

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

118 567

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 04.04.79 (P. 214675)

Pierwszeństwo: 05.04.78 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 28.07.80

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1983

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl².

C07J 31/00

Twórca wynalazku:

Uprawniony z patentu: Syntex (USA) Inc., Palo Alto,
Kalifornia (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 4-chlorowco-3-ketoandrosteno-4-karbotiolowego-17 β

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 4-chlorowco-3-ketoandrosteno-4-karbotiolowego-17 β o wzorze 1, w którym X¹ oznacza atom fluoru lub chloru, X² oznacza atom fluoru, chloru lub wodoru, R oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, R¹ oznacza grupę alkanoilową o 2–6 atomach węgla gdy R² oznacza grupę metylową w położeniu α lub β , względnie podstawniki OR¹ i R² tworzą wspólnie grupę izopropylidenodwuoksy, a linia ciągła i linia przerywana między atomami węgla w pozycjach 1 i 2 oznaczają, że między tymi atomami znajduje się wiązanie pojedyncze lub podwójne.

Związki o wzorze 1 mają właściwości przeciwzapalne i mogą stanowić substancje czynne leków nadających się do podawania ssakom.

Znane są kwasy 3-ketoandrosteno-4-karboksylowe-17 β które w pozycji 9 podstawione są atomem chloru lub fluoru, a w pozycji 11 grupą ketonową, hydroksylową lub atomem chloru (patrz np. opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki nr 3828080).

Wiadomo ponadto, że kwasy 3-ketoandrosteno-4-karboksylowe-17 β mogą być podstawione atomem fluoru zarówno w pozycji 9a, jak i 6a (patrz np. opisy patentowe Stanów Zjedn. Ameryki nr 3636010 i 4093721). Z opisu patentowego Stanów Zjedn. Ameryki nr 3989686 wiadomo również, że steroidy o wzorze 3, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R² oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R³ oznacza atom wodoru lub gdy R² oznacza atom wodoru, R³ oznacza grupę alkoksylową o 1–6 atomach węgla, grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, grupę tiocyjanianową lub atom chlorowca, R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R⁵ oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca lub grupą o wzorze NR⁶R⁷, w którym R⁶ i R⁷ są jednakowe lub różne i oznaczają grupy alkilowe o 1–6 atomach węgla, bądź też R⁶ i R⁷ razem z atomem azotu tworzą grupę morfolinową, tiomorfolinową lub morfolinową podstawioną grupą alkilową o 1–6 atomach węgla. Liniami przerywanymi w pierścieniu „A” zaznaczono położenie podwójnych wiązań. Związki takie są użytecznymi środkami znieczulającymi.

Do znanych związków należy również ester metylowy kwasu 3 β -acetoksyallotiolocholanowego oraz ester metylowy kwasu 3 β -acetoksyetiolochoolanowego-5 (Helv. Chem. Acta, 29, 684-92 (1946)).

Zgodnie z wynalazkiem nowe związki o wzorze 1 wytwarza się poddając związek o wzorze 2, w którym X^1 , X^2 , R^1 , R^2 i linia ciągła i przerywana mają wyżej podane znaczenie lub jego reaktywną pochodną, reakcji z odpowiednią zasadową solą związku o wzorze RSH, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Jedną z grup związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym X^1 oznacza atom fluoru lub chloru, X^2 oznacza atom fluoru lub wodoru, R oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, R^1 oznacza grupę alkanoilową o 2–6 atomach węgla w przypadku, gdy R^2 oznacza grupę metylową w położeniu α lub β , X^1 oznacza atom fluoru, X^2 oznacza atom wodoru lub fluoru, a linia ciągła i przerywana oznacza podwójne wiązanie. Spośród tych związków korzystnymi są te związki o wzorze 1, w którym podstawniki X^1 i X^2 oznaczają atomy fluoru, R oznacza grupę metylową, zaś OR^1 oznacza ugrupowanie octanowe lub propionianowe.

Inną podgrupę związków otrzymywanych sposobem według wynalazku stanowią związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, OR^1 i R^2 tworzą razem grupę 16 α , 17 β -izopropylidenodwuoksy, X^1 oznacza atom fluoru, zaś X^2 oznacza atom wodoru lub fluoru. Do tej podgrupy należą również te związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową lub etylową, korzystnie metylową. Wśród nich korzystnymi są te związki o wzorze 1, w którym każdy z podstawników X^1 i X^2 oznacza atom fluoru.

Termin „grupa alkilowa” stosowany w niniejszym opisie oznacza proste lub rozgałęzione grupy alkilowe, takie jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, III-rz.-butylowa, pentylowa, izopentylowa, n-heksylowa, itp.

Termin „grupa alkanoilowa” oznacza grupę o wzorze $R^4-C=O$, w którym R^4 oznacza grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, np. grupę acetylową, propionylową, butyrylową, walerylową, kaproilową, itp.

Gdy we wzorze 1 podstawniki X^1 i X^2 oznaczają atomy fluoru, R oznacza grupę metylową, R^1 oznacza grupę acetoksyłową, a R^2 oznacza grupę metylową w położeniu α , to wówczas związek taki będzie nosił nazwę ester metylowy kwasu 17 α -acetoksy-9 α -fluoro-11 β -hydroksy-4,6 α -dwufluoro-16 α -metylo-3-keto-androstadieno-1,4-karbotiolowego-17 β . Jeśli natomiast R oznacza atom wodoru, a podstawniki X^1 , X^2 , R^1 i R^2 mają niezmiennione znaczenie, to wówczas związek taki nosi nazwę kwas 17 α -acetoksy-9 α -fluoro-11 β -hydroksy-4,6 α -dwufluoro-16 α -metylo-3-ketoandrostadieno-1,4-karbotiolowy-17 β .

Zgodny z wynalazkiem sposób wytwarzania związków o wzorze 1, polega na przemianie odpowiedniego kwasu androsteno-4-karboksylowego-17 β (lub jego reaktywnej pochodnej) w odpowiedni ester kwasu karbotiolowego-17 β . Przemianę taką prowadzi się poddając odpowiedni kwas androsteno-4-karboksylowy-17 β (lub jego reaktywną pochodną) reakcji z molowym nadmiarem (od około 1,05 do około 5 równoważników molowych w stosunku do steroidu) odpowiedniej soli zasadowej związku o wzorze RSH, w którym R oznacza odpowiednią grupę alkilową np. soli metalu alkalicznego. Przykładowymi solami metali alkalicznych są metylosiarczek sodowy, etylosiarczek sodowy, metylosiarczek potasowy, itp. Pochodną kwasu karboksylowego-17 β można poddawać reakcji bezpośrednio z solą metalu alkalicznego lub też z solą wytwarzaną in situ, poprzez zmieszanie wodoru metalu alkalicznego, takiego jak wodorek sodu lub potasu, z siarczkiem alkilowym. Reakcja tioestryfikacji przebiega w temperaturze około 10–100°C (korzystnie w temperaturze pokojowej, około 20–25°C), w odpowiednim, obojętnym rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, dwuetyloformamid, dwumetyloacetamid, itp.

Reaktywną pochodną kwasu karboksylowego-17 β jest jego chlorek, a korzystniej bezwodnik mieszany, taki jak ester dwualkilofosforanowy tego kwasu otrzymany w reakcji chlorofosforanu dwualkilu o 1–4 atomach węgla w rodnikach alkilowych (np. chlorofosforanu dwuetylu) z odpowiednim kwasem karboksylowym-17 β , którą prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku takim jak czterowodorofuran, w atmosferze gazu obojętnego (azot) i w temperaturze około 10–50°C, korzystnie około 20–25°C.

Związki o wzorze 1 są użytecznymi środkami stosowanymi do łagodzenia stanów zapalnych u ssaków, a ściślej biorąc są one środkami użytecznymi przy likwidowaniu objawów stanów zapalnych przy chorobach skórnych, poddających się leczeniu kortykosteroidami. Wstępne badania aktywności przeciwzapalnej przeprowadzono w sposób podany przez S.W. McKonzie i R.B. Stoughtona w „Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids”, Arch. Dermat., 86, 608 (1962) lub stosując modyfikację tej metody.

Ogólnie, stany zapalne u ssaków, zwłaszcza u ludzi, likwiduje się podając cierpiącemu ssakom terapeutyczną ilość nowych steroidów o wzorze 1, to znaczy taką ilość, która powoduje poprawę stanu zdrowia. Na miejsca chore korzystnie jest stosować steroid w postaci odpowiednio przygotowanego preparatu farmakologicznego, co zostanie omówione w dalszej części opisu. Efektywnie działająca ilość związku zależy od warunków i rodzaju osobnika poddanego leczeniu i wynosi od 0,001 do 10% wagowych, a korzystnie od 0,01 do 1% wagowego substancji czynnej w przeliczeniu na masę preparatu. Takie ilości związku są terapeutycznie skuteczne, nie dając jednocześnie skutków ubocznych, to znaczy są one wystarczające do zlikwidowania stanów zapalnych lecz nie tak duże, aby wywołać u pacjenta niepożądane skutki.

Związki o wzorze 1 wykazują nie tylko działanie przeciwzapalne lecz charakteryzują się również niską aktywnością ogólnoustrojową, co stwierdzono w badaniach laboratoryjnych. Dzięki temu możliwe jest stosowanie tych związków w ilościach działających skutecznie, bez obawy wywołania zbyt dużych efektów ubocznych na pozostałe części organizmu.

Z nowych steroidów o wzorze 1 można wytwarzać środki lecznicze o działaniu przeciwzapalnym, mieszając te związki z odpowiednimi znanymi zaróbkami. Z reguły efektywna ilość steroidu wynosi około 0,001 do około 0,001 do około 10% wagowych. Pozostałą część preparatu stanowi co najmniej jedna zaróbka w ilości od około 90 do około 99,999% wagowych, która może także zawierać farmaceutycznie dopuszczalny rozpuszczalnik, jak również inne farmaceutycznie dopuszczalne substancje dodatkowe.

Farmaceutycznie dopuszczalnym rozpuszczalnikiem jest taki związek, który w zasadzie jest nietoksyczny i nie powoduje podrażnień, i który można bez większych trudności stosować przy wytwarzaniu takich typowych preparatów farmaceutycznych jak proszki, kremy, maści, płyny, żele, pianki, czopki, aerozole, roztwory, itp. Szczególnie korzystnymi rozpuszczalnikami są woda, gliceryna, węglan propyleny oraz glikole, takie jak propylenodiol-1,2 (czyli glikol propylenowy), propylenodiol-1,3, glikol polietylenowy o ciężarze cząsteczkowym od 100 do 10000, glikol dwupropylenowy, itp. oraz ich mieszaniny.

Kremy do stosowania miejscowego mają postać półstałej emulsji oleju w wodzie lub wody w oleju. Podstawą kremu jest z definicji emulsja będąca układem dwufazowym, w którym jedna z cieczy (np. tłuszcz lub olej) stanowi fazę rozproszoną w niewielkiej objętości drugiej cieczy (np. glikol-faza wodna jako rozpuszczalnik), którą można stosować jako podstawowy rozpuszczalnik nowych steroidów. Preparaty w postaci kremów mogą zawierać alkohole alifatyczne, środki powierzchniowo-czynne, oleje mineralne lub wazelinę oraz inne typowe środki pomocnicze, takie jak środki zapobiegające utlenianiu, środki przeciwbakteryjne lub środki wspomagające.

Działanie farmakologiczne związków o wzorze 1 potwierdzają wyniki następujących badań.

A. Dawka LD_{50}

Sześciu myszom szczepu Swiss – Webster, każda o wadze około 25 g, zaszczepiono podskórnie roztwór estru metylowego kwasu 4,6a,9a-trójfłuro-11 β -hydroksy-16a-metylo-3-keto-17a-n-propionyloksyandrostadieno-1,4-karbotiolowego-17 β w karbometoksylocelulozie o stężeniu 10 ml/kg. Stosowana dawka wynosiła 25 mg/kg lub około 0,625 mg w odniesieniu do jednej myszy. Przez okres 21 dni codziennie obserwowano śmiertelność wśród myszy. Nie stwierdzono żadnej nieżywej myszy. Dawka LD_{50} wynosi zatem powyżej 25 mg/kg.

B. Aktywność biologiczna – działanie przeciwzapalne.

Omówiono wyniki badań otrzymane po miejscowym zastosowaniu związku o wzorze 1 o działaniu przeciwzapalnym (ester kwasu 4,6a,9a-trójfłuro-11 β -hydroksy-16a-metylo-17a-propionyloksyandrostadieno-1,4-karbotiolowego-17 β (w porównaniu z acetonidem flucinolonu). Skuteczność przeciwdziałania stanom zapalnym określono po miejscowym zastosowaniu każdego ze związków, stosując zmodyfikowaną próbę Stoughtona/McKenzie na zwężenie naczyń u ludzi, opisaną przez V.A. Place i innych w Arch. Dermat. 101, 531–537 (1970).

Ośmiu normalnym, dorosłym ludziom zastosowano miejscowe w 4 punktach na obydwu przedramionach alkoholowe roztwory każdego ze związków o stężeniach 1×10^{-5} i 1×10^{-6} g/ml otrzymując w ten sposób ogółem 64 miejsca testowe dla każdego związku w poszczególnych seriach (32 miejsca dla każdego stężenia). Przy pomocy gumowej pieczętki powleczonej smarem silikonowym zaznaczono na przedramionach pacjentów siatkę obszarów badanych i na każdy kwadrat o wymiarach 7 x 7 mm nanoszono po 10 mikrolitrów każdego roztworu. Po wyschnięciu preparatów na miejsca te nałożono opatrunek o nazwie Saran, zalepiając jego brzegi taśmą. Po upływie 18 godzin opatrunek zdjęto. Po upływie 24 godzin od zastosowania związków dwóch niezależnych obserwatorów stwierdzało wizualnie obecność lub brak objawów zwężenia naczyń, wyrażając to liczbą miejsc wykazujących objawy (zwężenie naczyń) i podając w procentach ilość takich miejsc w stosunku do całkowitej ilości miejsc testowych. Intensywność objawów oznaczono na skali 0, 1, 2, zgodnie z którą cyfra „2” oznacza najintensywniejszą reakcję. W sposób opisany we wspomnianym powyżej artykule Place’a i innych sporządzono na podstawie obu wyników wykresy we współrzędnych: ilość dozowana–reakcja.

C. Próby czynnościowe grasicy.

Stosując ten sam związek przeprowadzono próby czynnościowe grasicy porównując wyniki ze wzorcem hydrokortyzonowym. Związek stosowano w postaci zawiesiny o co najmniej trzech stężeniach, stosując jako nośnik sodową pochodną karboksymetylocelulozy. Przez trzy kolejne dni zwierzętom wstrzykiwano podskórnie po 0,5 ml zawiesiny badanego związku. Po upływie 4 godzin od ostatniego szczepienia szczury uśmiercano, usuwano ich gruczoły grasicy i ważono je. Na podstawie ciężaru gruczołów sporządzano w znany sposób wykres reakcji na zastosowaną dawkę w zależności od tej dawki. Badany związek nie wykazywał żadnej aktywności w zakresie dawek hydrokortyzonu (stanowiącego wzorzec) i na tej podstawie uznano go za związek nieaktywny (o sile działania mniejszej niż 2 x hydrokortyzon).

Wyniki tych testów wskazują, że przy stosowaniu miejscowym badany związek charakteryzuje się dobrym działaniem przeciwzapalnym (0,15 aktywności adetonidu fluocinolonu), wykazują jednocześnie w próbach czynnościowych grasicy niewielką aktywność (mniej niż 2 x hydrokortyzon). Badany związek wykazuje zatem dobre właściwości terapeutyczne z uwagi na to, że pożądaną efektywność uzyskuje się bez niekorzystnych ogólnoustrojowych efektów obocznych.

Podobne właściwości terapeutyczne wykazują inne związki o wzorze 1.

Przykład I. W naczyniu reakcyjnym umieszczono 60 mg kwasu 4,6a,9a-trójfluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-keto-17a-propionyloksyandrostadieno-1,4-karboksyowego-17 β (wytworzonego w sposób omówiony w punkcie A), 8 ml czterowodorofuranu i 0,2 ml trójetiloaminy. Całość mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu i dodano 240 mg chlorofosforanu dwuetylu [(C₂H₅O)₂P(O)Cl] w 8 ml czterowodorofuranu. Całość mieszano następnie w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w ciągu 6 godzin, po czym dodano 0,04 ml trójetiloaminy, a następnie 0,05 g chlorofosforanu dwuetylu w 3 ml czterowodorofuranu. Roztwór mieszano w ciągu 17,5 godzin, po czym wytrącony osad odsączono i przemyto 10 ml czterowodorofuranu. Do przesączu dodano 2,05 ml roztworu zawierającego 20 ml dwuetyloformamidu 0,758 g 57% roztworu wodoroku sodowego i 0,8 g siarczku metylu i całość mieszano w ciągu 5,5 godzin, dodając jednocześnie jeszcze 1 ml roztworu dwumetyloformamidu z wodorkiem sodu i siarczkiem metylu.

Mieszaninę reakcyjną wlało do 200 ml octanu etylu, przemyto najpierw dwukrotnie 200 ml wody, a następnie solanką, wysuszono nad siarczanem sodu, przesączono, zaś rozpuszczalnik odparowano w wyparce obrotowej, uzyskując surowy produkt, z którego po rekrystalizacji z mieszaniny acetonu z heksanem otrzymano ester metylowy kwasu 4,6a,9a-trójfluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-keto-17a-propionyloksyandrostadienu-1,4-karbotiolowego-17 β o temperaturze topnienia 287,5–290°C.

Przykład II. Postępując zasadniczo w sposób omówiony w przykładzie I, lecz stosując kwas 4,6a,9a-trójfluoro-11 β -hydroksy-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-3-ketoandrostadieno-1,4-karboksyowy-17 β , zamiast kwasu 4,6a,9a-trójfluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-keto-17a-propionyloksyandrostadieno-1,4-karboksyowego-17 β wytworzyć można ester metylowy kwasu 4,6a,9a-trójfluoro-11 β -hydroksy-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-3-ketoandrostadieno-1,4-karbotiolowego-17 β o temperaturze topnienia 284–287°C.

Przykład III. Postępując w zasadzie w sposób omówiony w przykładzie I, lecz stosując jako związek wyjściowy odpowiedni steroid podstawiony grupą metylową w pozycji 16 β zamiast steroidu zawierającego grupę metylową w pozycji 16 α wytworzyć można ester metylowy kwasu 17a-kaproiloksy-4,9a-dwufuoro-11 β -hydroksy-16 β -metylo-3-ketoandrostadieno-1,4-karbotiolowego-17 β o temperaturze topnienia 164–166°C oraz inne estry alkilowe kwasu karbotiolowego-17 β , podstawione w pozycji 17 α grupą alkanoiloksyłową.

Przykład IV. Roztwór zawierający 25 mg tris/trójfenylofosfino/ chlororodu w 6 ml benzenu i 15 ml etanolu mieszano w atmosferze wodoru w ciągu 60 minut. Do roztworu dodano 250 mg estru metylowego kwasu 4,6a,9a-trójfluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-keto-17a-propionyloksyandrostadieno-1,4-karbotiolowego-17 β i całość mieszano w atmosferze wodoru, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Po wysyceniu wodorem roztwór odparowano do sucha, a pozostałość przeniesiono do mieszaniny eteru naftowego i chlorku metylenu. Po przepuszczeniu przez kolumnę chromatograficzną wypełnioną żelalem krzemionkowym otrzymano jako czysty produkt ester metylowy kwasu 4,6a,9a-trójfluoro-11 β -hydroksy-16 α -metylo-3-keto-17a-propionyloksyandrosteno-4-karbotiolowego-17 β o temperaturze topnienia 248–249°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych estrów kwasu 4-chlorowco-3-ketoandrosteno-4-karbotiolowego-17 β o wzorze 1, w którym X¹ oznacza atom fluoru lub chloru, X² oznacza atom fluoru, chloru lub wodoru, R oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, R¹ oznacza grupę alkanoilową o 2–6 atomach węgla, gdy R² oznacza grupę metylową w położeniu α lub β , względnie podstawniki OR¹ i R² tworzą wspólnie grupę izopropylidenodwuoksy, a linia ciągła i linia przerywana między atomami węgla w pozycjach 1 i 2 oznaczają, że między tymi atomami znajduje się wiązanie pojedyncze lub podwójne, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym X¹, X², R¹, R² i linia ciągła i przerywana mają wyżej podane znaczenie lub odpowiednią reaktywną pochodną tego związku poddaje się reakcji z odpowiednią zasadową solą związku o wzorze RSH, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

