



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231199

(11) (82)

(22) Přihlášeno 23 12 81
(21) (PV 2219-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 12 80
(P 30 49 400.9)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 15 02 84

(45) Vydáno 15 06 86

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

(72) Autor vynálezu

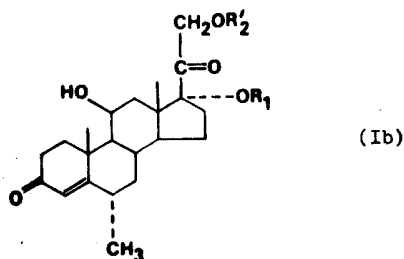
ANNEN KLAUS dr., PETZOLDT KARL dr., LAURENT HENRY dr., WIECHERT
RUDOLF prof., HOFMEISTER HELMUT dr., WENDT HANS dr., ALBRING
MANFRED dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73) Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESellschaft, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
a BERGKAMEN (NSR)

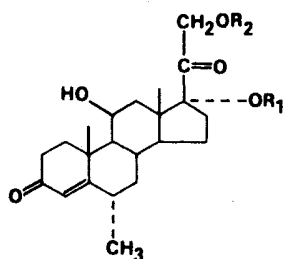
(54) Způsob výroby derivátů 6 α -methylhydrokortisonu

Způsob výroby derivátů 6 α -methylhydro-
kortisonu obecného vzorce Ib



spočívá podle vynálezu v tom, že se 6 α -methylhydrokortison-21-acylát obecného vzorce V v poloze 11 etherifikuje trialkylsilylovou sloučeninou nebo esterifikuje derivátem silně kyselé kyseliny monokarboxylové, potom se poloha 17 acyluje chlo-
ridem kyseliny karboxylové nebo anhydridem kyseliny karboxylové v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu a ochranná skupina v poloze 11 se odštěpí.

Vynález se týká derivátů 6alfa-methylhydrokortisonu obecného vzorce I



(I),

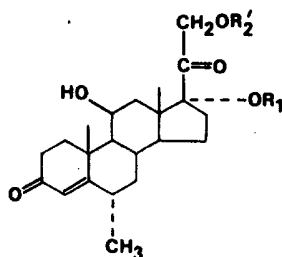
ve kterém

R_1 značí 1-oxoalkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku nebo benzoylový zbytek,

R_2 značí atom vodíku nebo 1-oxoalkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku.

Deriváty 6alfa-methylhydrokortisonu obecného vzorce I je možné vyrábět různými způsoby.

Způsob výroby derivátů 6alfa-methylhydrokortisonu obecného vzorce Ib



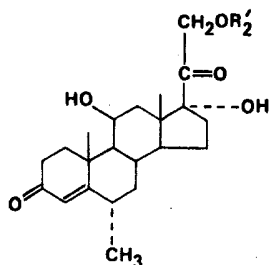
(Ib),

ve kterém

R_1 značí 1-oxoalkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku nebo benzoylový zbytek,

R'_2 značí 1-oxoalkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku,

spočívá podle vynálezu v tom, že se 6alfa-methylhydrokortison-21-acylát obecného vzorce V



(V),

ve kterém

R_2 má výše uvedený význam,

v poloze 11 pro chránění hydroxylové skupiny etherifikuje trialkylsilylovou sloučeninou nebo esterifikuje derivátem silně kyselý kyseliny monokarboxylové, potom se poloha 17 v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu acyluje chloridem kyseliny karboxylové nebo anhydridem kyseliny karboxylové, jejíž zbytek odpovídá významu pro R_1 a ochranná skupina v poloze 11 se odštěpí.

Nové deriváty 6alfa-methylhydrokortisonu obecného vzorce I mohou jako 1-oxoalkylové skupiny R_1 a R_2 s obsahem 2 až 6 atomů uhlíku nést například acetylovou skupinu, propionyllovou skupinu, butyrylovou skupinu, isobutyrylovou skupinu, valerylovou skupinu, 3-methylbutyrylovou skupinu, trimethylacetylovou skupinu nebo hexanoylovou skupinu.

6alfa-methylhydrokortison a 21-estery této sloučeniny jsou již dlouho známé (J. Amer. Chem. Soc., 78, 1956, 6213 f). Tyto substance mají již dlouho značný význam jako meziprodukty k syntéze 6alfa-methylprednisolonu. Jako farmakologicky účinné substanci byla 6alfa-methylhydrokortisonu věnována menší pozornost. Tato látka je systemicky účinnější než hydrokortison, ale méně účinná než 6alfa-methylprednisolon (J. Amer. Chem. Soc., 78, 1956, 6214).

Nyní bylo nalezeno, že deriváty 6alfa-methylhydrokortisonu obecného vzorce I podle vynálezu mají při lokální aplikaci překvapivě mnohem silnější účinnost než odpovídající deriváty hydrokortisonu, přičemž tato účinnost je často dokonce ještě mnohem silnější než účinnost difluorovaných "Edelkortikoidů", jako asi 6alfa,9alfa-difluor-11beta-hydroxy-16alfa-methyl-21-valeryloxy-1,4-pregнадien-3,20-dion (=Nerisona).

Při systemické aplikaci nejsou tyto deriváty 6alfa-methylhydrokortisonu překvapivě silnější účinné než odpovídající deriváty hydrokortisonu.

Nové deriváty 6alfa-methylhydrokortisonu obecného vzorce I podle vynálezu se proto v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmacii hodí k lokálnímu ošetření kontaktní dermatitidy, ekzémů různého druhu, neurodermatos, erythrodermie, popálenin, pruritis vulvae et ani, rosacei, erythematodes cutaneus, psoriasis, lichen ruber planus et verrucosis a podobných kožních onemocnění.

Výroba lékových specialit se provádí obvyklým způsobem tím, že se účinné látky se vhodnými přísadami převedou na žádané aplikační formy, jako například roztoky, lotiony, masti, krémy nebo náplasti. V takto připravených léčivech je koncentrace účinné látky závislá na formě aplikace. U lotionů a mastí se používá zejména koncentrace účinné látky 0,001 až 1 %.

Mimo to jsou nové sloučeniny, popřípadě v kombinaci s obvyklými nosiči a pomocnými látkami také dobře vhodné k výrobě inhalačních prostředků, které se mohou používat k terapii alergických onemocnění cest dýchacích, jako například bronchiálního astma nebo rhinitis.

Dále se nové kortikoidy také hodí ve formě kapslí, tablet nebo dražé, které výhodně obsahují 10 až 200 mg účinné látky a aplikují se orálně, nebo ve formě suspensí, které výhodně obsahují 100 až 500 mg účinné látky pro dávkovací jednotku a aplikují se rektálně. Také k léčení alergických onemocnění střevního traktu, jako kolitis ulcerosa a kolitis granulomatosa.

Způsoby výroby derivátů 6alfa-methylhydrokortisonu podle vynálezu se mohou provádět za podmínek popsaných v německých spisech DOS č. 1 618 599, 2 645 104, 2 645 105 a 2 340 591 a 1 958 549, jakož i v US patentu č. 3 383 394.

Následující příklad provedení slouží k vysvětlení způsobu podle vynálezu:

P ř í k l a d 1

K roztoku 5,0 g 21-acetoxy-11beta,17-dihydroxy-6alfa-methyl-4-pregnen-3,20-dionu ve 25 ml pyridinu se při teplotě -15°C přikápe 3 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové a 10 minut se míchá při teplotě -10°C . Směs se vylije do ledové vody s obsahem chloridu a sraženina se odfiltruje. Zbytek se vyjme methylenchloridem, promyje do neutrální reakce a po sušení síranem sodným se ve vakuu odpaří. Výtěžek činí 5,1 g 21-acetoxy-17-hydroxy-6alfa-methyl-11beta-trifluoracetoxy-4-pregnen-3,20-dionu.

P ř í k l a d 2

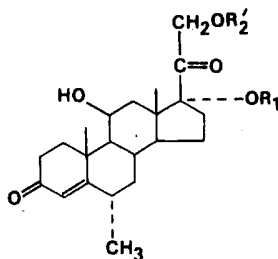
3,7 g surového produktu získaného podle příkladu 1a ve 45 ml diethylenglykoldimethyletheru a 5,5 ml anhydridu kyseliny propionové se 18 hodin při teplotě místnosti míchá s 5,9 g 4-dimethylaminopyridinu. Po obvyklém zpracování se izoluje 3,9 g 21-acetoxy-6alfa-methyl-17-propionyloxy-11beta-trifluoracetoxy-4-pregnen-3,20-dionu.

P ř í k l a d 3

2,0 g 21-acetoxy-6alfa-methyl-17-propionyloxy-11beta-trifluoracetoxy-4-pregnen-3,20-dionu se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti v 50 ml methanolu a 2,5 ml triethylaminu. Surový produkt se čistí na 300 g silikagelu s použitím gradientové eluce směsí methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu) a izoluje se 1,2 g 21-acetoxy-11beta-hydroxy-6alfa-methyl-17-propionyloxy-4-pregnen-3,20-dionu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby derivátů 6alfa-methylhydrokortisonu obecného vzorce Ib

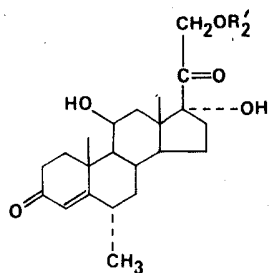


(Ib),

ve kterém

R₁ značí 1-oxoalkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku nebo benzoylový zbytek,
R₂ značí 1-oxoalkylový zbytek se 2 až 6 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se 6alfa-methylhydrokortison-21-acylát obecného vzorce V



(V),

ve kterém

R_2' má výše uvedený význam,

v poloze 11 pro chránění hydroxylové skupiny etherifikuje trialkylsilylovou sloučeninou nebo esterifikuje derivátem silně kyselé kyseliny monokarboxylové, potom se poloha 17 acyluje chloridem kyseliny karboxylové nebo anhydridem kyseliny karboxylové, jejíž zbytek odpovídá významu pro R_1 v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu a ochranná skupina v poloze 11 se odštěpí.