(19) **RU** (11) **2 161 624** (13) **C2**

(51) МПК[7] **C 07 J 5/00, A 61 K 31/573**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95116371/04, 19.09.1995

(24) Дата начала действия патента: 19.09.1995

(30) Приоритет: 20.09.1994 DE P 4433374.9

(46) Дата публикации: 10.01.2001

(56) Ссылки: SU 1299514 A1, 1987. EP 0039369 A1, 1981. GB 1563595 A1, 1980. GB 1593978 A1, 1981.

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
ХЕХСТ АГ (DE)

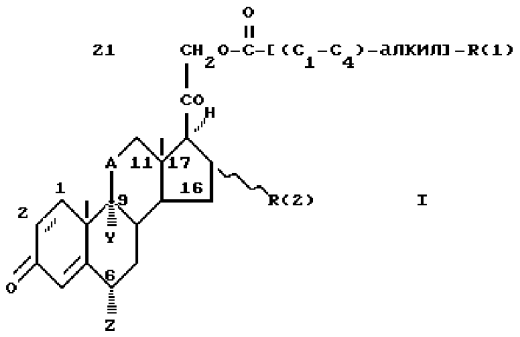
(72) Изобретатель: Ульрих ШТАХЕ (DE), Ханс-Георг АЛПЕРМАНН (DE), Манфред БОН (DE)

(73) Патентообладатель:
ХЕХСТ АГ (DE)

(54) СЛОЖНЫЙ 17-ДЕЗОКСИ-КОРТИКОИД-21-ЭФИР КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБЫ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(57)

Описываются сложные 17-дезокси-кортикоид-21 - эфиры карбоновых кислот формулы I, где обозначает CHOH в β - положении, Y обозначает водород, фтор, ---- _ одинарная или двойная связь, Z обозначает водород, фтор или метил, R(1) обозначает фенил, тиенил, пиридил, индолил, нафтил, каждый из которых незамещен или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей низшую алкоксигруппу, метилендиоксигруппу, [(C_1-C_4) - алкил] является насыщенным или, начиная с C_2, однократно ненасыщенным, начиная с C_3 - многократно ненасыщенным, или циклическим, разветвленным за счет других алкильных групп, R(2) обозначает водород, α- или β-метил. Могут найти применение для лечения дермотозов и оказывать противоопухолевое действие и противовоспалительное. Описывают способы их получения и лекарственное средство на их основе. 4 с. и 2 з.п. ф-лы, 5 табл.



RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

(19) **RU** (11) **2 161 624** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 J 5/00, A 61 K 31/573**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **95116371/04, 19.09.1995**

(24) Effective date for property rights: **19.09.1995**

(30) Priority: **20.09.1994 DE P 4433374.9**

(46) Date of publication: **10.01.2001**

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25, str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
KhEKhST AG (DE)

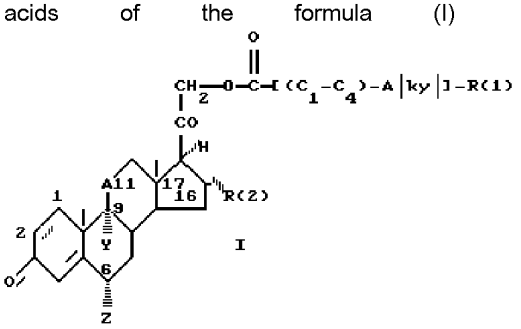
(72) Inventor: **Ul'rikh ShTAKhE (DE), Khans-Georg ALPERMANN (DE), Manfred BON (DE)**

(73) Proprietor:
KhEKhST AG (DE)

(54) CARBOXYLIC ACID 17-DEOXYCORTICOID-21-ESTER, METHODS OF ITS SYNTHESIS, DRUG

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, steroids, pharmacy. SUBSTANCE: invention describes 17-deoxycorticoid-21-esters of carboxylic acids of the formula (I)

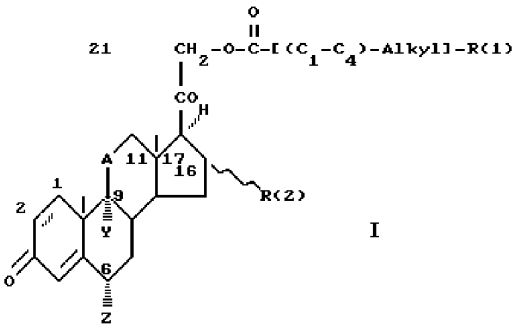


where A means CHOH at β-position; Y means hydrogen, fluorine atom; ― ― ― ― _ means a single or double bond; Z means hydrogen, fluorine atom of methyl group; R(1) means phenyl, thienyl, pyridyl, indolyl, naphthyl each of that is unsubstituted or substituted with one or two substituents taken among the group including lower alkoxy-group, methylenedioxy-group; [C_1-C_4-alkyl] is saturated or mono-unsaturated beginning from C_2 and multi-unsaturated from C_3, or cyclic, branched because of other alkyl-groups; R(2) means hydrogen atom, α-- or β-methyl. Compounds can be used for treatment of patients with dermatosis and show antitumor and anti-inflammatory effect. Invention describes methods of their synthesis and drug based on thereof. EFFECT: improved methods of synthesis, valuable medicinal properties. 6 cl, 5 tbl

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

Изобретение относится к сложным 17-дезокси-кортикоид-21- эфирам карбоновых кислот формулы (I):



I

в которой:

A обозначает CHOH и CHCl в любом пространственном расположении, CH_2, C=O или 9(11) - двойную связь;

Y обозначает водород, фтор или хлор;

Z обозначает водород, фтор или метил;

R (1) обозначает возможно замещенный или аннелированный арил, гетероарил;

[(C_1-C_4)-алкил] является насыщенным, начиная с C_2 также однократно ненасыщенным, начиная с C_3 также многократно ненасыщенным или циклическим, разветвленным за счет других алкильных групп, с включенными гетероатомами O, S N или замещенным; причем положения 1,2 являются насыщенными или ненасыщенными (1,2 - двойная связь);

R (2) обозначает водород, α- или β-метил.

Предпочтительны сложные 17-дезокси-кортикоид-21-эфиры карбоновых кислот формулы (I), в которых;

R (1) имеет вышеуказанное значение;

A обозначает CHOH (β-конфигурация),

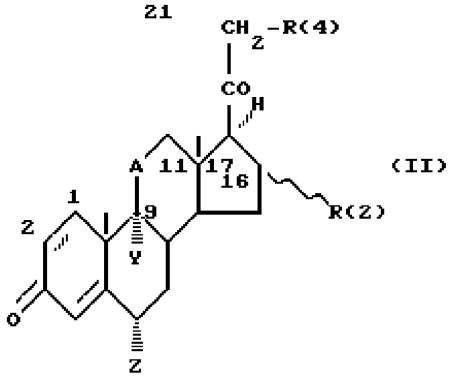
Y обозначает фтор;

Z обозначает водород;

R (2) обозначает α-метил.

Изобретение относится также к способу получения соединения формулы (I), при котором

а) соединение формулы (II);



(II)

в которой R (4) обозначает OH, а остальные заместители имеют вышеуказанные значения,

вводят во взаимодействие

а 1) с активированной карбоновой кислотой формулы (III), предпочтительно с галоидангидридом или ангидридом или азолидом:

R (5)-CO-[(C_1-C_4)-алкил] - R (1) (III),

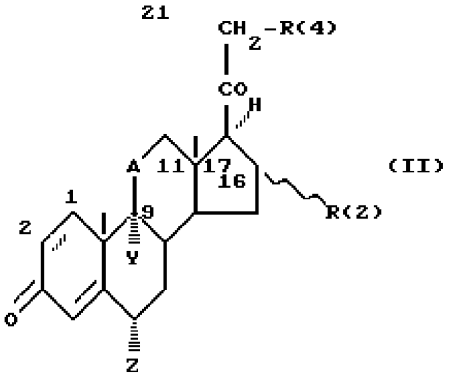
причем [(C_1-C_4)-алкил] и R (1) имеют вышеуказанные значения, а R (5) обозначает Cl, Br - O/CO-(C_1-C_4)-алкил/ - R (1), -O-C(O)CF_3

или другой активированный кислотный радикал; или

а (2) с самой карбоновой кислотой формулы (III), в которой R (5) обозначает OH, а другие заместители указаны в случае формулы (III), в присутствии отщепляющих воду реагентов (DCCl и т.д.);

или

б) соединения формулы (II):



(II)

в которой R (4) обозначает Br, Y - группу сложного арильного или алкилового эфира сульфокислоты, а другие заместители имеют указанное в случае формулы (I) значение: вводят во взаимодействие с солью, предпочтительно с K- или Na-солью или триалкиламмониевой солью карбоновой кислоты формулы (III):

R (5)-CO-[(C_1-C_4)-алкил] - R (1) (III),

в которой R (5) обозначает -[O^-Me^+], а другие заместители имеют указанные в случае формулы (III) значения, причем Me^+ обозначает предпочтительно катион соли щелочного металла или соли триалкиламмония.

Пунктирная линия между C-атомами 1 и 2 указывает на то, что эта связь может быть однократной (простой) связью или ненасыщенной связью.

В качестве арильных и гетероарильных групп применяют предпочтительно: фенил, нафтил, бифенилил, фенилокси-группу, фенилтиогруппу, бензоил, тиенил, фурил, тиазолил, пирролил, имидазолил, пиридил, индолил, ксантон-окси-группу, флавонил. Эти арильные и гетероарильные группы незамещены или замещены 1-3-мя заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из (C_1-C_{12})-алкила (насыщенного или ненасыщенного), F, Cl, Br, J (C_1-C_8) - алкоксила (насыщенного или ненасыщенного, две соседних группы также могут образовывать метилендиокси-группу), NO_2, (C_1-C_4) - алкилтио-группы, феноксигруппы, бензоила; NR (6) R (7) с R (6) и R (7), одинаковыми или разными, обозначающими водород, (C_1-C_4)-алкил, (C_1-C_4)-ацил, трет.-бутил-оксикарбонил, (CH_2)-CH_2-Cl; кроме того, ароматические кольца в заместителях арильных и гетероарильных групп со своей стороны могут быть незамещенными или замещенными 1-3-мя заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкила, (C_1-C_4)-алкоксила, F, Cl, Br и J.

Необходимые в качестве исходных веществ 17-дезокси-стероиды со свободной 21-гидроксильной группой формулы (II) [R (4)=OH] как правило известны из литературы.

17-Дезокси-стероиды с R (4), обозначающей Br, J,-OSO_2- арил, -

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

OSO_2-алкил в формуле (II), получают по аналогии с патентом США 4 377 575 (HOE 78/F 082). При этом принимают во внимание, например, следующие 17-дезокси-кортикостероиды: кортикостерон (11 β-21-дигидрокси-прегн-4-он-3, 20-дион);

дезоксикортикостерон (11-дезоксикортикостерон);

16 α-метил-1(2)-дегидро-кортикостерон;

6 α-фтор-16 α-метил-1(2)-дегидро-кортикостерон (= фторкортолон);

9 α-фтор-16 α-метил-1(2)-дегидро-кортикостерон (= дезоксиметазон);

дифторкортолон хлоркортолон;

16 α-метил-1(2), 9(11)-ди-дегидро-кортикостерон;

6 α, 9 α-дифтор-кортикостерон; 9 α-фтор - кортикостерон;

6 α-метил-кортикостерон, 6 α'-фтор-кортикостерон;

11 α-гидрокси-1(2)-дегидро-11-дезокси - кортикостерон;

6 α, 16 α-диметил-кортикостерон; 11-дегидро-дезоксиметазон.

Используемые в качестве компонентов реакции карбоновые кислоты формулы (III), где R (5) равно OH, соответственно, их активированные производные, как галоидангидриды /R (5) = Cl, Br, J/ или их ангидриды или их азолиды /R (5) = имидазолид, триазолид/ или их соли [R (5) = $/Me^+O^-/$, предпочтительно $/K^+O^-/$, $/Na^+O^-/$] , как правило, известны и их можно получать в случае необходимости препаративными методами. Примеры используемых согласно изобретению карбоновых кислот формулы (III), где R (5) обозначает OH, приводятся в списке в конце текста, перед формулой изобретения.

Все, подпадающие под это определение карбоновые кислоты в своем кислотном остатке содержат замещенную в случае необходимости галогеном, алкилом, алкоксилом, ацилом, тиолкилом или тиоацилом, нитро-группой, амином, аминалкилом, амидо-, цианогруппой, оксиацилом, оксиарилом и т.д., или также в случае необходимости аннелированную ацильную или гетероарильную группу. Последние являются существенной составной частью изобретения.

Как указывается в фармакологической части, в особенности сложные 17-дезокси-кортикоид-21 эфиры карбоновых кислот этого типа (= тип сложного 21-арильного, соответственно, 21-гетероарильного эфира), по сравнению с близкими по структуре сложными кортикоид-21-эфирами карбоновых кислот, которые не содержат никакой арильной, соответственно, гетероарильной группы в 21 - кислотном остатке, соответственно, по сравнению с 17-дезокси- кортикоидами с неэтерифицированной до сложноэфирной свободной гидроксильной группы в положении 21, часто обладают отчетливо лучшей эффективностью в отношении соотношения локальное/системное противовоспалительное действие.

Более подробное описание отдельных вариантов реакции способа получения предлагаемых согласно изобретению продуктов формулы (I) приводится ниже:

К варианту способа а):

Для получения сложных 21-эфиров карбоновых кислот вышеуказанного типа предпочтительно применяют либо галоидангидриды или азолиды карбоновых кислот формулы (IV): R (5)-CO-/(C_1- C_4)-алкил /R (1), (IV),

в которой

R (5) обозначает Cl, Br, J  ;

и

R (1), а также (C_1-C_4) - алкил имеют указанные для формулы (III) значения:

либо ангидриды карбоновых кислот формулы (V):

O{-OC/(C_1-C_4)-алкил/R $(1)_2$} (V),

в которой R (1), а также (C_1-C_4)-алкил имеют указанные для формулы (III) значения. В обоих случаях можно применять соответствующие им, указанные в списке карбоновые кислоты, однако, предпочтительно их хлорангидриды, ангидриды или имидазолиды, соответственно, триазолиды.

R (5) в формуле (IV) могут охватывать также другие, активирующие этерификацию до сложного эфира карбоксильной группы в карбоновых кислотах группы, так, например, -O-CO-CF_3; или можно применять получаемые из ангидридов фосфоновых или фосфиновых кислот (например, как ангидрид пропанфосфоновой кислоты) или ангидрида полифосфорной кислоты (PPA), активированные карбоновые кислоты.

Другие фосфорсодержащие реагенты, которые могут вызывать мягкую этерификацию органических карбоновых кислот со спиртовой группой в положении 21 кортикоид-17-алкил карбонатов, указаны, соответственно, описаны в литературных источниках, как Synth. Commun. 13, 471 и последующие (1983) и Synth. Commun 14, 515 и последующие (1984).

Для этерификации до сложного эфира с помощью галоидангидрида или ангидрида кислоты, стероидную компоненту растворяют в инертном растворителе, например, в простом эфире, как диоксан, тетрагидрофуран, диглим, или в случае необходимости в галогенированных углеводородах, как бензол, толуол, циклогексан, метиленхлорид, хлороформ, или в ацетоне, или в смеси этих растворителей. Для удаления выделяющейся во время реакции галогенводородной кислоты добавляют 1-1000 моль-эквивалентов третичного основания, как пиридин, хинолин, триэтиламин, диметиланилин, диметиламинопиридин и т.д. Однако, также можно использовать неорганическое основание, как гидрокарбонат натрия или карбонат кальция, для удаления кислоты. Затем прикапывают 1- 200 моль-эквивалентов, предпочтительно 1-3 моль-эквивалента, одного из вышеуказанных ацилирующих средств, в случае необходимости растворенных в одном из вышеуказанных растворителей, при температуре от -40°C до температуры кипения используемого

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

растворителя, предпочтительно при 0-25 °C. После этого реакционную смесь оставляют стоять в течение 1-120 часов при температуре от -40°C до температуры кипения растворителя, предпочтительно при 0-25°C.

При применении ангидридов карбоновых кислот в качестве ацилирующего средства иногда предпочтительно работать без добавки растворителей. Как правило, достаточно добавлять лишь органическое основание, предпочтительно пиридин, к используемому в случае необходимости в избытке ангидриду кислоты.

В особенности в случае чувствительных (и иногда нестабильных) производных карбоновых кислот вышеуказанного типа, в особенности при применении фенилацетилхлоридов, - ангидридов, гетероарилацетилхлоридов и - ангидридов, большим препаративным и селективным в отношении реакции преимуществом является введение во взаимодействие 17-дезоксикортикоидов со свободной 21-гидроксильной группой с 1-4 моль-эквивалентами хлорангидрида, соответственно, ангидрида, при (-10) - (+6)°C (максимально 20°C) в хлорированных углеводородах, как предпочтительно дихлорметан, а также с 1-4 моль-эквивалентами пиридинового основания, предпочтительно диметиламинопиридина.

При этом получают продукты реакции формулы (I) высокой чистоты, без ощутимых примесей побочных продуктов, в особенности 11-ацилированных продуктов (за протеканием реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), т. е. реакции в отношении взаимодействия гидроксильной группы в положении 21 протекают высокоселективно.

При реакциях с хлорангидридами карбоновых кислот предпочтительно к реакционной смеси часто добавляют абсолютный диоксан или тетрагидрофуран, например, в случае бензоилхлорида, причем соотношение диоксан / пиридин составляет примерно 1:1, а для ускорения реакций реакционную смесь, в особенности в случае пространственно затрудненных или менее реакционноспособных хлорангидридов кислот или ангидридов кислот, часто нагревают примерно при 60°C (ТСК - контролирование протекания реакции).

Охарактеризовывание продуктов реакции можно осуществлять путем тонкослойной хроматографии (ТСХ); при этом продукты реакции имеют R_f - значения примерно 0,6 - 0,8. Как правило, продукты реакции характеризуют определяемой с помощью масс-спектров молекулярной массой MS = m/Z =.... ($M+H^+$) (как правило, FAB - спектры); смотря по обстоятельствам, охватываются моноизотопные молекулярные массы. ($M+H^+$) - Значения, при необходимости округляют. Также для характеристики можно привлекать ИК-, ^{1}H-ЯМР - УФ - спектры.

Для обработки, реакционную смесь выливают в воду, которая в случае необходимости смешана с хлоридом натрия и бикарбонатом натрия, причем продукты реакции, часто лишь после более длительного стояния, обычно выпадают в виде кристаллов. Остающиеся маслянистыми или воскообразными продукты реакции концентрируют путем встряхивания с пригодным экстрагирующим средством и выпаривания. Продукты реакции, если необходимо, можно отделять или очищать путем перекристаллизации или путем хроматографии. Часто также достаточно интенсивного настаивания и по возможности мало или вообще не растворяющим продукт реакции органическом растворителе, как диэтиловый эфир или циклогексан, или в смеси из этих компонентов, для дальнейшей очистки продуктов реакции.

При применении азолидов карбоновых кислот этерификацию до сложных эфиров целесообразно осуществляют в виде одностадийной реакции. При этом, например, арил - или гетероарилуксусную кислоту или другую карбоновую кислоту формулы (III) / R (5) = OH/ растворяют в абсолютном пиридине и добавляют предпочтительно эквимолярное количество N,N-карбонил-диимидазола или -/1H- 1,2,4 - триазола/, причем при 0-20°C образуются соответствующие азолиды кислот. После добавки примерно эквимолярного количества кортикоид-17-алкилкарбоната формулы (II) /R (5) = OH/ и каталитического количества основания, предпочтительно гидрида натрия или имидазолида натрия, перемешивают в пиридине при 0-40°C, предпочтительно при 20°C, и обрабатывают как обычно.

Однако, можно также заранее полученный из эквимолярных количеств N,N'-карбонилазолида и карбоновой кислоты в абсолютном тетрагидрофуране и выделенный азолид карбоновой кислоты добавлять в растворителях, таких как пиридин, диметилформамид, тетрагидрофуран, к растворенному стероиду и далее поступать как описано (см. также Chem. Ber. , 95, с. 1284 и последующие, (1962)).

При этерификации до сложного эфира с помощью ангидридов фосфоновой, соответственно, фосфиновой кислоты, предпочтительны добавляют эквимолярные количества карбоновой кислоты и кортикоид-21-спирта в абсолютном пиридине вместе с 50%-ным ангидридом пропанфосфорной кислоты в метиленхлориде при 20-60°C при добавке 4-диметиламинопиридина в качестве акцептора кислоты и обрабатывают как обычно (выливают в воду со льдом, экстрагируют этилацетатом, промывают с помощью 5%-ного раствора $KHSO_4$, отгоняют, кристаллизуют). Вместо ангидрида фосфоновой кислоты также можно использовать ангидрид полифосфорной кислоты (PPA).

Другим предпочтительным способом этерификации до сложного эфира, который применим к предлагаемым согласно формуле (III) /R (5) = OH / или указанным в списке карбоновым кислотам, является прямое превращение 17-дезокси-кортикоидов формулы (II) /R (4) = OH/ с помощью дегидратирующих средств, как карбодиимиды, предпочтительно, N, N'-дициклогексилкарбодиимид (DCCI). Вместо DCCI в некоторых случаях можно также работать с "молекулярными ситами" в качестве дегидратирующих средств.

Благодаря добавке кислоты, например, серной кислоты, фосфорной кислоты, соляной кислоты, дифенилфосфорной кислоты,

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

п-толуолсульфокислоты, соответственно, их пиридиниевых солей, или органического основания, как, например, диметиламинопиридин (= особенно предпочтительно в галогенированных растворителях, как, например, метиленхлорид, или в диметилформамиде), можно каталитически ускорять, соответственно, оптимизировать этерификацию до сложного эфира, что в особенности очень предпочтительно при использовании трудно реагирующих, соответственно, чувствительных карбоновых кислот, например, типа индолилуксусной кислоты, пирролкарбоновой кислоты, арил-и гетероарилуксусной кислоты. При этом оказалось неожиданным, что вторичная гидроксильная группа в положении 11 в используемых 17- дезокси-кортикоидах как правило практически одновременно не этерифицируется до сложного эфира, как это часто наблюдают при этерификации до сложных эфиров с помощью соответствующих галоидангидридов кислот.

В особенном варианте способа, к раствору 1 моль-эквивалента 17-дезокси-кортикоид-21-спирта [формулы (II), R (4) = OH] и 1-4 - х моль-эквивалентов карбоновой кислоты формулы (III) [R (5) = OH], предпочтительно 2 эквивалента, в абсолютном пиридине, добавляют каталитическое количество пиридиниевой соли серной кислоты, а также, спустя примерно 20 минут, 1-4 моль-эквивалента дициклогексилкарбодиимида, предпочтительно 1-2 моль-эквивалента. После этого перемешивают при 0-50°C, предпочтительно при 20°C, пока исследуемая с помощью ТСХ проба не будет показывать никакой исходной карбоновой кислоты, а будет показывать наличие только целевого сложного 17-дезокси-кортикоид-21-эфира карбоновой кислоты формулы (I). Отфильтровывают от образовавшейся дициклогексилмочевины, фильтрат целесообразно выливать в воду, отфильтровывать (при образовании кристаллов) или декантировать (в случае масляных, соответственно, воскообразных продуктов), промывать дополнительно водой (в случае необходимости экстрагировать также с помощью экстрагирующего средства, в особенности дихлорметана), высушивать, перекристаллизовывать как обычно или, если необходимо, продукты реакции очищать путем обычной хроматографии, предпочтительно на силикагеле.

Вместо пиридина в некоторых случаях также можно применять другие инертные растворители, как, например, тетрагидрофуран, диоксан, метиленхлорид, диметилформамид, целесообразно при добавке третичных оснований, например, как пиридин, 4- диметиламинопиридин. При применении молекулярных сит в качестве дегидратирующего средства нужно предпочитать указанные последними растворители.

Для этерификации до сложного эфира с помощью чувствительных арил- и гетероарилуксусных кислот, далее, оказывается пригодным следующий вариант: 1 эквивалент карбоновой кислоты при 0°C растворяют в абсолютном дихлорметане, и этот раствор последовательно смешивают с 1 эквивалентом DCCl, 0,2 эквивалента 4-N,N'-диметиламинопиридина и раствором 1 эквивалента 17-дезокси-кортикостероид-21-спирта в абсолютном дихлорметане, после чего перемешивают в течение 18-48 часов при 20 °C. После обычной обработки целевой сложный эфир формулы (I) можно получить в чистом состоянии. Вместо DCCl также можно применять молекулярные сита.

Согласно другому способу этерификации до сложного эфира, 21-дезокси-кортикоид-21-/трет. -бутилдиметилсилил - (O)-простой эфир/ в абсолютном тетрагидрофуране смешивают с 1 моль-эквивалентом карбоновой кислоты и ангидридом трифторуксусной кислоты и спустя примерно 1-6 часов времени перемешивания при 20°C обрабатывают как обычно.

Однако, также непосредственно карбоновую кислоту, а также 17-дезокси-кортикоид-21-спирт (свободная форма) можно вводить во взаимодействие с ангидридом трифторуксусной кислоты с получением целевого 21-сложного эфира карбоновой кислоты (= образование смешанного ангидрида из карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты, который затем реагирует с 21-спиртом до получения 21-сложного эфира).

К варианту способа б):

Следующий предпочтительный вариант способа, который приводит к предлагаемым согласно изобретению кортикоидам, состоит в том, что 17-дезокси-кортикоид-21-галогенид, предпочтительно 21- иодид или 21-бромид или 21-сульфонат, предпочтительно 21- сложный эфир и п-хлорбензолсульфокислоты или 21-сложный эфир метансульфокислоты, вместе с солями металлов, предпочтительно солями щелочных металлов или триалкиламмониевыми солями, указанных в списке 2 карбоновых кислот в инертных органических растворителях, предпочтительно в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, бутан-2-оне, ацетоне, ацетонитриле в течение 1- 16 часов, предпочтительно 1-10 часов, нагревают при температуре от 20°C вплоть до температуры кипения используемого растворителя, предпочтительно примерно при 50°C, и после обычной обработки, предпочтительно путем выливания в воду, отфильтровывания или отделения путем декантации осадка и обычной очистки выделяют целевое соединение.

Для получаемых согласно вариантам способа а) и б) соединений формулы (I) имеет значение то, что гидроксильную группу в положении 11 в случае необходимости можно окислять обычными способами до кетогруппы. Предпочтительно это окисление осуществляют в кислой среде и в инертном органическом растворителе. Имеющуюся в кортикоидной части 9 (11)-двойную связь в случае необходимости путем присоединения галогенводородной кислоты или хлора согласно обычным методам можно переводить в соответствующий, предлагаемый согласно изобретению сложный 17-дезокси-кортикоид-21-эфир с 11 β-гидроксил-9 α-галогенидной группой (9 α F, Cl) или 11 β- 9 α-дихлор-группой.

Продукты, получаемые по предлагаемому способу, обладают ценными

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

фармакологическими свойствами. В особенности обладают высокой противовоспалительной эффективностью при локальном или топическом применении и обладают отчасти неожиданно очень хорошим соотношением локального к системному противовоспалительному действия, которое часто отчетливо превосходит подобные по структуре сложные кортикоид-21-эфиры, которые в сложноэфирном остатке в положении 21 не содержат никакой арильной или гетероарильной группы, так, например, 21-сложноэфирной группы с 21-алкильной группой, соответственно, аналогичные 17-дезокси- кортикоиды с неэтерифицированной до сложноэфирной, следовательно, свободной 21-гидроксильной группой, как это можно заключить из фармакологических испытаний.

Соответственно этому, предметом изобретения является также средство для лечения воспалительных дерматозов, состоящее из соединения формулы (I).

Получаемые по способу согласно изобретению соединения могут найти применение в терапии и ветеринарии для лечения воспалительных дерматозов самого различного генеза в форме суспензий, мазей, кремов, распыливаемых препаратов и т.п. При этом в качестве особенно предпочтительного для локальной и топической форм терапии нужно подчеркнуть, что продукты способа на основании своего крайне благоприятного соотношения локального к системному противовоспалительного действия также при терапии с высокой дозировкой и в течение продолжительного времени практически могут вызывать только незначительные побочные действия. В случае наружного лечения применяют мази, кремы, суспензии и т.д. с концентрацией 0,01 - 2 мас.%. В частности продукты, полученные согласно способу изобретения, в фармакологических тестах показывают отчасти существенно лучшее соотношение локального противовоспалительного действия к системному, чем соответствующие препараты со свободной 21-гидроксильной группой, соответственно, с 21-сложноэфирной группой, которые в сложноэфирной части не содержат никаких арильных, соответственно, гетероарильных частей, как это имеет место в случае предлагаемых согласно изобретению соединений. Далее, получаемые согласно способу изобретения соединения проявляют также более сильную локальную противовоспалительную эффективность, чем указанные последними аналогичные препараты. Сверх того, предлагаемые согласно изобретению 17-дезокси-кортикоид-21-сложные эфиры по сравнению с аналогичными, указанными последними кортикоидными производными, обладают часто еще меньшей атрофогенностью по отношению к коже, что представляет собой дальнейшее преимущество для дерматологического терапевтического лечения.

17-Дезокси-кортикоид-21-циннаматы, в особенности замещенные в положении 4 в ароматической части метокси-, метилендиокси- или этокси-группой, а также 17-дезокси-кортикоид-21-[4-(диметиламино)-бензоат] , сверх своего противовоспалительного действия, могут обладать дополнительным светозащитным действием против солнечного, в особенности УФ-В и УФ-А, излучения.

Кроме того, предлагаемые согласно изобретению продукты само по себе известным образом можно комбинировать в галеновых формулировках с различными, хорошо переносимыми кожей, локально действующими антибиотиками, например, типа Гентамицина, Неомицина, Эритромицина, Тетрациклина или фузидиновой кислоты и других. Такого рода комбинации из получаемых согласно способу изобретения продуктов с локально действующими антибиотиками можно применять для лечения первичных бактериальных или суперинфицированных бактериально воспалительных дерматозов.

Фармакологические испытания

Так, например, дезоксиметазол-21-циннамат (соединение формулы (I)) проявляет сильное локальное противовоспалительное действие при отчетливо уменьшенном системном действии по сравнению с дезоксиметазоном, как это следует из нижеприводимых примеров по фармакологической эффективности.

1. Локальное противовоспалительное действие в случае вызванного оксазолоном отека уха у мышей после надкожного нанесения

Применяют описанный Evans D.P. и др. Br.J. Pharmacol., 43, 403 (1971) метод. 4 - Этоксиметилен-2-фенил-2- оксазолин (оксазолон) вызывает у мышей аллергическое воспаление пролонгированного типа, которое подавляется кортикостероидами. Подопытными животными являются самцы NMR 1-мышей весом по 25 г в группах по 10 животных. Животных сенсибилизируют путем нанесения 0,1 мл 2%-ного раствора оксазолона в ацетоне на кожу живота, с которого острижен волосяной покров. На 9-й день после этой сенсибилизации вызывают аллергическое воспаление тем, что 10 мкл 2%-ного раствора оксазолона в ацетоне наносят на внутреннюю сторону правой ушной раковины (контрольная группа). В случае обработанных групп испытуемые препараты содержатся в вышеуказанном растворе. Спустя 24 часа после нанесения растворов животных умерщвляют с помощью CO_2. Из обработанной правой и необработанной левой ушных раковин вырезают по одному круглому, размером 8 мм, образцу. Образцы тотчас взвешивают, причем разница между весом правого и левого образцов представляет собой меру степени воспаления. Это воспалительно-отечное опухание, в мг, в случае контрольной группы принимают за 100% и подавляющее воспаление действие препаратов указывают как подавление в процентах по сравнению с контролем. Далее см. табл. 1.

Графическая оценка в полулогарифмической системе в обоих случаях дает 50%-ную величину подавления при 0,05 мг/мл, следовательно, равенство действия.

2 а). Испытание на системное действие после подкожного введения в вызванный каррагенином отек лапы крыс

Метод описывается Winter C.A. и др., в Proc. Soc. exp. Biol (N.Y.). III, 544 (1962). Самцы Spraque-Dawley - крыс весом

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

примерно по 200 г и при использовании групп, включающих по 5 животных (n=5), получают подкожно вещества (0,2 мл/100 г веса тела, растворенные в сезамоле). Контрольные животные получают только сезамол. Спустя 15 минут в левую заднюю лапу инъецируют 0,1 мл 0,5%-ного раствора каррагенина. Перед этим и спустя 3, а также 6 часов, измеряют объем лапы (мл) и определяют увеличение припухлости по сравнению с предыдущим значением. Числа представляют собой средние значения и стандартное отклонение ($x \pm S$).

Статистическое показательное испытание осуществляют с помощью теста по Дюнету (см. табл. 2).

Результат: Значительное воздействие (* = $p<0,05$) в случае дезоксиметазона наступает уже с 0,1 мг/кг, однако, этого нет в случае соединения формулы I. Также после 0,3 мг/кг соединение формулы I еще практически неактивно, в то время как дезоксиметазон уже почти полностью подавляет воспаление.

2 б). Испытание на системное действие: глюконеогенез у крыс

Самцов Spraque-Dawley - крыс весом примерно по 140 г адреналектомируют. Они получают 0,9%-ный раствор хлорида натрия в качестве питьевой воды. Спустя 48 часов животным в течение 24-х часов не дают корма. В день испытания (3 дня после адреналектомии и 1 день голодания) подкожно вводят испытуемые препараты (2 мл/кг, в кунжутном масле, контрольные животные получают только этот эксципиент). Спустя 6 часов животных обезглавливают и извлекают 1 г печени. Образец обрабатывают в 5 мл 0,6 М хлорной кислоты. После гомогенизации и центрифугирования в надосадочной жидкости определяют содержание глюкозы. Осадок (гликоген) ферментативно с помощью аминоглюкозидазы переводят в растворимую форму и также определяют в нем содержание глюкозы (набор для испытаний с гексоканазой, Берингер Маннхайм).

Получают результаты, приведенные в табл. 3.

Из результата следует, что соединение формулы I в дозе 0,3 мг/кг не действует глюконеогенетически, в то время как дезоксиметазон уже при дозе 0,1 мг/кг проявляет этот нежелательный эффект (* = $p < 0,05$, испытание по Дюмету). В случае соединения формулы (I) этот эффект появляется лишь с дозы 1 мг/кг, так что преимущество соединения формулы (I) можно устанавливать с фактором 3-10.

В целом, из примеров 1-2 б). фармакологического испытания следует удивительное сведение к минимуму нежелательного системного действия благодаря соединению формулы (I) при достижении локальной интенсивности действия по сравнению с дезоксиметазоном.

Примеры

По поводу нижеприводимых примеров нужно сделать нижеследующие общие замечания:

Температуры плавления определяют в приборе по Тоттоли (фирма Бюхи) или на приборе Кофлера с нагреваемым бруском фирмы Райхерт (Австрия), тип 7841, и приводятся без поправки.

ИК - спектры (в KBr) снимают на дифракционном спектрофотометре Перкин-Элмер 521. По необходимости, указываются только характериститические полосы. Снятие УФ - спектров (в метаноле) осуществляют с помощью спектрофотометра Бекман DK 1 A. Масс-спектроскопические исследования (MS) осуществляют предпочтительно при использовании масс-спектрометра MS 9 (фирма AEI). Данные масс-спектров (пик молекулярной массы) преобладающе приводятся в: MS = m/Z = . . . ($M+H^+$) (измерение с помощью чистых изотопов), т.е., смотря по обстоятельствам, охватывается моноизотопная молекулярная масса. Как правило, снимают FAB - масс-спектры.

Для тонкослойной хроматографии (TCX) служат готовые пластины из силикагеля F_{254} (фирма Мерк). Если не указано ничего другого, то в качестве растворителя используют смесь метиленхлорида с метанолом в соотношении 19:1 (пройденное расстояние 7 см). Проявляют при необходимости, дважды. Пятна либо детектируют с помощью УФ-лампы при 254 нм, либо проявляют путем опрыскивания о помощью 10%-ного метанольного раствора серной кислоты, а также путем нагревания при 100°C. R_f-Значения нужно понимать всегда только относительно. Для колоночной хроматографии применяют силикагель 60, размер зерен 0,063 - 0,2 мм (фирма Мерк).

При реакциях с хлорангидридами карбоновых кислот предпочтительно часто добавляют к реакционной смеси абсолютный диоксан, например, в случае бензоилхлорида, причем соотношение диоксан/пиридин составляет примерно 1:1, и для ускорения реакции реакционную смесь часто, в особенности в случае пространственно затрудненных или менее реакционно способных хлорангидридов карбоновых кислот или ангидридов карбоновых кислот, нагревают примерно при 60°C (TCX - контроль за протеканием реакции).

Охарактеризовывание продуктов реакции можно осуществлять путем тонкослойной хроматографии (TCX); при этом продукты реакции имеют R_f - значения примерно 0,65 - 0,75. Как правило, продукты реакции характеризуют с помощью масс-спектров с MS= m/Z =... ($M+H^+$) (как правило, FAB-спектры); при необходимости, охватывается моноизотопная молекулярная масса. ($M+H^+$) - Значения, при необходимости, округляют. Также ИК-, ^{1}H-ЯМР и УФ-спектры можно привлекать для характеристики получаемых продуктов.

Пример 1

Дезоксиметазон-21-(3-фенил) пропионат

а). К раствору из 3 г дезоксиметазона (~0,008 моль) в 20 мл абсолютного пиридина при 0°C и при перемешивании прикапывают раствор 1,8 г хлорангидрида 3-фенилпропионовой кислоты (~0,011 моль) в 10 мл абсолютного диоксана. После перемешивания в течение 5-6 часов при 0°C (TCX показывает полное образование целевого продукта реакции) выливают в 500 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия, отделяют осадок (маслянистый или воскообразный) путем отфильтровывания через складчатый фильтр, обрабатывают его метиленхлоридом (или

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

этилацетатом), раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют в вакууме, кристаллизуют с помощью диэтилового эфира или диизопропилового эфира или петролейного эфира, отфильтровывают и в случае необходимости перекристаллизуют из смеси этанола с диэтиловым эфиром (в случае необходимости при добавке диизопропилового эфира или петролейного эфира). Получают 3,9 г (96,0%) вышеуказанного целевого соединения с т.пл. = 161°C.

MS : m/Z = 509 ($M+H^+$); TCX : $R_f \cong 0,6$.

б). Если в примере 1 а) вместо 3-фенилпропионилхлорида используют 3,1 г ангидрида 3-фенилпропионовой кислоты и реакцию, а также обработку и очистку осуществляют таким же образом, как описано в примере 1 а), то получают такой же продукт реакции с такими же характеристиками, как описано в примере 1 а).

в). К раствору 3 г (0,008 моль) дезоксиметазона в 25 мл абсолютного ацетона и 10 мл абсолютного пиридина, при 0°C и при перемешивании, порциями прикапывают 1,8 г 3- фенилпропионилхлорида. Перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре (21°C); нагревают, если в тонкослойной хроматограмме обнаруживают еще эдукт, еще в течение нескольких часов (примерно 5 часов) при 40-50°C, оставляют охлаждаться, выливают в 60 мл полунасыщенного водного раствора хлорида натрия, водную фазу удаляют путем декантации от выделившегося масла или воска (если осаждается кристаллизат, то его отфильтровывают), выделенную массу обрабатывают метиленхлоридом, органическую фазу промывают водой, сушат, например, над сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Оставшийся остаток перекристаллизуют из этанола, метиленхлорида (растворитель) с добавкой диэтилового эфира, соответственно, диизопропилового эфира, и получают 3,2 г вышеуказанного целевого соединения Т. пл. 158 - 160°C.

В TCX (растворитель: CH_2Cl_2:CH_3OH = 19:1) целевое соединение, так же, как вышеуказанная выделенная масса, наряду с основным пятном при R_f = 0,6 проявляются также еще побочные пятна. Для очистки (TCX) фракционно хроматографируют на силикагеле [размер зерен 0,063 - 0,2000 мм (Мерк), колонка размером 20 x 3 см] с помощью смеси метиленхлорида с метанолом в соотношении 998: 2 (фракции по 50 мл). Фракции, которые в TCX затем показывают одно R_f - значение примерно 0,6, объединяют. После отгонки элюирующего средства получают кристаллизуемое из диэтилового эфира и/или этанола, метиленхлорида, диэтилового эфира (или диизопропилового эфира, в количестве 2,0 г (в лучшем случае репродукционную смесь 2,8 г) целевое соединение с т.пл. 160 °C. MS: m/Z = 509 ($M+H^+$)

TCX: $R_f \cong 0,6$ (AP = 0,4) (AP = исходный продукт). Также маслянистая, соответственно, воскообразная маслянистая вышеуказанная выделившаяся масса после высушивания имеет: MS = m/Z = 509($M+H^+$)

Пример 2

Дезоксиметазон-21-феноксиацетат

Таким же образом, как описано в примере 1 а), 8 г дезоксиметазона вводят во взаимодействие с 1,8 г хлорангидрида феноксиуксусной кислоты вместо 3-фенилпропионилхлорида, обрабатывают, выделяют и целевое соединение получают в чистом состоянии кристаллическим (в случае необходимости также в аморфной форме). Получают 3,82 г вышеуказанного целевого соединения. Т.пл. 147 °C MS: m/Z = 511 ($M+H^+$); TCX: $R_f \cong 0,7$

Пример 3:

Дезоксиметазон-21-фенилацетат

а). Таким же образом, как описано в примере 1 а), 8 г дезоксиметазона вводят во взаимодействие с 1,75 г фенилацетилхлорида вместо 3-фенилпропионилхлорида, обрабатывают, выделяют и целевое соединение получают в чистом состоянии кристаллическим (кристаллизовано, в случае необходимости также в аморфной форме). Получают 2,7 г вышеуказанного целевого соединения, Т.пл. 151 - 153°C.

MS: m/Z = 495 ($M+H^+$); TCX: $R_f \cong 0,7$

б). К раствору из 6,3 г дезоксиметазона в 8,65 г фенилуксусной кислоты (высушенной в течение 5 часов в вакууме над P_2O_5 примерно при 50-60°C) в 44 мл абсолютного пиридина, при перемешивании и при 20°C, добавляют свежеприготовленную смесь из 250 мл концентрированной серной кислоты в 4 мл абсолютного пиридина (суспензия пиридинийсульфат). После перемешивания в течение 15 минут добавляют 5,1 г N,N' - дициклогексилкарбодиимида. Из первоначального прозрачного раствора вскоре выпадает кристаллический осадок образовавшейся N,N'- дициклогексилмочевины. Перемешивают до тех пор, пока в TCX не будет более обнаруживаться никакого эдукта, и продукт реакции детектируют при R_f = 07 (как правило, время реакции составляет 16 часов; более продолжительное время реакции, например, стояние, соответственно, перемешивание до конца недели, не оказывает отрицательного влияния на результат реакции). После этого добавляют 2,2 мл уксусной кислоты или уксусного ангидрида и смесь оставляют стоять еще в течение 1 часа при 20°C, затем в течение 24-48 часов в низкотемпературном холодильнике (примерно -15°C). Отфильтровывают от осадившейся N,N'- дициклогексилмочевины, промывают ее с помощью охлажденного примерно до -15°C пиридина и фильтрат вносят при перемешивании примерно в 500 мл полунасыщенного водного раствора NaCl, добавляют примерно 5 мл этанола, отфильтровывают маслянисто-кристаллическую массу, промывают ее многократно водой и обрабатывают с помощью примерно 100 мл метиленхлорида. После высушивания полученного раствора над сульфатом натрия растворитель отгоняют и остаток кристаллизуют путем добавки диэтилового эфира. Получают дезоксиметазон-21-фенилацетат с т.пл. 132-145°C, который можно перекристаллизовать из смеси трет.-бутанола с диэтиловым эфиром.

Т.пл. = 156°C (выход = 4,0 г) MS: m/Z =

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

495 ($M+H^+$);

ТСХ: R_f ≅ 0,7 (R_f эдукта ≅ 0,4).

в). Поступают аналогичным образом и с использованием таких же количеств реагентов, как описано в примере 3 б): правда, без применения кислого катализатора - концентрированной серной кислоты в пиридине. Спустя время реакции, которое в 5 раз больше, чем указанное в примере 3 б), ТСХ - проба не показывает более никакого эдукта. После аналогичной обработки и очистки, как указано в примере 3 б), получают дезоксиметазон-21- фенилацетат с такой же характеристикой, как указано в примере 3 б).

Если вместо пиридина в качестве растворителя применяют абсолютный диметилформамид, то получают целевое соединение также с такими же характеристиками.

г). Поступают аналогичным образом и с использованием таких же количеств реагентов, как описано в примере 3 б). Однако, вместо серной кислоты добавляют 250 мг п-толуолсульфокислоты. После аналогичной обработки и очистки, как указано в примере 3 б), получают дезоксиметазон-21-фенилацетат с такими же характеристиками, как указано в примере 3 б).

Пример 4:

Дезоксиметазон-21-(индол-3-ацетат)

К раствору из 1,92 г дезоксиметазона и 3,1 г 3-индол- уксусной кислоты (высушенной) в 15 мл абсолютного пиридина, при перемешивании и при 20°С, добавляют пиридинийсульфат (из 56 мг концентрированной серной кислоты в 2,5 мл абсолютного пиридина, согласно примеру 2 б)). После перемешивания в течение 30 минут (20°С) добавляют 1,55 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида. После перемешивания в течение 48 часов при 20°С масс-спектр показывает m/Z = 534,2 ($M+H^+$) и не показывает никакого m/Z = 377 ($M+H^+$) для исходного стероида. После аналогичной дальнейшей обработки и обработки согласно примеру 3 б), после выливания примерно в 500 мл полунасыщенного раствора NaCl, получают маслянистый осадок, который превращается в воск. Воск отделяют путем декантации, соответственно, отфильтровывания, промывают его водой и высушивают его в вакуумном эксикаторе над P_2O_5. После растирания с петролейным эфиром получают 1,35 г целевого соединения в виде аморфного продукта.

MS (воска, соответственно, аморфного материала): m/Z = 534 ($M+H^+$) ТСХ ≅ 0,75 (основное пятно [H_f] + небольшое количество слабых побочных пятен). Для очистки хроматографируют с помощью смеси метиленхлорид/ метанол = 99,5: 0,5 на силикагеле (колонка: диаметр = 5 см; высота = 20 см). Получаемые с R_f ≅ 0,75 фракции элюата объединяют и растворители удаляют путем отгонки. Остаток кристаллизуют из диэтилового эфира. Получают 1,0 г целевого соединения с т. пл. ~ 160 °С с такими же данными по MS и ТСХ, как и в случае воскообразного, соответственно, аморфного целевого соединения.

MS: m/Z = 534 ($M+H^+$); ТСХ: R_f ≅ 0,75.

Пример 5

Дезоксиметазон-21-циннамат

К раствору из 6 г дезоксиметазона в 40 мл абсолютного пиридина, при 0°С и при перемешивании, прикапывают раствор 3,5 г хлорангидрида коричной кислоты в 20 мл абсолютного диоксана. После перемешивания в течение 5 часов при 0°С (ТСХ показывает полное образование целевого продукта реакции), выливают в 1 л полунасыщенного водного раствора NaCl, осадок (воск) отделяют путем отфильтровывания через складчатый фильтр, обрабатывают его метиленхлоридом (или этилацетатом), полученный раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют в вакууме, кристаллизуют остаток из диэтилового эфира или диизопропилового эфира или петролейного эфира, отфильтровывают и в случае необходимости перекристаллизуют из смеси этанола с диэтиловым эфиром (в случае необходимости при добавке диизопропилового эфира или петролейного эфира). Получают 7,5 г вышеуказанного целевого соединения с т. пл. 161°С MS: m/Z = 507 ($M+H^+$); ТСХ: R_f ≅ 0,7

Пример 6

Кортикостерон-21-циннамат

Таким же образом, как описано в примере 5, 580 мг кортикостерона в 4 мл абсолютного пиридина вводят во взаимодействие с 350 мг хлорангидрида коричной кислоты в 2 мл абсолютного диоксана, после перемешивания в течение 5 часов при 0°С обрабатывают (выливание в 100 мл полунасыщенного раствора NaCl и т.д.) и выделяют путем кристаллизации. Получают 660 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 154 - 157°С. MS:m/Z = 477 ($M+H^+$), ТСХ: R_f ≅ 0,7.

Пример 7

11-Дезоксикортикостерон-21-циннамат

Таким же образом, как описано в примере 6, 570 мг 11- дезоксикортикостерона вместо дезоксиметазона вводят во взаимодействие, затем обрабатывают полученную реакционную смесь и продукт выделяют. Получают 520 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 140-143 °С. MS:m/Z = 461 ($M+H^+$), ТСХ: R_f ≅ 0,75.

Пример 8

Фторкортолон-21-циннамат

Таким же образом, как описано в примере 5, 600 мг фторкортолона в 4 мл абсолютного пиридина вводят во взаимодействие с 350 мг хлорангидрида коричной кислоты в 2 мл абсолютного диоксана (5 часов при 0°С), затем обрабатывают (выливание в 100 мл полунасыщенного раствора NaCl и т.д.) и выделяют в кристаллической форме. Получают 720 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 154 - 159°С. MS: m/Z = 507 ($M+H^+$), ТСХ: R_f ≅ 0,8

Пример 9

Дифторкортолон-21-циннамат

Таким же образом, как описано в примере 8, вместо фторкортолона во взаимодействие вводят 610 мг дифторкортолона; полученную реакционную смесь обрабатывают и продукт выделяют. Из диизопропилового эфира (растирание) получают 560 мг вышеуказанного целевого соединения (т.пл. 120 - 128 °С; в аморфном состоянии), MS: m/Z= 525 ($M+H^+$). ТСХ: R_f ≅ 0,8.

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

Пример 10

Хлоркортолон-21-циннамат

Таким же образом, как описано в примере 8, во взаимодействие вводят вместо фторкортолона 620 мг хлоркортолона; затем полученную реакционную смесь обрабатывают и продукт выделяют. Из диизопропилового эфира (растирание) получают 590 мг вышеуказанного целевого соединения; в виде аморфного вещества. MS: m/Z = 542 ($M+H^+$). ТСХ: $R_f \cong 0,8$

Пример 11

9 α-Фтор-кортикостерон-21-циннамат

Таким же образом, как описано в примере 8, вместо фторкортолона во взаимодействие вводят 600 мг 9 α - фтор- кортикостерона; полученную реакционную смесь обрабатывают и продукт выделяют. Из н-гексана (растирание) получают 630 мг вышеуказанного целевого соединения в аморфной форме. MS: m/Z = 495 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,8$.

Пример 12

Дезоксиметазон-21-(4-метокси-циннамат)

К раствору из 6 г дезоксиметазона в 40 мл абсолютного пиридина при 0°С и при перемешивании прикапывают раствор из 4,2 г хлорангидрида 4-метокси-коричной кислоты в 20 мл абсолютного диоксана. После перемешивания в течение 5 часов при 0 °С (ТСХ показывает полное образование целевого продукта реакций) выливают в 1 л полунасыщенного водного раствора NaCl, осадок (воск) отделяют путем отфильтровывания через складчатый фильтр, обрабатывают его метиленхлоридом (или этилацетатом), полученный раствор промывают водой, сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют в вакууме, кристаллизуют из диэтилового эфира или диизопропилового эфира или петролейного эфира, отфильтровывают и перекристаллизуют в случае необходимости из смеси этанола с диэтиловым эфиром (в случае необходимости при добавке диизопропилового эфира или петролейного эфира). Получают 9,4 г вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 185°С. В случае дальнейшей обработки продукт реакции дает т.пл. 194°С. MS: m/Z = 537 ($M+H^+$). ТСХ: $R_f \cong 0,75$.

В случае дальнейшей обработки продукт реакции показывает т.пл. 194°С.

Пример 13

Кортикостерон-21-(4-метокси-циннамат)

Таким же образом, как описано в примере 12, 580 мг кортикостерона в 4 мл абсолютного пиридина вводят во взаимодействие с 420 мг хлорангидрида 4-метокси-коричной кислоты в 2 мл абсолютного диоксана, реакционную смесь после перемешивания в течение 5 часов при 0°С обрабатывают (выливание в 100 мл полунасыщенного раствора NaCl и т.д.) и продукт выделяют путем кристаллизаций. Получают 620 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. = 160 °С.

MS: m/Z = 507 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,7$

Пример 14

Дезоксикортикостерон-21-(4-метокси-цинна мат)

Таким же образом, как описано в примере 12, вместо дезоксиметазона во взаимодействие вводят 570 г дезоксикортикостерона; полученную реакционную смесь обрабатывают и продукт выделяют. Получают 500 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 153°С. MS: m/Z = 491 ($M+H^+$). ТСХ: $R_f \cong 0,75$

Пример 15

Фторкортолон-21-(4- метокси-циннамат)

Таким же образом, как описано в примере 12, 600 мг фторкортолона в 4 мл абсолютного пиридина вводят во взаимодействие с 420 мг хлорангидрида 4-метокси-коричной кислоты в 2 мл абсолютного диоксана (5 часов при 0 °С), полученную реакционную смесь обрабатывают (выливание в 100 мл полунасыщенного раствора NaCl и т.д.) и продукт выделяют в кристаллической форме. Получают 690 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 164 - 176 °С (начиная до 150°С, спекание, аморфное вещество).

MS:m/Z = 537 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,75$.

Пример 16

Дифторкортолон-21-(4-метокси-циннамат)

Таким же образом, как описано в примере 15, вместо фторкортолона во взаимодействие вводят 610 мг дифторкортолона; затем обрабатывают и продукт выделяют. Из диизопропилового эфира (растирание) получают 590 мг вышеуказанного целевого соединения (в аморфной форме).

MS: m/Z = 555 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,8$

Пример 17

Хлоркортолон-21-(4-метокси-циннамат)

Таким же образом, как описано в примере 15, вместо фторкортолона во взаимодействие вводят 620 мг хлоркортолона; затем реакционную смесь обрабатывают и продукт выделяют. Из диизопропилового эфира (расширение) получают 620 мг вышеуказанного целевого соединения в аморфной форме.

MS: m/Z = 572 ($M+H^+$) ТСХ: $R_f \cong 0,8$

Пример 18

9 α

-Фтор-кортикостерон-21-(4-метокси-циннамат)

Таким же образом, как описано в примере 15, вместо фторкортолона во взаимодействие вводят 600 мг 9 α - фтор-кортикостерона; затем полученную реакционную смесь обрабатывают и продукт выделяют. Из диизопропилового эфира (растирание) получают 6,0 мг вышеуказанного целевого соединения (в аморфной форме). MS: m/Z = 525 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,8$

Пример 19

Дезоксиметазон-21-(4-фенил) циннамат

К раствору 3,0 г дезоксиметазона и 2,3 г 4-фенил-коричной кислоты в 60 мл абсолютного метиленхлорида, при 0°С и при перемешивании, добавляют 96 мг 4-диметиламинопиридина и 2,0 г дициклогексилкарбодиимида.

Первоначально прозрачный реакционный раствор скоро становится мутным. После перемешивания в течение 6 часов при комнатной температуре ТСХ - проба не показывает более никакого эдукта. Затем выдерживают 2 дня при +4 °С и 2 дня при -15 °С (низкотемпературный холодильник), отфильтровывают осадившуюся дициклогексилмочевину, промывают ее небольшим количеством охлажденного до -15 °С метиленхлорида и органический

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

растворитель (из объединенной органической фазы) отгоняют в вакууме. Остающийся остаток кристаллизуют из кипящего диэтилового эфира и в случае необходимости перекристаллизуют из смеси этанола с диэтиловым эфиром. Получают 4,1 г вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 142°C MS: m/Z = 583 (583,3) ($M+H^+$). ТСХ: $R_f \cong 0,75$.

Пример 20

Дезоксиметазон-21-(транс-3,4-метилендиокси)циннамат

Таким же образом, как описано в примере 19, вместо 4- фенилкоричной кислоты во взаимодействие вводят 2,0 г транс-3,4 - метилендиокси - коричной кислоты с 3 г дезоксиметазона; полученную реакционную смесь обрабатывают, продукт выделяют и очищают. Получают 1,9 г вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 147-151 °C MS: m/Z = 551 ($M+H^+$). ТСХ $R_f \cong 0,7$

Пример 21

Дезоксиметазон-21-(транс-3,4-диметокси)циннамат

Таким же образом, как описано в примере 19, 3 г дезоксиметазона вводят во взаимодействие с 2,0 г транс-3,4-диметокси-коричной кислоты вместо 4-фенилкоричной кислоты, полученную реакционную смесь обрабатывают, продукт выделяют и очищают. Получают 2,4 г вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 189 - 144°C. MS: m/Z = 567 ($M+H^+$) ТСХ: $R_f \cong 0,75$.

Если в примере 21 вместо 2,0 г транс-3,4-диметокси- коричной кислоты во взаимодействие вводят эквивалентное количество транс-2,3-диметокси-коричной кислоты или транс-2,4- диметокси-коричной кислоты или транс-2,5-диметокси-коричной кислоты или транс-3,5-диметокси-коричной кислоты, то после аналогичного проведения реакции, обработки и выделения получают соответствующие дезоксиметазон-21-транс-2,3 (или 2,4 - или 2,5- или 3,5-)-диметокси-циннаматы, причем все с MS: m/Z = 567 ($M+H^+$).

Пример 22

("п" обозначает 4): Дезоксиметазон-21-(п-метил-циннамат)

Таким же образом, как описано в примере 19, 3 г дезоксиметазона вводят во взаимодействие с 1,9 г п-метил-коричной кислоты вместо 4-фенил-коричной кислоты, затем полученную реакционную смесь обрабатывают, продукт выделяют и очищают. Получают 2,1 г вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 171 °C. MS = m/Z = 521 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,7$

Пример 23

Если в примере 22 вместо п-, соответственно, 4-метил-коричной кислоты, во взаимодействие вводят 1,9 г α -метил-коричной кислоты (= $C_6H_5CH=C(CH_3)CO_2H$), то после аналогичного проведения реакции, обработки и выделения, получают изомерный дезоксиметазон-21- α -метилциннамат) (аморфный кристаллизат после осаждения с помощью диэтилового эфира), MS: m/Z = 521 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,75$

Если в примере 22 вместо α-метилкоричной кислоты во взаимодействие вводят соответствующее количество (1,9 г) β -метил-коричной кислоты (например, транс-), то получают дезоксиметазон-21-(β -метил)-циннамат.

Пример 24

Дезоксиметазон-21-фенилпропиолат

Таким же образом, как описано в примере 19, 3 г дезоксиметазона вводят во взаимодействие с 1,9 г фенилпропиловой кислоты вместо 4-фенил-коричной кислоты (время реакции 24 часа); полученную реакционную смесь обрабатывают и продукт выделяют. Из полученного темного масла (2,2 г) спустя несколько дней медленно выкристаллизовывается вышеуказанное целевое соединение, которое только плохо может очищаться. Анализ маслянисто-кристаллического сырого продукта: MS: m/Z = 505 ($M+H^+$); ТСХ: $R_f \cong 0,8$

Пример 25

Дезоксиметазон-21-сложный эфир 5-фенилпента-2,4- диеновой кислоты

Таким же образом, как описано в примере 19, 3 г дезоксиметазона вводят во взаимодействие с 1,6 г 5-фенил-пента-2,4-диеновой кислоты (= циннамилиденуксусная кислота) вместо 4-фенил- коричной кислоты, после чего полученную реакционную смесь обрабатывают, вещество изолируют и очищают. Получают 3,1 г вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 140-146 °C (нечетко) MS: m/Z = 533 ($M+H^+$), ТСХ: $R_f \cong 0,75$.

Пример 26

Дезоксиметазон-21-[4-(4-(N,N)-(бис-(2-хлор-этил) амино)-фенил)-бутират]

К раствору 8,0 г дезоксиметазона и 7,2 г 4-(4-(N,N- (бис-(2-хлорэтил)-амино) фенил) масляной кислоты (=хлорамбуцил) в 50 мл абсолютного пиридина, при перемешивании и при 20°C, добавляют пиридинийсульфат (получают из 300 мг концентрированной серной кислоты в 10 мл абсолютного пиридина, согласно примеру 2 б)). После перемешивания в течение 20 минут при 20°C добавляют 5,77 г N,N-дициклогексилкарбодиимида. После перемешивания в течение 48 часов при 20°C добавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты и смесь оставляют стоять в течение 48 часов в низкотемпературном холодильнике (-15°C). Отфильтровывают от осадившейся N, N'-дициклогексилмочевины (6,1 г) и фильтрат смешивают примерно с 300 мл полунасыщенного водного раствора NaCl, причем выделяется масло. Масло фильтруют через складчатый фильтр, смешивают с 400 мл воды, причем в течение 48 часов оно превращается в воск. Воск отфильтровывают, промывают его водой и высушивают, под конец - в вакуумном эксикаторе. Затем его растворяют в кипящем изопропаноле при условиях кипячения с обратным холодильником и оставляют охлаждаться до 20°C, причем вскоре осаждается плотный кристаллизат. Его отфильтровывают и промывают охлажденным до 0°C изопропанолом. После высушивания получают 6,2 г вышеуказанного целевого соединения.

Т. пл. = 142 - 145°C (другая проба) показывает т.пл. 160-163° (препарат имеет часто две, соответственно, несколько температур плавления /полиморфный!/)

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

MS: m/Z = 662 ($M+H^+$); ТСХ: R_f ≅ 0,8.

Пример 27

Дезоксиметазон-21-/3-(3-фурил)-акрилат/

К раствору 500 мг дезоксиметазона (1,3 ммоль) в 3 мл абсолютного пиридина при 0°С и при перемешивании прикапывают раствор 254 мг хлорангидрида 3-фурил-акриловой кислоты (1,6 ммоль) в 2 мл абсолютного диоксана. После перемешивания в течение 4-х часов при 0°С и стояния в течение 62-х часов в холодильнике при +4°С (ТСХ показывает полное образование целевого продукта реакции; R_f ≅ 0,8 /дезоксиметазон имеет R_f ≅ 0,6/), отфильтровывают при +4°С от выпавшего осадка (= пиридинийгидрохлорид). Растворитель из полученного фильтрата далее отгоняют в высоком вакууме. Полученный остаток растирают с диэтиловым эфиром, и полученный кристаллизат отфильтровывают и многократно промывают диэтиловым эфиром. Если желательно, полученный кристаллизат можно перекристаллизовывать из смеси этанола с диэтиловым эфиром (в случае необходимости при добавке дихлорметана для полного растворения). Получают 580 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 216°С. MS: m/Z = 497 ($M+H^+$)

ТСХ: R_f ≅ 0,8

Для синтеза изомерных соединений - дезоксиметазон-21- -/3-(2-тиенил) акрилата/, соответственно, дезоксиметазон--21-/3-(2-фурил) акрилата/ - целесообразнее исходить из свободных кислот - 2-тиенилакриловой кислоты, соответственно, 2- фурилакриловой кислоты (вместо 4-фенил-коричной кислоты) и реакцию проводить согласно примеру 19.

Пример 28

Дезоксиметазон-21-/3-(3-тиенил)акрилат/

Таким же образом, как описано в примере 27, 0,5 г дезоксиметазона вводят во взаимодействие с 2,75 мг хлорангидрида 3-тиенилакриловой кислоты вместо указанного в примере 27 хлорангидрида; полученную реакционную смесь обрабатывают аналогичным образом, и продукт кристаллизуют и очищают. Из диэтилового эфира получают 580 мг вышеуказанного целевого соединения с т.пл. 219°С MS: m/Z = 513 ($M+H^+$); ТСХ: R_f ≅ 0,8.

Аналогично этим примерам осуществляют примеры таблиц 4 и 5, причем R (1)' представляет собой всю боковую цепь 21-CH_2O - группы.

Для характеристики продуктов синтеза, смотря по обстоятельствам, оценивают лишь получаемые согласно масс-спектрам пики молекулярной массы (m/Z =.. .($M+H^+$) (в виде масла или воска или в аморфной или кристаллической форме), и как правило, не осуществляют никакой очистки путем кристаллизации (перекристаллизации), соответственно, хроматографии.

Следующие карбоновые кислоты формулы (III) /R (5) = OH/, соответственно, их активированные производные, применяют, например, в качестве исходных веществ (арильные, соответственно, гетероарильные группы в них соответствуют заместителям R (1)):

а) Неаннелированные кислоты:

фенилуксусная кислота; 2-метил- или 3-метил- или 4-метил- фенилуксусная кислота; 4-(трет.-бутил)-фенилуксусная кислота; 2-хлор- или 3-хлор- или 4-хлор-фенилуксусная кислота; 2,6- дихлор- или 3,4-дихлор-фенилуксусная кислота; 2-фтор- или 4-фтор-фенилуксусная кислота; 2,6-дифтор-фенилуксусная кислота; 2-нитро- или 3-нитро- или 4-нитро-фенилуксусная кислота; 2,4- динитро-фенилуксусная кислота, 2 метокси - или 3-метокси- или 4-метокси-фенилуксусная кислота; 4-бензилокси-, фенилуксусная кислота; 3-хлор-4-метокси-фенилуксусная кислота; 3-бром-4- метокси-фенилуксусная кислота; 3-нитро-4-метокси-фенилуксусная кислота; 3,4-диметокси-фенилуксусная кислота; 2,3,4-триметокси-фенилуксусная кислота; 3,4-метилендиокси- фенилуксусная кислота; 3,4-диэтокси-фенилуксусная кислота; 4-бифенил-уксусная кислота; 3-феноксифенилуксусная кислота; 2-ацетамино- или 3-ацетамино- или 4-ацетамино-фенилуксусная кислота; 3-(N)-BOC-амино-фенилуксусная кислота; 4-формиламино-фенилуксусная кислота; 4-N,N-диметиламино- фенилуксусная кислота; 4-бензилокси-фенилуксусная кислота; 4-/2-метоксибензилокси/-фенилуксусная кислота; 4-(4- фторбензилокси)-фенилуксусная кислота;

2-(тиазол-4-ил)-уксусная кислота; 2-(тиазол-4-ил)-2- метоксииминоуксусная кислота;

3-фенил-пропионовая кислота; D,L-2-фенил-пропионовая кислота;

3-(4-метил-фенил)-пропионовая кислота; 3-(4-хлор- или 4-фтор- или 4-метокси-фенил)-пропионовая кислота; (S)-(±)-2-фенилпропионовая кислота; (R)-(-)-2-фенил- пропионовая кислота; 4-фенил-масляная кислота; феноксиуксусная кислота и производные (заместители в фенильной части); цис- или (предпочтительно) транс-коричная кислота; 2-, 3- или 4-метокси- коричная кислота; 4-этокси-коричная кислота; 3,4-диметокси-коричная кислота; 3,4,5-триметокси-коричная кислота; 4-фтор- коричная кислота; 3- или 4-хлор-коричная кислота; 3-бром- коричная кислота; 2- или 3-нитро-коричная кислота; 4-циан- коричная кислота; 4-изопропил-коричная кислота; 4-(трет.-бутил)-коричная кислота; 2- или 4-трифторметил-коричная кислота; D,L- или (S)- или (R)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота (Ибупрофен);

4-(изобутилфенил)-уксусная кислота (Ибуфенак); фенилмеркаптоуксусная кислота; фенилпропиоловая кислота; 2-метил-3-(4-тетрадецилоксифенил)-2-пропеновая кислота (МТРА); 3-(4-кротилоксифенил) пропионовая кислота; 4-додецилбензоил-уксусная кислота (DBAA); бензоилакриловая кислота; хлорамбуцил; 3,4,5-триметокси-бензоилакриловая кислота; 2-/4-(тиазол-2-ил) фенил/ пропионовая кислота; 2- (ксантонокси) уксусная кислота; 2-фенил-циклопропан-карбоновые кислоты (транс);

3-(фенилмеркапто) акриловая кислота; (4-фенил) масляная кислота;

2-тиенилуксусная кислота; 3-тиенилуксусная кислота; 1- или 2-фурилуксусная кислота; 2-, 3- или 4-пиридил-уксусная кислота;

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

2-меркаптометил-никотиновая кислота;

3-(2- или 3-фурил) акриловая кислота; 3-(2-тиенил) акриловая кислота;

3-(3-тиенил) акриловая кислота; 3-(4- или 2-пиридил) акриловая кислота;

3-(2-тиенил)-пропионовая кислота; 3-(2-фурил) пропионовая кислота;

3-(4-имидазолил) акриловая кислота; (N-метилпиррол-2-ил) уксусная кислота;

Б) Аннелированные кислоты

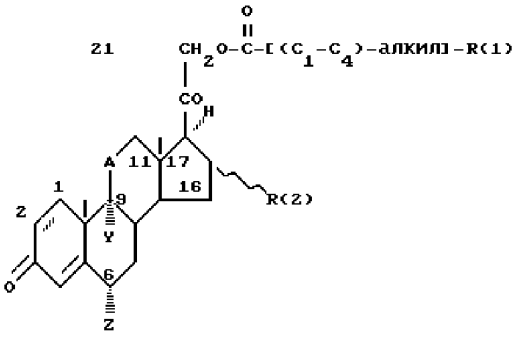
3-индолил-уксусная кислота, 2-индолил-уксусная кислота; (N-метил)-2- или 3-индолил-уксусная кислота; 3-(3-индолил)-пропионовая кислота; 3- или 2-индолил-акриловая кислота (также /N-метил/); (2-метил-3-индолил)-уксусная кислота; 3,4- (метилендиокси)-фенилуксусная кислота; 3,4-(метилендиокси) - коричная кислота; индол-3-масляная кислота;

(5-метоксииндол-3-ил) уксусная кислота; нафтил-1- или 2- уксусная кислота; флавон-8-уксусная кислота; 5,6-диметоксиксантон-4-уксусная кислота (получаемые из них кортикоид -21 сложные эфиры карбоновых кислот) могут проявлять также противоопухолевое действие:

(L. L. Thomsen и др. Cancer Chemother Pharmacol. 31, 151 и последующие (1992), равным образом, как вышеуказанный хлорамбуцил).

Формула изобретения:

1. Сложный 17-дезокси-кортикоид-21-эфир карбоновой кислоты общей формулы I



где A обозначает CHOH в β-положении;

Y - водород, фтор;

Z - водород, фтор, метил;

---- - одинарная или двойная связь,

R(1) - фенил, тиенил, пиридил, индолил, нафтил, каждый из которых может быть замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей низшую алкоксигруппу, метилендиоксигруппу;

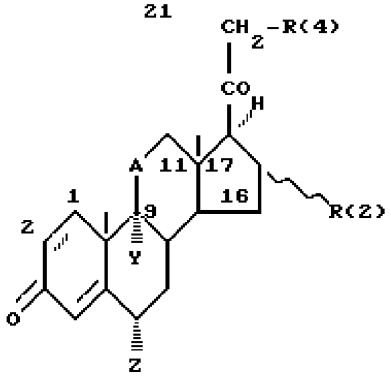
[(C_1-C_4)-алкил] является насыщенным или, начиная с C_2, однократно ненасыщенным, начиная с C_3-многократно ненасыщенным, или циклическим, разветвленным за счет других алкильных групп;

R(2) обозначает водород, α- или β-метил.

2. Сложный 17-дезокси-кортикоид-21-эфир карбоновой кислоты общей формулы I по п.1, отличающийся тем, что R(1) имеет указанное в п.1 значение, A имеет указанное в п.1 значение, Y обозначает фтор, Z обозначает водород, R(2) обозначает α-метил.

3. Сложный 17-дезокси-кортикоид-21-эфир карбоновой кислоты общей формулы I по п.1, обладающий локальным противовоспалительным действием.

4. Способ получения соединения общей формулы I по п.1, отличающийся тем, что а) соединение общей формулы II



где R(4) обозначает OH;

A, Y, Z и R(2) имеют значения, указанные в п.1,

вводят во взаимодействие 1) с активированной карбоновой кислотой общей формулы III, предпочтительно с галогенидом или ангидридом

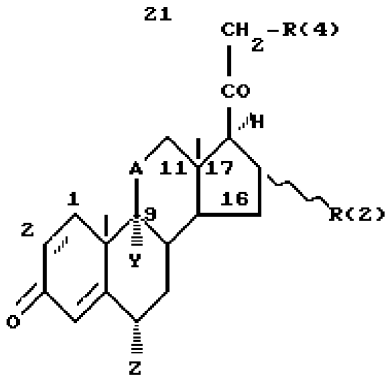
R(5)-CO-[(C_1-C_4)-алкил]-R(1),

где [(C_1-C_4)-алкил] и R(1) имеют значения, указанные в п.1;

R(5) обозначает Cl, O[-CO-[(C_1-C_4)-алкил]-R(1)]$_1$,

или 2) непосредственно с карбоновой кислотой общей формулы III, в которой R(5) означает OH, в присутствии водоотщепляющего реагента.

5. Способ получения соединения общей формулы I по п.1, отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где R(4) обозначает Br, J, арильную или алкильную эфирные группы сульфокислоты;

A, Y, Z и R(2) имеют значения, указанные в п.1,

вводят во взаимодействие с солью, предпочтительно солью натрия или калия или солью триалкиламмония карбоновой кислоты формулы III

R(5)-CO-[(C_1-C_4)-алкил]-R(1),

где R(5) обозначает [O^-Me^+], Me^+ предпочтительно обозначает катион щелочного металла или триалкиламмония.

6. Лекарственное средство с противовоспалительным действием, отличающееся тем, что оно содержит в качестве активного вещества соединение формулы I по п.1 в эффективном количестве.

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

Таблица 1

Обработка	мг/мл.	x ± S	Подавление в %
контроль	-	I3,4 ± 3,7	-
соединение формулы (I)	0,03	7,7 ± 3,7	43
соединение формулы (I)	0,I	3,9 ± 2,9	7I
соединение формулы (I)	0,3	2,3 ± I,3	83
дезоксиметазон	0,03	8,6 ± 3,I	36
дезоксиметазон	0,I	3,9 ± 3,0	7I
дезоксиметазон	0,3	2,8 ± 2,3	79

Таблица 2

Обработка	Доза мг/кг.	Предыдущее значение	Прирост, 3 часа	Прирост, 6 часов
контроль	-	I, 43± 0,06	0,60 ±0,05	0,46 ± 0,07
соединение формулы (I)	0,I	I,49± 0,07	0,40 ±0,06	0,39± 0,I2
дезоксиметазон	0,I	I,46 ± 0,08	0,28 ±0,I6[X]	0,23± 0,09[X]
контроль	-	I,46 ± 0,I0	0,69 ± 0,I6	0,53 ±0,I2
соединение формулы (I)	0,3	I,5I± 0,04	0,46 ± 0,I2	0,32 ±0,05[X]
дезоксиметазон	0,3	I,43 ± 0,07	0,I7 ± 0,06[X]	0,03±0,03[X]

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

Таблица 3

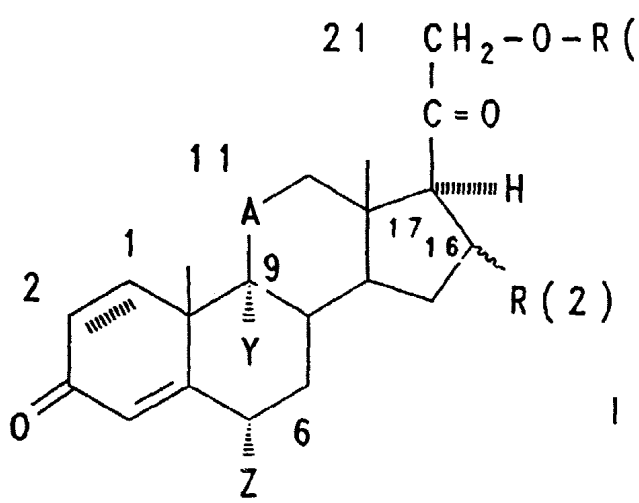
Обработка	Доза мг/кг.	гликоген печени г/100 г. живого веса	гликоген печени + глюкоза г/100 г. живого веса.
контроль	-	1,67 ± 0,52	14,53 ± 1,95
соединение формулы (I)	0,3	1,56 ± 0,50	16,91 ± 3,11
соединение формулы (I)	1,0	95,86 ± 21,33[X]	154,15 ± 4,99[*]
дезокси-метазон	0,1	38,00 ± 17,43[*]	98,55 ± 14,46[*]
дезокси-метазон	0,3	77,90 ± 29,67[*]	137,32 ± 28,04[*]

RU 2161624 C2

RU 2161624 C2

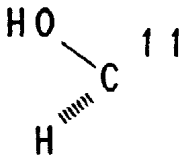
Таблица 4

Базисный кортикоид: ДЕЗОКСИМЕТАЗОН



I

1,2-полож. = △



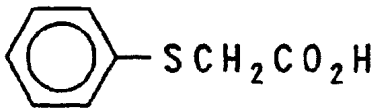
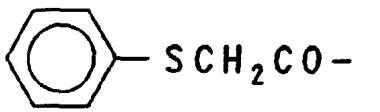
A =

R(2) = α-CH_3

Y = F

Z = H

△ = 1.2 двойная св.

Порядковый №	Используемая карбоновая кислота или хлорангидрид карбоновой кислоты	Вариант способа согласно примеру	R(I)'	MS (m/z) (M + H^+)
I	2	3	4	5
1.1		3 b		527

Порядковый №	Используемая карбоновая кислота или хлорангидрид карбоновой кислоты	Вариант способа согласно примеру	R (I)′	MS (m/z) (M + H+)
I	2	3	4	5
2.1		3 b		501
2.2		1 a, 5		515
2.3		1 a, 5		515
				-

RU 2161624 C2

I	2	3	4	5
2.4		3b, 4		548
2.5		3b, 4		564
2.6		3b		545

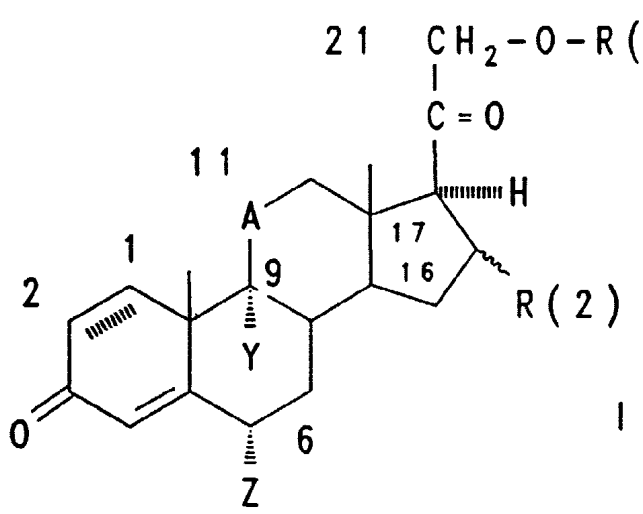
RU 2161624 C2

I	2	3	4	5
2.7		4		546

RU 2161624 C2

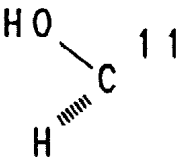
Таблица 5

Базисный кортикоид: ДЕЗОКСИМЕТАЗОН



I

1,2-полож. = △



A =

R(2) = α-CH_3

Y = F

Z = H

△ = 1,2 двойн. связь.

I	2	3	4	5
1.2		3 b		523
1.3		3 b, 4		496
1.4		4		508

RU 2161624 C2