



URZĄD
PATENTOWY
PRL

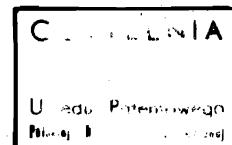
Patent dodatkowy
do patentu nr

Int. Cl.³ C07J 3/00

Zgłoszono: 04.04.79 (P. 214673)

Pierwszeństwo: 05.04.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 17.12.79



Opis patentowy opublikowano: 30.07.1983

Twórca wynalazku: —

Uprawniony z patentu: Syntex (U.S.A) Inc.,
Palo Alto (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych kortikosteroidów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kortikosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym R^{17} oznacza prostoliniową lub rozgałęzioną grupę acylową o 2–6 atomach węgla, a Z oznacza atom chlorowca.

Nowe kortikosteroidy o wzorze 1 wykazują właściwości przeciwzapalne i nadają się do stosowania jako substancje czynne leków podawanych ssakom.

Zgodny z wynalazkiem sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^3 oznacza atom wodoru albo prostoliniową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, a R^4 oznacza prostoliniową lub rozgałęzioną grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, poddaje się reakcji z halogenkiem trójarylometylu, w temperaturze od temperatury pokojowej do około 50°C.

Termin „prostoliniowe lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla” oznacza grupy pochodzące od węglowodorów alifatycznych zawierających od 1 do 6 atomów węgla, łącznie z ich wszystkimi izomerami. Na ogół, takimi grupami są grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, II-rz-butyłowa, n-amyłowa, 2-metylobutyłowa itp. Podobnie, termin „prostoliniowa lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla” oznacza grupy pochodzące od węglowodorów alifatycznych zawierających od 1 do 4 atomów węgla. Podobnie, termin „prostoliniowe lub rozgałęzioną grupę acylową o 2–6 atomach węgla” oznacza grupy pochodzące od węglowodorów alifatycznych posiadających grupę $=C=O$ i zawierających od 2 do 6 atomów węgla. Termin ten obejmuje wszystkie izomery. Typowymi grupami acylowymi są grupa acetylowa, propionylowa, n-butyroilowa itp.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarza się z nowych związków o wzorze 2 przez reakcję z halogenkiem trójarylometylowym, korzystnie z chlorkiem trójfenylometylowym, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w obojętnym, niepolarnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak chlorek metylenowy. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze od pokojowej do około 50°C, w ciągu od 30 minut do 48 godzin.

Nowe kortykosterydy wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują miejscowe działanie przeciwzapalne. Wiadomo jednak, że kortykosterydy na ogół wykazują niepożądane działanie ogólnoustrojowe. Nieoczekiwanie okazało się, że nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku są silnymi, miejscowymi środkami przeciwzapalnymi lecz wykazują niewielką lub wcale nie wykazują aktywności ogólnoustrojowej. Szczególnie, związki te wykazują słabe działanie ogólnoustrojowe u szczurów, co wykazały testy standardowe, np. próba działania uszkadzającego grasicę szczura Wykazują one jednak wysoką aktywność miejscową u ludzi, co wykazała próba Stoughtona — McKenzie (próba zwężenia naczyń krwionośnych). Pomimo, że bardzo duże dawki tych związków podawanych przez długi okres czasu mogą powodować efekty

systemiczne takie jak atrofię nadnerczy, działanie typowe dla mineralokortykoidów oraz zaburzenia kolagenowe, to korzystny stosunek aktywności miejscowej do systemicznej pozwala na stosowanie tak małych dawek, że objawy systemiczne zmniejsza się do minimum. To połączenie wysokiej miejscowej aktywności przeciwzapalnej z mało znaczącą aktywnością systemiczną sprawia, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku są bardzo odpowiednie do leczenia procesów zapalnych.

Sposób leczenia objawów związanych z procesami zapalnymi polega na podawaniu skutecznej ilości jednego spośród związków przedstawionych wzorem 1 albo leku zawierającego ten związek jako substancję czynną. Środki farmakologiczne podawane w tym celu zawierają skuteczną ilość związku wybranego spośród związków o wzorze 1 w połączeniu z dopuszczalnym w farmacji nietoksycznym nośnikiem.

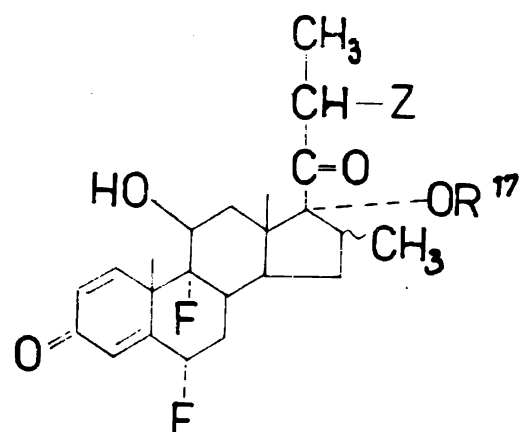
Odpowiednimi nośnikami lub środkami pomocniczymi do stosowania miejscowego związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są kremy, maści, płyny na skórę, emulsje, roztwory itp. Na przykład, odpowiednia maść do miejscowego stosowania powyższych związków zawiera 15–45% nasyconego alkoholu tłuszczowego zawierającego 16–24 atomów węgla w łańcuchu, takiego jak alkohol cetylowy, stearylowy, behenylowy itp., oraz 45–85% wagowych rozpuszczalnika glikolowego, takiego jak glikol propylenowy, glikol poliestrowy, glikol dwupropylenowy oraz ich mieszaniny. Maść może również zawierać 0–15% wagowych plastyfikatora takiego jak glikol polietylenowy, 1,2,6-heksanotriol, sorbitol, glicerol i podobne, 0–15% wagowych środka wiążącego, takiego jak nasycony kwas tłuszczowy, o 16–24 atomach węgla, np. kwas stearynowy, palmitynowy, behenowy, amid kwasu tłuszczowego, np. amid kwasu olejowego, palmitynowego, stearynowego, behenowego oraz ester kwasu tłuszczowego o 16–24 atomach węgla, taki jak monostearynian sorbitolu, monostearynian glikolu polietylenowego, monostearynian glikolu polipropylenowego lub odpowiedni monoester innych kwasów tłuszczowych, np. olejowego lub palmitynowego oraz 0–20% wagowych środka ułatwiającego przenikanie, takiego jak dwumetylosulfotlenek, dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid itp.

Stężenie kortykosteroidu w leku do stosowania miejscowego waha się zależnie od aktywności konkretnego związku w powiązaniu ze stanem zdrowia i pacjentem, który ma być leczony. Na ogół, korzystnie stosuje się preparaty do stosowania miejscowego zawierające od 0,005–1% wagowego czynnego steroidu. Związki o wzorze 1 występują w dwu postaciach epimerycznych, to jest w postaci 21(R) oraz 21(S). W związku z tym, o ile nie podano inaczej, całe nazewnictwo, wzory i opis odnoszą się do obydwu form i ich mieszanin.

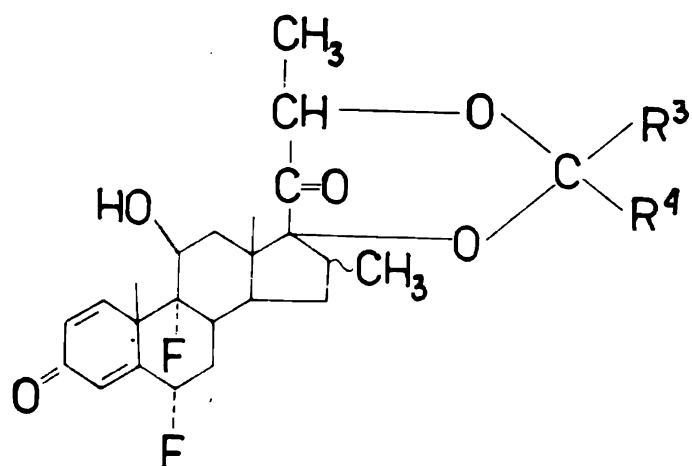
Przykład. 17-Octan 21-chloro-6 α ,9 α -dwufluoro-11 β , 17 α -dwohydroksy-16 α , 21-dwumetylopregna-1,4-dien-3,20-dionu (epimer A). Do 110 mg 17, 21-ortoocetanu metylowego 6 α ,9 α -dwufluoro-11 β , 17 α , 21-trójhdroksy-16 α , 21-dwumetylopregna-1, 4-dien-3,20-dionu (epimer B) dodaje się roztworu chlorku trójfenylo-metylowego (400 mg) w 5 ml chlorku metylenowego i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 40°C w ciągu 1 godziny. Rozpuszczalnik usuwa się, a pozostałość nanosi na płytki do preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej i rozwija dwa razy chromatogram za pomocą 2% metanolu w chloroformie. Oczyszczony produkt krystalizuje się z mieszaniny acetonu z heksanem (temperatura topnienia 243–246°C). Postępując podobnie, lecz stosując 21-metylo-17,21-ortoester wytwarza się: 17-propionian 21-chloro-6 α ,9 α -dwufluoro-11 β , 17 α , -dwohydroksy-16 α , 21-dwumetylopregna-1,4-dien-3,20-dionu o temperaturze topnienia 225–227°C (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

Sposób wytwarzania nowych kortikosteroidów o ogólnym wzorze 1, w którym R¹⁷ oznacza prostoliniową lub rozgałęzioną grupę acylową o 2–6 atomach węgla, a Z oznacza atom chlorowca, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R³ oznacza atom wodoru albo prostoliniową lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, a R⁴ oznacza prostoliniową lub rozgałęzioną grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, poddaje się reakcji z halogenkiem trójarylometylu, w temperaturze od temperatury pokojowej do około 50°C.



Wzór 1



Wzór 2