



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244662

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 04 10 77
(21) PV 5879-81

(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 04 88

(51) Int. Cl.⁴

C 07 J 5/00//

A 61 K 31/57

(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

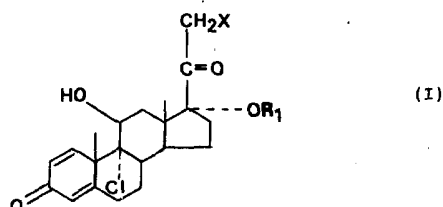
Vynález se týká způsobu výroby derivátů 9-chlorprednisolonu obecného vzorce I, ve kterém R₁ znamená alkanoylovou skupinu o 1 až 8 uhlíkových atomech nebo benzoylovou skupinu; a X znamená atom fluoru, atom chloru, hydroxylovou skupinu. Tyto nové deriváty 9-chlorprednisolonu jsou systémově téměř neúčinné, jeví však při místní aplikaci překvapivě silný protizánětlivý účinek, který většinou převyšuje účinek nejučinnějších komerčně běžných kortikoidů.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 9-chlorprednisolonu.

9-chlorprednisolon (= 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 mají obecný vzorec I



ve kterém značí

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

X atom fluoru, chloru nebo hydroxylovou skupinu.

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

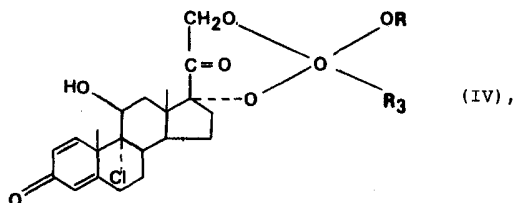
17alfa-acetoxy-9alfa-21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 9alfa-21-dichlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 17alfa-butyryloxy-9alfa-21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-17alfa-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-21-fluor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 9alfa-chlor-21-fluor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 17alfa-butyryloxy-9alfa-chlor-21-fluor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-21-fluor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 9alfa-chlor-21-fluor-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 hydroxylové skupiny, jsou například:

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

9alfa-chlor-11beta-21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 17alfa-butyryloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,
 9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion a
 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

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



ve kterém

R_3 značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu
 a

R_2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

se štěpí hydrolyticky nebo působením trimethylsilylhalogenidu nebo trifenylmethylhalogenidu.

Způsob podle vynálezu lze realizovat za podmínek popsanych v americkém pat. č. 3 152 154 a v německých zvěřejňovacích spisech č. 2 613 875 a 2 436 747.

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 syntézu 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 sloučeniny 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 tlapky injikuje 0,1 ml 0,5% suspenze *Mycobacterium butyricum*, aby se vytvořilo zánětlivé ložisko. Před injekcí se změří objem krysí tlapky; 24 hodin po injekci se znovu změří objem tlapky, aby se stanovil rozsah edému. Posléze se krysám injikují subkutánně různá množství zkoušených látek, rozpuštěných ve směsi 29 % benzylbenzoátu a 71 % ricinového oleje. Po dalších 24 hodinách se opět stanovuje objem tlapky.

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-16beta-methyl-17alfa,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu).

Výsledky získané v těchto testech jsou uvedeny v tabulce:

Číslo	Látka	ED ₅₀ v mg/kg		
		A) Test na krysím uchu	B) Test adjuvant. edému	C) Thymolýzový test
I	9alfa-chlor-11beta,17alfa,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	1,4	6,3	0,4
II	21-acetoxy-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	17alfa-acetoxy-9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,16	> 30	9,5
V	9alfa-chlor-11beta,21-dihydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,45	> 30	4,8

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

Nové sloučeniny jsou vhodné v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmácii k lokální terapii kontaktní dermatitidy, ekzémů různého druhu, neurodermatos, erytrodermie, popálenin, pruritu vulvae et ani, rosacey, erythematodes cutaneus, psoriasis, lichen ruber planus et verrucosus a podobných kožních chorob.

Léčivé speciality se připravují obvyklým způsobem, a to převedením 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 o teplotě tání 216 °C (za rozkladu).

P ř í k l a d 2

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 3

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 4

1 g 17alfa,21-(1-ethoxy-benzylidendioxy)-9alfa-chlor-11beta,hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, připraveného analogicky podle příkladu 1a, se míchá ve 40 ml dimethylformamidu se 4 ml trimethylsilylfluoridu po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Po vysrážení ledovou vodou a obvyklém zpracování se odpaří ve vakuu. Surový produkt se vyčistí na 120 g silikagelu a methylenchlorid-acetonovým gradientem (0 až 10 % acetonu). Výtěžek 240 mg 17alfa-benzoyloxy-9alfa-chlor-21-fluor-11beta,hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

P ř í k l a d 5

5 g surového 17alfa,21-(1-ethoxy-ethylidendioxy)-9alfa-chlor-11beta,hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, připraveného analogicky podle příkladu 1a z 9alfa-chlorprednisolonu a triethylesteru kyseliny orthooctové, se zahřívá k varu pod zpětným chladičem ve 30 ml methylenchloridu se 3 g trifenylmethylchloridu po dobu 1 hodiny v atmosféře dusíku. Rozpouštědlo se oddestiluje a odparek se čistí na 350 g silikagelu s methylenchlorid-acetonovým gradientem (0 až 15 % acetonu). Výtěžek 1,3 g 17alfa-acetoxo-9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 222 °C (za rozkladu); $[\alpha]_D^{25} = +124$ °C (pyridin). UV: $\epsilon_{239} = 15\,200$ (methanol).

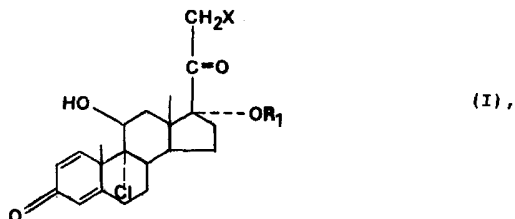
P ř í k l a d 6

2 g surového 17alfa,21-(1-ethoxy-propylidendioxy)-9alfa-chlor-11beta-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, připraveného analogicky podle příkladu 1a z 9alfa-chlorprednisolonu a triethylesteru kyseliny orthopropionové, se v 50 ml dimethylformamidu míchá s 5 ml trimethylsilylchloridu po dobu 2 hodin při teplotě místnosti.

Po vysrážení ledovou vodou a obvyklém zpracování se izoluje 1,4 g 9alfa,21-dichlor-11beta-hydroxy-17alfa-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, který se přečistí krystalizací z aceton-hexanu. Teplota tání 232 °C; $[\alpha]_D^{25} = +78$ °C (chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15\,200$ (methanol).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů 9-chlorprednisolonu obecného vzorce I

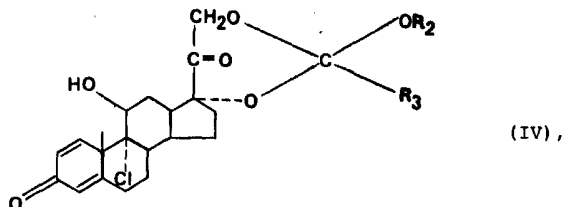


ve kterém značí

R_1 alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylskupinu a

X atom fluoru, atom chloru nebo hydroxylovou skupinu,

vyznačující se tím, že orthoester obecného vzorce IV



ve kterém

R_3 značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

R_2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

se stěpí hydrolyticky nebo působením trimethylsilylhalogenidu nebo trifenylmethylhalogenidu.