

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131426



(51) Int. Cl.² C 07 J 7/00

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(21) Patentsøknad nr.	743882
(22) Inngitt	28.10.74
(23) Løpedag	15.08.69
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra	18.02.70
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt	17.02.75

(62) Avdelt fra søknad
nr. 3303/69

(30) Prioritet begjært fra: 17.08.68, 15.01.-,
19.04.69 Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 17 93 218, P 19 02 651, P 19 20 634

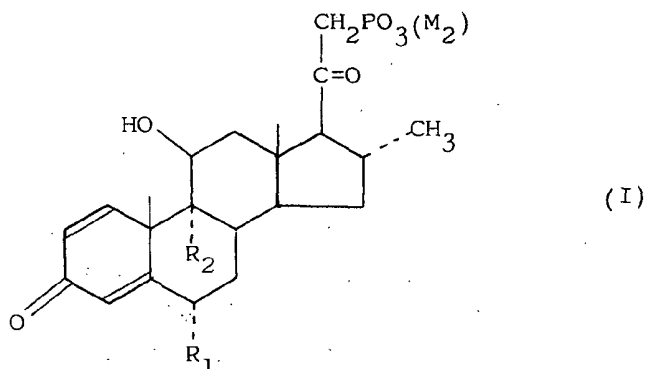
(71)(73) SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) DOMENICO, Amadeo, 1 Berlin 31 og
KERB, Ulrich, 1 Berlin 12,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Siv.ing. Erling Quande.

(54) Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye,
terapeutisk aktive, vannoppløselige corticoider.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved
fremstilling av nye, vannoppløselige corticoider med den generelle
formel:



131426

2

hvor R_1 og R_2 er hydrogen, fluor eller klor, og M er et alkali-metall, fortrinnsvis natrium.

De nye forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen, er langt bedre enn det som standard anvendte dinatrium-(11 β ,17 α -dihydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-yl)-fosfat i endotoksinsjokk-prøven, som det fremgår av nedenstående tabell:

TABELL

Forbindelse	Endotoksinsjokk ED ₅₀ [μ g/kg] i.v.
I Dinatrium-(11 β ,17 α -dihydroxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-yl)-fosfat	75
II Dinatrium-(6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-3,20-dioxo-16 α -methyl-1,4-pregnadien-21-yl)-fosfat	2
III Dinatrium-(6 α -fluor-9 α -klor-11 β -hydroxy-3,20-dioxo-16 α -methyl-1,4-pregnadien-21-yl)-fosfat	4

Virkningen på endotoksinsjokket ble bestemt på følgende måte i en modifisert forsøksanordning etter M. S. Brook et al. (Endocrinology 69 (1961), side 867: Rotter med vekt 100 - 120 g ble adrenaletomert og ble den følgende dag tilført intravenøst (i.v.) 5 μ g endotoksin pr. 100 g legemsvekt, under lett ethernarkose.

Umiddelbart etter endotoksininjeksjonen ble corticoidet injisert gjennom samme kanyle. Den ED₅₀-dose etter hvis tilførsel 50% av dyrene levde 24 timer, ble bestemt.

De forsøksresultater som er gjengitt i ovenstående tabell, viser tydelig at virkningen på endotoksinsjokket er meget mer utpreget for forbindelsene II og III fremstilt ifølge oppfinnelsen, enn for sammenligningsforbindelsen I. Med fra 2 og 4 μ g av disse nye forbindelser ble der oppnådd samme effekt som med 75 μ g av sammenligningsforbindelsen.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan i vandig oppløsning anvendes parenteralt eller lokalt. Preparatene i vandig oppløsning anvendes alltid i de tilfelle hvor en såvidt mulig rask og intens virkning skal oppnåes. På grunn av forbindelsenes meget gode farmakologiske egenskaper kommer følgende indikasjoner i be-

traktning for parenteral anvendelse: Sjokk etter ulykker, forbrenninger, operasjoner, sviktning av kretsløpet etter forgiftninger, hjerteinfarkt, lungeemboli, sterke infeksjoner og allergiske reaksjoner, status asthmaticus, kontrastmiddelkomplikasjoner og andre. Videre kan forbindelsene med fordel anvendes som betennelseshemmende i vandige øye-, nese- og øredråper, hvor de ellers uunnværlige oljeaktige oppløsningsformidlere ofte frembringer uønskede bivirkninger.

21-monofosforsyreester-dialkalimetallsaltene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at man først overfører 21-hydroxyforbindelsene til 21-sulfonatene med sulfonsyreklorid, fortrinnsvis methylsulfonylklorid i pyridin. Ved oppvarming av 21-sulfonatene med alkalimetalljodid i aceton fåes 21-jodforbindelsene som med fosforsyre og i nærvær av en organisk base og oppvarming i et inert oppløsningsmiddel gir 21-monofosfatene. Herved kan der som organisk base anvendes et alkylamin som triethylamin. Som inerte oppløsningsmidler er f.eks. acetonitril, dimethylsulfoxyd og dimethylacetamid egnet. For fremstilling av alkalimetallsaltene tilsettes fosforsyremonoesterne alkali i alkoholisk oppløsning til en pH-verdi på 11. Alkalimetallsaltene utfelles så fra den filtrerte, konsentrerte alkoholiske oppløsning med ether og isoleres på vanlig måte.

I det følgende beskrives som eksempler noen utførelsesformer for oppfinnelsen:

Eksempel 1

En oppløsning av 20 g 6 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion i 200 ml pyridin tildryppes under kjøling og omrøring 20 ml methansulfonsyreklorid. Etter en reaksjonstid på 30 minutter holdes reaksjonsblandingen i isvann, og det herved utfelte 21-mesylat frafiltreres. 15,4 g av det således erholdte 6 α -fluor-11 β -hydroxy-21-mesyloxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion oppløses i 500 ml aceton, og oppløsningen tilsettes 15,4 g natriumjodid i 400 ml aceton, hvorpå den oppvarmes under kokning i 15 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres og inndampes i vakuum. Residuet omrøres med fortynnet natriumthiosulfatoppløsning, frafiltreres, vaskes med vann, oppløses i 300 ml aceton og felles i varmen med 120 ml vann. Etter avkjøling isolerer man det herved erholdte 14,1 g 6 α -fluor-21-jod-11 β -hydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion som spaltes ved 157 - 160°C. 14,1 g av denne 21-jodforbindelse

131426

4

oppløses i 700 ml acetonitril, og oppløsningen oppvarmes i 3 timer under tilbakeløpskjøling med 14,1 ml orthofosforsyre og 42 ml triethylamin. Derefter inndampes reaksjonsblandingen under forminsket trykk, residuet taes opp i methanol og oppløsningen innstilles på pH-verdi 11 med 1 N oppløsning av natriumhydroxyd i methanol. Residuet frafiltreres, filtratet inndampes i vakuum, og residuet oppløses i 70 ml methanol. Ved tilsetning av ether til oppløsningen utfelles dinatriumsaltet. Dette salt kan renses ved gjentatt utfelning fra methanoloppløsning med ether. Man får 11,9 g dinatrium-(6 α -fluor-11 β -hydroxy-3,20-dioxo-16 α -methyl-1,4-pregnadien-21-yl)-fosfat.

UV: $\epsilon_{242} = 15.400$; $[\alpha]_D = +96,7^\circ$ ($c = 1$, vann).

Eksempel 2

3 g 6 α ,9-difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion omsettes og opparbeides på samme måte som i eksempel 4. Man får 1,97 g dinatrium-(6 α ,9-difluor-11 β -hydroxy-3,20-dioxo-16 α -methyl-1,4-pregnadien-21-yl)-fosfat.

UV: $\epsilon_{234} = 15.700$; $[\alpha]_D = +89,3^\circ$ ($c = 1$, vann).

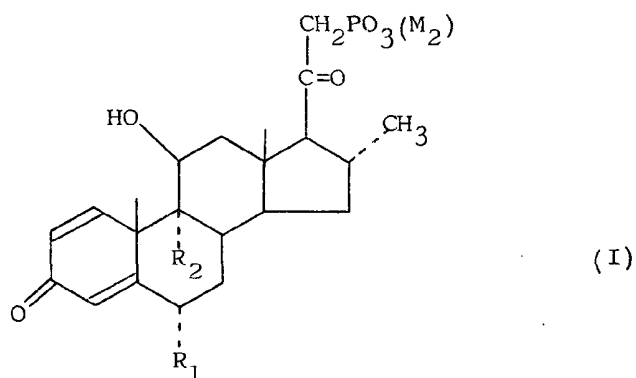
Eksempel 3

2 g 6 α -fluor-9-klor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion omsettes og opparbeides på samme måte som i eksempel 4. Man får 1,2 g dinatrium-(6 α -fluor-9-klor-11 β -hydroxy-3,20-dioxo-16 α -methyl-1,4-pregnadien-21-yl)-fosfat.

UV: $\epsilon_{236} = 15.100$; $[\alpha]_D = +95^\circ$ ($c = 1$, vann).

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye, terapeutisk aktive, vannoppløselige corticoider med den generelle formel:



hvor R_1 og R_2 er hydrogen, fluor eller klor, og M er et alkali-metall, fortrinnsvis natrium,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man forestrer den tilsvarende 21-hydroxyforbindelse med sulfonsyreklorid, og derpå overfører 21-sulfonatet med alkalijodid i aceton til 21-jodforbindelsen og omsetter jodforbindelsen med fosforsyre i nærvær av en organisk base, og overfører den erholdte fosforsyremonoester med alkali til dialkalimetallsaltet.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.