



360114

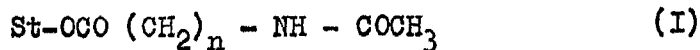
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de ITALCHEMI - ISTITUTO CHIMICO FARMACEUTICO S. r. l., entidad italiana, domiciliada en Sesto S. Giovanni (Milán, Italia), Via Giuseppe Di Vittorio 307-15., por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE ESTEROIDES".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos 2I - ésteres de esteroides de fórmula general:



5. en la que St representa un resto esteroide y n es un número entero de 1 a 8, estando fijado el grupo éster sobre el carbono en posición 2I del resto esteroide.

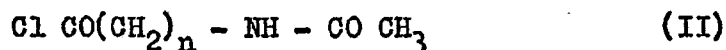
10. Por "resto esteroide", se entiende aquí el resto de un esteroide de la serie del pregnano, pregneno y pregnadieno que pueden admitir los substitutivos habitua-



les, tales como cloro, flúor, metilo, etcétera.

El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula I se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar el esteroide apropiado con un cloruro de acetamido-ácido de fórmula:

5.



en la que n tiene la significación precitada, en un disolvente orgánico, en presencia de un agente de fijación del ácido clorhídrico.

10.

A título de disolvente orgánico puede citarse especialmente el cloroformo, la piridina, etc.. Como agente de fijación del ácido clorhídrico, se utilizará ventajosamente una amina terciaria tal como la piridina, la trietilamina, etcétera.

15.

La reacción se lleva a cabo habitualmente sin aportación de calor exterior.

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran el procedimiento de la invención.

20.

Ejemplo 1 : Preparación del 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de dexametasona.

Se añaden, a temperatura ambiente, a una solución de 1 g de dexametasona en 10 cm³ de piridina, 0,609 g de cloruro de epsilon-acetamido-caproilo disueltos en 15 cm³ de cloroformo.

25.

Después de algunas horas de reposo, se evapora completamente la solución y se lava con agua destilada el residuo aceitoso hasta solidificación casi completa de éste.



A continuación se disuelve el producto en etanol y se cromatografía sobre alúmina, eluyendo con etanol.

5. Se elimina por vacío el disolvente de la solución que proviene de la cromatografía y se recristaliza el residuo con acetato de etilo.

Se obtienen 0,676 g del producto que funde a 124° C.

Análisis -

10.								
	para	$C_{30}H_{42}O_7$	NF Calc.	%	65,79	7,72	2,56	
	P.M.	547,67	Encontr.	%	65,45	7,62	2,70	

Ejemplo 2 : Preparación del 2I - (epsilon-acetamido)-caproato de triamcinolona

15. Se añade, a temperatura ambiente, a una solución de 1 g de triamcinolona en 10 cm^3 de piridina, una solución de 0,9 g de cloruro de epsilon-acetamido-caproilo en 15 cm^3 de cloroformo.

Se deja reposar la solución durante algunas horas y luego se evapora el disolvente al vacío.

20. Se agita el residuo en una solución de bicarbonato sódico y a continuación se lava con agua destilada. Se obtiene así una sustancia sólida que se purifica disolviéndola en acetona y precipitándola con éter etílico.

25. Se obtienen 0,944 g del producto que funde a $185-186^{\circ}$ C.

Análisis -

	para	$C_{29}H_{40}O_8$	NF Calc.	%	63,37	7,33	2,85	
	P.M.	549,67	Encontr.	%	63,08	7,29	2,53	



Ejemplo 3 : Preparación del 2I (epsilón-acetamido)-caproato de prednisolona.

5. Se añade a una solución formada por 1 g de prednisolona en 10 cm³ de piridina, una solución formada por 0,676 g de cloruro de epsilón-acetamido-caproilo en 15 cm³ de cloroformo.

Después de algunas horas de reposo, se evapora el disolvente al vacío.

10. El residuo denso, aceitoso, es colocado en agua destilada y, después de algunas horas, se solidifica completamente.

Se purifica el sólido así obtenido por cromatografía sobre alúmina, eluyendo con etanol a 95 %

15. Se evapora al vacío la solución proveniente de la cromatografía hasta sequedad y se lava el residuo con acetona. El producto, en estas condiciones, pasa momentáneamente a solución y luego, casi seguidamente, precipita de nuevo.

20. Se obtienen 0,8 g de producto que funde a 185-187° C.

Análisis -

		C	H	N
Para C ₂₉ H ₄₁ O ₇ N	Calc.	% 67,55	8,01	2,71
P.M. 515,65	Encontr.	% 67,29	8,00	2,92

25. Los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad antianafiláctica y antiinflamatoria interesantes

Conservan especialmente toda la actividad antianafiláctica del esteroide de partida con unos efectos más ventajosos. Son bien tolerados por el organismo y e-



jercen una acción más intensa y más duradera que el esteroide de base.

Esto va a demostrarse por los resultados de ensayos farmacológicos que se exponen a continuación, a título de ejemplos

5.

1º) Ensayos toxicológicos -

Al igual que los otros esteroides del grupo de la cortisona, los compuestos de fórmula (I) no presentan ninguna toxicidad selectiva, aun cuando sean administrados por vía oral, parenteral o tópica.

10.

A diferencia de los esteroides de base, estos compuestos actúan menos sobre el metabolismo del calcio y tienen igualmente un efecto proteocatabólico menos intenso.

15.

No presentan modificaciones con respecto a las moléculas de partida y no se produce eliminación de potasio, de sodio o de agua.

20.

De los ensayos de administración de cantidades equimoleculares de los esteroides de base y de los compuestos de fórmulas (I) resulta que estos últimos ejercen un efecto menos intenso en lo que se refiere a la formación experimental de la úlcera gástrica.

25.

En particular, el 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de prednisolona en cantidad equimolecular favorece menos la formación de las úlceras por ligadura del píloro y retarda menos la reparación de las úlceras por glucosa en el ratón, que la prednisolona misma.

2º) Ensayos de la actividad cortico-suprarrenal



Con relación al esteroide de base, los compuestos de fórmula (I) muestran una actividad cortico-suprarrenal más duradera.

5. La evaluación por el método fluorimétrico de la disminución de la corticosterona hemática provocada por la inhibición del árbol hipofisiario suprarrenal, inhibición que puede ser considerada como indicativa de los tests de actividad de las moléculas, demuestra que los compuestos de fórmula (I) ejercen una acción mucho más prolongada. Por lo que se refiere a la prednisolona, en caso de haber administrado 4 mg/kg varias veces, el contenido de la corticosterona plasmática vuelve después de 18 horas, a los valores iniciales (30 mcg/100 ml de plasma), después de haber administrado unas cantidades equimoleculares de 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de prednisolona el contenido de la corticosterona plasmática es todavía de 20 mcg/100 ml después de 18 horas.
- 10.
- 15.

3ª) Actividad antiinflamatoria -

La actividad antiinflamatoria de los compuestos de fórmula (I) ha sido ensayada con diferentes métodos:

20.

- a) el test del edema local por la carragenina y por el dextrano, y
- b) el test del granuloma por cuerpo extraño.

En el curso de estos tests, todos los compuestos se han mostrado activos.

25.

En particular, la comparación entre unas cantidades equimoleculares de 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de prednisolona y de prednisolona, a mostrado que en el primero ejerce una actividad antiinflamatoria más intensa.



Contrariamente a lo que pasa con la prednisolona, 5 mg/kg de este compuesto son capaces de inhibir completamente el edema por la carraghenina en la pata del ratón.

5. Se comprueba así una relación de actividad casi doble en lo que se refiere a los dos compuestos en el granuloma por cuerpo extraño, ya que es preciso administrar 8,5 mg de prednisolona para obtener el mismo efecto inhibitor que con 5 mg/kg de 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de prednisolona.

10. 4º) Actividad antianafiláctica --

Se observa un contenido de actividad más favorable de los compuestos de la fórmula (I) al test del edema cutáneo en el ratón por introducción intradérmica de suero inmune.

15. Estos ensayos han demostrado, por ejemplo, que es preciso utilizar cantidades casi dobles del esteroide de base para obtener el mismo efecto inhibitor que con el nuevo compuesto; por ejemplo administrando 2 mg/kg de 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de prednisolona (calculado en prednisolona) se obtiene el mismo resultado que con 4 mg/kg de prednisolona. Esta actividad inhibitora del nuevo compuesto tiene también una duración mucho más larga.

25. El broncoespasmo y el choc anafiláctico provocados en la cobaya sensibilizada por suero heterogéneo son igualmente contenidos más fácilmente por la administración de compuestos de fórmula (I) que por la administración del esteroide de base.



1968

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse al hombre tanto por vía oral como parenteral o tópica utilizarlos también en terapéutica humana como medicamento antiinflamatorio y antianafiláctico.

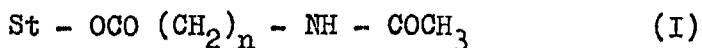
5. Para la administración por vía oral o parenteral, se presentan respectivamente en forma de grageas, cápsulas, comprimidos y jarabe, o en forma de ampollas inyectables y para la administración tópica se presentan en forma de pomada. Pueden ser administrados igualmente por vía rectal en forma de supositorios. En todos los casos, el compuesto activo es asociado a los vehículos o excipientes apropiados a las formas farmacéuticas. A título no limitativo, se darán ahora algunos ejemplos de formulaciones farmacéuticas en las que el compuesto activo es el 2I-(epsilon-acetamido)caproato de prednisolona:
- 10.
15. 1ª) Comprimidos que contienen 2, 4 y 8 mg de compuesto activo;
- 2ª) Ampollas inyectables que contienen cada una 20 o 30 mg de compuesto activo;
20. 3ª) Pomada conteniendo de 0,1 a 2% de compuesto activo.

N O T A

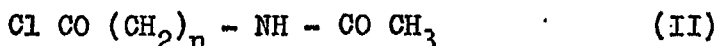


Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

5. 1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de esteroides, especialmente de 2I-ésteres de esteroides de fórmula:



10. en la que St representa un resto esteroide de la serie del pregnano, pregneno o pregnadieno y n es un número entero de 1 a 8, estando fijado el grupo éster sobre el carbono en posición 2I del resto esteroide, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar el esteroide apropiado con un cloruro de acetamido-ácido de fórmula



15. en la que n tiene la significación precitada, en un disolvente orgánico, en presencia de un agente de fijación del ácido clorhídrico.

20. 2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de esteroides, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el disolvente orgánico es el cloroformo o la piridina.

25. 3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de esteroides, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el agente de fijación del ácido clorhídrico es una amina terciaria.

4. Procedimiento para la obtención de nuevos



derivados de esteroides, según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de que el agente de fijación del ácido clorhídrico es la piridina o la trietilamina.

5. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de esteroides, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la dexametasona con cloruro de epsilon-acetamido-caproilo y se obtiene el 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de dexametasona.

10. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de esteroides, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la triamcinolona con cloruro de epsilon-acetamido-caproilo y se obtiene el 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de triamcinolona.

15. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de esteroides, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la prednisolona con cloruro de epsilon-acetamido-caproilo y se obtiene el 2I-(epsilon-acetamido)-caproato de prednisolona.

20. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de esteroides.

Todo ello según queda escrito y reivindicado en



la presente memoria descriptiva que consta de once hojas
foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 28 de octubre de 1.968

ITALCHEMI - ISTITUTO CHIMICO

FARMACEUTICO S. r. l.

p.a.

