



336470

336470

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE METILACILOXIMETILCETALES DE LOS DERIVADOS DE LA PREDNISOLONA CON 3-5 ATOMOS DE CARBONO EN EL GRUPO ACILO", a favor de AKTIEBOLAGET BOFORS, de nacionalidad sueca, domiciliada en BOFORS (Suecia). Prioridad de la solicitud de Patente sueca nº 1048/1966, presentada el 27 de enero de 1966.

=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

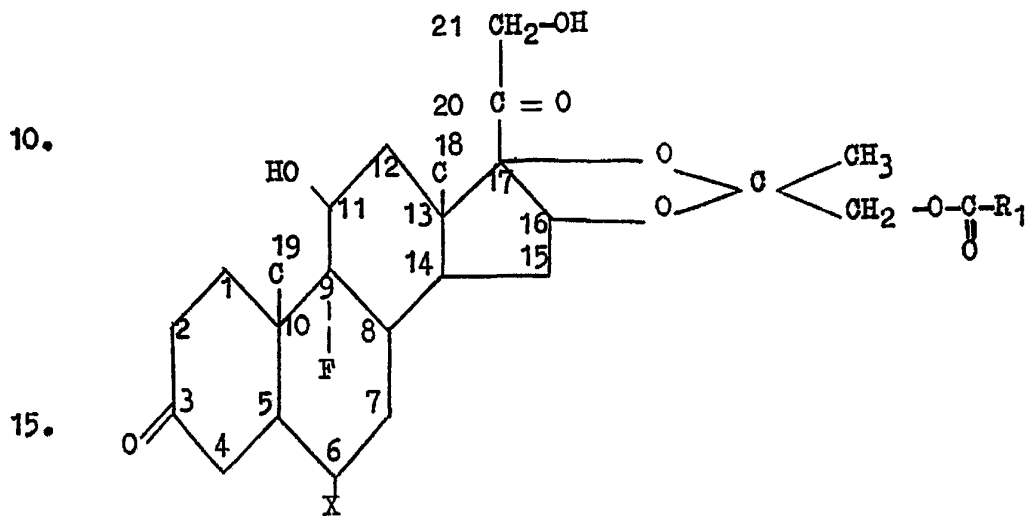
- Se conoce desde antiguo la obtención de alquilaciloxialquilcetales de derivados de la prednisolona. Estos compuestos poseen un buen efecto antiinflamatorio, especialmente, cuando el grupo acilo contiene 1-2 átomos de C. Los experimentos con otros acetales y cetales han dado como resultado, que el número de átomos de C en el grupo acetal y cetal debe ser bajo. Los metilaciloximetilcetales, más conocidos, se describen entre otros, en la patente inglesa nº 1.020.309 y la patente belga nº 660.549.
5. Un trabajo de investigación largo y dificultoso ha dado como resultado, muy sorprendente y contrario a las experiencias acostumbradas con los acetales y cetales de derivados de la cortisona, que un número más elevado de átomos de C en



- 2 336470

el grupo acilo del cetal produce un mejor efecto antiinflamatorio en relación al que se obtiene con los cetales según las patentes antes citadas. El número de átomos de C en el grupo acilo debe ser por lo menos de 3 y a lo sumo de 5.

5. El compuesto según el presente invento tiene la siguiente fórmula general:



- en la que R_1 es un grupo alquilo, que tiene por lo menos 3 átomos de C y a lo sumo 5, en la que F significa fluor y X hidrógeno o fluor.

Para la obtención de los compuestos que responden a la fórmula precedente, se cita sólo un ejemplo, puesto que los demás compuestos se obtienen precisamente de la misma forma.

25. Ejemplo 1

A una suspensión de 300 mg de triamcinolona en 7,5 ml de dioxano (desechado y recién destilado) se le añaden 2,5 g de caproiloxiacetona y 25 mg de ácido perclórico al 75%. La mezcla reaccionante se agita durante 5 horas a 20-30° C en atmósfera de nitrógeno. Se forma poco a poco una solución ácida homogénea, que se neutraliza con solución de bicarbonato



1967

- 3 -

336470

- sódico al 5% a un pH de 6,5. La solución se extrae con cloroformo; seguidamente la capa de cloroformo se deseca y evapora al vacío. El producto de la reacción se recristaliza en unos 10 ml de mezcla de acetato de etilo y ligroína en la relación 5. 1:1. El triamcinoloncaproiloxiacetonido se obtiene con un rendimiento del 82% y un punto de fusión de 229-230° C.

En la tabla subsiguiente se han reunido los puntos de fusión de los compuestos que responden a la fórmula general precedente.

10.

TABLA 1

Derivados corticosteroides según la fórmula precedente	R ₁	X	Punto de fusión ° C
Triamcinolonbutiroiloxiacetonido	C ₃ H ₇	H	218-220
15. Triamcinolonvaleroiloxiacetonido	C ₄ H ₉	H	210-215
Triamcinoloncaproiloxiacetonido	C ₅ H ₁₁	H	229-230
Triamcinolon-3,3-dimetilbutiroiloxiacetonido	C ₅ H ₁₁	H	207-209
Fluocinolonvaleroiloxiacetonido	C ₄ H ₉	F	108-110

20.

- El efecto antiinflamatorio de las sustancias de la Tabla 1 ha sido comparado con el del triamcinolonacetiloxiacetonido según las patentes citadas anteriormente, mediante el test del granuloma en ratones adrenalectomizados, es decir
25. ratones con las cápsulas suprarrenales extirpadas. Esto ha sido realizado en dos grupos de animales de experimentación. Uno de los grupos de animales ha sido tratado subcutáneamente por uno de los corticosteroides de la Tabla 1, mientras que el otro sirvió de control. Luego se han comparado los aumentos de peso
30. de los "cottonpellets" empleados en los animales que han sido tratados con corticosteroides, con los de los animales que no



1967

- 4 - 336470

lo han sido. Los resultados de los citados ensayos se reúnen en la siguiente tabla:

TABLA 2

5.				Peso del granuloma. % del peso del granuloma de los animales de experimentación.
Nº	Corticosteroide	Dosis diaria en mg	Número de animales	
10.	1 Triamcinolonacetiloxiacetonido	10	48	69
	2 Triamcinolonbutirolxicetonido	10	8	67
	3 Triamcinolonvaleroiloxiacetonido	10	8	50
	4 Triamcinoloncaproiloxiacetonido	10	8	64
	5 Triamcinolon-3,3-dimetilbutirolxicetonido	10	-	-
15.	6 Fluocinolonvaleroiloxiacetonido	10	8	62
	7 Triamcinolonacetiloxicetonido	3,3	36	83
	8 Triamcinolonbutirolxicetonido	3,3	8	87
	9 Triamcinolonvaleroiloxiacetonido	3,3	24	73
	10 Triamcinoloncaproiloxiacetonido	3,3	16	82
20.	11 Triamcinolon-3,3-dimetilbutirolxicetonido	3,3	8	99
	12 Fluocinolonvaleroiloxiacetonido	3,3	16	75

De lo que precede resulta bien claro, que los valeroiloxiacetonidos tienen un manifiesto mejor efecto antiinflamatorio que los demás compuestos.

Todo cuanto no afecte, altere, cambie o modifique la esencia del procedimiento descrito, será variable a los efectos de la actual Patente.

30. N O T A.

Se reivindica como objeto de esta Patente de inven-



ENE 1967

- 6 - 336470

16 α -hidroxiprednisolona.

Sean cuales fueren las circunstancias que concurren en la esencialidad de la Patente de invención definida en las anteriores reivindicaciones, cuyo objeto es:

5. 5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE METILACILOXIMETILCETALES DE LOS DERIVADOS DE LA PREDNISOLONA CON 3-5 ÁTOMOS DE CARBONO EN EL GRUPO ACILO".

Consta la presente memoria de seis hojas foliadas, mecanografiadas por una sola cara.

10. Barcelona, 24 ENE 1967

P.A. de AKTIEBOLAGET BOFORS,