

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248729
(11) (B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 22 11 83

(21) (PV 10075-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 11 82
(P 32 43 482.0)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 J 5/00
C 07 J 7/00

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

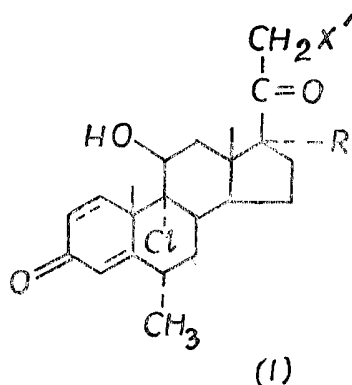
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESellschaft, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 6 α -methylkortikoidu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 6 α -methylkortikoidu obecného vzorce I



ve kterém

— znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R znamená acyloxyskupinu s nejvýše 8 atomy uhlíku, a

X' znamená atom chloru nebo acyloxyskupinu s nejvýše 8 atomy uhlíku.

Nové 6 α -methylkortikoidy obecného vzorce I mohou jako acyloxyskupiny ve význa-

2

mu symbolu R obsahovat alifatické, cykloalifatické nebo aromatické zbytky, jako jsou například acetylová skupina, propionylová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, valerylová skupina, 3-methylbutyrylová skupina, trimethylacetylová skupina nebo hexanoylová skupina nebo skupina benzoylová.

Bylo zjištěno, že nové 6 α -methylkortikoidy obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, mají při lokální aplikaci často významně silnější účinnost než až dosud známé 6 α -methylkortikoidy. Tato účinnost je často dokonce ještě významněji silnější, než je účinnost dvojnásobně fluorovaných „ušlechtilých“ kortikoidů, jako je třeba 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (tj. Nerisona).

Při systematické aplikaci jsou tyto 6 α -methylkortikoidy překvapivě často slaběji účinné než příslušné dosud známé 6 α -methylkortikoidy.

Nové 6 α -methylkortikoidy obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, jsou proto vhodné v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmácii k lokálnímu ošetření kontaktní dermatitidy, ekzémů nejrozličnějšího druhu, neurodermatózy, erythrodermie, spálenin, svědění vulvy a řitě, tru-

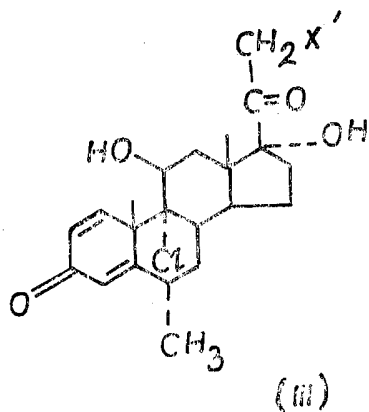
doviny růžovité, kožního erythematodu, lupénky, lišeje plochého červeného a bradavčitého a podobných kožních onemocnění.

Tato speciální léčiva se vyrábějí obvyklým způsobem tím, že se účinné látky s vhodnými přísadami převedou v požadované aplikační formy, jako jsou například roztoky, pleťové vody, masti, krémy nebo náplasti. V takto formulovaných léčivech závisí koncentrace účinné látky na aplikační formě. U pleťových vod a mastí se výhodně používá koncentrace účinné látky v rozmezí 0,001 až 1 %.

Kromě toho se nové sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, popřípadě v kombinaci s obvyklými nosiči a pomocnými látkami, dobře hodí i k výrobě inhalačních prostředků, kterých je možno použít k léčení alergických onemocnění dýchacích cest, jako je například bronchiální astma nebo zánět nosní sliznice.

Dále jsou nové kortikoidy vhodné pro aplikaci v podobě tobolek, tablet nebo dražé, které výhodně obsahují 10 až 200 mg účinné látky a užívají se orálně nebo v podobě suspenzí, které s výhodou obsahují 100 až 500 mg účinné látky v jedné dávkovací jednotce a aplikují se rektálně, a též pro léčení alergických onemocnění zažívacího traktu, jako je vředovitá kolitida nebo granulomatózní kolitida.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů 6 α -methylkortikoidů obecného vzorce I, který se provádí tak, že se v 6 α -methylkortikoidu obecného vzorce III



ve kterém

— a X' mají výše uvedený význam, hydroxyskupina v poloze 11 chrání etherifikací nebo esterifikací, načež se vzniklá sloučenina acyluje v poloze 17 chloridem nebo anhydridem odpovídající karboxylové kyseliny v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu a ochranná skupina v poloze 11 se odštěpí.

Podmínky výroby sloučenin podle vynálezu jsou popsány v některém z německých zveřejňovacích spisů DOS číslo 2 645 104, 2 645 105, 2 340 591, 1 958 549, US patentu č. 3 383 394, jakož i v J. Org. Chem. **38**, 4 203 (1973).

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v dále uvedených příkladech.

Příklad 1

a) Z roztoku 5,0 g 9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-tri-hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu a 0,5 g pyridiniumtosylátu ve 35 ml dimethylformamidu a 350 ml benzenu se při teplotě 130 °C oddestiluje přes odlučovač vody 150 ml benzenu. K reakčnímu roztoku se za horka pomalu přidá 10 ml triethylesteru kyseliny orthooctové, načež se oddestiluje další množství benzenu a jiné snadno těkavé reakční složky. Pak se přidají 4 ml pyridinu a směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Izoluje se 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxyethylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion v podobě oleje.

b) Surový 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxyethylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion se rozpustí ve 150 ml methanolu a vzniklý roztok se míchá 1 hodinu při teplotě lázně 100 °C se směsí 54 ml 0,1 N kyseliny octové a 6 ml 0,1 N vodného roztoku octanu sodného. Pak se reakční směs zahustí na 1/3 svého objemu, přidá se voda a extrakty esteru kyseliny octové se promyjí do neutrální reakce. Po vysušení a zahuštění se surový produkt přečistí na 500 g silikagelu za použití směsí methylenchloridu s 0 až 20 % acetonu jako elučního činidla. Získá se 4,6 g 17 α -acetoxy-9 α -chlor-11 β -21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 216 až 218 °C.

Příklad 2

a) Postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 1a), se 2,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechají reagovat s triethylesterem kyseliny orthomáslé za vzniku 17 α ,21-(ethoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu v podobě oleje.

b) Na surový 17 α ,21-(ethoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion se za podmínek popsaných v příkladu 1b) působí směsí 0,1 N kyseliny octové s 0,1 M roztokem octanu sodného, načež se reakční směs zpracuje a přečistí. Získá se 1,5 g 17 α -butyryloxy-21-hydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

c) Roztok 1,0 g 17 α -butyryloxy-21-hydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu v 10 ml pyridinu se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti s 5,0 ml anhydridu kyseliny octové, načež se reakční směs zpracuje obvyklým postupem. Po překrystalování ze směsi acetonu s hexanem se izoluje 930 mg 21-acetoxy-17 α -butyryloxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 3

a) K suspenzi 12,2 g jodidu mědného ve 240 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přikape v atmosféře argonu 60 ml 1,6 M roztoku methyllithia. Směs se ještě 15 min. míchá při teplotě 10 °C, načež se nažloutlý roztok ochladí na teplotu -30 °C. Po přikapání roztoku 9,6 g 17 α -hydroxy-6 α -methyl-21-valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu se reakční směs míchá 40 minut při teplotě -30 °C, načež se vlije do ledově studeného nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se zpracují obvyklým postupem a surový produkt se přečistí na 100 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a 0 až 12 % acetonu. Výtěžek činí 7,3 g 21-hydroxy-6 α -methyl-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

b) Postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 2c), se 5,0 g 21-hydroxy-

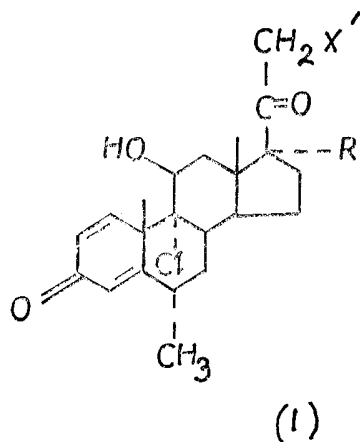
-6 α -methyl-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechá reagovat s anhydridem kyseliny propionové, načež se reakční směs zpracuje přečistí. Izoluje se 4,6 g 6 α -methyl-21-propionyloxy-17 α -valeryl-oxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 4

a) Roztok 6,5 g 21-acetoxy-17 α -hydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu v 80 ml diethylglykoldimethyletheru se míchá 5 hodin při teplotě lázně 80 °C s 20,0 g 4-dimethylaminopyridinu a 20,0 ml anhydridu kyseliny pivalové. Surový produkt, vysrážený vlitím reakční směsi do ledové vody, se zpracuje obvyklým postupem a přečistí na 750 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a 0 až 8 % acetonu jako elučního činidla. Izoluje se 4,6 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethyl-acetoxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu o teplotě tání 238 až 240 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 6 α -methylkorkoidu obecného vzorce I



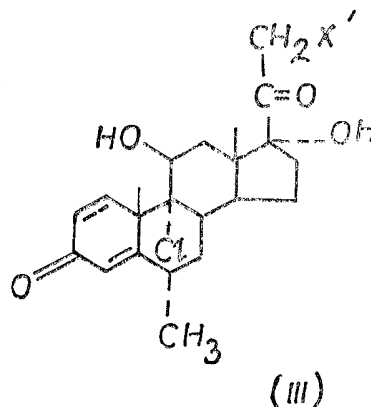
ve kterém

— znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R znamená acyloxyskupinu s nejvýše 8 atomy uhlíku, a

X' znamená atom chloru nebo acyloxyskupinu s nejvýše 8 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se v 6 α -methylkorkoidu obecného vzorce III



ve kterém

— a X' mají výše uvedený význam, hydroxyskupina v poloze 11 chrání etherifikací nebo esterifikací, načež se vzniklá sloučenina acyluje v poloze 17 chloridem nebo anhydridem odpovídající karboxylové kyseliny v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu a ochranná skupina v poloze 11 se odštěpí.