



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199512
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 J 5/00 //
A 61 K 31/57

(22) Přihlášeno 04 10 77
(21) (PV 7276-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 10 76
(P 26 45 104.7)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 17 09 79
(45) Vydáno 15 06 83

(72)
Autor vynálezu

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

(73)
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby kortikoidů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových kortikoidů.

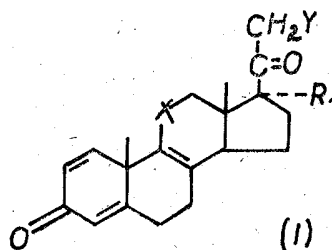
Známé topicky vysoce účinné kortikoidy s malými systemickými vedlejšími účinky, například betamethazon, difluorkortolon nebo fluocinid jsou substituovány v poloze 6-a/nebo 16- steroidní struktury. Jejich syntéza je tím velmi nákladná, což vzhledem k rostoucím těžkostem získávat vhodné výchozí produkty pro syntézu kortikoidů v dostatečném množství a vzhledem k vysokým nákladům na účinné látky, kterými jsou léčebné speciality obsahující kortikoidy zatěžovány, není bez významu.

Mezi synteticky podstatně jednodušeji připravitelnými kortikoidy, které jsou v poloze 6- a 16-nesubstituovány, nebylo možno doposud přes intenzivní snažení nalézt účinnou látku, která by vykazovala stejně dobré spektrum účinnosti, jako shora jmenované sloučeniny.

Nyní bylo shledáno, že doposud neznámé, v poloze 6- a 16-nesubstituované kortikoidy, mají při místním použití překvapivě silnou protizánětlivou účinnost, která často předčí nejúčinnější obchodně obvyklé kortikoidy, a že tyto kortikoidy způsobují pouze malé systemické vedlejší účinky.

Tyto nové kortikoidy mají obecný vzorec I

2



ve kterém

X značí β -hydroxymethylenovou skupinu, β -fluormethylenovou skupinu nebo karbonylovou skupinu,

Y značí atom fluoru, atom chloru nebo acyloxylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy a

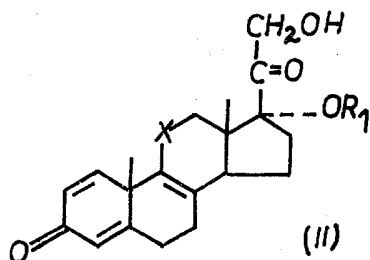
R₁ značí acyloxylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku.

Vhodné acyloxylové skupiny R₁ a Y jsou například formyloxylová skupina, acetoxylová skupina, propionyloxylová skupina, butyryloxylová skupina, isobutyryloxylová skupina, valeryloxylová skupina, dimethylacetoxylová skupina, trimethylacetoxylová skupina, hexanoyloxylová skupina, cyklopentylkarbonyloxylová skupina, heptanoyloxylová skupina, benzoxyloxylová skupina, cyklohexanoyloxylová skupina, fenylpropionyloxylová skupina, cínamoyloxylová skupina, oktano-

yloxylová skupina, sukcinoyloxylová skupina, 2-benzoyloxypropionyloxylová skupina nebo adamantoylkarboxylová skupina.

Zvláště výhodné acyloxylové skupiny R_1 a Y jsou alkanoyloxylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atomy a benzoyloxylová skupina.

Nové kortikoidy se vyrábějí tak, že se známým způsobem 21-hydroxylová skupina kortikoidu obecného vzorce II



ve kterém

X má shora uvedený význam a

R_1 značí acyloskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, esterifikuje nebo zamění za atom fluoru nebo chloru a popřípadě se oxiduje přítomná β -hydromethylenová skupina X na karbonylovou skupinu.

Záměna hydroxylové skupiny v poloze 21- za atom fluoru nebo atom chloru podle tohoto vynálezu se může provádět za podmínek, které jsou známy z US patentu číslo 3 721 686.

Esterifikace hydroxylové skupiny v poloze 21- a k ní popřípadě připojená oxidace hydroxylové skupiny v poloze 11, probíhá stejně podle známých metod, které jsou na-

příklad popsány v USA patentu č. 3 828 083.

Kortikoidy vyráběné podle vynálezu mají, jak již bylo uvedeno, při místním použití silnou protizánětlivou účinnost, při systematické aplikaci jsou však jenom velmi slabě účinné.

Místní protizánětlivá účinnost kortikoidů se může stanovovat známým vazokonstrikčním testem.

Na zádech pokusných osob (dobrovolníků) se rozloží stratum corneum 20krát přes sebe přiloženými útržky s 2 cm širokým tesafilmem a tím se vyvolá význačná hypermie.

Na vyznačená políčka o velikosti 4 cm² uvnitř strženého obvodu se nanese 50 mg mastových přípravků. Mastový základ bez účinné látky slouží jako nulová hodnota (slepý pokus).

Barevná hodnota neošetřené kůže se označí jako 100, stržené kůže jako 0. Barevná hodnota kůže, u které je vazokonstrikce, se příslušně vyhodnotí v rozmezí 0 až 100.

V následující tabulce I jsou uvedeny střední hodnoty, které pocházejí z vyšetřování různých pokusných osob a různých krajín zad.

Jako referenční látky bylo použito při těchto vyšetřováních 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu (difluorkortolon-2-valerianátu).

Tabulka ukazuje, že sloučeniny podle vynálezu vykazují i v extrémních zředěních vynikající protizánětlivou účinnost.

TABULKA 1

Výsledky vazokonstrikčního testu

Číslo		Konc. v %	Vazokonstrikce po	
			4 h	8 h
I	6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-pregnadien-3,20-dion	0,00001	33 %	36 %
II	17 α -benzoyloxy-11 β -hydroxy-21-trimethylacetox-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	0,00001	30 %	33 %
III	17 α -acetox-21-chlor-11 β -hydroxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	0,00001	42 %	42 %
IV	21-chlor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	0,00001	47 %	45 %
V	17 β -benzoyloxy-21-chlor-11 β -hydroxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	0,00001	52 %	64 %

Systemická účinnost sloučenin podle vynálezu byla stanovena thymolyzovým testem tímto postupem:

SPF-krysám o hmotnosti 70 až 110 g se v etherové narkóze provede adrenalektomie; 6 zvířat tvoří vždy zkušební skupinu, které se vždy po tři dny aplikuje perorálně definované množství testované látky. Čtvrtého dne se zvířata usmrtí a stanoví se hmotnost jejich thymů. Kontrolní zvířata se ošetřují stejným způsobem, ale dostanou směs benzylbenzoátu s ricinovým olejem bez zkoušené látky. Z takto získaných hmotností thymů se obvyklým způsobem stanoví množství testované látky, při které se pozoruje 50% thymolýza.

Dále byla zkoušena systemická účinnost pomocí testu modelu adjuvantního otoku takto:

SPF-krysám o hmotnosti 130 až 150 g se injikuje do pravé zadní končetiny k vyvolání zánětlivého ložiska 0,1 ml 0,5% suspenze mycobacterium butyricum. Před injekcí

se změří objem končetin krys; 24 hodin po injekci se změří znovu objem končetiny ku stanovení rozsahu otoku. Potom se aplikuje krysám orálně rozličné množství zkoušené látky rozpuštěné ve směsi 29 % benzylbenzoátu a 71 % ricinového oleje. Po dalších 24 hodinách se znovu stanoví objem končetiny.

Kontrolní zvířata se ošetřují stejným způsobem s tím rozdílem, že se jim injikuje směs benzylbenzoátu a ricinového oleje bez zkoušené látky.

Ze získaných objemů končetin se stanoví obvyklým způsobem množství zkoušené látky, které je potřebné k docílení 50% zhojení otoku tlapky.

Jako srovnávací látka byl v těchto testech použit znovu difluorkortolon-21-valerianát.

V tomto testu získané výsledky jsou uvedeny dále v tabulce 2.

Výsledky ukazují, že sloučeniny vyráběné podle vynálezu mají jenom malé systemické vedlejší účinky.

TABULKA 2

Výsledky thymolyzového testu a testu na modelu adjuvantního otoku

Číslo		Thymolýza ED ₅₀ mg/kg	Test na modelu adjuv. otoku ED ₅₀ mg/kg
I	6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,03	0,3
II	17 α -benzoyloxy-11 β -hydroxy-21-trimethyl-acetoxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	5,5	10
III	17 α -acetoxy-21-chlor-11 β -hydroxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	3,6	3,6
IV	21-chlor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	2,0	2,0
V	17 α -benzoyloxy-21-chlor-11 β -hydroxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dion	1,0	1,0

Nové sloučeniny jsou vhodné v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmacii, k místnímu ošetřování kontaktní dermatitis, ekzémů rozličných druhů, neurodermatóz, erythrodermie, popálenin, pruritis vulvae et ani, jakož i dalších chorob: rosacea, erythematodes cutaneus, psoriasis, lichen ruber planus at verrucosus a podobných kožních onemocnění.

Výroba lékových specialit se provádí obvyklým způsobem, kterým se účinné látky převedou s vhodnými přísadami do žádaných aplikačních forem, například roztoků, lotionů, mastí, krémů nebo náplastí. V takto formulovaných léčivech je koncentrace účinné látky závislá na aplikační formě. U lotionů a mastí se používá s výhodou koncentrace účinné látky 0,001 až 1 %.

Nadto jsou nové sloučeniny, popřípadě v

kombinaci s obvyklými nosiči a pomocnými látkami, také dobré k výrobě inhalačních prostředků, které mohou být použity k léčbě alergických onemocnění dýchacích cest, například bronchiálního astma nebo rýmy.

Následující příklady slouží k osvětlení vynálezu.

Příklad 1

a) 10 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se míchá ve 100 ml pyridinu s 50 ml anhydridu kyseliny máselné 2 hodiny při teplotě místnosti. Vnese se do ledové vody, zfiltruje se a promytý zbytek se vyjme do methylenchloridu. Po promytí a sušení se organický roztok odpaří ve vakuu. Výtěžek surového produktu 12,1 g, který se překrystalizuje ze směsi acetonu a he-

xanu a poskytne 8,9 g 21-butyryloxy-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

b) K suspenzi 3 g jodidu měďného v 60 ml suchého tetrahydrofuranu se přikape pod argonem při teplotě 0 °C 12,5 ml 5% roztoku methylithia v etheru. Žlutá směs se ochladí na teplotu -30 °C a přidá se roztok 2,8 g 21-butyryloxy-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu. Míchá se po dobu 3 až 4 hodin při této teplotě a přebytečné činidlo se rozloží vodným roztokem chloridu amonného. Po extrakci methylenchloridem se organický roztok promyje, suší se síranem sodným a ve vakuu odpaří. Výtěžek surového produktu je 2,5 g 17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

c) 2,5 g surového 17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8(9)-pregnatrien-3,20-dionu se míchá ve 25 ml pyridinu přes noc se 3 g chloridu kyseliny p-toluensulfonové. Po vysrážení ledovou vodou se extrahuje methylenchloridem, extrakty se promyjí vodou a po vysušení síranem sodným se zahustí ve vakuu. Výtěžek surového produktu je 2,3 g, který se vyčistí na 250 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu). Výtěžek 1,5 g 17 α -butyryloxy-11 β -hydroxy-21-p-toluensulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

d) 1,5 g 17 α -butyryloxy-11 β -hydroxy-21-p-toluensulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu ve 30 ml hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné se míchá s 5 g chloridu lithného 4 hodiny při 70 °C teploty lázně. Vlije se do ledové vody, zfiltruje a promytý zbytek se vyjme do methylenchloridu. Organický roztok se promyje vodou, suší síranem sodným a ve vakuu zahustí. Výtěžek surového produktu: 1,3 g, který se vyčistí na 140 g silikagelu gradientem hexanu a octanu ethylnatého (0 až 50 % octanu ethylnatého). Výtěžek 720 mg 17 α -butyryloxy-21-chlor-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 2

a) 10 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se zpracuje obdobně jako v příkladu 1 s anhydridem kyseliny n-valerové na 11 β ,17 α -dihydroxy-21-valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 11,5 g, který se překrystalizuje z acetonu a hexanu. Výtěžek 8,2 g.

b) Obdobně podle příkladu 1b) se převede 5 g 11 β ,17 α -dihydroxy-21-valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu lithiumdimethylkuprátem na 11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 3,5 g.

c) 3,5 g shora uvedeného surového produktu se obdobně podle příkladu 1c) zpra-

cuje na 11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-21-p-toluensulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 3,2 g, které se chromatografují na 360 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu). Výtěžek 1,9 g 11 β -hydroxy-21-p-toluensulfonyloxy-17 α -valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

d) 1,9 g shora uvedeného p-toluensulfonátu se převede obdobně jako v příkladu 1d) chloridem lithným v odpovídající 21-chlorsloučeninu. Výtěžek surového produktu 1,8 g, který se vyčistí na 200 g silikagelu gradientem hexanu a octanu ethylnatého (0 až 50 % octanu ethylnatého). Výtěžek 1,1 g 21-chlor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 3

a) Obdobně podle příkladu 1 se působí na 12 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion anhydridem kyseliny kapronové. Izuluje se 14,1 g 21-hexanoyloxy-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu, který se překrystalizuje z acetonu a hexanu. Výtěžek 11 g.

b) 8 g 21-hexanoyloxy-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se převede obdobně jako v příkladu 1b) lithiumdimethylkuprátem na 17 α -hexanoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 6,5 g.

c) Obdobně jako v příkladu 1c) se zpracuje 6,5 g shora uvedeného surového produktu na 17 α -hexanoyloxy-11 β -hydroxy-21-p-toluensulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion.

d) Obdobně podle příkladu 1d) se působí na 3,9 g svrchu uvedeného p-toluensulfonátu lithiumchloridem. Výtěžek surového produktu 3,2 g, který se přečistí na 250 g silikagelu gradientem hexanu a octanu ethylnatého (0 až 50 % octanu ethylnatého). Výtěžek 2,3 g 21-chlor-17 α -hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 4

a) 12,9 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se míchá ve 240 ml pyridinu s 18,5 g cyklohexankarboxylové kyseliny a 12,3 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu 20 hodin při teplotě místnosti. Po vysrážení ledovou vodou a obvyklým zpracováním se čistí na 1,8 kg silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 10 % acetonu). Získá se 8,2 g 21-cyklohexylkarbonyloxy-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

b) 7 g 21-cyklohexylkarbonyloxy-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se

převeďte obdobně příkladu 1b) lithiump-dime-thylkuprátem na 17 α -cyklohexylkarbonyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 5,5 g.

c) 5,5 g výše uvedeného surového produktu se zpracuje obdobně podle příkladu 1c) na 17 α -cyklohexylkarbonyloxy-11 β -hydroxy-21-p-toluensulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 4,8 g, který se chromatografuje na 500 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu). Výtěžek 2,8 g 17 α -cyklohexylkarbonyloxy-11 β -hydroxy-21-p-toluensulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

d) 2,8 g shora uvedeného p-toluensulfonátu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 1d) s chloridem lithným. Výtěžek surového produktu 2,3 g, který se čistí na 250 g silikagelu gradientem hexanu a octanu ethylnatého (0 až 50 % octanu ethylnatého). Výtěžek 1,2 g 21-chlor-17 α -cyklohexylkarbonyloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 5

a) 2,5 g 17 α -benzoyloxy-9 α -chlor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se míchá v 50 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné s 2,5 g chloridu lithného při teplotě 80 °C v lázni po dobu 3 hodin. Po obvyklém zpracování se izolují 2,2 g 17 α -benzoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu jako surového produktu.

b) K 2,2 g výše uvedeného surového produktu ve 44 ml pyridinu se při teplotě 0 °C přidá po částech 4,4 ml chloridu kyseliny methansulfonové a pak se 10 minut míchá při této teplotě. Vysrážením ledovou vodou a obvyklým zpracováním se získá 2,2 g surového produktu, který se čistí na 250 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu). Výtěžek 1,4 g 17 α -benzoyloxy-11 β -hydroxy-21-methansulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu jako pěna.

c) 1,2 g shora uvedeného methansulfonátu se míchá ve 40 ml dimethylformamidu s 3,8 g hydrogenfluoridu draselného po dobu 72 hodin pod dusíkem při teplotě lázně 110 °C. Vysrážením ledovou vodou s obvyklým zpracováním se získá 1,8 g oleje, který se čistí na 135 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 9 % acetonu). Výtěžek 214 mg 17 α -benzoyloxy-21-fluor-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 6

a) 15 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu v 75 ml pyridinu se ne-

chá reagovat se 40 ml anhydridu kyseliny propionové obdobně jako v příkladu 1. Výtěžek surové látky 16,2 g, která poskytne ze směsi acetonu a hexanu 13,4 g 11 β ,17 α -dihydroxy-21-propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

b) Obdobně jako v příkladu 1b) se 12 g 11 β ,17 α -dihydroxy-21-propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu přesmykne lithiumpkuprátem na odpovídající 17 α -acyloxysloučeninu. Výtěžek surového produktu 10,8 g 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

c) 10 g surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se převeďte obdobně jako v příkladu 1c) na 11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-21-p-toluensulfonyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek 7,2 g.

d) 7 g uvedeného p-toluensulfonátu v dimethylformamidu se obdobně jako v příkladu 5 nechá reagovat s fluoridem draselným a vyčistí se. Výtěžek 1,2 g 21-fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 238 °C.

Příklad 7

700 mg 21-fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se oxiduje kyslíčnickem chromovým. Výtěžek 530 mg 21-fluor-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,11-20-trionu.

Příklad 8

a) 10 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se obdobně podle příkladu 1 převeďte triethylesterem kyseliny ortho-octové a následnou hydrolýzou na 18,5 g 17 α -acetoxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

b) 1 g surového 17 α -acetoxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu v 6 ml pyridinu se míchá při teplotě místnosti s 3 ml anhydridu kyseliny octové po dobu 1 hodiny. Po obvyklém zpracování se izoluje 0,9 g surového produktu, který se čistí na 100 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 420 miligramů 17 α ,21-diacetoxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 220 °C.

Příklad 9

2,5 g surového 17 α -acetoxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se míchá ve 25 ml pyridinu s 12 ml anhydridu kyseliny valerové přes noc na teploty místnosti. Po obvyklém zpracování se vyčistí surový produkt na 500 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % ace-

tonu). Výtěžek 1,1 g 17 α -acetoxy-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 10

Obdobně jako v příkladu 9 se nechá reagovat 2,1 g surového 17 α -acetoxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu ve 25 mililitrech pyridinu s 12 ml anhydridu kyseliny trimethyloctové. Surový produkt se čistí na 400 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Izoluje se 850 mg 17 α -acetoxy-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 11

20 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se obdobně jako v příkladu 8 nechá reagovat s triethylesterem kyseliny orthopropionové a potom se podrobí hydrolyze. 5 g surového produktu se čistí na 600 g silikagelu gradientem hexanu a octanu ethylnatého (0 až 100 % octanu ethylnatého). Výtěžek 2,1 g 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 216 °C.

Příklad 12

1,2 g čistěného 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se míchá při teplotě místnosti s 10 ml kyseliny mravenčí po dobu 24 hodin. Po vysrážení ledovou vodou se odfiltruje, zbytek se rozpustí v methylenchloridu a roztok se promyje hydrogenuhlíčitánem sodným a vodou do neutrální reakce. Po sušení se zahustí a izoluje se 415 mg 21-formyloxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 13

700 mg surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 8 s anhydridem kyseliny octové. Izoluje se 700 mg surového produktu, který se čistí na 800 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 385 mg 21-acetoxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 213 °C.

Příklad 14

Na 1,5 g surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu v 9 ml pyridinu se působí 5 ml anhydridu kyseliny propionové po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování se získá výtěžek surového produktu 1,4 g, který se chromatografuje na 160 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0

až 12 % acetonu). Izoluje se 620 mg 11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 191 °C.

Příklad 15

1,1 g surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se míchá ve 12 ml pyridinu se 6 ml anhydridu kyseliny máselné přes noc při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování získaný surový produkt se čistí na 120 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 510 mg 21-butyryloxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 163 °C.

Příklad 16

Obdobně jako v příkladu 9 se působí na 1,3 g 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu v 15 ml pyridinu 8 ml anhydridu kyseliny n-valerové. Výtěžek surového produktu 2,5 g se čistí na 200 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Izoluje se 535 mg 11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-21-valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 147 °C.

Příklad 17

Ve 30 ml pyridinu se míchá 1,6 g 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu při teplotě místnosti s 15 ml anhydridu kyseliny kapronové po dobu 1,5 hodiny. Po vysrážení ledovou vodou a obvyklém zpracování se izoluje 3,1 g surového produktu, který se chromatografuje na 300 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 1,23 g 21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 162 °C.

Příklad 18

V 15 ml pyridinu se míchá 1,5 g surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu přes noc s 10 ml anhydridu kyseliny enanthové při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování se přebytečná kyselina enanthová odstraní destilací vodní párou. Surový produkt se chromatografuje na 300 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu), izoluje se 680 mg 21-heptanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 19

Na 1,9 g surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se působí obdobně příkladu 10 anhydridem kyseliny trimethyloctové. Surový produkt se

chromatografuje na 400 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 620 mg 11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-21-trimethylacetoxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 20

1,4 g surového 17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se zpracuje obdobně jako v příkladu 8 anhydridem kyseliny octové. Surový produkt se chromatografuje na 250 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu) a získá se 785 mg 21-acetoxy-17 α -butyryloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 21

1,2 g 17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 19 s anhydridem kyseliny trimethyloctové. Čištění se docílí na 200 g silikagelu s gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 345 mg 17 α -butyryloxy-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 22

Obdobně jako v příkladu 17 se nechá reagovat 900 mg 17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu s anhydridem kyseliny kapronové. Surový produkt se chromatografuje na 150 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu) a izoluje se 410 mg 17 α -butyryloxy-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 23

Obdobně jako v příkladu 14 se nechá reagovat 1,1 g surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu s anhydridem kyseliny propionové a surový produkt se čistí na 160 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 562 mg 11 β -hydroxy-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 24

Obdobně jako v příkladu 16 se nechá reagovat 1 g surového 11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu s anhydridem kyseliny n-valerové. Surový produkt se čistí na 160 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Získá se 490 mg 11 β -hydroxy-17 α ,21-divaleryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 25

Obdobně jako v příkladu 8 se acetyluje 1 g surového 17 α -benzoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu a surový produkt se čistí na 120 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 672 mg 21-acetoxy-17 α -benzoyloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 215 °C (za rozkladu).

Příklad 26

Obdobně jako v příkladu 10 se působí na 1,2 g surového 17 α -benzoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu anhydridem kyseliny trimethyloctové. Surový produkt se čistí na 160 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 743 mg 17 α -benzoyloxy-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu. Teplota tání 135 °C.

Příklad 27

Obdobně jako v příkladu 17 se uvede v reakci 1,3 g surového 17 α -benzoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu s anhydridem kyseliny kapronové. Surový produkt se chromatografuje na 120 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Izoluje se 790 mg 17 α -benzoyloxy-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 28

Oxidací 700 mg 17 α -acetoxy-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu kyslíčnickem chromovým, vznikne surový produkt, který se chromatografuje na 120 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu) a tak se získá 384 mg 17 α -acetoxy-21-trimethylacetoxy-1,4,8-pregnatrien-3,11-20-trionu.

Příklad 29

Po oxidaci 850 mg 11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu kyslíčnickem chromovým se získaný surový produkt čistí na 120 g silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 565 mg 17 α ,21-dipropionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-trionu.

Příklad 30

Po oxidaci 900 mg 17 α -butyryloxy-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu kyslíčnickem chromovým, se získaný surový produkt chromatografuje na 120 g silikagelu gradientem methylenchlo-

ridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Izoluje se 715 mg 17 α -butyryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-trionu.

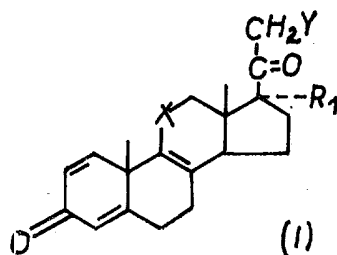
Příklad 31

Po oxidaci 1 g 21-acetoxy-17 α -benzoyloxy-11 β -hydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dionu

kyslíčnickem chromovým a po čištění na 120 gramů silikagelu gradientem methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu) se izoluje 840 mg 21-acetoxy-17 α -benzoyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,11,20-trionu, které se překryštalizují z acetonu a hexanu. Teplota tání 249° Celsia (za rozkladu).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby kortikoidů obecného vzorce I



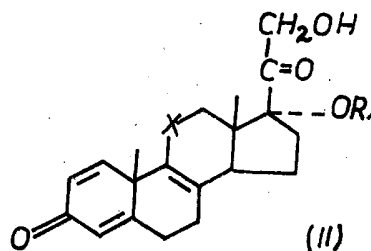
ve kterém

X znamená β -hydroxymethylenovou skupinu, β -fluormethylenovou skupinu nebo karbonylovou skupinu,

Y znamená atom fluoru, atom chloru nebo acyloxyskupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy a

R₁ znamená acyloxyskupinu s 1 až 10 uhlí-

kovými atomy, vyznačující se tím, že 21-hydroxylová skupina kortikoidu obecného vzorce II



ve kterém

X má shora uvedený význam a

R₁ značí acylskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, se esterifikuje nebo vymění za atom fluoru nebo chloru a popřípadě se oxiduje přítomná β -hydroxymethylenová skupina X na karbonylovou skupinu.