

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248728
(11) (B3)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 22 11 83
(21) (PV 10074-84)
(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

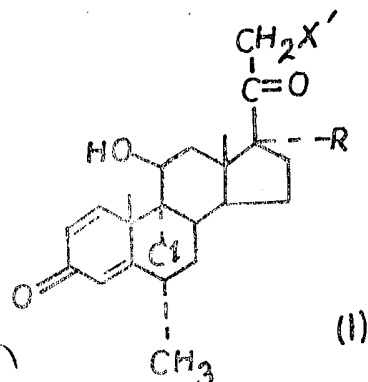
(51) Int. Cl.⁴
C 07 J 5/00
C 07 J 7/00

- (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 významu symbolu R obsahovat alifatické, cyklo-

2

alifatické nebo aromatické zbytky, jako jsou například acetylová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina, valerylová skupina, 3-methylbutyrylová skupina, trimethylacetylová skupina, hexanoylová skupina nebo benzoylová skupina.

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. Neri-sona).

Při systémické 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 farmacii k lokálnímu ošetření kontaktní dermatitidy, ekzémů nej-
různějšího druhu, neurodermatóz, erythro-
dermie, spálenin, svědění vulvy a řitě, tru-
doviny růžovité, kožního erythematodu, lu-

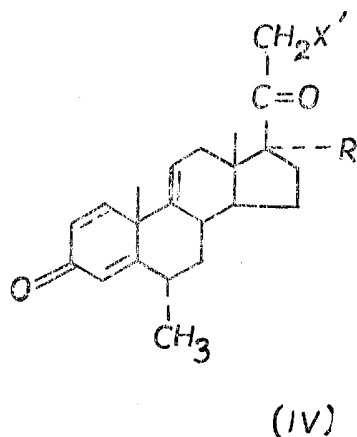
pěnky, lišeje plochého červeného a bradavčitého a podobných kožních onemocnění.

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 asthma 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 granulamatózní kolitida.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů 6 α -methylkortikoidů obecného vzorce I, který se provádí tak, že se na dvojnou vazbu $\Delta^{9(11)}$ 6 α -methylkortikoidu obecného vzorce IV



ve kterém

—, X' a R mají výše uvedený význam, aduje kyselina chlorná.

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-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnen-3,20-dionu a 0,5 g pyridiniumtosylátu ve 35 mililitrech 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 snadné 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-pregnen-3,20-dion v podobě oleje.

b) Surový 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxyethylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnen-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 M 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 gramů silikagelu za použití směsí methylenchloridu a 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-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 216 až 218 °C.

Příklad 2

a) K roztoku 12,8 g 21-acetoxy-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4-pregnen-3,20-dionu v 65 ml dimethylformamidu a 15 ml pyridinu se při teplotě místnosti přidá 8 ml chloridu kyseliny methansulfonové a směs se pak míchá 2 hodiny při teplotě lázně 80 °C. Po vysrážení ledovou vodou a obvyklém zpracování se získaný surový produkt přečistí na 800 g silikagelu za použití směsí methylenchloridu a 0 až 8 % acetonu jakožto elučního činidla. Získá se 7,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatien-3,20-dionu o teplotě tání 185 až 187 °C.

b) 2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatien-3,20-dionu se rozpustí ve 20 ml dioxanu a ke vzniklému roztoku se přidá 1,8 g N-chlor-sukcinimidu. Po přikapání 10 ml 10% kyseliny chloristé se směs míchá 5 hodin při teplotě místnosti. Po vlití reakční směsi na ledovou vodu se směs zpracuje obvyklým postupem. Získaný surový produkt se přečistí na 200 g silikagelu za použití směsí methylenchloridu a 0 až 12 % acetonu jako elučního činidla. Získá se 1,6 g 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 232 až 233 °C.

Příklad 3

a) Roztok 2,7 g tris(phenyl)fosfin-rhodium-1-chloridu v 75 ml methanolu a 225 ml benzenu se předběžně hydrogenuje 1 hodinu za teploty místnosti. Po přidání 3,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu se znovu hydrogenuje 6,5 hodiny. Po odpaření reakční směsi do sucha se zbytek přečistí na 350 g silikagelu za použití směsí hexanu a 0 až 40 % ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 2,5 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 149 až 151 °C.

b) Za podmínek příkladu 2b) se 2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu nechají reagovat s N-chlorsukcinimidem, načež se reakční směs zpracuje a přečistí. Izoluje se 1,05 g 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 β -propionyloxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 205 až 206 °C.

Příklad 4

a) 5,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 1a) s 10 ml triethylesteru kyseliny ortho-propionové za vzniku 17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu ve formě oleje.

b) Surový 17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion se míchá 20 hodin za teploty tlázně 80 °C se směsí 250 ml dimethylformamidu a 5 ml trimethylchlorsilanu. Potom se reakční směs odpaří do sucha a surový produkt se předčistí na 600 g silikagelu za použití směsí methylenchloridu a 0 až 12 % acetonu jako elučního činidla. Výtěžek činí 3,5 g 21-chlor-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

c) Postupem, obdobným postupu popsanému v příkladu 2b), se 1,5 g 21-chlor-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechá reagovat s N-chlorsukcinimidem, načež se reakční směs zpracuje a přečistí. Izoluje se 1,32 g 9 α ,21-dichlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 239 až 241 °C.

Příklad 5

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 ve formě 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 překrytlování 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.

d) Za podmínek, uvedených v příkladu 2b), se nechá 800 mg 21-acetoxy-17 α -butyryloxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu reagovat s N-chlorsukcinimidem, načež se reakční směs zpracuje a přečistí. Výtěžek činí 650 mg 21-acetoxy-17 α -butyryloxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 227 až 229 °C.

Příklad 6

a) K suspenzi 12,2 g jodidu měďného 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 minut míchá při teplotě 0 °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 směsí methylenchloridu s 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 5c), 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 a přečistí. Izoluje se 4,6 g 6 α -methyl-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

c) Za podmínek, uvedených v příkladu 2b), se 4,0 g 6 α -methyl-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechají reagovat s N-chlorsukcinimidem, načež se reakční směs zpracuje a přečistí. Výtěžek činí 2,6 g 9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 257 až 259 °C.

Příklad 7

a) Postupem popsaným v příkladu 1a) se 5,0 g 17 β -21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechá reagovat s 10 ml triethylesteru kyseliny orthobenzoové za vzniku 17 α ,21-(ethoxybenzylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu, načež se reakční směs zpracuje obvyklým postupem.

b) Surový 17 α ,21-(ethoxybenzylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion se nechá reagovat za podmínek, popsaných v příkladu 4b), s trimethylchlor-silanem a vzniklý reakční produkt se zpracuje a přečistí. Izoluje se 3,2 g 17 α -benzyl-oxy-21-chlor-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

c) Postupem, obdobným postupem popsanému v příkladu 2b), se 1,0 g 17 α -benzyl-oxy-21-chlor-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechá reagovat s N-chlorsukcinimidem, načež se vzniklý produkt zpracuje a přečistí. Výtěžek činí 920 mg 17 α -benzoyloxy-9 α ,21-dichlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 230 až 232 °C.

Příklad 8

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 se 20,0 g 4-dimethylaminopyridinu s 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 -trimethylacetoxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu o teplotě tání 238 až 240 °C.

b) Za podmínek uvedených v příkladu 2b) se 2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechají reagovat s N-chlorsukcinimidem, načež se reakční směs zpracuje a chromatografuje. Výtěžek činí 1,56 g 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 264 až 265 °C.

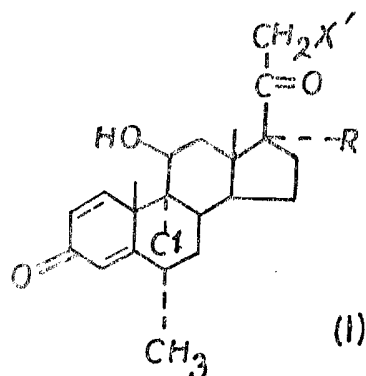
Příklad 9

a) 1,8 g tristrifenyfosfin-rhodium-I-chloridu se v 50 ml methylalkoholu a 150 mililitrů tetrahydrofuranu hydrogenuje nejprve 1 hodinu, načež se po přidání 2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu pokračuje v hydrogenování do doby 5,5 hodiny. Pak se reakční směs odpaří do sucha. Zbytek se přečistí na 300 g silikagelu za použití směsi hexanu a 0 až 50 % ethylacetátu jako elučního činidla. Izoluje se 1,5 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 162 až 163 °C.

b) 1,3 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu se za podmínek, popsaných v příkladu 2b), nechá reagovat s N-chlorsukcinimidem, načež se reakční směs zpracuje a vzniklý produkt se přečistí. Získá se 560 mg 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-4-pregn-3,20-dionu o teplotě tání 235 až 237 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 6 α -methylkortikoidu



ve kterém

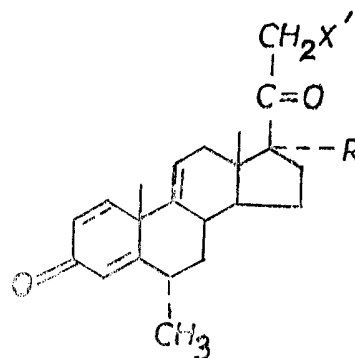
— znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R znamená acyloxyskupinu s nejvýše 8 atomy uhlíku, a

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

Severografia, n. p., závod 7, Most

vyznačující se tím, že se na dvojnou vazbu $\Delta^{9(11)}$ 6 α -methylkortikoidu obecného vzorce IV



ve kterém

—, X' a R mají výše uvedený význam, aduje kyselina chlorná.

Cena 2,40 Kčs