

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

69576

Patent dodatkowy
do patentu

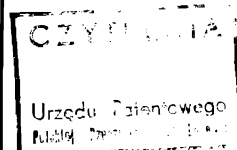
Kl. 12o,25/05

Zgłoszono: 01.X.1969 (P 136 107)

Pierwszeństwo: 02.X.1968 Republika
Federalna
Niemiec

MKP C07c 169/30

Opublikowano: 20.08.1974



Właściciel patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen (Niemiecka Republi-
ka Federalna i Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych 6,9,21-trójklorowcosteroidów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 6,9,21-trójklorowcosteroidów o wzorze 1, w którym X oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, a Y oznacza atom chloru lub fluoru.

Sposób ten polega na tym, że na zawierający w pozycji 9,11- podwójne wiązanie steroid o ogólnym wzorze 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, działa się kwasem podchlorowcowym o wzorze HOX', w którym X' oznacza atom chloru lub bromu i w przypadku gdy w otrzymanym produkcie X ma oznaczać atom fluoru, wówczas związek 9 α -chloro- względnie 9 α -bromo-11 β -hydroksylowy przeprowadza się działając odczynnikami zasadowymi w 9,11-epoksyd, a ten z kolei poddaje się działaniu fluorowodoru, przy czym następuje otwarcie pierścienia epoksydowego.

Przyłączanie kwasów podchlorowcowych do podwójnego wiązania w pozycji 9,11 związku o wzorze 2, przebiega według ogólnie znanych procesów technologicznych, korzystnie przez działanie na steroid zawierający podwójne wiązanie w pozycji 9,11 takimi odczynnikami, które w czasie przebiegu reakcji wydzielają wolny kwas podchlorowcowy HOX', jak na przykład dwubromodwumetylohydantoina, N-X'-acylamid, zwłaszcza N-bromo (względnie chloro)-acetamid lub N-X'-acylimid w szczególności imid kwasu N-bromo (względnie chloro)-bursztynowego.

Jeżeli żądane 6,9,21-trójklorowcosteroidy mają być związkami 9 α -fluorowymi, wówczas po przyłączeniu

2

HOX' w pozycji 9,11 podwójnego wiązania, również w znany sposób działając na ugrupowanie 9 α -bromo- (względnie chloro)-11 β -OH, odczynnikami zasadowymi, jak NaOH, KOH, K₂CO₃, octanem potasowym, pirydyną i innymi, korzystnie w podwyższonej temperaturze — zamyka się je w pierścieniu oksydowy i następnie za pomocą kwasu fluorowodorowego przeprowadza w ugrupowanie 11 β -OH-9 α -fluorowe.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe 6,9, 21-trójklorowcosteroidy o wzorze ogólnym 1 odznaczają się działaniem silnie hamującym stany zapalne, jak wskazano w przytoczonej tablicy na przykładzie otrzymanego sposobem według wynalazku 6 α -fluoro-9 α ,21-dwuchloro- 11 β -hydroksy- 16 α -metylo-1,4-pregna-dienodionu-3,20 (b) w porównaniu ze znanym 6 α -fluoro-11 β , 21-dwuhydroksy-16 α -metylo- 1,4-pregnadienodionem-3,20 (a).

Skuteczność działania ustalono na podstawie znanych testów skurczu naczyń, przy czym oceniono mały, średni i wysoki stopień skurczu naczyń w zakresie 0—100 u zdrowych mężczyzn w wieku 18—38 lat, którzy poddali się doświadczeniom. Substancję biologicznie czynną stosowano w postaci maści woda-olej, przy czym stężenia wynosiły 0,01, 0,001 i 0,0001%.

Tablica

Substancja biologicznie czynna	Dawka w %	Czas obserwacji w godzinach						
		1	2	3	4	5	6	7
a) 6 α -fluoro-11 β , 21-dwuhydroksy-16 α -metylo-1,4-pregna-3,20-dion	0,01	0	25	40	50	100		
	0,001	0	20	55	75	100		
	0,0001	0	15	25		50	90	100
b) 6 α -fluoro-9 α , 21-dwuchloro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-1,4-pregna-3,20-dion	0,01	12	47	89	100			
	0,001	11	44	72	100			
	0,0001	0	29	48	88	100		

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że otrzymane sposobem według wynalazku 6,9,21-trójklorowcosteroidy w porównaniu ze znanymi substancjami wykazują we wszystkich zakresach dawkowania wyraźnie większą skuteczność działania i osiągają również szybciej maksymalny poziom działania. Związki te nie powodują retencji sodu. Wykazują słabe działanie diuretyczne.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku w połączeniu ze zwykłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami stosowanymi w farmacji galenowej — nadają się dobrze do leczenia, na przykład miejscowego (np. zapalenia skóry, wszelkiego rodzaju wyprysków, zapalenia skóry na tle nerwowym, oparzeń Pruritus vulvae et ani, różyczki, rumienia skóry, łuszczycy, liszaja czerwonego, plamistego i innych) lub doustnego (np. ostrych i chronicznych zapaleń stawów, neurodermitis, astmy oskrzelowej, gorączki siennej i innych).

Stosowane do wytwarzania 6,9,21-trójklorowcosteroidów substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 można wytwarzać na przykład ze znanego 6 α -fluoro-21-acetoksy-16 α -metylo-1,4,9(11)-pregnatienodionu-3,20 przy zastosowaniu znanych procesów technologicznych np. przez zmydlenie grupy acylooksy-21, wodorotlenkiem potasowym w mieszaninie metanolu i chlorku metylenu w zakresie temperatury 0—5°C, z wytworzeniem alkoholu w pozycji 21 (temperatura topnienia 190—192°C) oraz ponowną estryfikację grupy hydroksylowej w pozycji 21 sulfochlorkami, na przykład chlorkiem kwasu metanosulfonowego w pirydynie, w zakresie temperatury 0—5°C otrzymując najpierw 6 α -fluoro-21-metylo-sulfonyloksy-16 α -metylo-1,4,9(11)-pregnatien-dion-3,20 (temperatura topnienia 149—150°C).

Grupę metylosulfonyloksy w pozycji 21 poddaje się w końcu wymianie na przykład w dwumetyloformamidzie, korzystnie w podwyższonej temperaturze na żądany atom chlorowca działaniem na przykład wodorofluorku potasowego otrzymując odpowiedni związek fluorowy w pozycji 21, lub działaniem chlorku litowego — odpowiedni związek chlorowy w pozycji 21. Związek zawierający chlor w pozycji 21 można również otrzymać z 21-alkoholu (temperatura topnienia 190—192°C) działaniem chlorku tionylu w pirydynie.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 5,5 g 6 α -fluoro-21-chloro-16 α -metylo-1,4,9(11)-pregnatien-dionu-3,20 (temperatura topnienia 208—209°C) rozpuszcza się w 100 ml tetrahydro-

furanu, zadaje 5,5 g imidu kwasu N-chlorobursztynowego i 44 ml 1 n kwasu nadchlorowego i miesza w ciągu 2,5 godziny w temperaturze 35°C. Następnie roztwór reakcyjny wlewa się do wody z lodem, wytrąconą substancję odsacza pod próżnią, przemywa do odczynu obojętnego i suszy. Otrzymany 6 α -fluoro-9,21-dwuchloro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-1,4-pregna-3,20 przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu i heksanu (temperatura topnienia 233—235°C). Wydajność wynosi 90% teorii; UV: $\epsilon_{238} = 15\ 800$.

Przykład II. 7 g 6 α -fluoro-21-chloro-16 α -metylo-1,4,9(11)-pregnatien-dionu-3,20 rozpuszcza się w 150 ml tetrahydrofuranu, zadaje 10,5 g imidu kwasu N-bromobursztynowego i 65 ml 1 n kwasu nadchlorowego i miesza w ciągu 15 minut w temperaturze 35°C. Roztwór reakcyjny wlewa się do wody z lodem, dodaje siarczynu sodowego i miesza w ciągu 30 minut. Wytrąconą substancję odsacza się pod próżnią, przemywa do odczynu obojętnego i suszy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i heksanu otrzymuje się 6,9 g 6 α -fluoro-21-chloro-9-bromo-11 β -hydroksy-16 α -metylo-1,4-pregna-3,20; temperatura topnienia 218°C (z rozkładem); UV: $\epsilon_{241} = 14\ 500$.

Przykład III. 8,6 g 6 α -fluoro-21-chloro-9-bromo-11 β -hydroksy-16 α -metylo-1,4-pregna-3,20-dionu w 160 ml etanolu i 40 ml tetrahydrofuranu ogrzewa się z 16 g octanu potasowego pod chłodnicą w ciągu 45 minut. Mieszaninę reakcyjną wprowadza się mieszając do wody z lodem, wytrącony osad odsacza się na pompie, przemywa wodą i suszy. Wydzielony produkt surowy bada się drogą chromatografii na żelu krzemionkowym. Przez elucję w układzie heksan:aceton otrzymuje się 6 α -fluoro-21-chloro-9,11 β -epoksy-16 α -metylo-9 β -pregna-1,4-dien-3,20-dion. Temperatura topnienia 139—139,5°C (eter izopropylowy); UV: $\epsilon_{248} = 15\ 800$.

15 ml dwumetyloformamidu oziębia się do temperatury -15°C i mieszając wprowadza 15 ml fluorowodoru. Do tej mieszaniny doprowadza się po kropli 3,15 g 6 α -fluoro-21-chloro-9,11 β -epoksy-16 α -metylo-9 β -pregna-1,4-dien-3,20-dionu rozpuszczonego w 5 ml dwumetyloformamidu i pozostawia w spokoju w ciągu 18 godzin w temperaturze 5°C i w ciągu 9 godzin w temperaturze 20°C. Roztwór reakcyjny wlewa się do mieszaniny wody z lodem i kwaśnego węgla potasowego, przy czym wytrąconą substancję odsacza się pod próżnią, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny ace-

tonu i heksanu. Otrzymany 6 α ,9-dwufluoro-21-chloro-11 β -hydroksy- 16 α -metylo-1,4-pregnadien-dion-3,20 topnieje w temperaturze 215—219°C (z rozkładem); UV: ϵ_{238} = 16 200; wydajność wynosi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. — 3 g 6 α ,21-dwufluoro-16 α -metylo-1,4,9(11)-pregnatrien-dionu-3,20 (temperatura topnienia 229—231°C) w 70 ml tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 3 g imidu kwasu N-chlorobursztynowego i przerabia jak opisano w przykładzie I. W ten sposób otrzymany 6 α ,21-dwufluoro-9-chloro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-1,4-pregnadien-dion-3,20 topnieje po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i benzenu, w temperaturze 255—256°C; UV: ϵ_{238} = 15 900; wydajność 65% teorii.

Przykład V. — 9,8 g 6 α ,21-dwufluoro-16 α -metylo-1,4,9(11)-pregnatrien-dionu-3,20 w 210 ml tetrahydrofuranu miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 35°C z 14,7 g imidu kwasu N-bromobursztynowego i przerabia, jak opisano w przykładzie II. Otrzymany 6 α ,21-dwufluoro-9-bromo-11 β -hydroksy- 16 α -metylo-1,4-pregnadien-dion-3,20 przekrystalizowuje się z acetonu. Temperatura topnienia 210°C (z rozkładem). Wydajność odpowiada 98% teorii.

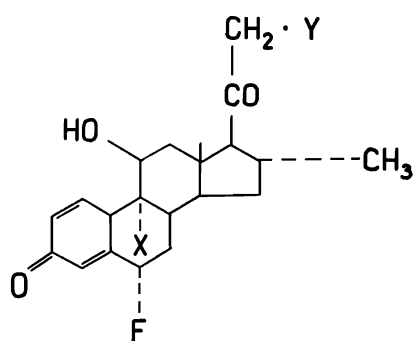
Przykład VI. 10 g 6 α ,21-dwufluoro-9-bromo-11 β -hydroksy-16 α -metylo-1,4-pregnadien-dionu-3,20 w 250 ml etanolu i 100 ml tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 20 g bezwodnego octanu potasowego, ogrzewając w ciągu 60 minut pod chłodnicą i przerabia, jak opisano w przykładzie III. W ten sposób otrzymany 6 α ,21-dwu-

fluoro-9,11 β -epoksy-16 α -metylo-9 β -pregna- 1,4-dien-dionu-3,20 topnieje w temperaturze 177—179°C. Wydajność wynosi 92% teorii.

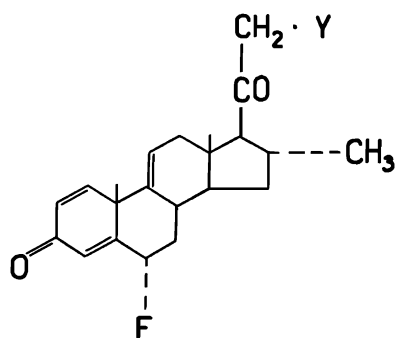
7,6 g 6 α ,21-dwufluoro- 9,11 β -epoksy- 16 α -metylo-9 β -pregna-1,4-dien-dionu-3,20 wprowadza się w temperaturze -20° do mieszaniny złożonej z 40 ml dwumetyloformamidu i 40 ml fluorowodoru i miesza w ciągu 24 godzin, w temperaturze pokojowej. Przeróbka mieszaniny reakcyjnej przebiega, jak opisano w przykładzie III. W ten sposób otrzymany 6,9,21-trój-fluoro-11 β -hydroksy- 16 α -metylo-1,4-pregnadien-dion-3,20 przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu i heksanu, a jego temperatura topnienia wynosi 287—289°C, z rozkładem. Wydajność wynosi 80% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 6,9,21-trójchlorowco-steroidów o wzorze 1, w którym X oznacza atom fluoru, chloru lub bromu, a Y oznacza atom chloru lub fluoru, **znamienny tym**, że zawierający w pozycji 9,11-podwójne wiązanie na steroid o ogólnym wzorze 2, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, działa się takimi odczynnikami, z których w czasie reakcji wydzieła się wolny kwas podchlorowcowy o wzorze HOX', w którym X' oznacza atom chloru lub bromu i w przypadku gdy w otrzymanym produkcie X ma oznaczać atom fluoru, wówczas związek 9 α -chloro- względnie 9 α -bromo-11 β -hydroksyloxy przeprowadza się działając odczynnikiem zasadowym w 9,11-epoksyd, a ten z kolei poddaje się działaniu fluorowodoru, przy czym następuje otwarcie pierścienia epoksydowego.



Wzór 1



Wzór 2