



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244663

(11) (83)

(22) Přihlášeno 04 10 77  
(21) PV 5880-81  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 10 76  
(P 26 45 105.8) Německá spolková republika

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 J 5/00//  
A 61 K 31/57

(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 04 88

(72) Autor vynálezu

ANNEN KLAUS dr.; LAURENT HENRY dr.; HOFMEISTER HELMUT dr.;  
WIECHERT RUDOLF prof.; WENDT HANS dr.; KAPP JOACHIM-FRIEDRICH dr.,  
Západní Berlín (Západní Berlín).

(73) Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Západní Berlín (Západní Berlín)  
a Bergkamen (NSR)

## (54) Způsob výroby nových derivátů 9-chlorprednisolonu

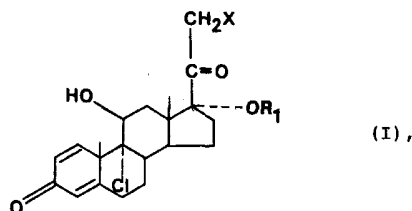
Vynález se týká způsobu výroby derivátů 9-chlorprednisolonu obecného vzorce I, ve kterém R<sub>1</sub> znamená alkanoylovou skupinu o 1 až 8 uhlíkových atomech nebo benzoylovou skupinu, a X znamená atom chloru, alkanoyloxyskupinu o 1 až 8 uhlíkových atomech nebo benzoyloxyskupinu. Tyto nové deriváty 9-chlorprednisolonu jsou systémově téměř neúčinné, jeví však při místní aplikaci překvapivě silný protizánětlivý účinek, který většinou převyšuje účinek nejúčinnějších komerčně běžných kortikoidů.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 9-chlorprednisolonu.

9-chlorprednisolon (tj. 9alfa-chlor-11beta,17alfa,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion) je znám již dlouho (J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955 4181). Tento kortikoid není vhodný jako účinná látka farmaceutických přípravků, které slouží k místnímu léčení zánětlivých onemocnění, poněvadž má velmi silné systémové účinky.

Bylo nalezeno, že dosud neznámé deriváty 9-chlorprednisolonu jsou systémově téměř neúčinné, avšak při místní aplikaci mají překvapivě silnou protizánětlivou účinnost, která většinou předčí účinnost nejúčinnějších komerčních kortikoidů.

Nové deriváty 9-chlorprednisolonu jsou charakterizovány obecným vzorcem I



ve kterém značí

$R_1$  alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu a

X atom chloru, alkanoyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoyloxyskupinu.

Alkanoylovou skupinou  $R_1$ , obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a alkanoyloxyskupinou X, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, se rozumí taková skupina, která je odvozena od mastné kyseliny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako je například kyselina mravenčí, octová, propionová, máselná, isomáselná, valerová, isovalerová, trimethyloctová, kapronová, terc.butyloctová nebo kaprylová.

Zvláště výhodné alkanoylové skupiny  $R_1$  a alkanoyloxyskupiny X jsou takové skupiny, které jsou odvozeny od alkankarboxylové kyseliny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku.

Deriváty 9-chlorprednisolonu obecného vzorce I, ve kterém X má význam atomu chloru, jsou například:

17alfa-acetoxy-9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

17alfa-butyryloxy-9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-17alfa-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-17alfa-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion a

17alfa-benzoyloxy-9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

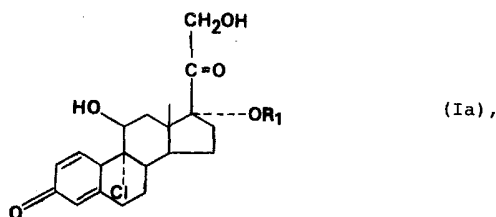
Deriváty 9-chlorprednisolonu obecného vzorce I, ve kterém X má význam alkanoyloxyskupiny nebo benzoyloxyskupiny, jsou s výhodou takové deriváty, ve kterých zbytky  $R_1$  a X spolu dohromady mají 3 až 14 atomů uhlíku. Takové deriváty chlorprednisolonu jsou například:

17alfa,21-diacetoxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

21-acetoxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-acetoxy-21-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-acetoxy-17alpha-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-acetoxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-acetoxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-acetoxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-acetoxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-acetoxy-21-benzoyloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-acetoxy-17alpha-benzoyloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-isobutyryloxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-  
-dion,  
9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-isobutyryloxy-17alpha-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-  
-dion,  
9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-propionyloxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-propionyloxy-17alpha-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-benzoyloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-benzoyloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha,21-dibutyryloxy-9alpha, chlor-11beta, hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha, isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
17alpha-benzoyloxy-21-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
21-benzoyloxy-17alpha-butyryloxy-9alpha-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,  
9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17,21-diisobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion a  
9alpha-chlor-11beta-hydroxy-17alpha,21-divaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Nové deriváty 9-chlorprednisolonu se vyrábějí podle vynálezu způsobem, který spočívá v tom, že se 9 chlorderivát obecného vzorce Ia



ve kterém

$R_1$  má výše uvedený význam,

v poloze 21 chloruje nebo esterifikuje.

Způsob podle vynálezu lze provádět za podmínek, které jsou popsány v amerických patentových spisech č. 3 678 034, 3 718 671 a 3 828 083.

Výchozí sloučeniny pro způsob podle vynálezu lze připravovat, jak je známo, jednoduše a ve vysokých výtěžcích z prednisolonu, který lze relativně jednoduše syntetizovat z diosgeninu. Důsledkem toho je, že sloučeniny podle vynálezu lze připravovat s poměrně nízkými náklady z diosgeninu v celkovém výtěžku okolo 15 %.

Naproti tomu jsou syntézy známých vysoce účinných kortikoidů z diosgeninu podstatně nákladnější a dosažené celkové výtěžky signifikantně nižší (okolo 0,5 až 5 %). To není bezvýznamné, přihlíží-li se k rostoucím obtížím při opatřování vhodných výchozích produktů pro syntézy kortikoidů v dostatečném množství a se zřetelem k vysokým nákladům na účinné látky, jež zatěžují léčivé speciality s obsahem kortikoidů.

Jak již bylo uvedeno, mají sloučeniny podle vynálezu při místní aplikaci silnou protizánětlivou účinnost, při systémové aplikaci jsou však jen velmi málo účinné.

Farmakologické vlastnosti sloučenin byly zjišťovány těmito testy:

A) protizánětlivá účinnost při lokální aplikaci na krysím uchu:

Zkoušená látka se rozpustí v dráždivém prostředku, který sestává ze 4 dílů pyridinu, 1 dílu destilované vody, 5 dílů etheru a 10 dílů 4% etherického roztoku krotonového oleje. Tímto zkušebním roztokem se impregnují proužky plsti, které se připevní na vnitřní stranu mikroskopovací pinzety a ta se lehce přitlačí po dobu 15 sekund na pravé ucho krysího samce o hmotnosti 100 až 160 g.

Levé ucho zůstává bez aplikace a slouží jako kontrola. Tři hodiny po aplikaci se zvířata usmrtí a z jejich uší se vyseknou kotoučky velikosti 9 mm. Hmotnostní rozdíl mezi kotoučkem z pravého a levého ucha je měřítkem pro vytvořený edém.

Stanovuje se taková dávka zkoušené substance, po které lze po třech hodinách pozorovat 50% inhibici tvorby edému.

B) Protizánětlivá účinnost při subkutánní aplikaci na krysí tlapce:

Krysám SPF o hmotnosti 130 až 150 g se do pravé zadní tlapy injikuje 0,1 ml 0,5% suspenze *Mycobacterium butyricum*, aby se vytvořilo zánětlivé ložisko. Před injekcí se změří objem krysí tlapy; 24 hodin po injekci se znovu změří objem tlapy, aby se stanovil rozsah edému. Posléze se krysám injikují subkutánně různá množství zkoušených látek, rozpuštěných ve směsi 29 % benzybenzoátu a 71 % ricinového oleje. Po dalších 24 hodinách se zpětně stanovuje objem tlapy.

S kontrolními zvířaty se provádí totéž, s tím rozdílem, že se jim injikuje směs benzylbenzoátu s ricinovým olejem bez zkoušené substance.

Ze získaných hodnot objemů tlapek se obvyklým způsobem stanoví množství testované substance, kterého je zapotřebí k tomu, aby se dosáhlo 50% zhojení edému tlapky.

C) Thymolytický efekt po orální aplikaci:

Krasy SPF o hmotnosti 70 až 110 g se v etherové narkóze adenalektomují. Vždy 6 zvířat tvoří zkušební skupinu, které se po dobu 3 dnů podávají orálně definované množství testované substance. Čtvrtý den se zvířata usmrtí a stanoví se hmotnost jejich thymu. S kontrolními zvířaty se provádí totéž, dostávají však směs benzylbenzoátu s ricinovým olejem bez testované substance.

Ze získaných hodnot hmotnosti thymu se obvyklým způsobem stanoví množství testovací substance, při kterém lze pozorovat 50% thymolýzu.

Jako srovnávacích substancí bylo při těchto testech použito strukturně analogického 9-chlorprednisolonu a jeho 21-acetátu, jakož i beklomethason-17,21-dipropionátu (= 9alfa-chlor-11beta-hydroxy-17beta-methyl-17alfa,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu).

Výsledky získané v těchto testech jsou uvedeny v následující tabulce:

| Číslo | Látka                                                                                      | ED <sub>50</sub> v mg/kg |                         |                     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|
|       |                                                                                            | A) Test na krysím uchu   | B) Test adjuvant. edému | C) Thymolýzový test |
| I     | 9alfa-chlor-11beta,17alfa-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion                              | 1,4                      | 6,3                     | 0,4                 |
| II    | 21-acetox-9alfa-chlor-11beta,17alfa-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion                     | 1,5                      | 6,0                     | 0,6                 |
| III   | 9alfa-chlor-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17alfa,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion | 1,4                      | > 30                    | 2,0                 |
| IV    | 21-acetox-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20dion           | 0,026                    | 25                      | 4,8                 |
| V     | 21-acetox-17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion            | 1,5                      | > 30                    |                     |
| VI    | 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20 dion      | 1,5                      | > 30                    |                     |

K podobným výsledkům se dospěje, když se farmakologická účinnost derivátů 9-chlorprednisolonu podle vynálezu zjišťuje pomocí známého vasokonstrikčního testu nebo známého testu retence sodíku a draslíku.

Nové sloučeniny jsou vhodné v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmacii k lokální terapii chorob: kontaktní dermatitida, ekzémy různého druhu, neurodermatózy, erythrodermie, popáleniny, pruritus vulvae et ani, rosacea, erythematodes cutaneus, psoriasis, lichen ruber planus et verrucosus a podobných kožních chorob.

Léčivé speciality se připravují obvyklým způsobem, a to především zpracováním účinných látek s vhodnými přísadami do žádané aplikační formy, jako jsou například roztoky, lotio, masti, krémy nebo náplasti. V takto připravených léčivech závisí koncentrace účinné látky na aplikační formě. V mastech a lotionech se s výhodou používá koncentrace účinné látky od 0,001 až do 1,0 % hmot.

Kromě toho jsou nové sloučeniny vhodné, popřípadě v kombinaci s obvyklými nosiči a pomocnými látkami, k přípravě inhalačních prostředků, kterých může být použito při léčení alergických onemocnění dýchacích cest, jako například bronchiálního astmatu nebo rinitidy.

Následující příklady slouží k objasnění vynálezu.

#### P ř í k l a d 1

a) 5,0 g 9alfa-chlor-11beta,17alfa,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se rozmíchá s 500 ml benzenu, 40 ml dimethylformamidu a 500 mg absolutního tosylátu pyridinu. Směs se zahřívá, při teplotě lázně 130 °C se oddestiluje 50 ml rozpouštědla, přidá se 60 ml triethylesteru kyseliny orthobenzoové a zbývající benzen se oddestiluje v průběhu 2 a 1/2 hodiny. Odparek se rozmíchá s 2,4 ml pyridinu a odpaří ve vakuu, čímž se získá 17alfa,21-(1-ethoxy-benzylidendioxy)-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion ve formě surového olejovitého produktu.

b) Získaný surový produkt se smísí se 150 ml methanolu, 54 ml 0,1 N vodné kyseliny octové a 6 ml 0,1 N vodného roztoku octanu sodného a zahřívá po dobu 90 minut k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří ve vakuu, odparek se rozmíchá s vodou a extrahuje octanem ethylnatým. Organická fáze se promyje vodou, ve vakuu odpaří, odparek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu a překrystaluje z aceton-hexanu, čímž se získá 3,7 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s teplotou tání 216 °C (za rozkladu).

#### P ř í k l a d 2

0,5 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu a 10 ml kyseliny mravenčí se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs nalije do ledové vody, extrahuje dichlormethanem, organická fáze se promyje, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu, čímž se získá 400 mg 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-21-formyloxy-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu jako sklovitě tuhnoucí hmoty;  $[\alpha]_D^{25} = + 58$  °C (chloroform).

#### P ř í k l a d 3

1,5 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí se 17 ml pyridinu a 8,0 ml acetanhydridu a směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C. Potom se reakční směs nalije do ledové vody, vyloučený produkt se odfiltruje, rozpustí v dichlormethanu, organická fáze se promyje, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu.

Odparek se chromatografuje na sloupci křemeliny pomocí methylenchlorid-acetonových gradientů a překrystaluje z aceton-hexanu, čímž se získá 1,2 g 21-acetoxy-17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s teplotou tání 221 °C (za rozkladu).

#### P ř í k l a d 4

1,5 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí se 17 ml pyridinu a 8,0 ml anhydridu kyseliny propionové a míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C. Reakční směs se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 3, čímž se získá 960 mg 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s teplotou tání 226 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 5

2,3 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 50 ml pyridinu a 25 ml anhydridu kyseliny máselné a míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 3, čímž se získají 2,0 g 17alfa-benzoyloxy-21-butyryloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s teplotou tání 226 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 6

2,3 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 50 ml pyridinu a 25 ml anhydridu kyseliny valerové a míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 3, čímž se získá 1,63 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s teplotou tání 208 °C.

## P ř í k l a d 7

2,3 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 50 ml pyridinu a 25 ml anhydridu kyseliny trimethyloctové, míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 3, čímž se získá 1,72 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-trimethyl-acetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s teplotou tání 236 °C.

## P ř í k l a d 8

2,3 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 50 ml pyridinu a 25 ml anhydridu kyseliny isomáselné a míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 3, čímž se získá 2,1 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu ve formě sklovité hmoty;  $[\alpha]_D^{25} = +68$  °C (chloroform).

## P ř í k l a d 9

2,3 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 50 ml pyridinu a 20 ml chloridu kyseliny isovalerové a míchá se po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C. Reakční směs se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 3, čímž se získá 2,1 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-isovaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 197 °C.

## P ř í k l a d 10

2,3 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 50 ml pyridinu a 30 ml anhydridu kyseliny enanthové a míchá se po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do ledové vody, zahřeje se a přebytečná kyselina se odstraní destilací s vodní parou. Potom se extrahuje dichlormethanem a organická fáze se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 3, čímž se získá 2,03 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-21-heptanoyloxy-11beta-hydroxy-9alfa-chlor-21-heptanoyloxy-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu ve formě olejovitého produktu;  $[\alpha]_D^{25} = +64$  °C (chloroform).

## P ř í k l a d 11

2,3 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí se 45 ml pyridinu a 1 ml benzoylchloridu a míchá se po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 3, čímž se získá 2,5 g 17alfa-21-dibenzoyloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu; teplota tání 221 °C.

## P ř í k l a d 12

a) 7,5 g 9alfa-chlor-11beta,17alfa,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se za podmínek popsaných v příkladu 1a podrobí reakci s triethylesterem kyseliny orthooctové a zpracuje. Získá se tak 17alfa,21-(1-ethoxy-ethylidendioxy)-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion ve formě olejovitého surového produktu.

b) Získaný surový produkt se podrobí reakci za podmínek popsaných v příkladu 1b a zpracuje se, čímž se získá 5,2 g 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 205 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 13

1,0 g 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 20 ml pyridinu a 5 ml acetanhydridu a míchá se po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs nalije do vody, vyloučený produkt se odsaje, rozpustí v dichlormethanu, organická fáze se promyje a odpaří ve vakuu. Odparek se překrystaluje z aceton-hexanu, čímž se získá 860 mg 17alfa,21-diacetoxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 222 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 14

Za podmínek popsaných v příkladu 4 se nechá reagovat 1,0 g 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s anhydridem kyseliny propionové a zpracuje se, čímž se získá 940 mg 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 219 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 15

Za podmínek popsaných v příkladu 6 se 1,0 g 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci s anhydridem kyseliny valerové a zpracuje se, čímž se získá 660 mg 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 220 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 16

a) Za podmínek popsaných v příkladu 1a se 7 g 9alfa-chlor-11beta,17alfa,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci s triethylesterem kyseliny orthopropionové a zpracuje se, čímž se získá 17alfa,21-(1-ethoxy-propylidendioxy)-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion jako surový produkt.

b) Získaný surový produkt se za podmínek popsaných v příkladu 1b nechá zreagovat a zpracuje se, čímž se získá 2,9 g 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 181 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 17

Za podmínek popsaných v příkladu 2 se 1,2 g 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci s kyselinou mravenčí a zpracuje se, čímž se získá 400 mg olejovitého 9alfa-chlor-21-formyloxy-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu;  $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$  (chloroform).

## P ř í k l a d 18

700 mg 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se způsobem popsaným v příkladu 3 podrobí reakci s acetanhydridem a zpracuje se, čímž se



získá 320 mg 21-acetoxy-9alfa-chlor-11beta,hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 210 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 19

700 mg 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se za podmínek popsaných v příkladu 4 podrobí reakci s anhydridem kyseliny propionové a zpracuje se, čímž se získá 420 mg 9alfa-chlor-11beta-hydroxy-17alfa,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 215 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 20

650 mg 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se za podmínek popsaných v příkladu 5 podrobí reakci s anhydridem kyseliny máselné a zpracuje se, čímž se získá 360 mg 21-butyryloxy-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 208 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 21

Za podmínek jako v příkladu 6 se 700 mg 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci s anhydridem kyseliny valerové a zpracuje se, čímž se získá 520 mg 9alfa-chlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 210 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 22

3,0 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se smísí s 30 ml pyridinu a 15 ml anhydridu kyseliny kapronové a míchá po dobu 90 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 3, čímž se získá 2,6 g 9alfa-chlor-21-hexanoyloxy-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

P ř í k l a d 23

Za podmínek jako v příkladu 10 se 2,1 g 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-14-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci s anhydridem kyseliny enanthové a zpracuje se, čímž se získá 1,02 g 9alfa-chlor-21-heptanoyloxy-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

P ř í k l a d 24

Za podmínek jako v příkladu 7 se 1,4 g 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci s anhydridem kyseliny trimethyloctové a zpracuje se, čímž se získá 670 mg 9alfa-chlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

P ř í k l a d 25

10 ml hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné se při teplotě 0 °C smísí s 1,3 ml thionylchloridu a míchá po dobu 30 minut. Potom se ke směsi přidá 800 mg 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu a míchá se po dobu dalších 5 a 1/2 hodiny při teplotě 0 °C. Reakční směs se zpracuje tak, jak je popsáno v příkladu 3, čímž se získá 540 mg 17alfa-acetoxy-9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 222 °C (za rozkladu).

## P ř í k l a d 26

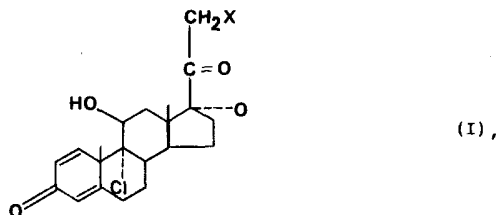
Za podmínek příkladu 25 se 1,2 g 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci s thionylchloridem a zpracuje se, čímž se získá 860 mg 9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 232 °C.

## P ř í k l a d 27

Za podmínek příkladu 25 se 8,5 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu podrobí reakci a zpracuje se, čímž se získá 4,1 g 17alfa-benzoyloxy-9alfa-21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 220 °C.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových derivátů 9-chlorprednisolonu obecného vzorce I

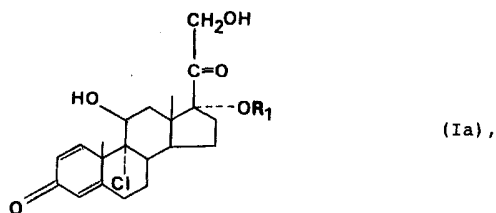


ve kterém značí

$R_1$  alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu a

X atom chloru, alkanoyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoyloxyskupinu,

vyznačující se tím, že se 9-chlorderivát obecného vzorce Ia



ve kterém

$R_1$  má výše uvedený význam,

v poloze 21 chloruje nebo esterifikuje.