РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 98011A
(51) C07J 71/00
A61K 31/58
A61K 9/127

(21) Заявителски № 98011
(22) Заявено на 02.08.1993
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9100342 (32) 04.02.1991 (33) SE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 | 29.04.1994
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
ASTRA AKTIEBOLAG , . , S-15185 SOEDERTAELJE , ASTRA ARCUS AB (SE) ;
(72) Изобретател(и):
AXELSSON , BENGT . , GENARP (SE) ; BRATTSAND , RALPH . , LUND (SE) ; KAELLSTROEM , LEIF . , SOEDRA SANDBY (SE) ; THALEN , ARNE . , BJAERRED (SE) ;
(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:
PCT/ SE92/0 / 0056 , 29.01.1992
(87) № и дата на PCT публикация:
92/138 / 73 , 20.08.1992

(54) НОВИ СТЕРОИДНИ ЕСТЕРИ

(57) Съединенията имат обща формула в която връзката в 1,2-позиция е наситена или двойна, R1 означава водород или линейна или разклонена въглеводородна верига, R2 е линейна или разклонена въглеводородна верига, R3 е азил с линейна или разклонена наситена или ненаситена въглеводородна верига, а X1 и X2 са флуорни атоми при условие, че когато връзката в 1,2-позиция е двой на, R1 и R2 не са едновременно метилни групи. Изобретението се отнася още до стереоизомери на посочените съединения и до метод за получаването им, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до при ложението на съединенията при лечението на възпалителни и алергични състояния.

17 претенции , 0

BG 98011A

121/93-БР

02.08.93

98011/РИ

НОВИ СТЕРОИДНИ ЕСТЕРИ

Област на изобретението

Настоящото изобретение се отнася за нови противовъзпалителни и анти-алергични активни съединения и за методите на тяхното получаване. Изобретението се отнася също за фармацевтични състави, съдържащи съединенията и за методи на фармакологична употреба на състава.

Предмет на изобретението е получаването на противовъзпалителен, имунопотискащ и антиалергичен глюкокортикостероид или негов фармацевтичен състав с висока активност на мястото на прилагане, например, в респираторния тракт, върху кожата, в чревния тракт, в ставите или в очите, при което лекарството се предназначава за определени граници на атакувана област, като по този начин се постига ниско глюкокортикоидно системно въздействие.

Друг предмет на изобретението е да осигури фармацевтичен състав, съдържащ липозоми, включително фармакологично активен стероиден мастно-кисел естер от изобретението, с цел да се подобри въздействието на лекарството и да се намалят страничните ефекти от терапията.

Глюкокортикостероидите /GCS/ са най-ценните лекарства за облекчаване на астма и ринит. Общоприето е, че глюкокортикостероидите осъществяват терапевтичния си ефект посредством противовъзпалително и анти-анафилактично въздействие върху дихателните пътища и белодробната тъкан. Дългосрочното приемане на глюкокортикостероиди през устата е силно възпрепятствано от сериозните странични ефекти в извън белодробната област. Съответно, само една незначителна част от пациентите, страдащи от астма или ринит, са подложени понастоящем на терапия чрез приемане на глюкокортикостероиди през устата. По-безобидно е приемането на глюкокортикостероиди посредством инхалация. Широката понастоящем клинична употреба на глюкокортикостероиди, обаче, посредством инхалация - беклометазон 17алфа,21-дипропионат и будезонид - има също така твърде тясна граница на безопасност и на фона на общата употреба на глюкокортикостероиди нежелателните въздействия на тези два се оказват сред най-големите при препоръчваните дози за инхалация.

Липозомите са мембраноподобни мехурчета, състоящи се от серия концентрични липидни двуслоя, редуващи се с хидрофилни прегради. Липозомите се използват като носители на различни видове фармацевтично активни съединения с цел да се подобри въздействието на лекарството и да се намалят страничните нежелателни ефекти от терапията.

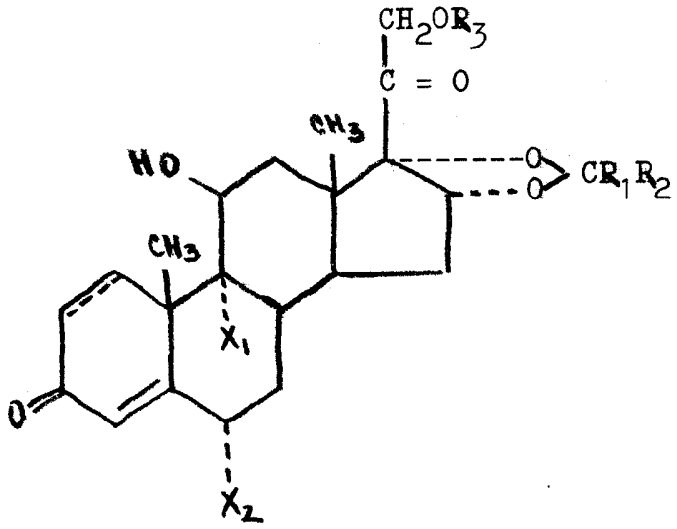
Глюкокортикостероидите са инкорпорирани в липозоми само при ниска концентрация и трудно се задържат в мехурчетата. Естерификацията на глюкокортикостероидите в 21-позиция с мастни киселини увеличава степента на инкорпорираност и задържане на стероида в мехурчетата. Установено е, че мастно-киселата верига действа като хидрофобна "котва", която задържа стероидното ядро в хидратните полярни главни групи на фосфолипида и следователно подобрява взаимодействието между глюкокортикостероида и липозома.

Лопозом-инкапсулираните глюкокортикостероиди за терапевтична употреба са описани в /1/, а в /2/ са описани липозомни формулировки на глюкокортикостероиди за инхалация.

Един от предметите на настоящото изобретение е да представи нови глюкокортикостероидни съединения. Новите съединения се характеризират с противовъзпалителни, имунопотискащи и анти-анафилактични възможности в областта на приложение и преди всичко имат значително подобрена връзка между тези възможности и способността да провокират глюкокортикостероидни действия извън обработваната област. Предпочитан начин на приемане на новите съединения е инхалацията, когато областта на приложение е в границите на дихателните пътища.

Друг предмет на настоящото изобретение е да представи противовъзпалителен и антиалергичен фармацевтичен състав, съдържащ стероидни естерни липозоми за локално приложение предимно в дихателния тракт. Такъв състав осигурява подобряването на терапевтичните свойства на стероидния естер посредством удължаване на локалното задържане в дихателните пътища и насочване на лекарството към определени клетки.

Съединението от настоящото изобретение се характеризира чрез следната формула



1

или негов стереоизомерен компонент, в която формула

1,2-позиция е наситена или е двойна връзка

R_1 е водород или права или разклонена въглеводородна верига, която има 1-4 въглеродни атома,

R_2 е водород или права или разклонена въглеводородна верига, която има 1-10 въглеродни атома,

R_3 е ацил, който има права или разклонена, наситена или ненаситена въглеводородна верига, която има 1-20 въглеродни атома,

X_1 е водород или халоген

X_2 е водород или халоген и при условие, че

1/ R_1 и R_2 не са едновременно водород,

2/ X_1 и X_2 не са едновременно водород,

3/ когато 1,2-позиция е двойна връзка, R_1 и R_2 не са едновременно метилни групи,

4/ когато 1,2-позиция е двойна връзка, R_1 е водороден атом,

а R_2 е права или разклонена въглеводородна верига, която има 1-10 въглеродни атома и R_3 е ацил, който има 11-20 въглеродни атома.

Ацилът е извлечен от

CH_3COOH: оцетна киселина;

C_2H_5COOH: пропионова киселина;

C_3H_7COOH: бутанова киселина;

C_4H_9COOH: валерианова киселина;

$C_5H_{11}COOH$: капронова киселина;

$C_6H_{13}COOH$: хептанова киселина;

$C_7H_{15}COOH$: октанова киселина;

$C_8H_{17}COOH$: нонанова киселина;

$C_9H_{19}COOH$: деканова киселина;

$C_{10}H_{19}COOH$: капринова киселина;

$C_{11}H_{23}COOH$: лауринова киселина;

$C_{12}H_{25}COOH$: тридеканова киселина;

$C_{13}H_{27}COOH$: миристинова киселина;

$C_{14}H_{29}COOH$: пентадеканова киселина;

$C_{15}H_{31}COOH$: палмитинова киселина;

$C_{16}H_{33}COOH$: хептадеканова киселина;

$C_{17}H_{35}COOH$: стеаринова киселина;

$C_{17}H_{33}COOH$: олеинова киселина;

$C_{17}H_{31}COOH$: линолова киселина;

$C_{17}H_{29}COOH$: линоленова киселина;

$C_{18}H_{37}COOH$: нонадеканова киселина;

$C_{19}H_{39}COOH$: икозаноена киселина.

Предпочитаните ацилгрупи се извличат от:

$C_{11}H_{23}COOH$: лауринова киселина;

$C_{13}H_{27}COOH$: миристинова киселина;

$C_{15}H_{31}COOH$: палмитинова киселина;

$C_{17}H_{35}COOH$: стеаринова киселина;

$C_{17}H_{33}COOH$: олеинова киселина;

$C_{17}H_{31}COOH$: линолова киселина;

$C_{17}H_{29}COOH$: линоленова киселина,

а най-вече от палмитиновата киселина.

Права или разклонена въглеводородна верига, която има 1-4 въглеродни атома е за предпочитане алкилна група с 1-4 въглеродни атома, и особено метилна група.

Права или разклонена въглеводородна верига, която има 1-10 въглеродни атома е за предпочитане алкилгрупа с 1-10 въглеродни атома, за предпочитане 1-4 въглеродни атома, а най-вече метилгрупа или пропилгрупа.

Халогенният атом в настоящата спецификация е флуор, хлор или бром. Предпочитаният халогенен атом е флуор.

Предпочитани съединения от настоящото изобретение са онези; които във формула 1:

1,2-позиция е наситена,

R_1 е водород или права или разклонена въглеводородна верига, имаща 1-4 въглеродни атома,

R_2 е водород или права или разклонена въглеводородна верига, която има 1-10 въглеродни атома,

R_3 е ацел, който има права или разклонена, наситена или ненаситена въглеводородна верига, която има 1-20 въглеродни атома,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген, и

при условие, че

1/ R_1 и R_2 не са едновременно водород и

2/ X_1 и X_2 не са едновременно водород.

Особено предпочитани съединения от изобретението са онези, които във формула 1

1,2-позиция е наситена

R_1 е водороден атом

R_2 е пропилова група

R_3 е ацил, който има 11-20 въглеродни атома

X_1 е флуор

X_2 е флуор.

Друго предпочитано съединение от изобретението е онова от формула 1, в която

1,2-позиция е двойна връзка,

R_1 е водороден атом,

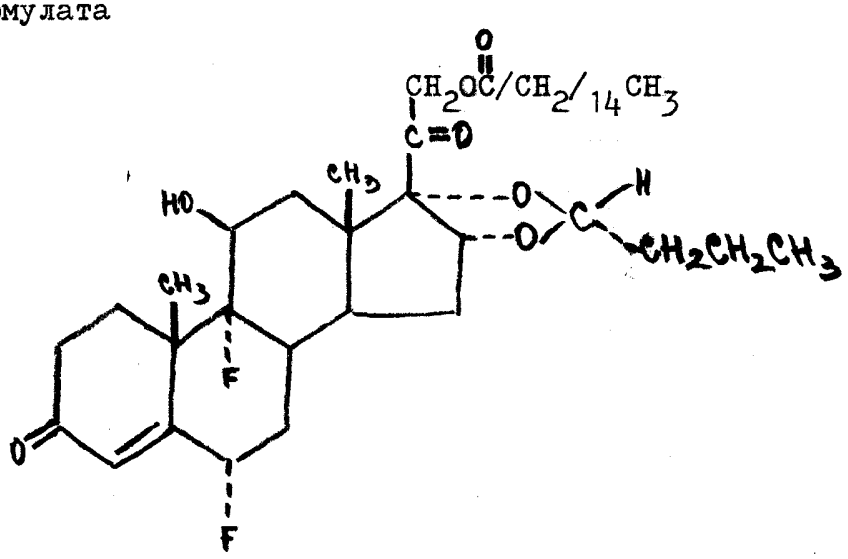
R_2 е пропилгрупа,

R_3 е палмитоилгрупа,

X_1 е Флуор,

X_2 е флуор.

Най-предпочитаното съединение от настоящото изобретение има формулата

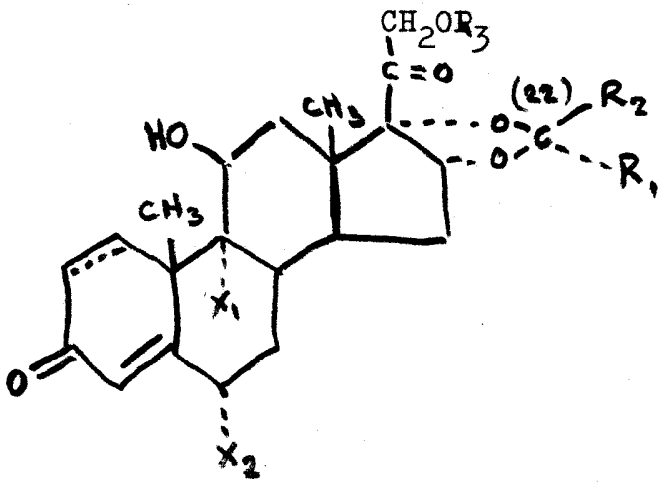


Предпочитаното изпълнение на изобретението е състав, съдържащ предпочитаното съединение от изобретението в комбинация с липозоми.

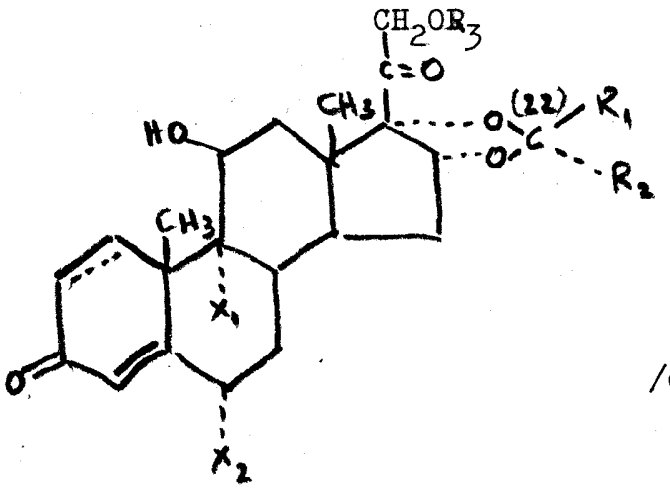
В случаите, когато предмет на изобретението е да осигури фармацевтичен състав, съдържащ липозоми, активното съединение от състава трябва да бъде съединение от формула 1, в която R_3 е ацил с 11-20 въглеродни атома.

В случаите, когато предмет на изобретението е да осигури фармацевтичен състав без липозоми, активното съединение от състава трябва да бъде съединение от формула 1, в която R_3 е ацил с 1-10 въглеродни атома, за предпочитане 5-10 въглеродни атома.

Отделни стереоизомерни компоненти, присъстващи в смес на стероид, който има горепосочената формула /1/ могат да бъдат осветлени по следния начин, благодарение на конфигурационния ред при въглеродния атом в 22-позиция и по отношение на заместителя R_2:



/епимер 22 S/

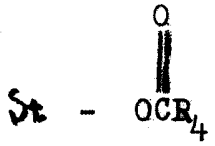


/епимер 22 R/

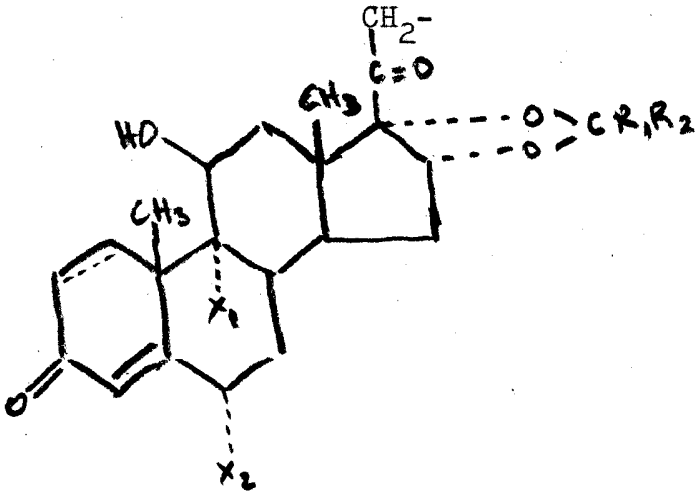
Предпочитаният стереоизомерен компонент има конфигурация 22R.

Методи за получаване

Стероидните естери,



където St е



а X_1, X_2, R_1, R_2 имат горепосочените значения, R_4 е права или разклонена, наситена или ненаситена алкилгрупа с 1-19 въглеродни атома и 1,2- позиция е наситена или е двойна връзка, се получават посредством всеки от следните алтернативни методи.

А. Реакция на съединение от формулата

$$St\text{-}OH$$

където St има горепосоченото определение, със съединение от формулата

$$R_4\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}OH$$

в която R_4 има горепосоченото значение.

Естерификацията на 21-хидроксилното съединение може да бъде осъществена по известния начин, тоест, посредством реагиране на основния 21-хидроксилен стероид със съответната карбонова киселина, за предпочитане в присъствието на трифлуороцетен анхидрид, а още по-добре - в присъствието на кисел катализатор, например, р-толуолсулфонова киселина.

Реакцията протича благоприятно в органичен разтворител, като бензол или метиленхлорид; като реакцията се извършва най-удобно при температура 20-100°С.

Б. Реакция на съединение от формулата

$$St\text{-}OH$$

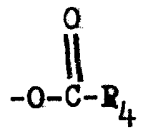
където St има горепосоченото значение,

със съединение от формулата

$$R_4\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{-}X$$

в която R_4 има горепосоченото значение, а X е халогенен атом,

като хлор, бром, йод и флуор, или групата



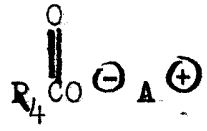
в която R_4 има горепосоченото значение.

Основното 21-хидроксилно съединение може да бъде обработено със съответна карбоновокисел халид или, анхидрид, за предпочитане в разтворител като халогенирани въглеводороди, например, метиленхлорид или етери, например, диоксан в присъствието на основа като триетиламин или пиридин, за предпочитане при ниска температура, например, минус 5°C до плюс 30°C.

B. Реакция на съединение от формулата



в която St има горепосоченото значение, а У е избрано от халоген, например, хлор, бром или йод, или от мезилат или р-толуолсулфонат, със съединение от формулата



в която R_4 има горепосоченото значение, а $A^{\oplus}$ е катион.

Сол на съответната карбонова киселина с алкален метал, например литий, натрий или калий, или триетиламониева или трибутиламониева сол може да реагира със съответното алкилиращо средство от формулата St-У. Реакцията за предпочитане се извършва в полярен разтворител, като ацетон, метилетилкетон, диметилформамид или диметилсулфоокис, при температура най-удобна в границите на 25-100°C.

При всеки от методите A-B един последен стадий на реакцията с оглед да се раздели епимерната смес на своите компоненти, може да бъде необходим в случай, че е желателно получаването на чист епимер.

Фармацевтични препаратури

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат използвани за различни начини на локално назначаване/приемане в зависимост от мястото на възпалителния процес, например, кожно, вътрешно или за местно назначаване в респираторния тракт чрез инхалация. Важна цел на формулировката е да постигне максималната биодостъпност на активния стероиден ингредиент. При кожните формулировки това се постига, ако стероидът се разтваря със силно термадинамична активност в носителя. Това се постига посредством използването на подходяща система или разтворители, съдържащи подходящи гликоли, като пропиленгликол или 1,3-бутандиол или самостоятелно или в комбинация с вода.

Възможно е също така стероидът да бъде разтворен изцяло или частично в липофилна фаза с помощта на повърхностноактивно вещество като разтварящ агент. Кожните състави могат да бъдат мехлем, крем от масло във вода, крем от вода в масло или лосион. В емулсионните носители системата, съдържаща разтворения активен компонент, може да създаде дисперсна фаза, както и непрекъсната фаза.

Стероидът в горните състави може да съществува също като микронизирано, твърдо вещество.

Стероидните аерозоли под налягане са предназначени за приемане през устата или инхалация през носа. Аерозолната система е направена по такъв начин, че всяка доза съдържа 10-1000 μг, за предпочитане 20-250 μг от активния стероид. Най-активните стероиди се назначават в долната част на дозировъчния обхват. Микронизираният стероид се състои от частици, които са значително по-малки от 5 μм, които са суспендирани в про-

лентна смес с помощта на диспергиращ агент, като сорбитан-триолеат, олеинова киселина, лецитин или натриева сол на диоктилсулфосукцинатна киселина.

Стероидът също така може да бъде приеман във вид на инхалатор от сух прах.

Една от възможностите е да се смеси микронизирания стероид с носител като лактоза или глюкоза. Праховата смес се поставя в твърди желатинови капсули, при което всяка от тях съдържа необходимата доза стероид. Капсулата след това се поставя в прахов инхалатор и дозата се инхалира в дихателните пътища на пациента.

Друга възможност е микронизираният прах да се обработи в сфери, които да се разчупват по време на прилагане на дозата. Този превърнат в сфери прах се пълни в резервоара за лекарството на инхалатор за многократна употреба, например, Турбохалатор. Отмерващото устройство отмерва необходимата доза, която след това се инхалира от пациента. С тази система стероидът се приема от пациента със или без носител.

Стероидът можа също така да бъде включен във формулировки, предназначени за възпалителни чревни заболявания, както посредством приемане през устата, така и ректално. Формулировките за приемане през устата трябва да бъдат направени така, че стероидът да достига/да се освобождава при възпалените места на червата. Това може да бъде постигнато чрез различни комбинации от принципите на чревното и/или бавното или контролирано освобождаване. За ректално поставяне е подходяща формулировката от вида за клизма.

Препаратури на липозомни състави.

Препаратури на липозомни състави

Лецитините, използвани в настоящото изобретение, имат мастнокисели вериги с различна дължина, поради което имат различни температури на преход на фазата. Примерите на използваните лецитини са онези, които са извлечени от яйце, соя и синтетичните лецитини като димиристоилфосфатидилколин /DMPC/, дипалмитоилфосфатидилколин /DPPC/ и дистеароилфосфатидилколин /DSPC/. Посредством манипулиране на структурните лецитини могат да се получат стабилни носители с различни свойства на биоразграждане. Това може да направи възможно продължаване времето на освобождаване на включения стероиден естер.

Степента на взаимодействие на стероидния естер с, например, дипалмитоилфосфатидилколин /DPPC/ зависи от дължината на естерната верига, при което по-голямо взаимодействие се наблюдава при по-голяма дължина на веригата.

Включването на холестерол или производни на холестерола в липозомните формулировки стана много разпространено благодарение на свойството му да увеличава липозомния стабилитет.

Началните стадии за получаването на липозоми, съгласно настоящото изобретение, за удобство може да следват методиките, описани в литературата, тоест, компонентите се разтварят в разтворител, например, етанол или хлороформ, който след това се изпарява. След това, полученият липиден слой се диспергира в избраната водна среда, след което разтворът или се разтърсва или се сонира. Липозомите от настоящото изобретение имат, за предпочитане, диаметър между 0.1 и 10 μm.

Освен основният липозом-образуващ липид/и/, който обикновено е фосфолипид, могат да бъдат включени и други липиди /например, холестерол или холестеролстеарат/ в количество

02.08.93

0-40% тегло/тегло от общото количество липиди, зада се модифицира структурата на липозомната мембрана. Оптимизирайки поглъщането на липозомите може да бъде инкорпориран трети компонент, който да осигурява отрицателен заряд /например, дипалмитоилфосфатидилглицерол/ или положителен заряд /например, стеариламинацетат или цетилпиридинхлорид/.

Може да бъде използвано голямо разнообразие от съотношения на стероидния естер към липида по време на образуването, в зависимост от използвания липид и условията. Изсушаването /изсушаване чрез замразяване или изсушаване чрез пулверизиране/ на липозомите в присъствието на лактоза може да бъде използвано при лактозно съдържание в границите на 0 до 95 процента от крайния състав.

Особено предпочитаният състав, съгласно настоящото изобретение, съдържа липозоми и /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион. Начините на приемане включват прахови аерозоли, вливане капка по капка, небуларно и аерозоли под налягане.

Работни примери

По-долу изобретението ще бъде илюстрирано със следните неограничаващи примери. В примерите е използвана скорост на потока от 2.5 мл/см^2·час$^{-1}$ при подготвителния хроматографен цикъл. Във всички примери молекулните тегла се определят с масова спектрометрия с химична йонизация /CH_4 като реактивен газ/, а точките на топене посредством микроскопа с горещия стадий на Лейтц Ветцлар. Анализът с HPLC /Течна хроматография с висока производителност/ се извършва в колона µБондапак C_{18} /300 x 3.9 мм вътрешен диаметър/ при скорост на потока от 1.0 мл/мин. и с етанол/вода в съотношения между 40:60 и

60:40 като подвижна фаза, ако не е посочено другояче.

Пример 1. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион

Разтвор на палмитоилхлорид /1.2 г/ в 10 мл диоксан се подават на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /200 мг/ в 25 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Подава се метиленхлорид /150 мл/ и разтворът се измива с 1М солна киселина, 5% воден калиев карбонат и вода и се изсушава. Суровият продукт след изпаряване се пречиства посредством хроматография в Сефадекс LH-20 колона /87 х2.5 см/, използвайки хлороформ като подвижна фаза. Фракцията от 210-255 мл се събира и изпарява, при което се получават 203 мг от /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 87-90°С; молекулно тегло 706 /изчислено 707.0/. Чистота: 96% /HPLC анализ/.

Пример 2. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилокси-прегн-4-ен-3,20-дион

Към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета, 21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /50 мг/ и палмитоилхлорид /35 мг/ в 10 мл метиленхлорид се подава на капки разтвор от триетиламин /13 мг/ в 2 мл метиленхлорид. Реакционната смес се разбърква в течение на 2 часа при стайна температура. Подават се още 50 мл метиленхлорид и реакционната смес се обработва както е посочено в Пример1.

Суровият продукт се пречиства в Сефадекс LH-20 колона /85 x 2.5 см/, при което се използва хлороформ за подвижна фаза. Фракцията от 210-250 мл се събира и изпарява, при което се получават 34 мг от /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа, 9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион, Молекулно тегло 706 /изчислено 707.0/. Чистота: 95% /HPLC анализ/.

Пример 3. /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион

Разтвор на палмитоилхлорид /0.4 мл/ в 10 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22 /-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /70 мг/ в 25 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура и обработва, както е посочена в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /87 x 2.5 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията от 225-265 мл се събира и изпарява, при което се получават 92 мг от /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло. Молекулно тегло: 706 /изчислено 707.0/. Чистота: 97% /HPLC-анализ/.

Пример 4. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-миристоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Миристиолхлоридът се синтезира посредством нагряване с обратен хладник на миристинова киселина /7.0 г/ и тионилхлорид /9 мл/ в трихлоретилен /100 мл/ в продължение на 3 часа.

02.08.93

След това разтворителят се изпарява.

Към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /51 мг/ в 10 мл метиленхлорид се подава миристоилхлорид /32 мг/, следван от триетиламин /13 мг/, разтворен в метиленхлорид /5 мл/. Реакционната смес се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура. Подава се още метиленхлорид и сместа последователно се измива с 0.1М солна киселина и вода /3 х 50 мл/. След изсушаване и изпаряване остатъкът се пречиства посредством хроматография в Мерк Кизелгел 60, при което се използва хептан:ацетон, 6:4, като подвижна фаза, при което се получават 27 г /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-миристоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион. Молекулно тегло: 678 /Изчислено 678.9/. Чистота: 96.8% /HPLC-анализ/.

Пример 5. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-лауроилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /51 мг/ в 5 мл метиленхлорид се подава лауроилхлорид /28 мг/ следван от триетиламин /13 мг/, разтворен в 2 мл метиленхлорид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа, след което се подава още метиленхлорид и органичната фаза се измива последователно с 0.1М солна киселина и вода /3 х 30 мл/. След изсушаване и изпаряване остатъкът се пречиства посредством хроматография на Мерк Кизелгел 60, при което се използва хексан:ацетон в съотношение 6:4, като подвижна фаза. Така полученият продукт се пречиства по-

нататък в един втори хроматографен стадий, при което се използва петролеев етер:етилацетат, 3:2, като подвижна фаза, при което се получават 33 мг /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бута-хидрокси-21-лауроилоксипрегн-4-ен-3,20-дион. Молекулно тегло 650 /изчислено 650.8/. Чистота: 96.9% /HPLC-анализ/.

Пример 6. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-1,4-диен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоилхлорид /2.3 мл/ в 15 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегн-1,4-диен-3,20-дион /700 мг/ в 30 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в течение на една нощ и се обработва както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /76 x 6.3 см/, при което се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1, като подвижна фаза. Фракцията от 1020-1350 мл се събира и изпарява, при което се получават 752 мг от /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-1,4-диен-3,20-дион. Точка на топене 141-145°C; /алфа/$_D^{25}$ = +71.6° /c=0.204; CH_2Cl_2/; молекулно тегло 704 /изчислено 704.9/. Чистота: 97.7% /HPLC-анализ/.

Пример 7. /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоилхлорид /0.5 мл/ в 5 мл диоксан се подават на капки към разтвор на /22S/-16алфа,17алфа-бутилиден-

диокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион /150 мг/ в 10 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се обработва, както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1, като подвижна фаза. Фракцията от 215-315 мл се събира и изпарява, при което се получават 132 мг от /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион. Точка на топене 176-180°C; $/\text{алфа}/_D^{25}$ = +47.5° /c=0.198; CH_2Cl_2/; молекулно тегло 704 /изчислено 704.9/. Чистота: 99% /HPLC-анализ/.

Пример 8. /22R/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-прегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор на ацетилхлорид /38 мг/ в 5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /75 мг/ в 5 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. След изпаряване се подава метиленхлорид /75 мл/ и разтворът се измива със студен 5% воден калиев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. След изпаряване суровият продукт се пречиства посредством хроматография на Сефадекс LH-20 колона /85 x 2.5 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията 365-420 мл се събира и изпарява, при което се получават 57 мг от /22R/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене

182-189°; /алфа/$_D^{25}$ = +112.0° /c=0.225; CH_2Cl_2/; молекулно тегло 510 /изчислено 510.6/. Чистота 99.0% /HPLC - анализ/.

Пример 9. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-валероилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор на валероилхлорид /60 мг/ в 5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /75 мг/ в 5 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. След изпаряване се подава метиленхлорид /75 мл/ и разтворът се измива със студен 5% воден калиев карбонат и наситен разтвор на натриев хлорид. След изпаряване, суровият продукт се пречиства посредством хроматография на Сефадекс LH-20 колона /85 x 2.5 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията 265-325 мл се събира и изпарява, при което се получават 50 мг от /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-валероилоксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 181-185°; /алфа/$_D^{25}$ = +109.4° /c=0.212; CH_2Cl_2/; молекулно тегло 552 /изчислено 552.7/. Чистота 99.8% /HPLC - анализ/.

Пример 10. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-каприлоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Разтвор на деканоилхлорид /0.2 мл/ в 3 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион /100 мг/ в 6 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ

и се процедира както е описано в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /71 x 6.3 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията от 1470-1725 мл се събира и изпарява, при което се получават 113 мг от /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-каприлоксипрегна-1,4-диен-3,29-дион. Точка на топене 184°C. /алфа/$_D^{25}$ = +71.5° /c=0.186; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 620 /изчислено 620.9/. Чистота: 97.7% /HPLC - анализ/.

Пример 11. 6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//прегн-4-ен-3,20-дион.

Суспензия от 0.9 г трис/трифенилфосфин/родиев хлорид в 250 мл дегазиран толуол се хидрогенира при стайна температура в продължение на 45 минути при атмосферно налягане. Разтвор на 1.0 г флуороцинолон 16алфа,17алфа-ацетонид в 100 мл чист етанол се подава към сместа и хидрогенирането продължава за още 40 часа. Реакционният продукт се изпарява и остатъкът се пречиства посредством флаш-хроматография върху силициев двуокис, при което се използва ацетон-петролеев етер като подвижна фаза, за да се отстрани основната част от катализатора. Елюатът се изпарява и остатъкът се пречиства по-нататък чрез хроматография на Сефадекс LH-20 колона /72.5 x 6.3 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията от 3555-4125 мл се събира и изпарява, при което се получават 0.61 г от 6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси/прегн-4-ен-3,20дион. Точка на топене 146-151°C. /алфа/$_D^{25}$= +124.5° /c=0.220: CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 454 /изчислено 454.6/. Чистота: 98.5% /HPLC-анализ/.

Пример 12. 6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//-21-палмитоилокси-прегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоилхлорид /2.1 мл/ в 15 мл диоксан се подава на капки към разтвор на 6алфа,9алфа-дифлуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//прегн-4-ен-3,20-дион /310 мг/ в 30 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се обработва както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /76 x 6.3 см/, при което се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1, като подвижна фаза. Фракцията от 1035-1260 мл се събира и изпарява, при което се получават 158 мг от 6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//-21-палмитоилокси-прегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 82-86°C. $/\alpha/_D^{25}$ = +85.3° /c=0.232; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 692 /изчислено 692.9/. Чистота: 98.6% /HPLC - анализ/

Пример 13. /22R/- и /22S/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидроксипрегн-4-ен-3,20-дион.

/22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /68 мг/ се разтваря в 1 мл пиридин. Към това се добавя оцетенанхидрид /1 мл/ и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Изсипва се в ледена вода и се екстрахира с 3 x 25 мл метиленхлорид. Екстрактът се изсушава и изпарява. Остатъкът 22R -смес се разделя посредством хроматография на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, като за подвижна фаза се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1. Фракциите от 380-400 мл /А/ и 420-440 мл /Б/ се събир

След утаяване от метиленхлорид - петролеев етер фракция А дава добив от 14 мг от /22S/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 179-186°С. /алфа/$_D^{25}$ = +86.2° /с=0.188; CH_2Cl_2 /. Молекулно тегло 492 /изчислено 492.6/. Чистота: 97.5% /HPLC - анализ/.

След утаяване от фракция Б се получават 20 мг от /22R/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 169-172°С. /алфа/$_D^{25}$ = +139.0° /с=0.200; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 492 /изчислено 492.6/. Чистота: 97.9% /HPLC - анализ/.

Пример 14. /22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Към суспензия от 1.4 г трис/трифенилфосфин/-родиев хлорид в 300 мл толуол се подава разтвор на 1170 мг 6алфа-флуор-11бета,16алфа,17алфа,21-тетрахидроксипрегна-1,2-диен-3,20-дион в 250 мл чист етанол. Сместа се хидрогенира 22 часа при стайна температура и под налягане и след това се изпарява. Остатъкът се утаява от ацетон-хлороформ, при което се получават 661 мг от 6алфа-флуор-11бета,16алфа,17алфа,21-тетрахидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Молекулно тегло 396 /изчислено 396.5/. Чистота: 96.6% /HPLC - анализ/.

6алфа-Флуор-11бета,16алфа,17алфа,21-тетрахидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /308 мг/ се подава на порции към разтвор на бутанал /115 мг/ и 70% перхлорна киселина /0.2 мл/ в 50 мл диоксан. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 6 часа. Подава се метиленхлорид /200 мл/ и разтворът се измива с 10% воден калиев карбонат и вода и се

изсушава. Остатъкът, след изпаряване, се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /87 x 2.5 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията от 420-500 мл се събира и изпарява, при което се получават 248 мг от /22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 85-96°C. /алфа/$_D^{25}$ = +119.8° /c=0.192; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 450 /изчислено 450.6/. Чистота: 96.1% /HPLC - анализ/. Разпределението между 22R- и 22S-епимерите е 59/41 /HPLC - анализ/.

Разтвор на палмитоилхлорид /0.21 мл/ в 3 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /50 мг/ в 6 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се обработва както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1, в качеството на подвижна фаза. Фракцията от 185-230 мл се събира и изпарява, при което се получават 42 мг /22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло. Молекулно тегло 688 /изчислено 688.97/. Чистота: 99.0% и разпределение между 22R- и 22S-епимерите е 15/85 /HPLC - анализ/.

Пример 15. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

/22R /-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-диидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /225 мг/ се разделя на порции посредством подготвителна HPLC на μБондапак C_{18}

колона /150 х 19 мм/, при което се използва етанол:вода, 40:60, като подвижна фаза. Фракциите, които са 265 мл /А/ и 310 мл /Б/ се събират и изпаряват. След утаяване от метилен-хлорид - петролеев етер фракция А дава добив от 68 мг /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 180-192°С. /алфа/$_D^{25}$ = +138.9° /с=0.144; CH_2Cl_2 /. Молекулно тегло 450 /изчислено 450.6/. Чистота: 99.4% /HPLC - анализ/.

След утаяване от фракция Б се получават 62 мг /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 168-175°С. /алфа/$_D^{25}$ = +103.7° /с=0.216; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 450 /изчислено 450.6/. Чистота: 99.5% /HPLC -аанализ/.

Разтвор на палмитоилхлорид /0.22 мл/ в 5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /32 мг/ в 10 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в течение на една нощ и се обработва както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /87 х 2.5 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията от 215-250 мл се събира и изпарява, при което се получават 38 мг от /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло. Молекулно тегло 688 /изчислено 688.97/. Чистота: 96.0% /HPLC - анализ.

Пример 16: /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

/22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /68 мг/ се разтварят в 1 мл пиридин. Подава се оцетен анхидрид /1 мл/ и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час, изсипва се в ледена вода и се екстрахира с 3 х 25 мл метиленхлорид. Екстрактът се изсушава и изпарява. Получената във вид на остатък 22RS епимерна смес се разделя посредством хроматография на Сефадекс LH-20 колона /89 х 2.5 см/, при което се използва, като подвижна фаза, хептан: хлороформ:етанол, 20:20:1. Фракциите от 380-400 мл /А/ и 420-440 мл /Б/ се събират и изпаряват.

След утаяване от метиленхлорид - петролеев етер фракция А дава добив от 14 мг /22S/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6-алфа-флуор-11бета-хидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 179-186°С. /алфа/$_D^{25}$ = +86.2° /с=0.188; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 492 /изчислено 492.6/. Чистота: 97.5% /HPLC - анализ/.

След утаяването фракция Б дава 20 мг от /22R/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 169-172°С. /алфа/$_D^{25}$ = +139.0° /с=0.200; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 492 /изчислено 492.6/. Чистота 97.9% /HPLC -анализ/.

Към разтвор на 14 мг /22S/-21-ацетокси-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидроксипрегн-4-ен-3,20-дион в 2 мл етанол се подават 2 мл 2М солна киселина. След разбъркване при температура 60°С в продължение на 5 часа реакционната смес се неутрализира с наситен воден натриев хидрогенкарбонат и се екстрахира с 3 х 25 мл метиленхлорид. Смесените екстракти се измиват с вода, изсушават се и се из-

паряват. Остатъкът се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /87 x 2.5 см/, при което се използва хлороформ като подвижна фаза. Фракцията от 455-510 мл се събира и изпарява, при което се получават 7 мг от /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Молекулно тегло 450 /изчислено 450.6/. Чистота: 96.6%.

Разтвор на палмитоилхлорид /195 мг/ в 5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /32 мг/ в 10 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ ихсе обработва както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1, като подвижна фаза. Фракцията от 205-245 мл се събира и се изпарява, при което се получават 37 мг от /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло. Молекулно тегло 688 /изчислено 688.97/. Чистота: 96.4% /HPLC-анализ/.

Пример 17. /22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-лауроилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор на лауроилхлорид /0.4 мл/ в 3 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22RS/-16алфа,17алфа/-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /50 мг/ в 6 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което се използва

като подвижна фаза хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1. Фракцията от 215-250 мл се събира и изпарява, при което се получават 15 мг /22R$/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-лауроилоксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 125-143°С. /алфа/$_D^{25}$ = +92.8° /с=0.208; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 632 /изчислено 632.9/. Чистота: 96.2% /HPLC-анализ/. Разпределението между 22R- и 22$-епимерите е 58/42 /HPLC - анализ/.

Пример 18. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

6алфа-флуор-11бета,16алфа,17алфа,21-тетрахидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион /400 мг/ се подава на порции към разтвор на бутанал /0.18 мл/ и 70% перхлорна киселина /0.2 мл/ в 50 мл диоксан. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Подава се метиленхлорид /200 мл/ и разтворът се изсмива с 10% воден калиев карбонат и вода и се изсушава. Остатъкът след изпаряването се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /75 х 6.3 см/, при което за подвижна фаза се използва хлороформ. Фракцията 2880-3300 мл се събира и изпарява, при което се получават 1209 мг от /22R$/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион. Молекулно тегло 448 /изчислено 448.5/. Чистотата е 95.7%, а разпределението на 22R- и 22$-епимерите е 55/45 /HPLC - анализ/.

/22R$/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион /36 мг/ се хроматографира на Сефадекс LH-20 колона /89 х 2.5 см/, при което за подвижна фаза се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1.

Фракциите от 1720-1800 мл /А/ и 1960-2025 мл /Б/ се събират и изпаряват. Двата продукта се утаяват от метилен хлорид - петролеев етер. Продуктът от фракция А /12 мг/ се идентифицира с ^{1}H-NMR и масова спектрометрия като /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион и продуктът от фракция Б /10 мг/ като 22R-епимер.

Епимерите имат следните свойства. Епимер 22S: Точка на топене 172-180°C; /алфа/$_D^{25}$ = +62.3° /c=0.132; CH_2Cl_2/; молекулно тегло 448 /изчислено 448.5/. Епимер 22R: Точка на топене 95-106°C; /алфа/$_D^{25}$ = +105.9° /c=0.152; CH_2Cl_2/: молекулно тегло 448 /изчислено 448.5/. Чистотата на епимерите се определя чрез HPLC - анализ и се установява, че е 98.9% за 22S-епимера и 97.7% за 22R-епимера.

Разтвор на палмитоилхлорид /172 мг/ в 5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион /56 мг/ в 10 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което за подвижна фаза се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1. Фракцията от 225-285 мл се събира и изпарява, при което се получават 31 мг от /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палматоилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион. Точка на топене 95-100°C. /алфа/$_D^{25}$ = +68.0° /c=0.200; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 686 /изчислено 686.95/. Чистота: 97.7% /HPLC- анализ/.

Пример 19. /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоилхлорид /110 мг/ в 5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион /46 мг/ в 10 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което като подвижна фаза се използва хептан:хлороформ:етанол в съотношение съответно 20:20:1. Фракцията от 185-225 мл се събира и изпарява, при което се получават 37 мг /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион. Точка на топене 65-68°C. /алфа/$_D$ = +53.0° /c=0.200; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 686 /изчислено 686.95/. Чистота: 95.9% /HPLC - анализ/.

Пример 20. 6алфа-флуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//прегн-4-ен-3,20-дион.

Суспензия от 2.1 г на трис/трифенилфосфин/родиев хлорид в 500 мл толуол се хидрогенира при стайна температура и под налягане в продължение на 45 минути, когато катализатора е в разтвор. Разтвор от 2.0 г на 6алфа-флуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//прегна-1,4-диен-3,20-дион в 1000мл чист етанол се подава към хидрогенираната суспензия и хидрогенирането продължава за още 65 часа. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /71 x 6.3 см/, при което като подвижна фаза

се използва хлороформ. Фракцията от 2010-2445 мл се събира и изпарява, при което се получават 1.51 г от 6алфа-флуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис-/окси//прегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 209-219°С. /алфа/$_D^{25}$ = +133.5° /с=0.230; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 436 /изчислено 436.5/. Чистота: 99.6% /HPLC -анализ/.

Пример 21. 6алфа-флуор-11бета-хидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//-21-палмитоилокси-прегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоил хлорид /0.21 мл/ в 3 мл диоксан се подава на капки към разтвор на 6алфа-флуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//прегн-4-ен-3,20-дион в 6 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /76 х 6.3 см, при което като мобилна фаза се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1. Фракцията от 1035-1230 мл се събира и изпарява, при което се получават 63 мг от 6алфа-флуор-11бета-хидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 99-101°С. /алфа/$_D^{25}$ = +89.8° /с=0.206; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 674 /изчислено 674.94/. Чистота: 97.9% /HPLC - анализ/.

Пример 22. 9алфа-флуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//прегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор от 675 мг трис/трифенилфосфин/родиев хлорид в 250 мл толуол се хидрогенира при стайна температура и под налягане в продължение на 45 минути. Добавя се разтвор на

1 г триамцинолон 16алфа,17алфа-ацетонид в 100 мл чист етанол и хидрогенирането продължава за още 40 часа. Реакционната смес се изпарява и основната част от катализатора се отстранява посредством флашхроматография с ацетон:петролеев етер /точка на кипене 40-60°C/, 40:60 като подвижна фаза. Суровият продукт се пречиства допълнително на Сефадекс LH-20 колона /72.5 x 6.3 см/, при което за подвижна фаза се използва хлороформ. Фракцията от 2746-3195 мл се събира и изпарява, при което се получават 404 мг 9алфа-флуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/-бис/окси//прегн-4-ен-3,20-дион. Точка на топене 238-41°C. /алфа/$_D^{25}$ = +145.2° /c=0.288; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 436 /изчислено 436.5/. Чистота: 99% /HPLC - анализ/.

Пример 23. 9алфа-флуор-11бета-хидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоилхлорид /0.69 мл/ в 10 мл диоксан се подава на капки към разтвор на 9алфа-флуор-11бета,21-дихидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//прегн-4-ен-3,20-дион в 20 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира, както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което като мобилна фаза се използва хептан:хлороформ:етанол, 20:20:1. Фракцията от 240-305 мл се събира и изпарява, при което се получават 102 мг 6алфа-флуор-11бета-хидрокси-16алфа,17алфа-//1-метилетилиден/бис/окси//-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло. Молекулно тегло 674 /изчислено 674.94/. Чистота: 98% /HPLC -анализ/.

Пример 24. /22R$/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Към разтвор на прясно дестилиран бутанал /100 мг/ и 0.2 мл перхлорна киселина /70%/ в 50 мл пречистен и изсушен диоксан се подава на малки порции и при разбъркване в продължение на 20 минути 9алфа-флуор-11бета,16алфа,17алфа,21-тетрахидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /340 мг/. Реакционната смес се разбърква при стайна температура за още 5 часа. Метиленхлорид /200 мл/ се добавя и разтворът се измива с воден калиев карбонат и вода и се изсушава върху безводен магнезиев сулфат. Суровият продукт, получен след изпаряването, се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /72.5 х 6.3 см/, при което за мобилна фаза се използва хлороформ. Фракцията от 2760 - 3195 мл се събира и изпарява, при което се получават 215 мг /22R$/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион. Молекулно тегло 450 /изчислено 450.6/. Чистота: 97.4% /HPLC - анализ/.

Разтвор на палмитоилхлорид /0.13 мл/ в 2.5 мл диоксан се подава на капки към разтвор от /22R$/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /40 мг/ в 5 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира, както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /87 х2.5 см/, при което като мобилна фаза се използва хлороформ. Фракцията от 220-300 мл се събира и изпарява, при което се получават 42 мг /22R$/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло.

Молекулно тегло 688 /изчислено 688.97/. Разпределението между 22R- и 22S-епимерите е 61/39 /HPLC - анализ/.

Пример 25. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

/22RS/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /200 мг/ се разделя посредством хроматография на Сефадекс LH-20 колона /76 х 6.3 см/, при което като мобилна фаза се използва смес от хептан-хлороформ-етанол в съотношение, съответно, 20:20:1. Фракциите от 7560-8835 мл /А/ и 8836-936 мл /Б/ се събират и изпаряват. Продуктът от фракция А /128 мг/ се идентифицира с помощта на ^{1}H-NMR и масовата спектрометрия като /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион, а продуктът от фракция Б /50 мг/ като 22R-епимер.

Епимерите имат следните свойства: Епимер 22S: Точка на топене 180-190°C; /алфа/$_D^{25}$ = +105.6° /c±0.214; CH_2Cl_2/; молекулно тегло 450 /изчислено 450.6/. Епимер 22R: Точка на топене 147-151°C; /алфа/$_D^{25}$ = +133.7° /c=0.196; CH_2Cl_2/; молекулно тегло 450 /изчислено 450.6/. Чистотата на епимерите се определя от HPLC-анализа като 95.6% за 22S-епимера и 98.2% за 22R-епимера.

Разтвор на палмитоилхлорид /0.34 мл/ в 5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /50 мг/ в 10 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира както е посочено в Пример 1. Суровият продукт де пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 х 2.5 см/, при което за мобилна

фаза се използва смес на хептан-хлороформ-етанол в съотношение съответно 20:20:1. Фракцията от 180-205 мл се събира и изпарява, при което се получават 36 мг /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилокси-прегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло. Чистота: 96.3% /HPLC - анализ/. Молекулно тегло 688 /изчислено 688.97/.

Пример 26. /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алуа-флуор-11бетя-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоилхлорид /0.14 мл/ в 15 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион /41 мг/ в 3 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ исе процедира както е описано в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /89 x 2.5 см/, при което за мобилна фаза се използва смес от хептан-хлороформ-етанол в съотношение съответно 20:20:1. Фракцията от 215-260 мл се събира и изпарява, при което се получават 26 мг /22S/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион във вид на масло. Чистота: 91.4% /HPLC - анализ/. Молекулно тегло 688 /изчислено 688.97/.

Пример 27. /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Разтвор на палмитоилхлорид /75 мг/ в 2.5 мл диоксан се подава на капки към разтвор на /22R/-16алфа,17алфа-бутилиден-диокси-9алфа-флуор-11бета,21-дихидроксипрегна-1,4-диен-3,20-

дион /25 мг/ в 5 мл пиридин. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ и се процедира както е посочено в Пример 1. Суровият продукт се пречиства на Сефадекс LH-20 колона /85 x 2.5 см/ при което за мобилна фаза се използва хлороформ. Фракцията от 235-285 мл се събира е изпарява, при което се получават 27 мг /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-9алфа-флуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион. Точка на топене 116-121°C; $/алфа/_D^{25}$ = +67.4° /c=0.172; CH_2Cl_2/. Молекулно тегло 686 /изчислено 687.0/. Чистота: 96.5% /HPLC-анализ/.

Пример 28. Формацевтични препаратури

Следните неограничаващи изобретението примери илюстрират формулировки, предназначени за различни видове приложения външно. Количеството активен стероид във формулировките за кожно приемане са обикновено 0.001-0.2% /обем/обем/, за предпочитане 0.01-0.1% /тегло/тегло/.

Формулировка 1, Мехлем

Стероид, микронизиран	0.025 г
Течен парафин	10.0 г
Бял мек парафин	100.0 г

Формулировка 2, Мехлем

Стероид	0.025 г
Пропиленгликол	5.0 г
Сорбитанов сескиолеат	5.0 г
Течен парафин	10.0 г
Бял мек парафин	100.0 г

Формулировка 3, Крем на масло във вода

Стероид	0.025	г
Цетанол	5.0	г
Глицерилмоностеарат	5.0	г
Течен парафин	10.0	г
Цетомакрогол 1000	2.0	г
Лимонена киселина	0.1	г
Натриев цитрат	0.2	г
Пропиленгликол	35.0	г
Вода	100.0	г

Формулировка 4, Крем на масло във вода

Стероид, микронизиран	0.025	г
Бял мек парафин	15.0	г
Течен парафин	5.0	г
Цетанол	5.0	г
Сорбимакроголстеарат	2.0	г
Сорбитанов моностеарат	0.5	г
Сорбинова киселина	0.2	г
Лимонена киселина	0.1	г
Натриев цитрат	0.2	г
Вода	100	г

Формулировка 5, Крем на вода в масло

Стероид	0.025	г
Бял мек парафин	35.0	г
Течен парафин	5.0	г
Сорбитансескиолеат	5.0	г
Сорбинова киселина	0.2	г
Лимонена киселина	0.1	г
Натриев цитрат	0.2	г
Вода	100.0	г

02.08.93

Формулировка 6, Лосион

Стероид	0.25 мг
Изопропанол	0.5 мл
Карбоксивинилполимер	3 мг
NaOH	q.s.
Вода	1.0 г

Формулировка 7, Суспензия за инжектиране

Стероид, микронизиран	0.05-10 мг
Натриева карбоксиметилцелулоза	7 мг
NaCl	7 мг
Полиоксиетиленов /20/ сорбитанов моноолеат	0.5 мг
Фенилкарбинол	8 мг
Вода, стерилна	1.0 мл

Формулировка 8, Аерозол за инхалация през устата и носа

Стероид, микронизиран	0.1% обем/обем
Сорбитанов триолеат	0.7% обем/обем
Трихлорфлуорметан	24.8% обем/обем
Дихлортетрафлуорметан	24.8% обем/обем
Дихлордифлуорметан	49.6% обем/обем

Формулировка 9, Разтвор за пулверизация

Стероид	7.0 мг
Пропиленгликол	5.0 г
Вода	10.0 г

Формулировка 10, Прах за инхалация

Желатинова капсула се изпълва със смес от

Стероид, микронизиран	0.1 мг
Лактоза	20 мг

Прахът се вдишва посредством устройство за инхалация.

Формулировка 11, Прах за инхалация

Сфероподобен прах се поставя в прахов инхалатор за многократни дозировки. Всяка доза съдържа

Стероид, микронизиран	0.1 мг

Формулировка 12, Прах за инхалация

Сфероподобен прах се поставя в прахов инхалатор за многократни дозировки. Всяка доза съдържа

Стероид, микронизиран	0.1 мг
Лактоза, микронизирана	1 мг

Формулировка 13, капсула за лечение на тънкото черво

Стероид	1.0 мг
Захарни сфери	321 мг
Аквапокритие ECD 30	6.6 мг
Ацетилтрибутилцитрат	0.5 мг
Полисорбат 80	0.1 мг
Eudragit L100-55	17.5 мг
Триетилцитрат	1.8 мг
Талк	8.8 мг
Антипяна ММ$	0.01 мг

Формулировка 14, капсула за лечение на дебелото черво

Стероид	2.0 мг
Захарни сфери	305 мг
Аквапокритие ECD 30	5.0 мг
Ацетилтрибутилцитрат	0.4 мг
Полисорбат 80	0.14 мг
Eudragit NE30 D	12.6 мг
Eudragit $100	12.6 мг
Талк	12.6 мг

Формулировка 15, клизма

Стероид	0.02 мг
Натриева карбоксиметилцелулоза	25 мг
Двунатриева сол или естер на етилендиаминтетраоцетна киселина	0.5 мг
Метилпарахидроксибензоат	0.8 мг
Пропилпарахидроксибензоат	0.2 мг
Натриев хлорид	7.0 мг
Безводна лимонена киселина	1.8 мг
Полисорбат 80	0.01 мг
Вода, пречистена	1.0 мл

Формулировка 16, формулировка, съдържаща липозомно свързан стероид

А. Получаване на формулировка за вливане на капки

В стъклена колба се смесват синтетичен дипалмитоилфосфатидилколин /45 мг/, димиристоилфосфатидилколин /7 мг/, дипалмитоилфосфатидилглицерол /1 мг/ и /22R/-16алфа,17алфа-бутилидендиокси-6алфа,9алфа-дифлуор-11бета-хидрокси-21-палмитоилоксипрегн-4-ен-3,20-дион /5 мг/. Всички компоненти се разтварят в хлороформ. По-голямата част от разтворителя се изпарява с помощта на N_2 и след това условията на намалено налягане води до образуването на тънък филм от липидни компоненти по повърхността на стъклената колба. Към липидите се подава воден разтвор /0.9% NaCl/. Образуването на липозоми се осъществява при температура, която е по-висока от температурата на фазовия преход на липидите. Липозомите се образуват посредством разтърсване или сониране на разтвора със соникаторна сонда. Получената суспензия съдържа липозоми с размери, вариращи от много малки мехурчета до 2 μм.

Б. Получаване на формулировки за инхалация

Получаването на липозомите се извършва съгласно описанието в Пример А, при което водният разтвор съдържа 10% лактоза. Съотношението между лактозата и липида е 7:3. Липозомната суспензия се замразява върху сух лед и се лиофилизира. Сухият продукт се микронизира, при което се получават частици със среден аеродинамичен диаметър на масата /MMAD/ от около 2 μм.

Фармакология

Селективността за локалното противовъзпалително въздействие може да бъде илюстрирано чрез следния модел на дихателните пътища.

Значителна фракция от инхалирания глюкокортикостероид се отлага във фаринкса и впоследствие се поглъща, стигайки до стомаха/корема. Тази фракция допринася за нежелателните странични ефекти на стероида, тъй като действа извън областта, определена за лечение /дробовете/. Ето защо, за предпочитане е да се използва глюкокортикостероид със силно локално противовъзпалително действие в дробовете, но със незначителни странични ефекти, предизвикани от глюкокортикостероида след приемане през устата. Ето защо, бяха направени изследвания с цел да се определят страничните ефекти, предизвикани от глюкокортикостероида след локално приложение в дробовете, както и след приемане през устата, а различията между глюкокортикостероидното действие в третирана белодробна област и извън нея бяха тествани по следния начин.

Тестови модели

А/ Тестови модел за желателно локално противовъзпалително въздействие върху мекозата на дихателните пътища /левия бял дроб/

02.08.93

Плъхове Спраг Даули /250 г/ се упояват леко с Ефран и глюкокортикостероидната препаратура /в липозоми, суспендирани във физиологичен разтвор/ в обем от 0.5 мл/кг се влива на капки само в левия бял дроб. Два часа по-късно, суспензия на Сефадекс /5 мг/кг в обем от 1 мл/кг/ се влива на капки в трахеята, много по-високо от разклонението, така че суспензията достига и левия и десния бял дроб. Двадесет часа по-късно плъховете се умъртвяват, левите им бели дробове се анатомизират и претеглят. Контролните групи получават само носител, вместо глюкокортикостероидната препаратура и физиологичен разтвор, вместо суспензията Суфадекс, за да се определи теглото на Сефадекс едема, който не е обработван с лекарство, както и нормалното тегло на дроба.

Б/ Тестови модел за нежелателни систематични ефекти вследствие на абсорбирани през устата глюкокортикостероиди

Плъхове Спраг Даули /250 г/ се упояват леко с Ефран и глюкокортикостероидната препаратура в обем от 1.0 мл/кг се дава през устата. Два часа по-късно, суспензия на Сефадекс / 5 мг/кг в обем от 1 мл/кг/ се влива на капки в трахеята, много по-високо от разклонението, така че суспензията да достиген както левия, така и десния бял дроб. Двадесет часа по-късно плъховете се умъртвяват и белите дробове се претеглят. Контролните групи получават само носител, вместо глюкокортикостеродната препаратура и физиологичен разтвор, вместо суспензията от Сефадекс, за да се определи теглото на Сефадексния оток, който не е обработван с лекарство, както и нормалното тегло.

Резултатите от сравнителното изследване са представени

в Таблица 1. Фармакологичният профил на съединенията от настоящото изобретение се сравнява с този на будезонид-21-палмитат и флуметазон-21-палмитат в липозоми. Всички стероиди от настоящото изобретение демонстрират по-силно локално противовъзпалително действие в белия дроб след локално приложение, отколкото будезонид-21-палмитат в липозоми. Освен това, резултатите показват също и една по-висока белодробна селективност на подложените на теста съединения от изобретението, в сравнение с досега избираните в тази област съединения, тъй като дозата, необходима да спре белодробния оток /ED_{50}/ посредством приемане през устата на горепосочените съединения е 158 /пример3/, 247 /пример7/ и 559 /пример 1/ пъти по-висока, а на будезонид-21-палмитат 66 пъти по-висока и на флуметазон-21-палмитат 8 пъти по-висока, отколкото дозата, необходима да спре белодробния оток посредством локално поставяне на лекарството в белия дроб.

Следователно, може да се направи заключението, че съединенията от настоящото изобретение са много подходящи за локална обработка на възпалителни процеси/нарушения на кожата и различни кухини на тялото /например, дробовете, носа, червата, ставите/.

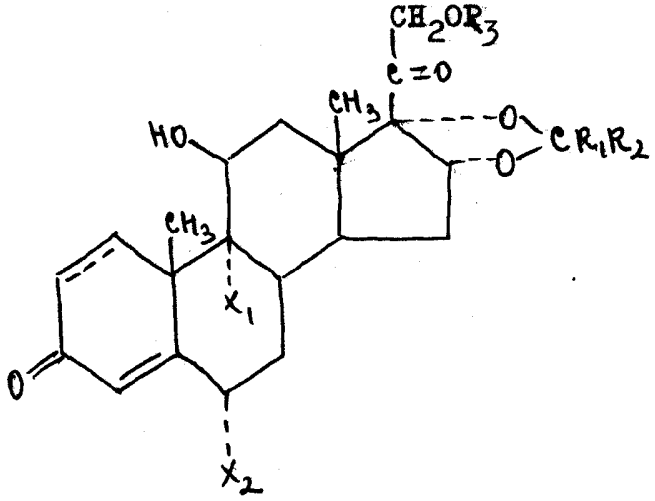
Таблица 1. Въздействия на изпробваните глюкокортикостероиди в липозоми при модела на предизвикан от Сефадекс белодробен оток при плъхове. Резултатите са представени във връзка с със съответните контролни групи, на които е даден Сефадекс

Съединение, съгласно примера	ED_{50}[x]/локално поставяне в левия бял дроб/ пмол/кг	ED_{50}[x]/приемане през устата/ пмол/кг	Съотношение орално/локално
Будезонид-21-палмитат /RS/	23	1520	66
Флуметазон-21-[illegible] палмитат	2.2	18	8
7	2.3	568	247
6	1.8	-	
3	3.5	554	158
1	1.5	839	559

[x] ED_{50} = необходимата глюкокортикостероидна доза, която да намали отока с 50%.

Патентни претенции

1. Съединение с обща формула



1

или негов стереоизомерен компонент, в която формула 1,2-позицията е наситена или двойна връзка,

R_1 е водород или права или разклонена въглеводородна верига, която има от 1 - 4 въглеродни атома,

R_2 е водород или права или разклонена въглеводородна верига, която има 1 - 10 въглеродни атома,

R_3 е ацил, който има права или разклонена, наситена или ненаситена въглеводородна верига, която има 1 - 20 въглеродни атома,

X_1 е водород или халоген

X_2 е водород или халоген и

при условие, че

1/ R_1 и R_2 не са едновременно водород,

2/ X_1 и X_2 не са едновременно водород,

3/ когато 1,2-позиция е двойна връзка, R_1 и R_2 не са едно-

временно метилгрупи,

4/когато 1,2-позиция е двойна връзка, R_1 е водороден атом и R_2 е права или разклонена въглеводородна верига, която има 1 - 10 въглеродни атома, R_3 е ацел, който ема 11 - 20 въглеродни атома.

2. Съединение, съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че в обща формула 1 1,2-позицията е наситена

R_1 е водород или права или разклонена въглеводородна верига с 1 - 4 въглеродни атома,

R_2 е водород или права или разклонена въглеводородна верига с 1 - 10 въглеродни атома,

R_3 е ацил, който има права или разклонена, наситена или ненаситена въглеводородна верига с 1 - 20 въглеродни атома,

X_1 е водород или халоген,

X_2 е водород или халоген, и

при условие, че

1/ R_1 и R_2 не са едновременно водород и

2/ X_1 и X_2 не са едновременно водород.

3. Съединение, съгласно всяка от Претенциите 1-2, характеризиращо се с това, че R_3 е ацил, който има 11 - 20 въглеродни атома.

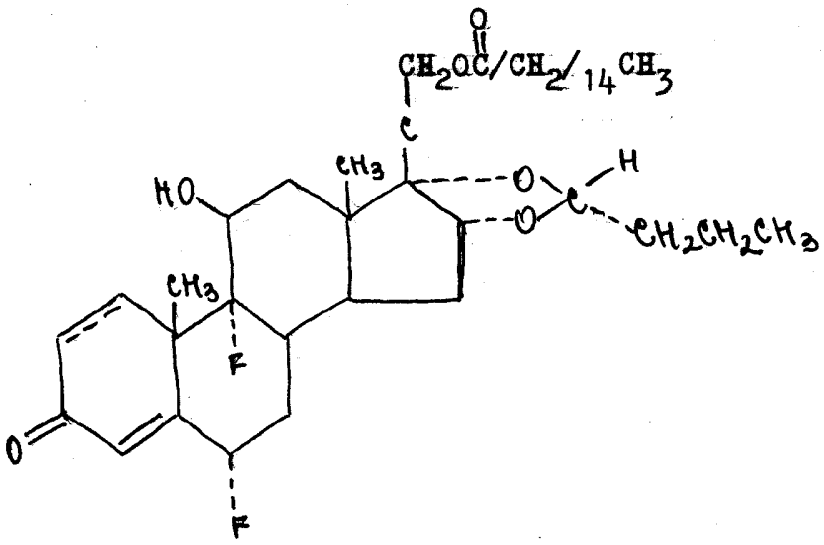
4. Съединение, съгласно всяка от Претециите 1-2, характеризиращо се с това, че R_3 е ацил, който има 1 - 10 въглеродни атома.

5. Съединение, съгласно Претенция 3, характеризиращо се с това, че 1,2-позицията е наситена, R_1 е водорден атом R_2 е пропилгрупа, X_1 е флуор и X_2 е флуор.

02·08·93

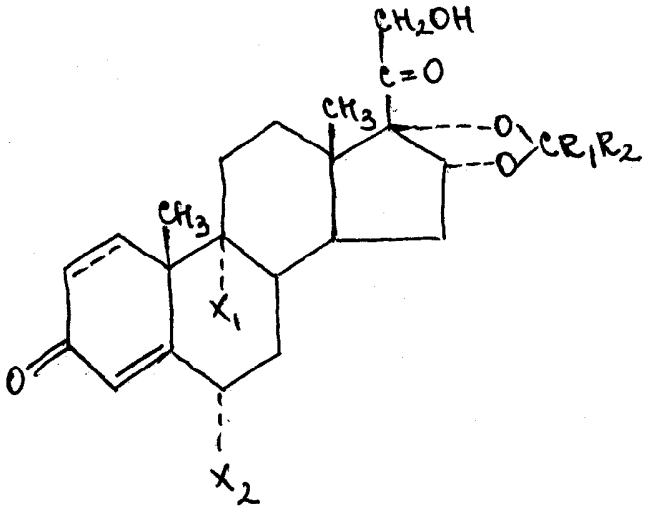
6. Съединение, съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че 1,2-позицията е двойна връзка, R_1 е водороден атом, R_2 е пропилгрупа, R_3 е палмитоилгрупа, X_1 е флуор и X_2 е флуор.

7. Съединение, съгласно Претенция 1, характеризиращо се с това, че има следната формула



8. Метод за получаване на съединение с обща формула 1, съгласно определението в Претенция 1, характеризиращ се с това, че

а/ реакция на съединение от формулата



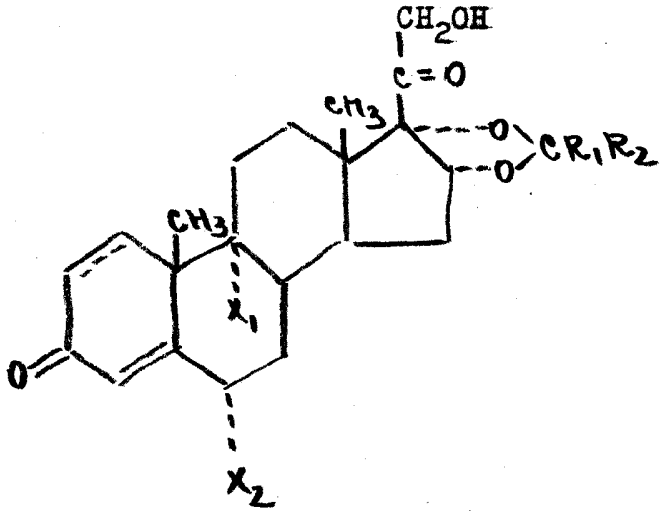
02.08.93

в която R_1, R_2, X_1 и X_2 са както е посочено в Претенция 1, със съединение от формулата

$$R_4COOH$$

в която R_4 е прав или разклонен, насите или ненаситен алкил с 1-19 въглеродни атома, или

б/ реакция на съединение отформулата

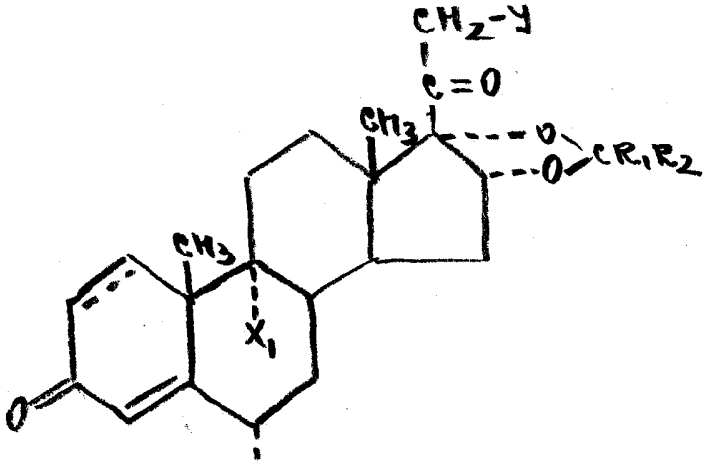


в която R_1, R_2, X_1 и X_2 са съгласно определението в Претенция 1 със съединение от формулата

$$R_4COX$$

в която R_4 е както е посочено по-горе, а X е халогенен атом или половината $-OOCR_4$, или

в/ реакция на съединение от формулата



в която R_1, R_2, X_1 и X_2 са както е определението в Претенция 1., а У е халоген, мезилат или р-толуолсулфонат, със съединение от формулата

$$R_4COO^{\ominus}\ A^{\oplus}$$

в която R_4 е както е посочено по-горе, а $A^{\oplus}$ е катион, при което, след това, ако така полученото съединение е епимерна смес и необходимо получаването на чист епимер, епимерната смес се разделя на стереоизомерните си компоненти.

9. Метод, съгласно Претенция 8, характеризиращ се с това, че се получава съединение съгласно всяка от Претенциите 2-7.

10. Фармацевтична препаратура, съдържаща като активен ингредиент съединение, съгласно всяка от Претенциите 1-7.

11. Фармацевтична препаратура, съгласно Претенция 10, характеризираща се с това, че съдържа липозоми, включително фармакологично активно съединение, съгласно Претенция 3.

12. Фармацевтична препаратура, съгласно Претенции 10-11, характеризираща се с това, че препаратурата е във вид на дозировъчна единица.

13. Фармацевтична препаратура, съгласно Претенции 10-12, характеризираща се с това, че съдържа активния ингредиент, свързан с фармацевтично приемлив носител.

14. Съединение, съгласно всяка от Претенциите 1-7, характеризиращо се с това, че е за употреба като терапевтично активно вещество.

15. Употреба на съединение, съгласно всяка от Претенциите 1-7, за получаване на медикаменти с противовъзпалително и анти-алергично действие.

02.08.93

16. Метод за лечение на възпалителни и алергични процеси при бозайниците, включително и човека, характеризиращ се с това, че на лицето, нуждаещо се от лечение се назначава ефективно количество от съединение, съгласно всяка от Претенциите 1-7.

17. Съединения и методи за получаването ими, фармацевтични състави, които ги съдържат и употребата им при лечение на възпалителни и алергични състояние, съгласно Претенции 1-16, включително и съществено съгласно посоченото.

Литература

1. M. De Silva et al., Lancet 8130(1979), 1320
2. U.S. Patent Specification No 4693999