



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202592
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 J 5/00
C 07 J 7/00 //
A 61 K 31/57

(22) Přihlášeno 21 03 78
(21) (PV 1500-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 03 77
(P 27 12 862.7) a od 03 03 78
(P 28 09 732.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 15 10 83

(72)
Autor vynálezu

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

(73)
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 9-fluorprednisolonu

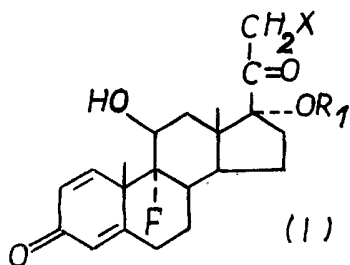
1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 9-fluorprednisolonu. Dále se zde pojednává o farmaceutických přípravcích, které byto účinné látky obsahují.

9-Fluorprednisolon (9 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion) je znám dlouhou dobu [J. Am. Chem. Soc. **77**, 4181, 1955]. Tento kortikoid je nevhodný jako účinná látka pro farmaceutické přípravky, které slouží pro lokální ošetřování zánětlivých onemocnění, protože má velmi silné systemické účinky.

Bylo objeveno, že až dosud neznámé deriváty 9-fluorprednisolonu jsou systemicky pouze slabě účinné, ale při lokálním použití mají překvapivě silný protizánětlivý účinek, který často předčí nejúčinnější kortikoidy komerčně dostupné.

Nové deriváty 9-fluorprednisolonu mají obecný vzorec I



2

kde

R₁ představuje alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu a

X znamená atom fluoru nebo atom chlo-ru.

Alkanoylovou skupinu R₁ obsahující 1 až 8 atomů uhlíku je třeba rozumět skupinu odvozenou od karboxylových kyselin s otevřeným nebo cyklickým řetězcem, který je přímý nebo rozvětvený, jako například odvoze- nou od

kyseliny máselné,
kyseliny isomáselné,
kyseliny valerové,
kyseliny isovalerové,
kyseliny trimethyloctové,
kyseliny kapronové,
kyseliny terc. butyloctové,
kyseliny cyklopentylkarboxylové,
kyseliny cyklohexylkarboxylové nebo
kyseliny kaprylové,
nebo popřípadě od
kyseliny mravenčí,
kyseliny octové nebo
kyseliny propionové.

Zvláště výhodné alkanoylové skupiny R₁ jsou takové, které jsou odvozeny od alkan- karboxylové kyseliny s až 6 atomy uhlíku.

Deriváty 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I s X znamenajícím atom chloru jsou například tyto sloučeniny:

17 α -acetoxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregndien-3,20-dion,

21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregndien-3,20-dion,

17 α -butyryloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregndien-3,20-dion,

21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregndien-3,20-dion,

21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeroxy-1,4-pregndien-3,20-dion a

17 α -benzyloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregndien-3,20-dion.

Deriváty 9,21-difluorprednisolonu obecného vzorce I jsou například tyto sloučeniny:

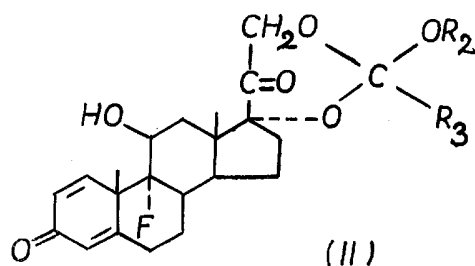
17 α -acetoxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregndien-3,20-dion,

9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregndien-3,20-dion,

17 α -butyryloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregndien-3,20-dion nebo

9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregndien-3,20-dion.

Nové deriváty 9-fluorprednisolonu se mohou vyrobit podle o sobě známého způsobu, který spočívá v tom, že se štěpí orthoester obecného vzorce II



kde

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₃ představuje atom vodíku, alkylovou sku-

pinu nebo cykloalkylovou skupinu s až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, působením trimethylsilylhalogenidu nebo trifenylmethylhalogenidu.

Způsob podle vynálezu se provádí za podmínek o sobě známých.

Štěpení orthoesteru obecného vzorce II se provádí trimethylsilylfluoridem, trimethylsilylchloridem nebo trifenylmethylchloridem s výhodou v inertním rozpouštědle, jako v dipolárním aprotickém rozpouštědle (dimethylformamidu, N-methylpyrrolidonu, dimethylsulfoxidu, hexamethylamidu kyseliny fosforečné a podobně), etheru (diethyletheru, diisopropyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, glykoldimethyletheru a podobně), chlorovaném uhlovodíku (methylenchloridu, chloroformu, tetrachlorethanu a podobně), uhlovodíku (benzenu, toluenu, cyklohexanu a podobně) nebo směsi těchto rozpouštědel.

Výchozí sloučeniny pro způsob podle vynálezu se mohou vyrobit jednoduchým způsobem a ve vysokém výtěžku z prednisolonu, který se může sám relativně jednoduše syntetizovat z diosgeninu. Následkem toho je, že se sloučeniny podle vynálezu mohou vyrobit z diosgeninu s relativně nízkými náklady v celkovém výtěžku přibližně 15 %. Naproti tomu je syntéza známých vysoce účinných kortikoidů z diosgeninu podstatně nákladnější a výtěžky nižší (asi 0,5 až 5 %). To není bez významu vzhledem k narůstajícím obtížím se získáním vhodných výchozích látek pro syntézy kortikoidů v dostatečném množství a s ohledem na výdaje za účinné látky, které prodražují speciální léčiva obsahující kortikoid.

Jak již bylo uvedeno, sloučeniny podle vynálezu mají při lokální aplikaci silný protizánětlivý účinek, ale při systemické aplikaci jsou jen slabě účinné.

Protizánětlivý účinek se stanoví takto:

Na lidské kůži se vyvolá překrvení tak, že se na zádech dobrovolných pokusných osob mužského a ženského pohlaví rozloží dvacetkrát přes sebe položenými útržky s 2 cm širokým tesafilmem Stratum corneum.

Na označená políčka o velikosti 4 cm² uvnitř odřené plochy se nanese přibližně 50 mg přípravku ve formě masti.

Aby se získala srovnatelná výchozí hodnota, použilo se relativních čísel, protože barva neošetřené kůže, stejně jako zčervenání překrvené plochy je u každé osoby odlišné.

Hodnota barvy neošetřené kůže se udává jako 100 a hodnota barvy odřené kůže jako 0.

Hodnota barvy kůže, která se zjistila na kůži při vasokonstrikci (100), je poměrným údajem.

Vasokonstrikce malého, středního a vysokého stupně se ohodnotí hodnotou odpovídající 0 až 100.

V následující tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty, které byly zjištěny při zkouškách různých porovnatelných osob a z různých oblastí zad.

Systemický účinek sloučenin se stanoví pomocí adjuvantového edémového testu takto:

Krysám SPF o hmotnosti 130 až 150 g se pro dosažení ohniska zánětu injekčně do pravé zadní tlapy vpraví 0,1 ml 0,5% suspenze *Mycobacterium butyricum* (lze získat od firmy Difco, USA). Před injekcí se změří

objem tlapek krys a 24 hodiny po injekci se opět změří objem tlapek, pro stanovení rozsahu edému. Konečně se krysám orálně aplikuje rozdílné množství testovaných látek. Po dalších 24 hodinách se znovu změří objem tlapy.

Ze získaných údajů o objemech tlapek se obvyklým způsobem stanoví množství testované látky, které je potřebné, aby se dosáhlo 50% zapojení edému tlapy.

Výsledky získané při uvedených testech jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka

Číslo Látka		Test vasokonstrikce Koncentrace (%)	Výsledky po 4 h8 h		Adjuvantový edémový test ED ₅₀ (mg/kg)
I	6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-21- -valeryloxy-1,4-pregnadien- 3,20-dion (diflukortolon-valerát)	0,1 0,001 0,00001	58 54 32	68 66 36	0,04
II	21-acetox-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion (DOS 20 55 221)	0,1 0,001 0,00001	55 52 31	66 63 42	3,8
III	17 α -acetox-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -21-hexanoyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	67 60 23	78 74 36	7,7
IV	17 α -acetox-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -21-trimethylacetox-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	57 57 33	74 68 42	7,0
V	9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -21- -dipropionyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	65 58 39	83 76 47	5,0
VI	21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	62 58 43	83 76 47	5,7
VII	9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy- -21-valeryloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	60 57 40	75 76 43	6,0
VIII	17 α -benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -21-propionyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	62 59 40	78 70 43	nad 10
IX	17 α -beznoyloxy-21-butyryloxy-9 α - -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	68 67 51	82 80 58	nad 10
X	17 α -benzoyloxy-21-chlor-9 α - -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1 0,001 0,00001	60 56 43	72 64 45	nad 10

K podobným výsledkům se dospěje, když se systemický účinek derivátů 9-fluorprednisolonu podle vynálezu stanoví pomocí známého thymolyzového testu nebo známého testu zadržování sodíku a draslíku.

Nové sloučeniny se hodí v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmácii pro lokální ošetřování kontaktních dermatid, ekzémů různého druhu, neurodermatóz, erythrodermie, popálenin, Pruritis vulvae et ani, trudoviny růžovité, Erythematodes cutaneus, lupénky, lišeje plochého a bradavčitého a podobných onemocnění.

Výroba speciálních léčiv se provádí obvyklým způsobem, kdy se účinná látka převede s vhodnými přísadami na požadovanou aplikační formu, jako například na roztoky, lotiony, masti, krémy nebo náplasti. V takto připravených léčivech je koncentrace účinné látky závislá na aplikační formě. U lotionů a mastí se s výhodou používá 0,001 až 1 % koncentrace účinné látky.

Kromě toho jsou nové sloučeniny popřípadě vhodné v kombinaci s běžnými nosiči a pomocnými látkami také pro výrobu inhalačních prostředků, které se mohou používat při léčení alergických onemocnění dýchacích cest, jako například bronchiálního astmatu nebo rýmy.

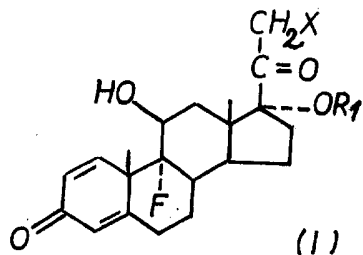
Následující příklady slouží k osvětlení vynálezu.

I. Příklad syntézy

1 g 17 α ,21-(1-ethoxybenzylidendioxy)-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu v 40 ml dimethylformamidu se míchá s 4 ml trimethylsilylfluoridu 2 hodiny při teplotě místnosti. Po vysrážení ve vodě a obvyklém zpracování se odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí na 120 g silikagelu methylenchloridem a acetonem při proměnné koncentraci (0 až 10 % acetonu). Výtěžek činí 240 mg 17 α -benzyloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I



kde

R₁ představuje alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu a

X znamená atom fluoru nebo atom chlo-ru,

II. Farmaceutické přípravky

Příklad A

Složení masti

0,03 % 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu

2,50 % Allercurhexachlorofenátu [mikronizovaný, velikost částic asi 8 μ m (Allercur =¹ zapsaná ochranná známka pro 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethylbenzimidazol)]

6,00 % terc.esteru kyseliny orthofosforečné a tetraglykoetheru alkoholu obsaženého ve vosku (Hostaphatu KW 340^(R))

0,10 % kyseliny sorbové

10,00 % neutrálního oleje (Migloyol 812^(R))

3,50 % stearylalkoholu

1,50 % vosku z ovčí vlny, bezvodého (DAB 6)

76,36 % odsolené vody.

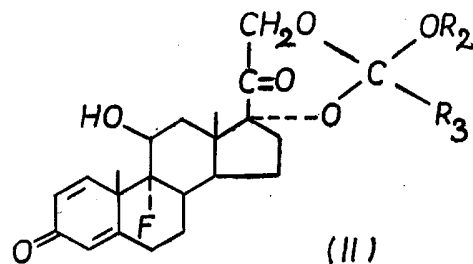
Příklad B

Výroba inhalačního prostředku

1,000 g mikronizovaného 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu (průměrná velikost zrna menší než 7 μ m) se smísí s 39,000 g umleté laktózy.

K inhalacím se používají dávky s 20 mg inhalačního prostředku.

vyznačující se tím, že se o sobě známým způsobem štěpí orthoester obecného vzorce II



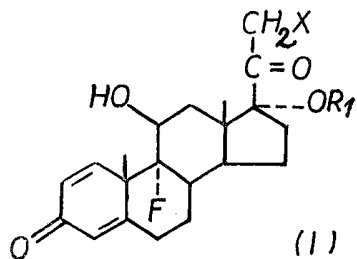
kde

R₂ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a

R₃ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu s až 7

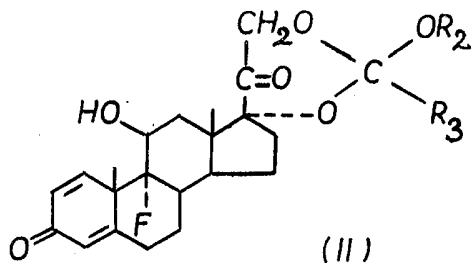
atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, působením trimethylsilylhalogenidu nebo trifenylmethylhalogenidu.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu derivátů 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I



kde

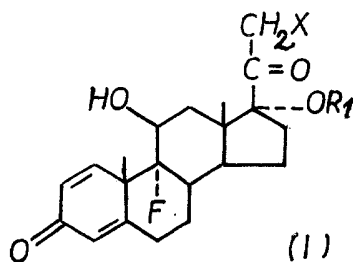
R₁ má význam uvedený v bodě 1 a
X znamená atom chloru,
vyznačující se tím, že se o sobě známým způsobem štěpí orthoester obecného vzorce II



kde

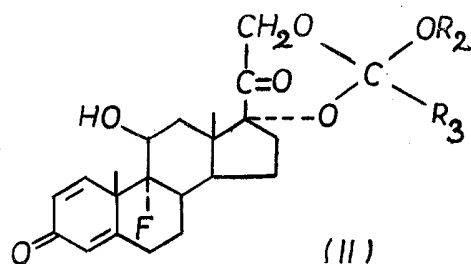
R₂ a R₃ mají význam uvedený v bodě 1, působením trimethylsilylhalogenidu nebo trifenylmethylhalogenidu.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu derivátů 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I



kde

R₁ má význam uvedený v bodě 1 a
X znamená atom fluoru,
vyznačující se tím, že se o sobě známým způsobem štěpí orthoester obecného vzorce II



kde

R₂ a R₃ mají význam uvedený v bodě 1, působením trimethylsilylhalogenidu nebo trifenylmethylhalogenidu.