



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.09.77 (P. 214007)

Pierwszeństwo: 04.10.76 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 02.02.79

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

Int. Cl.² C07J 5/00
C07J 7/00

CELESTIA

Urząd Patentowy

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen (Republika Federalna Niemiec i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych kortykoidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych kortykoidów o cennych właściwościach farmakologicznych.

Znane kortykoidy o silnym działaniu miejscowym i o nieznacznych ubocznych działaniach układowych, takie jak środek o nazwie handlowej Botamethason, Difluocortolon lub Fluocinid, są podstawione w położeniu-6 i/lub -16 pierścieniowego układu steroidowego. W następstwie tego ich synteza jest bardzo kosztowna, co wobec rosnących trudności w uzyskiwaniu wystarczających ilości odpowiednich substratów do syntezy kortykoidów i ze względu na wysokie koszty substancji czynnych, którymi to kosztami są obciążane specyfiki lekarskie, zawierające kortykoidy, nie jest bez znaczenia.

Spśród dających się dość łatwo na drodze syntezy wytwarzać niepodstawionych w położeniu-6 i -16 kortykoidów nie można było, pomimo usilnych starań, znaleźć żadnej substancji czynnej, która wykazywałaby różnie silny zakres działania, co wyżej omówione związki.

Stwierdzono, że dotychczas nieznaną, w położeniu-6 i -16 niepodstawione kortykoidy w przypadku stosowania miejscowego nieoczekiwanie wykazują silne działanie przeciwzapalne, często przewyższające działanie najskuteczniejszych kortykoidów dostępnych w handlu, i że te nowe kortykoidy wywołują tylko nieznaczne uboczne działanie układowe.

2

Nowe kortykoidy są objęte ogólnym wzorem 1, w którym X oznacza grupę β -hydroksymetylenową, β -fluorometylenową lub karbonylową, Y oznacza grupę hydroksylową, a R₁ oznacza grupę acyloksylową o 1—10 atomach węgla.

Do odpowiednich grup acyloksylowych R₁ zalicza się np. grupa formyloksylowa, acetoksylova, propionyloksylowa, butyryloksylowa, izobutyryloksylowa, waleryloksylowa, dwumetyloacetoksylova, trójmetryloacetoksylova, pentanokarbonyloksylowa, cyklopentanokarbonyloksylowa, heksanokarbonyloksylowa, benzoiloksylova, cykloheksanokarbonyloksylowa, fenylopropionyloksylowa, cynamoiloksylova, heptanokarbonyloksylowa, sukcyloksylowa, 2-benzoiloksypropionyloksylowa lub adamantoilokarbonyloksylowa.

Szczególnie korzystnymi grupami acyloksylowymi R₁ są grupy alkanokarbonyloksylowe o 1—6 atomach węgla i grupa benzoiloksylova.

Sposób wytwarzania nowych kortykoidów o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że rozszczepia się hydrolitycznie ortoester o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, R₂ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a R₃ stanowi rodnik węglowodorowy grupy acyloksylowej R₁.

Do przeprowadzenia sposobu według wynalazku nadają się np. warunki reakcji, omówione w opisie patentowym S. Zjedn. Am. nr 3152154 i w ogłosze-

niowych opisach patentowych Republiki Federalnej Niemiec DOS nr nr 2340591 i 2055221.

Kortykoidy wytworzone sposobem według wynalazku wykazują, co już wspomniano, silne działanie przeciwzapalne w przypadku stosowania miejscowego, lecz w przypadku stosowania układowego są tylko bardzo słabo skuteczne.

Miejscowe oddziaływanie przeciwzapalne tych kortykoidów można określić za pomocą znanego testu zwężenia naczyń.

Z pleców ochotniczych osobników doświadczalnych przez 20-krotne jedna za drugim następujące odrywanie samoprzylepnej błony Tesa o szerokości 2 cm zdziera się warstwę zrogowaciałą a tym samym osiąga się wyraźne przekrwienie.

Na wyznaczoną powierzchnię 4 cm² wewnątrz obszaru ze zdartą warstwą nanosi się 50 mg sporządzonej maści. Podstawowa masa do maści, nie zawierająca substancji czynnej, służy jako sprawdzian.

Wartość zabarwienia nietraktowanej skóry przyjmuje się za 100, a naruszonej skóry za 0. Zabarwienie skóry znajdującej się w próbie zwężenia naczyń ocenia się odpowiednio jako wartość 0—100.

W podanej niżej tablicy 1 przytoczono średnie wartości, pochodzące z badań różnych probandów i różnych miejsc pleców. W badaniach tych jako substancję porównawczą stosowano silnie działający 6 α ,9 α -dwufluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-21-waleryloksypregnadieno-1,4-dion-3,20 (walerianian-21 Difluocortolonu).

Tablica wskazuje, że związki wytworzone sposobem według wynalazku nawet w ekstremalnych rozcieńczeniach wykazują świetne działanie przeciwzapalne.

czalnych tworzy grupę testowaną, codziennie w ciągu 3 dni otrzymuje zdefiniowaną ilość substancji badanej, aplikowanej doustnie. W czwartym dniu zwierzęta uśmierca się i określa ciężar ich grasicy. 5 Zwierzęta sprawdzianowe traktuje się tak samo, lecz otrzymują one mieszaninę benzoesan benzylo-

wy olej rycynowy bez substancji badanej. Z otrzymanych ciężarów grasic określa się w znany sposób ilość substancji badanej, przy której zaobserwuje się 50% tymolizę.

Nadto działanie układowe określa się za pomocą

testu adjuwant-obrzęk, w sposób omówiony niżej. Szczurom SPF o ciężarze 130—150 g każdy dla uzyskania ogniska zapalnego wstrzykuje się w prawą tylną łapę 0,1 ml 0,5 ml zawiesiny Mycobacterium butyricum (otrzymanej od amerykańskiej 15 firmy Difco). Przed wstrzyknięciem mierzy się objętość łap szczurów. Po upływie 24 godzin od wstrzyknięcia mierzy się jeszcze raz objętość łap szczurów w celu określenia stopnia obrzęku. 20 Następnie aplikuje się szczurom doustnie różne ilości substancji badanej, rozprowadzonej w mieszaninie 29% benzoesanu benzyloвого i 71% oleju rycynowego. Po upływie dalszych 24 godzin po-

nownie mierzy się objętość łap szczurów. 25 Zwierzęta sprawdzianowe traktuje się w taki sam sposób, z tą różnicą, że wstrzykuje się im mieszaninę benzoesan benzyloвого-olej rycynowy, nie zawierającą substancji badanej.

Z otrzymanych objętości łap określa się w znany sposób ilość badanej substancji, która jest nieodzownie potrzebna do uzyskania 50% zalecenia obrzęku łap. 30

Jako substancję porównawczą w tych próbach stosuje się znów walerianian-21 Difluocortolonu. 35

Tablica 1

Wyniki testu zwężenia naczyń

Nr	Nazwa związku	Stężenie w %	Zwężenie naczyń	
			po 4 godzinach	po 8 godzinach
I	6 α ,9 α -dwufluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-21-waleryloksypregnadieno-1,4-dion-3,20	0,00001	33%	36%
II	17 α -benzoiloksy-11 β -hydroksy-21-trójmetyloacetoksypregnatieno-1,4,8(9)-dion-3,20	0,00001	30%	33%
III	17 α -acetoksy-21-chloro-11 β -hydroksypregnatieno-1,4,8(9)-dion-3,20	0,00001	42%	42%
IV	21-chloro-11 β -hydroksy-17 α -propionylksypregnatieno-1,4,8(9)-dion-3,20	0,00001	47%	45%
V	17 α -benzoiloksy-21-chloro-11 β -hydroksypregnatieno-1,4,8(9)-dion-3,20	0,00001	52%	64%

Działanie układowe związków wytworzonych sposobem według wynalazku określano za pomocą znanego testu tymolizy, w sposób omówiony niżej.

Szczurom SPF o ciężarze 70—110 g pod narkozą eterową wycina się nadnercza. 6 zwierząt doświad-

Wyniki otrzymane w tej próbie zestawiono w podanej niżej tablicy 2. Wyniki te wskazują, że związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują tylko nieznaczne uboczne działanie układowe.

Tablica 2

Wyniki testu tymolizy i testu adjuwant obrzęk

Nr	Nazwa związku	Tymoliza ED ₅₀ w mg/kg	Test adjuwant- -obrzęk ED ₅₀ w mg/kg
I	6 α , 9 α -dwufluoro-11 β -hydroksy - 16 α - metylo - 21- -waleryloksy-pregnadieno-1,4-dion-3,20	0,03	0,3
II	17 α -benzoiloksy - 11 β -hydroksy-21-trójmetyloace- toksypregnatrieno-1,4,8(9)-dion-3,20	5,5	10
III	17 α - acetoksy-21-chloro-11 β - hydroksypregnatrie- no-1,4,8(9)-dion-3,20	3,6	3,6
IV	21-chloro-11 β - hydroksy-17 α - propionyloksypreg- natrieno-1,4,8(9)-dion-3,20	2,0	2,0
V	17 α -benzoiloksy-21 -chloro-11 β - hydroksypregna- trieno-1,4,8(9)-dion-3,20	1,0	1,0

Nowe związki w połączeniu z nośnikami praktykowanymi w farmaceutyce galenowej nadają się do miejscowego leczenia kontaktowych zapaleń skóry, różnych rodzajów egzem, neurodermatos, erytrodermii, oparzeń, Pruritis vilbae et ani, trądzika różowatego, Erythematodes cutaneus, łuszczycy, liszaju czerwonego i podobnych schorzeń skóry.

Sporządzanie leków następuje w znany sposób, w którym substancje czynne razem z odpowiednimi dodatkami przeprowadza się w żadaną postać użytkową, taką jak roztwór, płukanka, maść, krem lub plaster. W tak sporządzonych lekach stężenie substancji czynnej zależy od postaci użytkowej. W przypadku płukanek i maści stosuje się korzystnie 0,001—1% stężenia substancji czynnej.

Nadto nowe związki ewentualnie łącznie ze znanymi nośnikami i substancjami pomocniczymi są również odpowiednie do sporządzania środków do inhalacji, które można stosować do leczenia alergicznych schorzeń dróg oddechowych, takich jak dychawica oskrzelowa i nieżyt nosa.

Przykład I.

a) 500 mg p-toluenosulfonianu pirydyny, zateżonego dwukrotnie z benzenem do sucha pod próżnią, zadaje się w 500 ml benzenu i 200 ml dioksanu porcją 5 g 9 α -chloroprednisolonu. Na łaźni o temperaturze 130°C oddestylowuje się 50 ml rozpuszczalnika i dodaje się 6 ml ortooctanu trójetylowego. W ciągu 2,5 godzin oddestylowuje się pozostałość benzenu i po dodaniu 2,4 ml pirydyny zateża się pod próżnią. Wyodrębnia się 17 α , 21-(1-etoksyetylidodwuoksy)-9 α -chloro-11 β -hydroksypregnadieno-1,4-dion-3,20 o postaci żółto zabarwionej, oleistej mieszaniny epimerów.

b) Roztwór tak otrzymanego oleju w 150 ml metanolu ogrzewa się z mieszaniną 54 ml 0,1 n kwasu octowego i 6 ml 0,1 m wodnego roztworu octanu

sodowego w temperaturze 90°C pod chłodnicą zwrotną. Całość zateża się do sucha, wprowadza do wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakty organiczne przemycia się wodą, suszy i odparowuje pod próżnią. Otrzymuje się 9,5 g surowego 17 α -acetoksy-9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksypregnadieno-1,4-dionu-3,20.

Przykład II.

a) Analogicznie jak w przykładzie I, 10 g 11 β , 17 α , 21 - trójhydroksypregnatrieno-1, 4, 8-dionu-3,20 poddaje się reakcji z ortooctanem trójetylowym otrzymując 17 α , 21 - (1-etoksyetylidodwuoksy)-11 β -hydroksypregnatrieno-1,4,8-dion-3,20, po którego następnej hydrolizy, otrzymuje się 18,5 g 17 α - acetoksy - 11 β , 21 - dwuhydroksypregnatrieno-1,4,8-dionu-3,20.

b) 1 g surowego 17 α -acetoksy-11 β , 21-hydroksypregnatrieno-1,4,8-dionu-3,20 w 6 ml pirydyny miesza się z 3 ml bezwodnika octowego w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Po zwykłej obróbce wyodrębnia się 0,9 g surowego produktu, który oczyszcza się na 100 g żelu krzemionkowego za pomocą mieszaniny chlorek metylenu-acetonu (o stopniowo wzrastającej zawartości 0—12% acetonu). Otrzymuje się 420 mg 17 α , 21-dwuacetoksy-11 β -hydroksypregnatrieno-1,4,8-dionu-3,20 o temperaturze topnienia 220°C.

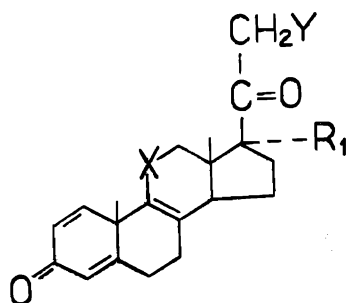
Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie II, 20 g 11 β , 17 α , 21-trójhydroksypregnatrieno-1,4,8-dionu-3,20 poddaje się reakcji z ortopropionianem trójetylowym otrzymując 17 α , 21-(1-etoksypropylidenodwuoksy) - 11 β - hydroksypregnatrieno-1,4,8-dion-3,20, który następnie hydrolizuje się. 5 g tego produktu surowego oczyszcza się na 600 g żelu krzemionkowego za pomocą mieszaniny heksan-octan etylowy (o stopniowo wzrastającej zawartości 0—100% octanu etylowego). Otrzymuje się

2,1 g 11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -propionyloksypreg-natrieno-1,4,8-dionu-3,20 o temperaturze topnienia 216°C.

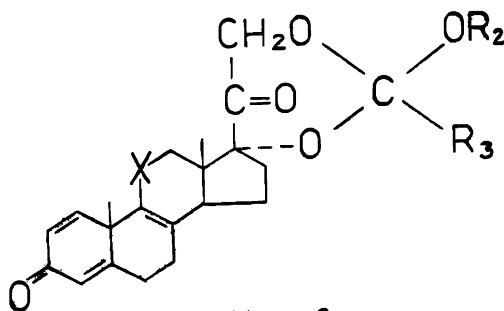
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych kortykoidów o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę B-hydroksymetylenową, β -fluorometylenową lub karbony-

lową, Y oznacza grupę hydroksylową a R_1 oznacza grupę acyloksylową o 1—10 atomach węgla, **znamienny tym**, że rozszczepia się hydrolitycznie orto-ester o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a R_3 stanowi rodnik węglowodorowy grupy acyloksylowej R_1 .



Wzór 1



Wzór 2