СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1181551 A

(51) 4 C 07 J 5/00

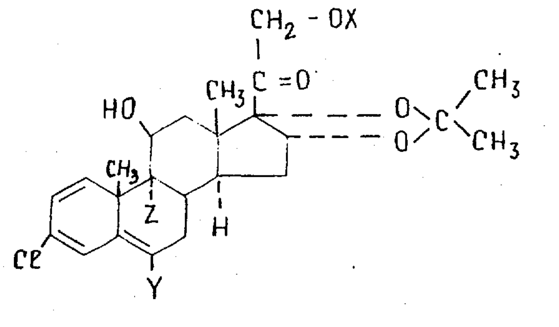
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

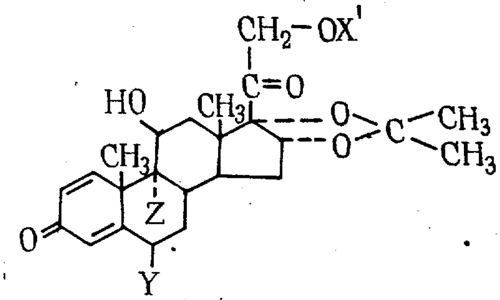
(21) 3505873/23-04
(22) 15.10.82
(31) 2976/81
(32) 15.10.81
(33) HU
(46) 23.09.85. Бюл. № 35
(72) Йожеф Тот, Дьёрдь Хайош, Дьёрдь Фекете, Ласло Спорни, Иштван Хорват, Анна Боор, Чаба Молнар, Петер Араньи, Анико Нараи, Шандор Гёрёг и Шандор Холли (HU)
(71) Рихтер Гедеон Ведьесети Дьяр РТ (HU)
(53) 547.689.6.07(088.8)
(56) J. Fried and J.A. Edwards. Organic Reactions in Steroid Chemistry, van Nostrand Reinhold Co, 1972, p. 394.

(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ХЛОРПРЕГНАНА общей формулы I

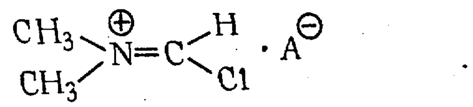


где X – атом водорода, ацетил или хлорацетил;
Y – атом водорода или галогена;
Z – атом фтора или хлора,

отличающийся тем, что производное $\Delta^{1,4}$-3-оксопрегнана общей формулы II



где X' – ацетил или хлорацетил;
Y и Z – имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с солью хлорметилениминия общей формулы III



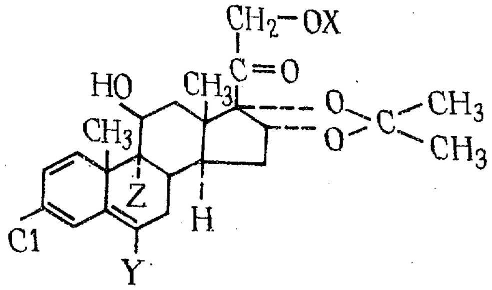
где $A^{\ominus}$ – дихлорфосфат-анион (O_2PCl_2) в среде хлорированного углеводорода в присутствии третичного основания и полученный целевой продукт общей формулы I, где X – ацетил или хлорацетил, выделяют или подвергают щелочному гидролизу.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве хлорированного углеводорода используют дихлорметан.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве третичного основания используют пиридин.

(19) SU (11) 1181551 A

Изобретение относится к способу получения новых производных 3-хлорпрегнана общей формулы



где X – атом водорода, ацетил или хлорацетил;

Y – атом водорода или галогена;

Z – атом фтора или хлора,

обладающих ценными глюкокортикоидными свойствами.

Цель изобретения – получение новых производных 3-хлорпрегнана.

Пример 1. 3-Хлор-9α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид-21-ацетат.

К смеси 120 мл дихлорметана и 45 мл диметилформамида добавляют по каплям при -10°С 14 мл (152,0 ммоль) хлорокиси фосфора. Смесь выдерживают при -10°С в течение 20 мин, после чего смешивают при 0°С с раствором 23,8 г (49,95 ммоль) 9α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,4-диан-3,20-дион-1,17-ацетонид-21-ацетата и 0,5 мл пиридина в 20 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 20 мин полученный раствор разбавляют 200 мл дихлорметана и затем вливают в раствор 60,9 г гидрокарбоната калия в 1200 мл ледяной воды. Смесь перемешивают в течение 30 мин, разделяют фазы и из водной фазы дважды проводят экстракцию дихлорметаном, порциями по 200 мл. Органические фазы объединяют, промывают водой, высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают. Остаток, представляющий собой сырой продукт, растворяют в 200 мл ацетона и прибавляют полученный раствор по каплям к 2 л ледяного водного 10%-ного раствора хлористого натрия. После перемешивания выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и высушивают в вакууме, в темноте, при комнатной температуре. В результате получают 24,2 г (97,8% от теоретического выхода) целевого соединения в виде желтого вещества, плавящегося при 187-190°С с разложением. После перекристаллизации из ацетона, а затем из метанола получают вещество, плавящееся с разложением при 222-228°С.

Найдено, %: Cl 6,65; 6,83.

Вычислено, %: Cl 7,16.

ИК-спектр, $см^{-1}$: 3460 (ν -OH), 1775 (ν > C=O, ацетат); 1730 (ν > C=O, C_{20}-карбонил), 1615 (ν C=C), 1055 (ν C-O, ацетонид).

Пример 2. 3-Хор-9α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид.

7,42 г (14,99 ммоль) 3-хлор-9α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид-21-ацетата растворяют при перемешивании в токе азота в смеси 750 мл метанола и 300 мл бензола. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего смешивают с раствором 3,0 г (29,96 ммоль) гидрокарбоната калия в 22,5 мл дистиллированной воды. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 3 ч, затем устанавливают ее pH (7,5) с помощью уксусной кислоты равным 6,5, растворитель отгоняют при пониженном давлении при 40°С, а твердый остаток смешивают с 100 мл ледяной воды. Твердый продукт отфильтровывают, промывают ледяной водой и высушивают в темноте над пятиокисью фосфора. В результате получают 6,75 г кристаллического сырого продукта, который перекристаллизовывают из 650 мл эфира, получая 5 г (73,6% от теоретического выхода) 3-хлор-9α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонида, т. пл. 229-231°С.

Найдено, %: Cl 7,52, 7,97.

Вычислено, %: Cl 7,83.

ИК-спектр, $см^{-1}$: 3580, 3450 (ν-OH), 1715 (ν > C=O, C_{20}-карбонил), 1618 (ν C=C), 1055 (ν -C-O-, ацетонид), 1382, 1373 (δ_S-CH_3, метильные группы в ацетониде, связанные с одним атомом углерода).

Пример 3. 3-Хлор-9-α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид-21-монохлорацетат.

К смеси 120 мл дихлорметана и 21,6 мл диметилформамида добавляют по каплям при 0°С 6,72 мл (72,8 ммоль) хлорокиси фосфора. Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин, после чего охлаждают до -10°C и добавляют по каплям к раствору 11,8 г (23,14 ммоль) 9α-фтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион-16,17-ацетонид-21-монохлорацетата и 0,24 мл пиридина в 120 мл дихлорметана. Смесь выдерживают в течение 50 мин при -5°C, после чего вливают в раствор 29,16 г гидрокарбоната натрия в 800 мл воды. После перемешивания в течение 30 мин выпадающий осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают в вакууме при комнатной температуре. В результате получают 8,45 г (66,5% от теоретического выхода) целевого продукта, т.пл. 266-268°C.

Найдено, %: Cl 12,89.

Вычислено, %: Cl 13,39.

ИК-спектр, $см^{-1}$: 3450 (-OH), 1771 (C=O, хлорацетат), 1729 (C=O, C_{20}-карбонил), 1612 (C=C), 1378, 1360 ($-CH_3$, метильные группы в ацетониде, связанные с одним атомом углерода), 1053 (ν C-O-, ацетонид).

Пример 4. 3-Хлор-9α-фтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид.

В смеси 600 мл метанола и 240 мл бензола суспендируют при перемешивании, при комнатной температуре, в токе азота 6,35 г (11,99 ммоль) 3-хлор-9α-фтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид-21-монохлорацетата. Суспензию перемешивают в течение 20 мин, после чего смешивают с раствором 2,4 г (23,97 ммоль) гидрокарбоната калия в 18 мл обессоленной с помощью ионообменных смол воды. Стероид постепенно переходит в раствор, однако реакционную смесь опалесцируют еще и через 2 ч. pH смеси устанавливают с помощью уксусной кислоты равным 6-6,5 и растворитель отгоняют при пониженном давлении при температуре ниже 40°C. Твердый остаток смешивают с водой, отфильтровывают, промывают водой и высушивают. В результате получают 5,4 г сырого продукта, после перекристаллизации которого из эфира получают 4,05 г (75% от теоретического выхода) 3-хлор-9α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонида, т.пл. 221-222°C.

Найдено, %:Cl 7,64.

Вычислено, %: Cl 7,83.

ИК-спектр идентичен спектру продукта в соответствии с примером 2.

Пример 5. 3-хлор-6,9 -дифтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид-21-монохлорацетат.

Смесь 10 мл дихлорметана и 1,53 мл диметилформамида охлаждают до -10°C и при этой температуре добавляют по каплям к 0,48 мл (5,2 ммоль) хлорокиси фосфора. Раствор перемешивают при -10°C в течение 20 мин, после чего смешивают с раствором 0,9 г (1,7 ммоль) 6α,9α-дифтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион-16,17-ацетонид-21-монохлорацетата и 0,02 мл пиридина в 20 мл дихлорметана. Смесь оставляют стоять до тех пор, пока ее температура не примет комнатную, после чего перемешивают ее в течение 5 ч при 25-26°C. Затем ее разбавляют 30 мл дихлорметана и добавляют по каплям к раствору 2,08 г (20,8 ммоль) гидрокарбоната калия в 100 мл воды. После перемешивания в течение 20 мин фазы разделяют, из водной фазы трижды проводят экстракцию дихлорметаном, порциями по 30 мл, органические фазы объединяют, дважды промывают водой, порциями по 50 мл, высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Растворитель отгоняют при пониженном давлении при 30°C,а остаток растирают с эфиром и высушивают в вакууме, в темноте, при комнатной температуре. В результате получают 0,60 г (74% от теоретического выхода) целевого продукта, т.пл. 238-243°C.

Найдено, %: Cl 13,10, 13,47.

Вычислено, %: 12,95.

Пример 6. 3-Хлор-6,9α-дифтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид.

0,55 г (1,0 ммоль) 3-хлор-6,9α-дифтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид-21-монохлорацетата растворяют при перемешивании при комнатной температуре в смеси 30 мл бензола и 80 мл метанола. Раствор перемешивают в течение 15 мин в токе азота и затем смешивают с раствором 0,2 г (2,0 ммоль) гидрокарбоната калия в 1,5 мл деминерализованной с помощью ионообменных смол воды.

Реакционная смесь начинает опалесцировать, но через 15 мин снова становится прозрачной. pH ее при этом равно 7,5-8. Смесь перемешивают в течение 35 мин при 28°С, затем устанавливают досуха при пониженном давлении и температуре ниже 40°С. Полученный твердый остаток растирают с водой, отфильтровывают, промывают водой и высушивают в темноте, в вакууме. В результате получают 0,41 г кристаллического сырого продукта, который перекристаллизовывают из эфира. В результате получают 0,37 г (78,7% от теоретического выхода) 3-хлор-6,9α-дифтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонида, т.пл. 22-229°С.

ИК-спектр, $см^{-1}$: 3510, 3420 (ν -OH) 1720 (ν>C=O, C_{20}-карбонил), 1678, 1623 (ν C=C), 1052 (ν C-O ацетонид).

Пример 7. 3-Хлор-6-бром-9α-фтор-11β,16α,17α,21 -тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид.

К охлажденной до 0°С смеси 10 мл дихлорметана и 3,5 мл диметилформамида добавляют по каплям 1,12 мл (12,2 ммоль) хлорокиси фосфора. Смесь перемешивают в течение 20 мин при 0°С, после чего охлаждают до -8°С и добавляют по каплям при перемешивании к раствору 2,22 г (4,0 ммоль) 6-бром-9α-фтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,4-диен-3,20-диен-16,17-ацетонид-21-ацетата и 0,04 мл пиридина в 20 мл дихлорметана. Смесь перемешивают в течение 1 ч при температуре -10-0°С, а затем в течение еще 4,5 ч при комнатной температуре и, наконец, для завершения реакции оставляют стоять в течение 15 ч при 2-5°С. После этого ее разбавляют 20 мл дихлорметана, смешивают с 20 мл 20%-ного водного раствора ацетата натрия и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, разделяют фазы, из водной фазы дважды проводят экстракцию дихлорметаном, порциями по 20 мл, органические фазы объединяют, промывают вначале водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой, высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении, получая в качестве остатка 2,95 мл сырого продукта в виде маслянистой жидкости, который растворяют в 30 мл ацетона, раствор добавляют по каплям, при перемешивании, к воде и выпадающий осадок отфильтровывают и высушивают. В результате получают 2,0 г (87,3% от теоретического выхода) 3-хлор-6-бром-9α-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид-21-ацетата. 1,14 г (1,99 ммоль) этого продукта суспендируют в 40 мл метанола. К суспензии при перемешивании добавляют при комнатной температуре по каплям 10,0 мл 67%-ного водного раствора хлорной кислоты. Суспензию перемешивают в течение 1 ч, после чего смешивают с 10 мл дихлорметана. В результате образуется прозрачный раствор, который перемешивают в течение еще 8 ч и добавляют по каплям к 100 мл 1%-ного водного раствора бикарбоната натрия. Из полученной смеси трижды проводят экстракцию дихлорметаном, порциями по 50 мл. Органические фазы объединяют, промывают 1%-ным водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой до нейтральной реакции, высушивают над безводным сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Получаемый в качестве остатка кристаллический продукт растирают в смеси эфира и петролейного эфира в соотношении 1:5, отфильтровывают и высушивают в вакууме. В результате получают 1,0 г (94,3% от теоретического выхода) 3-хлор-6-бром-9 -фтор-11β, 16α,17α, 21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонида. Перекристаллизованный из эфира продукт плавится при 191-194°С.

ИК-спектр, $см^{-1}$: 3500 (ν C_{21}-OH), 3440 (ν C_{11}-OH), 1715 (ν>C=O C_{20}-карбонил), 1638, 1602, 1562 (ν C=C), 1382, 1375 /δ_s-CH_3, метильные группы в ацетониде, связанные с одним атомом углерода), 1055 (ν C-O-, ацетонид).

Получаемые предлагаемым способом соединения общей формулы I обладают ценными глюкокортикоидными свойствами. В опытах испытывались следующие предлагаемые соединения: 9α-фтор-8-хлор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17 ацетонил (3-хлор-TCA), 6,9α-дифтор-3-хлор-11β, 16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид (3-хлор-FCA) и 6-бром-9α-фтор-3-хлор-11β, 16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид (3-хлор-6-бром-TCA), причем их действие сравнивалось с действием известных соединений аналогичной структуры, а именно 9α-фтор-11β,16α,17α,21-тетраокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион-16,17-ацетонида (TCA) и 6α,9α, дифтор-11β,16α,17α,21-тетрагидропрегна-1,4-диена-3,20-диен-16,17-ацетонила (FCA).

Исследовалось сродство указанных соединений с рецепторами глюкокортиксидов печени крыс (Baxter J.D. Tomkins GM), поскольку такое сродство характеризует глюкокортикоидную активность.

Кажущаяся константа диссоциации TCA равна 10 нм. Кажущаяся константа диссоциации 3-хлор-TCA равна 30 нм, флуоцинолонацетонида - 15 нм, а 3-хлор-FCA - 25 нм, т.е. величина того же порядка. Кажущаяся константа диссоциации 3-хлор-6-бром-TCA равна 60 нм.

Для подтверждения результатов, полученных в опытах на связывание рецепторов, изучалось также на цыплятах и крысах действие TCA и 3-хлор-TCA на индукцию тирозин-аминотрансферазы (Diamandstone T.J.). При этом TCA в дозах 0,15 и 0,025 мкг/мг оказывал 50%-ное индуцирующее действие, 3-хлор-TCA оказывал аналогичное действие в дозах 0,05, соответственно 0,005 мг/100 г.

Известно, что глюкокортикоиды оказывают обратное действие на развитие вилочковой железы (Greengard. O.Machovich.R). 50%-ное уменьшение веса вилочковой железы наблюдалось при использовании как TCA, так и 3-хлор-TCA в дозах 0,01 мг/100 г на цыплятах и 0,001 мг 100 г на крысах.

Кроме того, проводились следующие испытания.

Систематическое тормозящее действие на развитие воспалений представлено в табл. 1-3.

Таблица 1

Торможение Carrageenin-Sohlenoedems

Соединение	Доза, мг/кг, перорально	Торможение, %
3-Хлор-TCA-ацетат	2	8,9
	6	9,6
3-Хлор-TCA	2	30,2
		38,7

Таблица 2

Метод мешковидной гранулемы по Selye

Соединение	Доза, мг/кг, подкожно	Торможение, %
3-Хлор-TCA-21-ацетат	0,5	56,6
	1,5	73,3
3-Хлор-TCA	0,5	90,8
	1,5	90,1

Таблица 3

Метод Watte-гранулемы

Соединение	Доза, мг/кг, подкожно	Торможение, %
3-Хлор-TCA-21-ацетат	0,5	33,0
	1,5	91,0
3-Хлор-TCA	0,5	22,0
	1,5	26,0

Локальное тормозящее действие на развитие воспалений представлено в табл. 4-6.

Таблица 4

Sack-метод по Selye для локальных испытаний

Соединение	Доза, мг/мешочек	Торможение, %
3-Хлор-TCA-21-ацетат	0,033	12,4
	0,10	26,3
3-Хлор-TCA	0,083	26,0
	0,10	32,8

Таблица 5

Метод локальной Watte-гранулемы

Вещество	Доза, μг/мешок	Торможение, %	Зобная железа, инв.%
FCA	3,37	33,3	54,8
	6,75	45,6	53,5

Продолжение табл.5

Вещество	Доза, μг/мешок	Торможение, %	Зобная железа, инв.%
	13,5	48,3	53,5
3-Хлор-FCA-21-ацетат	3,37	49,0	17,2
	6,75	65,5	12,0
	13,5	62,7	16,7

Таблица 6

Торможение вызванного кротоновым маслом отита

Вещество	Доза, μ г/мл	Торможение, %	Зобная железа, инв. %
FCA	3,9	34,1	6,8
	7,8	43,3	8,9
	15,6	53,7	35,6
3-Хлор-FCA-21-ацетат	3,9	45,2	0
	7,8	56,5	8,1
	15,7	56,9	6,1

Составитель И. Федосеева
Редактор С. Патрушева Техред Ж.Кастелевич Корректор В. Бутяга

Заказ 5955/63 Тираж 353 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб.,д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4