

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	485784		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			- 7 NOV. 1979		

PATENTE DE INVENCION

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 28 48 423.3.	8 de Noviembre de 1.978		R.F. ALEMANA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			E07J5/00 // A61K31/56		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE HIDROCORTISONA.

71	SOLICITANTE (S)
	MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,

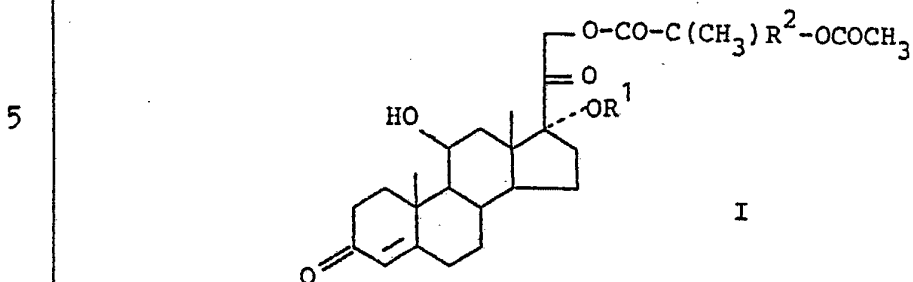
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Manfred Baumgarth, Dr. Dieter Orth y Dr. Jürgen Harting.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a nuevos ésteres de hidrocortisona de fórmula general I.



10 en la que R^1 significa respectivamente H, formilo o acético y R^2 significa respectivamente H ó CH_3 .

La invención tiene por objeto encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan emplearse para la preparación de medicamentos. Este cometido se resolvió mediante la preparación de los compuestos de fórmula I.

15

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas junto a una buena tolerancia. En particular manifiestan actividad antiflogística que puede considerarse basada por ejemplo en un componente de actividad antiproliferativa (comprobable por ejemplo de forma análoga a la metódica de Rudas, Drug Research 10, 226 (1969)), un componente de actividad antiexudativa (comprobable por ejemplo de forma análoga a la de los métodos descritos por Hotovy y Kapff, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 420 - 436 (1957); ensayo de bolsa de granuloma), un componente de actividad timolítica (comprobable por ejemplo de forma análoga a la metódica de Steelman et al., Steroids 1, 163 (1963)) y un componente de actividad influenciadora del ACTH (comprobable en base a la inhibición de una hipertrofia visceral de forma análoga a la metódica

20

25

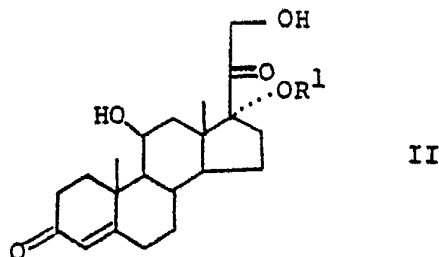
30

dica de Bohus, B., Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 29, 203 (1966)). Por lo tanto los compuestos de fórmula I son adecuados por ejemplo para luchar contra las alergias persistentes y otras enfermedades infecciosas de la piel, además para el tratamiento de artritis reumática. Estas actividades son determinables según los métodos de ensayo usuales para ello.

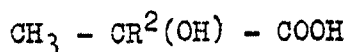
Los compuestos de fórmula I pueden emplearse pues como productos activos en medicamentos en la medicina humana y veterinaria y también como productos intermedios para la preparación de otros productos activos medicinales.

El objeto de la invención son los compuestos de fórmula I. En la fórmula I el resto R^1 significa preferentemente H ó acetilo; el resto R^2 significa preferentemente H. Por lo tanto son el objeto de la invención en particular aquellos compuestos de fórmula I en los que al menos uno de los restos R^1 y R^2 tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

El objeto de la invención es además un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar un esteroide de fórmula general II,



en la que el resto R^1 tiene el significado anteriormente indicado, o un derivado funcionalmente modificado del mismo con un 2-hidroxi-ácido graso de fórmula general III,



III

5 en la que R^2 tiene el significado anteriormente indicado, o un derivado funcionalmente modificado del mismo y porque, en caso de que exista un grupo hidroxilo en el sustituyente 21, éste se acetila.

10 Los ésteres de hidrocortisona de fórmula general I se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos tal como están descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales clásicos tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), y en particular bajo las condiciones de reacción que son adecuadas y conocidas para esta reacción. En este caso se pueden utilizar también variantes en sí conocidas y que no se describen aquí en detalle.

15 Como derivados funcionalmente modificados de los esteroides de fórmula II entran en consideración preferentemente los compuestos 21-yodo correspondientes a los 21-metanosulfonatos, además también los 21-p-toluenosulfonatos. Derivados funcionalmente modificados de los compuestos de fórmula III son preferentemente los haluros de ácidos carboxílicos correspondientes en particular los cloruros y bromuros y los anhídridos de ácido correspondientes así como los correspondientes derivados con un grupo hidroxilo acetilado en $\text{C}(2)$.

20 Los compuestos de fórmula III pueden ser racémicos u ópticamente activos. Por tanto los compuestos de fórmula I abarcan las formas racémicas y ópticamente activas en base al átomo de carbono asimétrico en el sustituyente 21.

25 Los esteroides de fórmula II se hacen reaccionar preferentemente con ácidos de fórmula $\text{CH}_3 - \text{CR}^2(\text{OCOCH}_3) - \text{COOH}$ (IIIA).

30

o sus derivados funcionalmente modificados en el grupo carboxi,
tal como por ejemplo sus haluros (por ejemplo cloruros) o anhí-
dridos, convenientemente a una temperatura comprendida entre
-100 y +200°, preferentemente entre aproximadamente -20 y 150°.

5 El tiempo de reacción está comprendido entre aproximadamente 1
minuto y 48 horas, preferentemente entre 10 minutos y 24 horas.

En el caso de que se emplee como medio de esterifica-
ción uno de los ácidos IIIA anteriormente citados, se podrá tra-
bajar con o sin el empleo de catalizadores, tal como ácido sul-
10 fúrico, cloruro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácidos sulfóni-
cos aromáticos, tales como ácido p-tolueno-sulfónico, ó inter-
cambiadores de iones ácidos, y en particular preferentemente a
una temperatura comprendida entre 10 y 150°. Los ácidos IIIA
se emplearán normalmente en exceso.

15 También se puede trabajar en presencia de reactivos
aceptores de agua, por ejemplo de tamices moleculares o de sul-
fatos de metales pesados anhidros, tales como sulfato de cobre,
de hierro, de níquel, de cobalto o de zinc. También se puede
eliminar el agua formada en la esterificación por destilación
20 azeotrópica, empleándose en este caso ventajosamente como di-
solvente orgánico inerte hidrocarburos, tales como benceno ó
tolueno, o hidrocarburos clorados tales como cloroformo o 1,2-
-tricloroetano.

La esterificación se desarrolla bajo condiciones muy
25 suaves cuando se combina el agua de la reacción químicamente
por adición de preferentemente cantidades moleculares de carbo-
diimidias, tales como N,N'-di-ciclohexil-carbodiimida, trabaján-
dose en disolventes inertes, tales como éter, dioxano, benceno,
dimetiléter de etilenglicol o preferentemente en bases tales
30 como piridina.

También se pueden hacer reaccionar los esteroides de fórmula II con derivados funcionalmente modificados de los ácidos IIIA, por ejemplo los halogenuros o anhídridos sin o con adición de medios aceptores de ácido, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, carbonato sódico o potásico, una base orgánica tal como piridina, quinolina, colidina o trietilamina. Como disolventes entran en consideración disolventes orgánicos inertes tales como éter, tetrahidrofurano o benceno. También se puede emplear el exceso de halogenuro o de anhídrido o un exceso de la base como disolvente. La esterificación se efectuará convenientemente a una temperatura comprendida entre -20 y 150, preferentemente comprendida entre 0 y 30° y dura por regla general entre 10 minutos y 24 horas.

También es posible partir de derivados funcionalmente modificados de los esteroides II, en particular de los correspondientes 21-yodoesteroides. Estos son obtenibles por reacción de los esteroides II con cloruro de metanosulfonilo para dar los correspondientes 21-metanosulfoniloxiesteroides y a continuación sustitución del grupo metanosulfonilo por yodo. Los 21-yodoesteroides se hacen reaccionar preferentemente con los ácidos carboxílicos III ó IIIA en presencia de aminas tales como trietilamina o piridina, además con las sales de estos ácidos carboxílicos, por ejemplo las sales de metal alcalino, de metal alcalino-terreo, de magnesio, de zinc o de amonio, preferentemente con las sales de sodio o de potasio. La reacción se efectuará normalmente en presencia de un disolvente inerte tal como acetona o éter. La temperatura de la reacción estará comprendida entre aproximadamente 40 y 120, preferentemente entre 40 y 70°; el tiempo de la reacción está comprendido entre aproximadamente 1 y 15 horas, en general entre

5 y 10 horas.

En el caso de que el producto obtenido contenga aún un grupo hidroxilo en el sustituyente 21, éste se acetilará a continuación según un método de acetilación de tratamiento usual.

5 Esto puede producirse por ejemplo por reacción con un exceso de anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente. Durante la acetilación no será atacado el grupo 11-hidroxilo - menos reactivo -.

Objeto de la invención es además el empleo de los nuevos compuestos de fórmula I para la obtención de preparados farmacéuticos, en particular por vías no químicas. Los compuestos de fórmula I pueden combinarse con al menos un vehículo o medio auxiliar sólido, líquido y/o semisólido y en caso dado en combinación con uno o más productos activos adicionales en una forma de dosificación adecuada.

Objeto de la invención son además medios, en particular preparados farmacéuticos, que contienen al menos un compuesto de fórmula I.

Estos preparados pueden emplearse como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como vehículos entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas en particular para la aplicación tópica y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, hidrocarburos tales como naftalina alquilada, hidrocarburos halogenados tales como CF_2Cl_2 (por ejemplo para aerosoles), bencilalcoholes, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatinas, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación tópica sirven en particular soluciones, lociones, emulsiones, sprays (aerosoles), ungüentos, cremas, pastas ó polvos, Los nuevos

compuestos pueden liofilizarse también. Las preparaciones citadas pueden ser esterilizadas y/o contener medios auxiliares tales como homogeneizadores, conservadores, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir sobre la presión osmótica, tampones, colorantes y/o aromatizantes. También pueden contener, en caso deseado, uno o más productos activos adicionales, por ejemplo uno o más antibióticos tales como gentamicina y/o antimicóticos y/o otras sustancias de acción tópica.

Los nuevos compuestos se aplicarán normalmente de forma análoga a la de los inhibidores de las infecciones conocidos, que se encuentran en el comercio (por ejemplo butirato de 17-hidroocortisona). En la aplicación tópica en combinación con los vehículos adecuados para ello puede comprobarse una buena actividad sobre márgenes de dilución elevados. Por ejemplo concentraciones del compuesto activo comprendidas entre 0,05 y 1 por ciento en peso, referido al peso del preparado empleado, son activas para la cura de infecciones. Son preferentes concentraciones comprendidas entre aproximadamente 0,1 y 0,5 por ciento en peso.

Cada uno de los compuestos de fórmula I citado en los ejemplos siguientes es particularmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

EJEMPLO 1

Se gotearon 11,16 g de cloruro del ácido acetililáctico en ausencia de humedad a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C a una solución de 10 g de acetato de 17-hidroocortisona en 100 ml de piridina, se agitó la mezcla una hora a 20°C, se vertió a continuación en ácido clorhídrico al 5 % y se extrajo el precipitado con diclorometano. Se lavó con agua, solución de bicarbonato sódico saturada y agua y se secó sobre sulfato

sódico. Tras evaporación y cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/éter de petróleo/acetona 10:10:3) se obtuvo la 17-acetato-21-(2-acetoxipropionato)-hidrocortisona de F. 115 - 117° (en éter); $[\alpha]_D^{20} = +64,2^\circ$ (CHCl₃).

5 EJEMPLOS 2 a 6

En forma análoga a la del ejemplo 1 se obtienen a partir de hidrocortisona, 17-formiato de hidrocortisona o 17-acetato de hidrocortisona con cloruro de ácido acetil-láctico o cloruro del ácido 2-acetoxi-isobutírico:

- 10 2.- 17-acetato-21-(2-acetoxi-isobutirato) de hidrocortisona, F. 114 - 117°C (en acetona).
- 3.- 21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona, F. 182-183° (en acetona); $[\alpha]_D^{20} = +185,1^\circ$ (CHCl₃),
- 15 4.- 21-(2-acetoxi-isobutirato) de hidrocortisona, F. 180 - 181° (en acetona/éter/éter de petróleo).
- 5.- 17-formiato-21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona.
- 6.- 17-formiato-21-(2-acetoxi-isobutirato) de hidrocortisona.

EJEMPLO 7

20 Se combinaron 188,8 g de 17-acetato de hidrocortisona en 144 ml de piridina en ausencia de humedad con 170 g de anhídrido del ácido acetil-láctico $\left[\text{p.e. } 107^\circ \text{ a } 0,01 \text{ Torr}; \text{obtenible por reacción de ácido láctico con cloruro de acetilo y a continuación tratamiento del ácido acetil-láctico formado (p.e. } 110^\circ \text{ a } 5 \text{ Torr)} \right]$ con dicitclohexilcarbodiimida en éter y la mezcla se dejó reposar durante 2 horas a 20°. Se virtió en agua helada y se extrajo con diclorometano. Se lavó el extracto con agua, ácido clorhídrico al 10 %, solución de bicarbonato sódico saturada y agua y se secó sobre sulfato sódico. Tras evaporación se obtuvo el 17-acetato-21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona, F. 115 - 117°C (en éter); $[\alpha]_D^{20} = +64,2^\circ$

25

30

(CHCl₃).

EJEMPLO 8

5 Se agregaron 4 g de 17-acetato de hidrocortisona en
80 ml de piridina con 8 g de ácido acetil-láctico y a continua-
ción con 4 g de dicitclohexilcarbodiimida, se agitó 20 horas ba-
10 jo ausencia de humedad y se filtró el producto precipitado. El
filtrado se combinó con agua, se acidificó con ácido clorhídri-
co diluido y a continuación se extrajo con acetato de etilo.
Se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato sódico y
15 agua, se secó sobre sulfato sódico, se evaporó y se obtuvo el
17-acetato-21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona; F. 115-
117° (en éter); $[\alpha]_D^{20} = 64,2^\circ$ (CHCl₃).

EJEMPLO 9

15 Se hirvió durante 7 horas una solución de 23,5 g de
21-deshidroxi-21-yodo-hidrocortisona (obtenida por acción de
cloruro del ácido metanosulfónico sobre hidrocortisona y a con-
tinuación reacción del 21-metanosulfonato de hidrocortisona ob-
tenido con yoduro sódico en acetona), 6,6 g de ácido acetil-lác-
20 tico y 8,8 g de trietilamina en 1000 ml de acetona, y a conti-
nuación se evaporó a aproximadamente la mitad del volumen. Se
virtió en agua, se neutralizó y se filtró el 21-(2-acetoxipro-
pionato) de hidrocortisona obtenido; F. 115 - 117° (en éter);
 $[\alpha]_D^{20} = 64,2^\circ$ (CHCl₃).

EJEMPLO 10

25 Se hizo reaccionar y se elaboró una solución de 23,5
g de 21-deshidroxi-21-yodo-hidrocortisona, 4,5 g de ácido lácti-
co y 8,8 ml de trietilamina en 1000 ml de acetona, en forma aná-
loga a la del ejemplo 9. El 21-(2-hidroxipropionato) de hidro-
cortisona bruto se dejó reposar a continuación con 200 ml de pi-
30 ridina anhidra y 100 ml de anhídrido acético durante 3 horas a

25°. A continuación se agitó en agua helada, se aisló el precipitado y se obtuvo el 21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona; F. 115 - 117° (en éter); $[\alpha]_D^{20} = 64,2^\circ$ (CHCl₃).

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I (las indicaciones en porcentaje son porcentajes en peso).

EJEMPLO A: Ungtento

	17-acetato-21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona	0,25	%
10	Grasa de lana anhidra	2,0	%
	Parafina viscosa	10,0	%
	Vaselina blanca	hasta 100,0	%

EJEMPLO B: Crema

15	17-acetato-21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona	0,5	%
	Alcohol cetílico	9,0	%
	Parafina viscosa	3,0	%
	Monoestearato de glicerina	2,0	%
	Monoestearato de propilenglicol	2,0	%
20	Glicerina	2,0	%
	Acido silícico finamente dividido	0,1	%
	Vaselina	10,0	%
	Monopalmitato de polioxietilensorbitan	30,0	%
	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,065	%
25	p-Hidroxibenzoato de propilo	0,035	%
	Propilenglicol	3,0	%
	Agua	hasta 100,0	%

EJEMPLO C: Loción

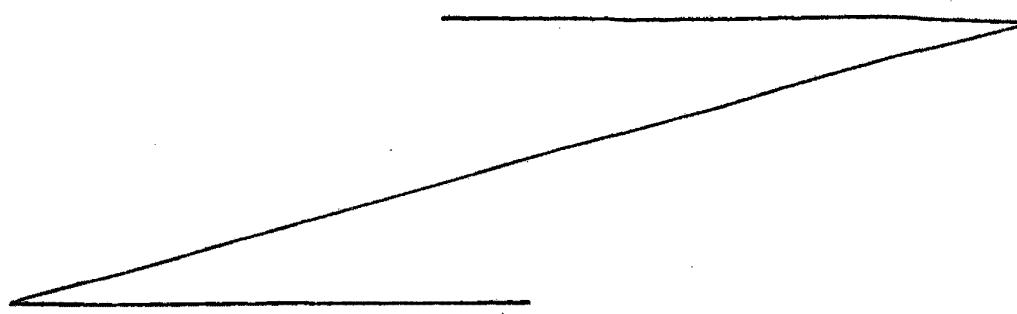
30	17-Acetato-21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona	0,2	%
----	---	-----	---

	Aceite de parafina viscoso	10,0	%
	Etanol	2,0	%
	Glicerina	1,0	%
	Propilenglicol	2,0	%
5	Acido sobínico	0,15	%
	Poliglicoléter de alcohol graso	2,0	%
	Mezcla de alcohol cetilestearílico y cetilestearil		
	sulfato sódico y emulsionante no-ionógeno	0,5	%
	Aceite perfumante de muguete	0,01	%
10	Agua	hasta 100,0	%

EJEMPLO D: Ungüento

	17-Acetato-21-(2-acetoxipropionato) de hidrocortisona	0,1	%
	Sulfato de gentamicina (referido sobre la base de gentamicina libre)	0,1	%
15	Alcohol cetílico	2,4	%
	Grasa de lana anhidra	1,0	%
	Parafina viscosa	15,0	%
	Vaselina blanca	hasta 100,0	%

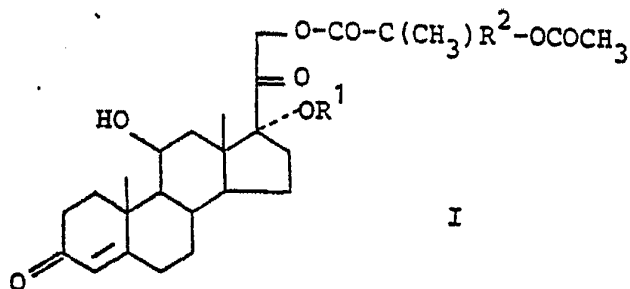
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres de hidrocortisona de fórmula general I,

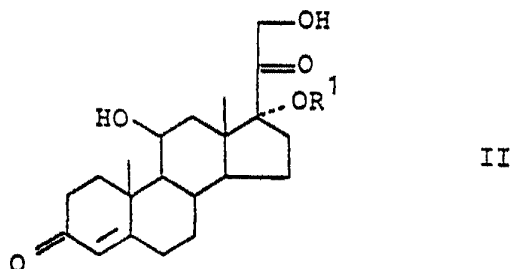
5



10

en la que R¹ significa respectivamente H, formilo o acetilo y R² significa respectivamente H ó CH₃, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un esteroide de fórmula general II,

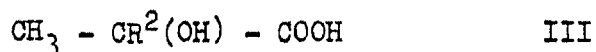
15



20

en la que el resto R¹ tiene el significado anteriormente indicado, o un derivado funcionalmente modificado del mismo, con un ácido 2-hidroxigraso de fórmula general III,

25



en la que R² tiene el significado anteriormente indicado, o un derivado funcionalmente modificado del mismo y porque, en caso de que exista en el sustituyente 21 un grupo hidroxilo, éste se acetila.

30

2.- Procedimiento para la obtención de ésteres de hi-

drocortisona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas, escritas a máquina, por una sola cara.

5

Madrid 7 NOV. 1979

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. M. GOMEZ AGEBU Y PUMBU

per Firmado: J. Suarez Diaz

