



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199511
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 04 10 77

(21) (PV 7275-78)

(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

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

(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 AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby kortikoidů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových kortikoidů.

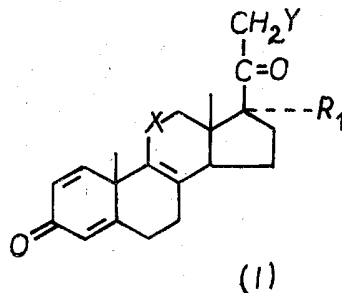
Známé topicky vysoce účinné kortikoidy s malými systemickými vedlejšími účinky, například betamethazon, difluorkortolon nebo fluocinid jsou substituovány v poloze 6-a/nebo 16- steroidní struktury. Jejich syntéza je tím velmi nákladná, což vzhledem k rostoucím těžkostem získávat vhodné výchozí produkty 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 způsobuje 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, hydroxylovou skupinu nebo acyloxylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy a

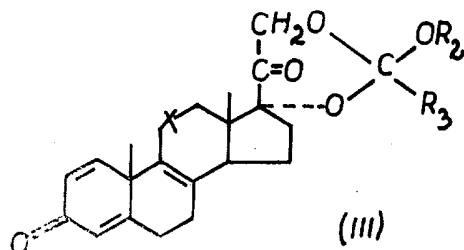
R₁ značí acyloxylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku.

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, cyklo-

hexanoyloxylová skupina, fenylpropionyl-oxylová skupina, cinamoyloxylová skupina, oktanoyloxylová skupina, sukcinoyloxylová skupina, 2-benzoyloxypropionyl-oxylová 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 podle vynálezu vyrábějí tak, že se známým způsobem orthoester obecného vzorce III



ve kterém

X má shora uvedený význam,

R_2 značí alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy a

R_3 značí uhlovodíkový zbytek acyloxylové skupiny R_1 (viz obecný vzorec I výše), hydrolyticky štěpí na 17-ester výše uvedeného obecného vzorce I.

K provádění způsobu podle vynálezu se hodí například reakční podmínky, které jsou popsány v US patentu č. 3 152 154 a v západoněmeckých zveřejňovacích spisech DOS č. 2 340 591 a č. 2 055 221.

Kortikoidy vyráběné podle vynálezu mají, jak již bylo uvedeno, při místním použití silnou protizánětlivou účinnost, při systémické 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 hyperemie.

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 krajin.

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 I

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 adrenalectomie; 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 ke 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 II

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-trimethylacetoxo- -1,4,8(9)-pregnatrien- -3,20-dion	5,5	10
III 17 α -acetoxo-21-chlor-11 β - -hydroxy-1,4,8(9)-pregna- trien-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)-pregna- trien-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, jako je 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 roztoku, 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-pregna-

trien-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 je 12,1 g, který se překrystalizuje ze směsi acetonu a hexanu 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 methyllithia 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 2,5 g 17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-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 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 příkladu 1b) se převede 5 g 11 β ,17 α -dihydroxy-21-valeryloxy-1,3,8-pregnatrien-3,20-dionu lithiumdime-

kuprátem na 11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 3,5 g.

Příklad 3

a) Obdobně příkladu 1 se působí na 12 g 11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion anhydridem kyseliny kapronové. Izoluje 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 příkladu 1b) lithiumdimehylkuprátem na 17 α -hexanoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 6,5 g.

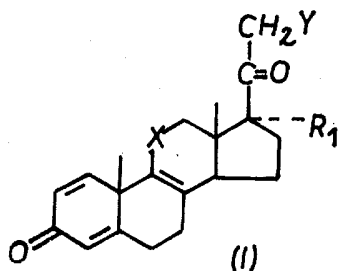
Příklad 4

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 obvyklém zpracování 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 převede obdobně příkladu 1b) lithiumdimehylkuprátem na 17 α -cyklohexylkarbonyloxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Výtěžek surového produktu 5,5 g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby kortikoidů obecného vzorce I



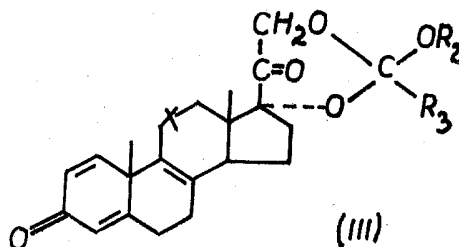
ve kterém

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

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

R₁ znamená acyloxyskupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy,

vyznačující se tím, že orthoester obecného vzorce III



ve kterém

X má shora uvedený význam,

R₂ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, a

R₃ znamená uhlovodíkový zbytek acyloxyskupiny R₁,

se hydrolyticky štěpí na 17-ester obecného vzorce I.