

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

130 895

Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 81 12 21 (P. 238740)

Pierwszeństwo: 80 12 23 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 83 05 09

Opis patentowy opublikowano: 1986 10 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07J 5/00
A61K 31/57

Twórca wynalazku —

Uprawniony z patentu: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Bergkamen (Republika Federalna Niemiec
i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6 α -metylohydrokortyzonu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 6 α -metylohydrokortyzonu o cennych właściwościach farmakologicznych.

Te nowe pochodne są objęte ogólnym wzorem 1, w którym R_1 oznacza rodnik 1-ketoalkilowy o 2–6 atomach węgla.

1-ketoalkilowym rodnikiem R_1 o 2–6 atomach węgla może być np. grupa acetylowa, propionylowa, butyrylowa, izobutyrylowa, walerylowa, 3-metylobutyrylowa, trójmetyloacetylowa lub pentanokarbonylowa.

Do wyróżniających się nowych pochodnych zaliczają się np.: 17 α -acetoksy-11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20, 11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylo-17 α -propionyloksypregneno-4-dion-3,20, 17 α -butyryloksy-11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20, 11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylo-17 α -waleryloksypregneno-4-dion-3,20 i 11 β ,21-dwuhydroksy-17 α -izobutyryloksy-6 β -metylopregneno-4-dion-3,20.

6 α -metylohydrokortyzon i 21-estry tego związku są znane od dawna (J. Amer. Chem. Soc., 78, 1956, 6213 f). Substancjom tym od dawna przypisuje się poważne znaczenie jako produktom pośrednim w syntezie 6 α -metyloprednisolonu; jako substancja farmakologicznie czynna został 6 α -metylohydrokortyzon zauważony tylko w niewielkim stopniu, jest on układowo skuteczniejszy niż hydrokortyzon lecz mniej skuteczny niż 6 α -metyloprednisolon (J. Amer. Chem. Soc. 78, 1956, 6214).

Stwierdzono, że nowe pochodne 6 α -metylohydrokortyzonu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, w przypadku miejscowego aplikowania nieoczekiwanie wykazują wyraźnie silniejszą czynność niż odpowiednie pochodne hydrokortyzonu; czynność ta często jest nawet jeszcze wyraźniej silniejsza niż w przypadku dwufluorowanych kortykoidów tzw. szlachetnych, takich jak 6 α ,9 α -dwufluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-21-waleryloksypregnadieno-1,4-dion-3,20 (o nazwie handlowej Nerisona), czyli 21-walerianian dwufluorokortolonu (o skrócie DFV). Wbrew temu, że znany 6 α -metylohydrokortyzon jest układowo silniej czynny niż hydrokortyzon, nowe pochodne 6 α -metylohydrokortyzonu o wzorze 1 w porównaniu z odpowiednimi pochodnymi hydrokortyzonu nieoczekiwanie wykazują bardzo korzystne zróżnicowanie między silnym żądanym działaniem miejscowym a niepożądanym ubocznym działaniem układowym.

Działanie miejscowe można określać za pomocą testu zwężenia naczyń, omówionego niżej.

Próbie tę przeprowadza się na grupach po 8 osobników badanych obu płci, którzy w ostatnich dwóch tygodniach nie otrzymali żadnego miejscowego leczenia kortykosteroidowego. Po usunięciu Stratum corneum aż do Stratum lucidum (20–40 oderwań błonki o nazwie Tesafilm) nanosi się na plecy osobnika badanego po 0,1 g preparatu na pole o powierzchni 4 cm² bez opatrunku tamującego. Aby uniknąć aplikowania tego samego preparatu na identyczny obszar skóry, nanosi się preparat na miejsca wybrane w sposób rotacyjny.

Badający ocenia zwężenie naczyń wizualnie po upływie 8 godzin według następującej skali stopni działania: 1 = absolutne zblednięcie, 2 = nieznaczny rumień reszkowy, 3 = średni stopień rumienia, intensywność zaczerwienienia w zakresie średnim dla skóry odsłoniętej, nieleczonej i nieuszkodzonej, 4 = rumień z nieznacznymi rozjaśnieniami, 5 = brak zblednięcia lub wzmocnienia rumienia. Poszczególne oceny podano jako wyniki średnie.

W każdym szeregu prób jako substancję sprawdzianową stosuje się 21-walerianian dwufluorokortolonu (to jest 6 α , 9 α -dwufluoro-11 β -hydroksy- 16 α -metylo-21- waleryloksypregnenadieno- 1,4-dion-3,20 o skrócie DFV).

Każdorazowo określa się różnicę Δ określonych w poszczególnych szeregach prób, średnich stopni działania DFV i substancji badanej. Dodatnie różnice Δ wskazują na korzystniejszą, a ujemne różnice wskazują na niekorzystną ocenę substancji badanej w porównaniu z substancją sprawdzianową DFV.

W podanej niżej tablicy wyszczególniono zaobserwowane wyniki prób, zebrane podczas leczenia osobników doświadczalnych preparatem zawierającym 0,1 ppm (części na milion) substancji czynnej. W tablicy tej porównano działanie nowych substancji czynnych, wytworzonych sposobem według wynalazku, z działaniem analogicznego, najbliższego strukturalnie, znanego 17-maślanu hydrokortyzonu, czyli 17 α -butyryloksy-11 β ,21-dwuhydroksypregnen-4-dionu-3,20 o nazwie handlowej Alfason. Zestawienie wyników świadczy przekonująco o wyraźnie silniejszym działaniu miejscowym nowych pochodnych.

Tablica. Wyniki testu pochodnych hydrokortyzonu

Nr	Nazwa substancji	Test zwężenia naczyń Δ po 8 godzinach
1	17 α -butyryloksy-11 β ,21-dwuhydroksypregnen-4-dion-3,20 (17-maślan hydrokortyzonu o nazwie handlowej Alfason) = substancja porównawcza	– 0,3
2	11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylo-17-propionyloksypregnen-4-dion-3,20	+ 1,4
3	17-butyryloksy-11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylopregnen-4-dion-3,20	+ 1,4
4	11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylo-17-waleryloksypregnen-4-dion-3,20	+ 0,2
5	11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylo-17-trójmetyloacetoksypregnen-4-dion-3,20	+ 1,7

Nowe pochodne 6 α -metylohydrokortyzonu o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, w połączeniu ze zwykle w farmacji galenowej stosowanymi nośnikami nadają się do miejscowego leczenia wyprysków kontaktowych, egzem różnego pochodzenia, neurodermatyz, erytrodermii, oparzeń, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes tutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus i podobnych schorzeń skóry.

Sporządzanie specyfików lekarskich następuje w znany sposób, polegający na tym, że substancję czynną z odpowiednimi dodatkami przeprowadza się w żadaną postać aplikacyjną, taką jak roztwory, pudry płynne, maście, kremy lub plastry. W tak sporządzonych lekach stężenie substancji czynnej zależy od postaci aplikacyjnej. W przypadku pudrów płynnych i maści stosuje się substancję czynną korzystnie w stężeniu 0,001–1%.

Ponadto nowe związki ewentualnie w połączeniu ze znanymi nośnikami i substancjami pomocniczymi również bardzo nadają się do sporządzania środków inhalacyjnych, które można stosować do terapii alergicznych schorzeń dróg oddechowych, np. do leczenia dychawicy oskrzelowej lub nieżyty nosa.

Poza tym nowe kortykoidy nawet w postaci kapsułek, tabletek lub drażetek, zawierających korzystnie 10–200 mg substancji czynnej i aplikowanych doustnie, albo w postaci zawiesin zawierających korzystnie 100–500 mg substancji czynnej w jednostce dawkowania i aplikowanych doodbytniczo, nadają się również do leczenia alergicznych schorzeń jelit, takich jak Kolitis ulcerosa i Kolitis granulomatosa.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6 α -metylohydrokortyzonu o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik 1-ketoalkilowy o 2–6 atomach węgla, polega według wynalazku na tym, że ortokarboksylan 6 α -metylohydrokortyzonu o ogólnym wzorze 2, w którym R₃ oznacza rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla lub rodnik fenyłowy, a R₄ oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, poddaje się hydrolizie.

Hydrolizę ortokarboksylianów prowadzi się analogicznie do znanych sposobów (porównaj opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki nr 3 152 154 oraz ogłoszeniowe opisy Republiki Federalnej Niemiec DE-OS nr nr 2 613 875 i 2 436 747). I tak np. hydrolizę tę prowadzi się w środowisku niższego alkoholu, takiego jak metanol lub etanol, albo w środowisku zawierającego wodę rozpuszczalnika organicznego, takiego jak eter jednometylowy glikolu etylenowego, czterowodorofuran, dioksan, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy, sześciometylotrójamid kwasu fosforowego lub aceton, za pomocą kwasu mineralnego, takiego jak kwas solny, siarkowy, fosforowy lub nadchlorowy, za pomocą kwasu sulfonowego takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, za pomocą mocnego kwasu karboksylowego, takiego jak kwas mrówkowy, octowy, trójfluorooctowy lub kwaśny jonit, albo za pomocą kwasu Lewis'a, takiego jak trójfluorek boru, chlorek cynku, bromek cynku lub czterochlorek tytanu, korzystnie w obecności substancji buforowej, takiej jak octan sodowy.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. a) 15,0 g 11 β ,17,21-trójhidroksy-6 α -metylopregneno-4-dionu-3,20 i 1,5 g p-toluenosulfonianu pirydyniowego rozpuszcza się w 120 ml dwumetyloformamidu i 1050 ml benzenu (toluenu) wobec ogrzewania. Na łaźni o temperaturze 140°C oddestylowuje się 450 ml benzenu (toluenu) poprzez oddzielacz wody, roztwór chwilę chłodzi się do temperatury 80°C i zadaje 36 ml ortopropionianu etylowego. W ciągu 20 minut oddestylowuje się pozostałą ilość benzenu (toluenu) wraz z łatwotnymi składnikami rozpuszczalnikowymi. Po dodaniu 18 ml pirydyny całość zatęża się pod próżnią, otrzymując 17,21-/1-etoksypropylidenodwuoksy-/11 β -hydroksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20 w postaci oleju.

b) Zawiesinę powyższego surowego produktu w 450 ml metanolu ogrzewa się z mieszaniną 18 ml 0,1 M wodnego roztworu octanu sodowego i 162 ml 0,1 N wodnego roztworu kwasu octowego w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C pod chłodnicą zwrotną. Całość zatęża się do zmętnienia, wlewa do wody i ekstrahuje dużą ilością octanu etylowego. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią do sucha. Surowy produkt oczyszcza się na 650 g żelu krzemionkowego za pomocą stopniowego układu chlorek metylenu-aceton (0–20% acetonu). Otrzymuje się 11,2 g 11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylo-17-propionyloksypregneno-4-dionu-3,20 o temperaturze topnienia 197°C.

Przykład II. a) Analogicznie jak w przykładzie I a) 15,0 g 11 β ,17,21-trójhidroksy-6 α -metylopregneno-4-dionu-3,20 poddaje się reakcji ortomaślanem trójmetylowym, otrzymując 11 β -hydroksy-17,21-/1-metoksy-butylidenodwuoksy-/6 α -metylopregneno-4-dion-3,20.

b) Surowy 11 β -hydroksy-17,21-/1-metoksy-butylidenodwuoksy-/6 α -metylopregneno-4-dion-3,20, analogicznie jak w przykładzie I b), traktuje się roztworem buforowym, poddaje obróbce i oczyszcza. Otrzymuje się 11,4 g 17-butylidoksy-11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylopregneno-4-dionu-3,20 o temperaturze topnienia 176°C.

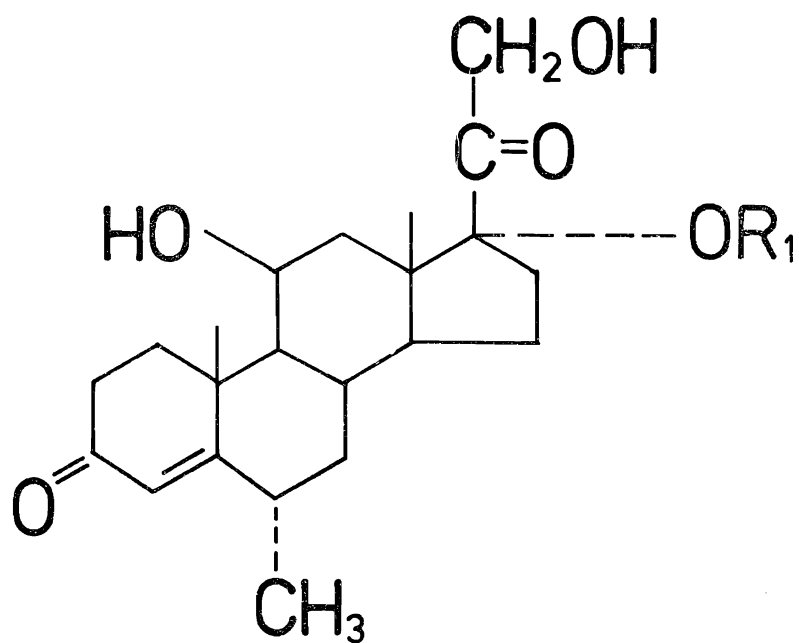
Przykład III. a) 7,0 g 11 β ,17,21-trójhidroksy-6 α -metylopregneno-4-dionu-3,20, analogicznie jak w przykładzie I a), poddaje się reakcji z ortobenzoesanem trójetylowym, otrzymując 17,21-/1-etoksybenzylidenodwuoksy-/11 β -hydroksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20.

b) W warunkach przykładu I b) surowy 17,21-/1-etoksybenzylidenodwuoksy-/11 β -hydroksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20 hydrolizuje się, poddaje obróbce i oczyszcza. Otrzymuje się 4,6 g 17-benzoidoksy-11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20 o temperaturze topnienia 214°C.

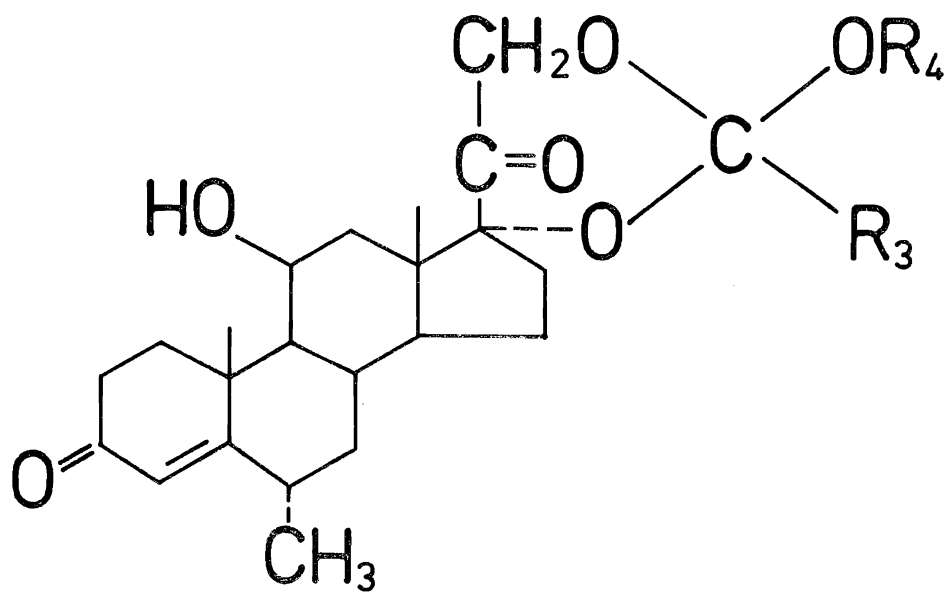
Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I b) wytwarza się z odpowiednich substratów 17-acetoksy-11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20 o temperaturze topnienia 192–194°C, 11 β ,21-dwuhydroksy-6 α -metylo-17-waleryloksypregneno-4-dion-3,20 o temperaturze topnienia 160°C lub 11 β ,21-dwuhydroksy-17-izobutylidoksy-6 α -metylopregneno-4-dion-3,20 o temperaturze topnienia 191°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6 α -metylohydrokortyzonu o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik 1-ketoalkilowy o 2–6 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m, że ortokarboksylian 6 α -metylohydrokortyzonu o ogólnym wzorze 2, w którym R₃ oznacza rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla lub rodnik fenyłowy, a R₄ oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, poddaje się hydrolizie.



Wzór 1



Wzór 2