienen un número de 3 a 5 átomos de carbono en ambos radicales alquílicos R^1 y R^2 de la fórmula I. A estos compuestos pertenecen en particular la gama siguiente:

5. 17-propionato-21-acetato de hidrocortisona,
17-butilato-21-acetato de hidrocortisona,
17,21-dipropionato de hidrocortisona,
17-propionato-21-butilato de hidrocortisona y
17-butilato-21-propionato de hidrocortisona.

10. En la literatura sobre los 17-monoésteres de hidrocortisona se manifiesta que la actividad óptima del 17-butilato de hidrocortisona y del 17-valerato de hidrocortisona está ligada a la presencia de cierto grado "medio" de lipofilia. Tanto los compuestos con agrupación estérica de cadena breve, o sea
15. los derivados menos lipófilos, como los compuestos con grupos estéricos de cadena larga, o sea los derivados más fuertemente lipófilos, muestran actividad corticoesteroide tópica reducida. Por otra parte, a
20. causa de la estructura de los diésteres de hidrocortisona, a los que falta el grupo hidrófilo libre 21-OH, cabe esperar que estos diésteres presenten liposolubilidad, aumentada respecto a los 17-monoésteres.

25. Partiendo del conocimiento de que la fuerte actividad del 17-butilato y el 17-valerato de hidrocortisona corresponden con cierta medida "media" pertinente de lipofilia, ha resultado totalmente sorprendente que, en virtud del grupo 21-estérico contenido

adicionalmente, muchísimos diésteres más lipófilos tengan una actividad tópica de intensidad comparable.

- Además de servir para la confección de
5. formas de preparación para uso tópico, como cremas, pomadas, lociones, geles, polvos de tocador y soluciones, los compuestos de este invento, eventualmente mezclados con vehículos apropiados compatibles farmacológicamente, sólidos o líquidos, y/o diluentes del
10. tipo usual, pueden emplearse para componer soluciones para fines de inyección y preparados farmacológicos administrables por vía peroral, como licuefactos, grageas o tabletas.

15. La proporción de diésteres de hidrocortisona en estas preparaciones depende del tipo de preparados que se compongan, pero se halla por lo general en la gama de 0,001 a 0,5 % y preferentemente en la gama de 0,01 a 0,25 %.

20. La estabilidad de los 17,21-diésteres de hidrocortisona se ha ensayado a base de sus soluciones en etanol y cloroformo, a temperaturas elevadas y comparándolos con los 17-monoésteres. Ha resultado que los diésteres de este invento se mantienen inalterados por completo o casi por completo, mientras que la concentración de los monoésteres decrece considerablemente
25. (Tabla 1).

Tabla 1

Estabilidad de los 17,21-diésteres de hidrocortisona, comparados con los 17-monoésteres de hidrocortisona, en solución etanólica y en solución clorofórmica. Se indica el % de esteroide inalterado al cabo de 5 días y al cabo de 14 días en solución etanólica a 60° C, así como al cabo de 22 días en solución clorofórmica a 45° C, comparado con la cantidad inicial (100 %)

Substancia	% de esteroide inalterado		
	etanol / 60° C		cloroformo / 45° C
	a los 5 días	a los 14 días	a los 22 días
17-propionato-21-acetato de hidrocortisona	100	97	95
17-butilato-21-acetato de hidrocortisona	100	96	95
Comparación:			
17-propionato de hidrocortisona	71	27	29
17-butilato de hidrocortisona	83	51	57
17-valerato de hidrocortisona	89	59	62

El procedimiento para la síntesis de los compuestos de la fórmula I se caracteriza por hacerse reaccionar con un agente de acilación hidrocortisona, un 21-monoéster correspondiente de hidrocortisona o una 17-monoéster correspondiente de hidrocortisona.

5.

Los compuestos de partida, con excepción del 17-propionato de hidrocortisona, están descritos en la literatura.

A partir de hidrocortisona o de 21-monoésteres de hidrocortisona es posible obtener, eventualmente con protección del grupo 11-OH, por ejemplo diésteres con el mismo grupo de éster en la posición 17 y la 21 por reacción con un ácido carboxílico apropiado o el haluro o anhídrido de este ácido.

10.

Para la síntesis de los diésteres mixtos se parte convenientemente de los 17-monoésteres de hidrocortisona, que son asequibles por ejemplo por métodos conocidos pasando por los ortoésteres cíclicos o amidoacetales. El 17-propionato de hidrocortisona puede obtenerse, ya sea por reacción con una amida de ácido N,N-dialquilpropiónico y un agente de alquilación, como por ejemplo el sulfato de dimetilo, ya sea por reacción con un ortoéster de ácido propiónico e hidrólisis consecutiva del producto de la reacción.

20.

25.

La esterificación del grupo 21-hidroxílico se lleva a cabo preferentemente con el anhídrido de ácido o el haluro de ácido correspondientes, en condi-

ciones básicas. De conveniencia se emplea un exceso de la base, por ejemplo de piridina, quinolina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, 1,4-diazabicyclo-(2.2.2)-octano o dimetilani-
5. dos son el benceno, el tolueno, el dioxano, el tetra-
hidrofurano o la dimetilformamida. La reacción puede efectuarse con refrigeración, a la temperatura del ambiente o con calentamiento.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustración del invento.
10.

Ejemplo 1

17-propionato-21-acetato de hidrocortisona

Se disuelven en 5 cc de piridina absoluta
3 g de 17-propionato de hidrocortisona, se enfría hasta
15. 0° en el baño de hielo y se trata con 5 cc de anhídrido
acético. Se agita la mezcla durante 2 horas mientras se enfría con hielo y a continuación se deja en reposo por una noche a la temperatura del ambiente y luego se trata con 50 cc de hielo. El aceite precipitado se digiere primeramente tres veces con 50 cc de agua, se
20. disuelve varias veces en 50 cc de metanol y se excluye en vacío, el disolvente, para eliminar los residuos de piridina. Se fracciona el residuo con cloroformo /3 % de metanol en columna de gel de sílice y después de la
25. recristalización a partir de bencina (de intervalo de ebullición 60 a 80° C) se obtienen 1,78 g de 17-propionato-21-acetato puro de hidrocortisona.

Punto de fusión: 144-145° C.

Ejemplo 2

17-butirato-21-acetato de hidrocortisona

5. Se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1 3 g de 17-butirato de hidrocortisona en 5 cc de piridina absoluta con 5 cc de anhídrido acético y se purifica el producto como en dicho ejemplo. Se obtienen 1,67 g de 17-butirato-21-acetato de hidrocortisona.

Punto de fusión: 142-143° C.

Ejemplo 3

10. 17,21-dipropionato de hidrocortisona

15. Se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1 6 g de 17-propionato de hidrocortisona en 39 cc de piridina absoluta con 3,48 cc de anhídrido propiónico. Sin purificación cromatográfica, el diéster cristaliza de éter de petróleo. Después de la recrystalización a partir de un poco de metanol / éter de petróleo se obtienen 6,0 g de 17,21-dipropionato puro de hidrocortisona.

Punto de fusión: 110-113° C.

20. Análisis: hallado C 68,89 %; en teoría 68,33 %
H 8,37 %; en teoría 8,07 %.

Ejemplo 4

17-propionato-21-butirato de hidrocortisona

- Se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1 2,5 g de 17-propionato de hidrocortisona en 16 cc de

piridina absoluta con 1,76 g de anhídrido butírico. El diéster bruto cristaliza de éter de petróleo con adición de unas gotas de metanol. Se obtienen 1,7 g de 17-propionato-21-butilato puro de hidrocortisona.

5. Punto de fusión: 102-104° C.

Ejemplo 5

17-butilato-21-propionato de hidrocortisona

10. Se hacen reaccionar como en el Ejemplo 1 3 g de 17-butilato de hidrocortisona en 7,5 cc de piridina absoluta con 7,5 cc de anhídrido propiónico y se purifica. Se obtienen 2,7 g de 17-butilato-21-propionato puro de hidrocortisona.

Punto de fusión: 75-77° C.

15. El 17-propionato de hidrocortisona empleado como compuesto de partida se obtuvo a partir de hidrocortisona de la manera que se indica en este ejemplo:

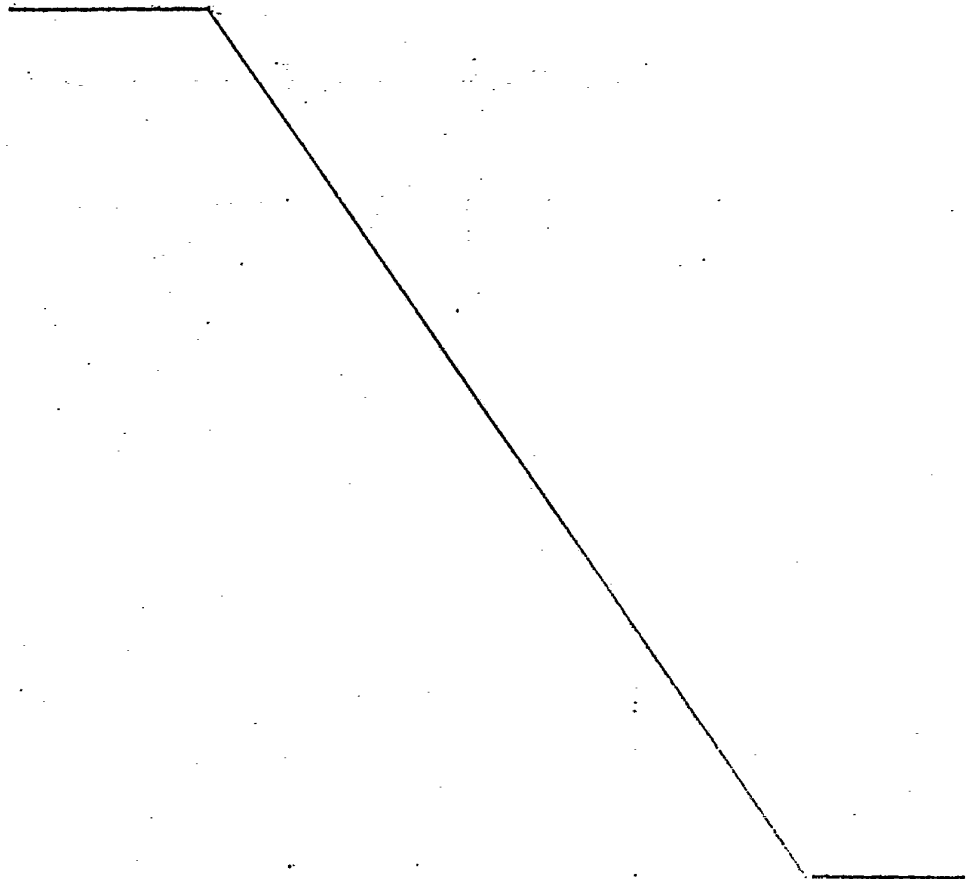
Ejemplo 6

17-propionato de hidrocortisona

20. Se disuelven en 18 cc de dimetilformamida absoluta 18 g de hidrocortisona y se trata la solución con 16 cc de éster trietilico de ácido ortopropiónico. Después de añadir 60 mg de ácido p-toluensulfónico · 1 H₂O, se agita la mezcla reaccional durante 6 horas a unos 110° C. Después del enfriamiento hasta la temperatura del ambiente, se añaden 0,5 cc de piridina y a continuación
- 25.

- se concentra la mezcla en vacío. Al residuo viscoso, disuelto en 1,2 litros de metanol, se agrega una mezcla tampón a base de 121,6 cc de solución 0,1 molar de citrato trisódico y de 245 cc de ácido clorhídrico 0,1 N y se hierve en reflujo por una hora. Tras el enfriamiento de la solución, se excluye ampliamente, el metanol bajo presión reducida y la suspensión que queda se mezcla con el mismo volumen de agua. El producto bruto cristalino que se precipita con el enfriamiento es fraccionado con cloroformo / 3 % de metanol en columna de gel de sílice. Se obtienen 9,5 g de 17-propionato puro de hidrocortisona.

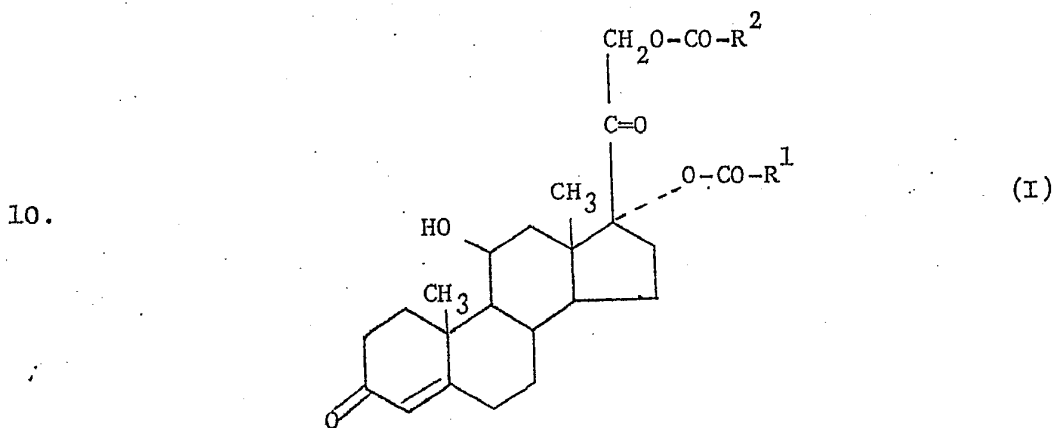
Punto de fusión: 192-193° C.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1.- Procedimiento para la preparación de 17,21-diésteres de hidrocortisona, de la fórmula general



15. en la que
 R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y significan cada vez un radical alquílico, lineal o ramificado, de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado por hacerse reaccionar con un agente de acilación hidrocortisona, un 21-monoéster correspondiente de hidrocortisona o un 17-monoéster correspondiente de hidrocortisona.

20.

25. 2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado en que particularmente se obtiene 17-propionato de hidrocortisona, haciendo reaccionar hidrocortisona, ya sea con una amida de ácido N,N-dialquilpropiónico y un agente de alquilación, ya sea con un ortoéster de ácido propiónico, e hidrolizarse el producto de la reacción, y, el producto obtenido se convierte en 21-ésteres de 17-propionato de hidrocortisona según se especifica en la reivindicación 1.

ante

3.- Procedimiento para la preparación de 17,21-diésteres de hidrocortisona.


Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 JUN. 1979

p.a.

JAIME ISERN

p. p.


Firmado: JESUS PICAZO

mfe