



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 14. VIII. 1962 (P 99 499)

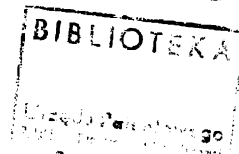
Pierwszeństwo: 19. VIII. 1961 dla zastrz.
1, 3, 4
Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 20. I. 1966

Kl. 12 c, 25

MKP C 07 **C 169/**
126

UKD



Współtwórcy wynalazku: dr Joachim Heider, prof. dr Dietrich Jerchel

Właściciel patentu: Dr Karl Thomae G.m.b.H. Biberach/Riss (Niemiecka
Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych estrów steroidów

1

Wiadomo, że kortikosteroidy, zwłaszcza hydrokortizon oraz jego pochodne wykazują oprócz aktywności mineralokortikoidowej i glukokortikoidowej silne działanie przeciwzapalne. Z tego powodu hydrokortizon, prednisolon i różne pojedyncze estry 21-steroidu są stosowane w leczeniu wewnętrznym i zewnętrznym.

Stwierdzono, iż przeciwzapalne działanie tych substancji jest jeszcze większe, gdy stosuje się je w postaci estrów 21-steroidu i kwasów pirydynokarboksylowych. Związki wytworzone sposobem według wynalazku odpowiadają ogólnemu wzorowi 1, w którym X oznacza wodór, grupę hydroksylową, metylową, resztę Y-COO albo razem z grupą wodorotlenową w położeniu 17 resztę o wzorze 2, Y oznacza grupę 2-, 3-, 4-pirydyłową albo 2-, 3-, 4-pikolilową, R₁ i R₂ oznaczają wodór albo razem — wiązanie podwójne, a F oznacza fluor.

Wytwarzanie estrów według wynalazku polega na reakcji alkoholu kortikosteroidowego z halogenkiem kwasu pirydynokarboksylowego w obecności rozpuszczalnika, takiego jak na przykład pirydyna i dwumetyloformamid, w temperaturach od 0° do +90°C.

Inny sposób polega na reakcji odpowiedniego 21-chlorowcokortikosteroidu o ogólnym wzorze 4, w którym R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor lub brom z solą kwasu pirydynokarboksylowego na ciepło.

2

Do tego samego celu prowadzi reakcja bezwodników kwasów pirydynokarboksylowych z alkoholem kortikosteroidowym o ogólnym wzorze 3, w którym R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, w pirydynie. Również reakcja kwasów pirydynokarboksylowych z alkoholem kortikosteroidowym o wzorze 3 z dodatkiem tlenochloru fosforu jako środka wiążącego wodę prowadzi do żądanych estrów.

Po zakończeniu reakcji wlewa się mieszaninę reakcyjną do lodowatej wody zakwaszonej kwasem solnym. Wytrącony osad przekrystalizowuje się ze znanych rozpuszczalników. W przypadku, gdy wydzieli się olej, rozciera się go, co powoduje krystalizację, a po rozpuszczeniu w rozpuszczalniku i wytrąceniu przekrystalizowuje się produkt ze znanych rozpuszczalników.

Nowe estry otrzymane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmaceutyczne. Zwłaszcza odznaczają się one wzmożonym działaniem przeciwzapalnym, przewyższającym pod tym względem alkohole kortikosteroidowe.

Poniższe przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Ester 9 α -fluoro-11 β ', 16 α ', 17 α '-trójoksypregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-3-karboksylowego.

0,5 g trójamcinolonu (9 α -fluoro-hydrokortizonu) rozpuszczonego w 2,5 ml pirydyny oraz 0,2 g chlorku kwasu nikotynowego rozpuszczonego w

1,5 ml dwumetyloformamidu miesza się ze sobą i ogrzewa w ciągu 10 godzin do temperatury 45°C. Po wlewaniu roztworu reakcyjnego do mieszaniny składającej się z 30 ml stężonego kwasu solnego, 40 ml wody i 80 ml acetonu, krystalizuje ester w postaci białego produktu. Wydajność wynosi 0,23 g. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 162—67°C. $[\alpha]_D^{27} = +136^\circ$ (dioksan).

Przykład II. Ester trójamecinolonu-21' i kwasu izonikotynowego.

[Ester 9 α '-fluoro-11 β ', 16 α 17 α ' trójoksypregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-4-karboksylowego] 0,4 g trójamecinolonu (9 α -fluoro-hydrokortizonu) rozpuszczonego w 2 ml pirydyny i 0,16 g chlorku izonikotynowego, rozpuszczonego w 1,2 ml dwumetyloformamidu poddaje się reakcji w tych samych warunkach, jak w przykładzie I w ciągu 6 godzin. Otrzymuje się 0,33 g estru, co odpowiada 64% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 214—17°C. $[\alpha]_D^{27} = +147,5^\circ$ (dioksan).

Przykład III. Ester deksametazonu-21' i kwasu nikotynowego.

[Ester 9 α '-fluoro-16 α '-metylo-11 β ', 17 α '-dwuoksy-pregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-3-karboksylowego].

0,5 g deksametazonu (9 α -fluoro-16 α -metylo-prednisolonu) rozpuszczonego w 2,5 ml pirydyny i 0,2 g chlorku kwasu nikotynowego, rozpuszczonego w 1,5 ml dwumetyloformamidu poddaje się reakcji w tych samych warunkach jak w przykładzie I, w ciągu 10 godzin i uzyskuje się 0,54 g estru, co odpowiada 84% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 253—57°C.

$[\alpha]_D^{27} = +114,5^\circ$ (dioksan).

Przykład IV. Ester deksametazonu-21' i kwasu izonikotynowego.

[Ester 9 α '-fluoro-16 α '-metylo-11 β ', 17 α '-dioksy-pregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-4-karboksylowego].

0,5 g deksametazonu (9 α -fluoro-16 α -metylo-prednisolonu) rozpuszczonego w 25 ml pirydyny oraz 0,2 g chlorku kwasu izonikotynowego, rozpuszczonego w 1,5 ml dwumetyloformamidu poddaje się reakcji w tych samych warunkach jak w przykładzie I. Otrzymuje się 0,54 g estru, co stanowi 85% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 250—252°C.

$[\alpha]_D^{27} = +193,5^\circ$ (dioksan).

Przykład V. Ester 9 α '-fluorohydrokortizonu-21' i kwasu pikolinowego [Ester 9 α '-fluoro-11 β ', 17 α '-dioksy-pregna-4'-en-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-2-karboksylowego]. 500 mg 9 α -fluorohydrokortizonu i 1 g kwasu pirydylo-2-karboksylowego rozpuszcza się w 4 ml pirydyny i miesza-
jąc wkrapla w temperaturze pokojowej tlenochlorek fosforu. Po 50-godzinym pozostawieniu w

temperaturze 25°C wlewa się roztwór reakcyjny do mieszaniny wody i kwasu solnego i następnie zobojętnia roztworem dwuwęglanu sodowego. Po ekstrakcji za pomocą octanu etylu i zagęszczeniu ekstraktu, zadaniu etanolem i ponownym wytrąceniu wodą, można przekrystalizować otrzymaną substancję z mieszaniny etanolu i wody. Wydajność estru 80 mg. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 250°C.

$[\alpha]_D^{26} = 183^\circ$ (metanol).

Przykład VI. Ester 9 α '-fluoro-hydrokortizonu-21' i kwasu nikotynowego. [Ester 9 α '-fluoro-11 β '-17 α '-dioksy-pregna-4'-en-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-3-karboksylowego].

0,5 g 9 α -fluorohydrokortizonu wprowadza się wraz z 0,9 g bezwodnika kwasu nikotynowego do 2,5 ml pirydyny i ogrzewa 2 godziny na wrzącej łaźni wodnej. Po wlewaniu roztworu 15 ml wody i zobojętnieniu roztworu dwuwęglanem sodowym, rozciera się wydzielający się oleisty osad, i sączy na lejku próżniowym, po czym można go przekrystalizować z wodnego roztworu alkoholowego. Wydajność 440 mg estru, co stanowi 70% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 253°C.

$[\alpha]_D^{22} = +181,5^\circ$ (metanol).

Przykład VII. Ester 9 α '-fluoro-hydrokortizonu-21' i kwasu izonikotynowego. [Ester 9 α '-fluoro-11 β ', 17 α '-dioksy-pregna-4'-en-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-4-karboksylowego].

0,3 g 9 α -fluorohydrokortizonu i 0,6 g bezwodnika kwasu izonikotynowego, rozpuszczonych w 3 ml pirydyny dają w tych samych warunkach jak w przykładzie VI po 1 1/2-godzinym okresie reakcyjnym 0,32 g estru, co stanowi 84% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 233,5—234,5°C.

$[\alpha]_D^{22} = +181,5^\circ$ (metanol).

Przykład VIII. Ester 9 α '-fluorohydrokortizonu-21' i kwasu pirydylo-3-octowego.

[Ester 9 α -fluoro-11 β ', 17 α '-dioksy-pregna-4'-en-3' 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydylo-3-octowego].

0,35 g 9 α -fluoro-21-jodo-11 β ', 17 α -dwioksy-pregna-4-en-3,20-dionu rozpuszczonego w 5 ml metanolu i 0,2 g soli potasowej kwasu pirydylo-3-octowego oraz 0,2 g kwasu pirydylo-3-octowego, rozpuszcza się w 30 ml acetonu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godziny. Po zagęszczeniu roztworu reakcyjnego i zadaniu wodą lodową wytrąca się osad, który można przekrystalizować z mieszaniny etanolu i wody. Wydajność 100 mg estru. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 159—161°C.

$[\alpha]_D^{25} = +131,5^\circ$ (metanol).

Przykład IX. Ester trójamecinolonu-21' i kwasu pikolinowego. [Ester kwasu 9 α '-fluoro-11 β ', 16 α ', 17 α '-trójoksypregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-

21'-ylowy kwasu pirydyno-2-karboksylowego].

350 mg 9 α -fluoro-21-jodo-11 β , 16 α , 17 α -trójoksy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu, rozpuszczonego w 5 ml metanolu i 150 mg soli potasowej kwasu pirydyno-2-karboksylowego rozpuszczonego w 21 ml acetonu, tworzą w tych samych warunkach jak w przykładzie VIII w ciągu 8-godzinnego okresu reakcyjnego 65 mg estru. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 208°C.

$$[\alpha]_D^{26} = +800^\circ \text{ (metanol).}$$

Przykład X. Ester trójamcinolonu-21' i kwasu pirydilo-3-octowego. [Ester 9 α '-fluoro-11 β ', 16 α ', 17 α '-trójoksy-pregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydilo-3-octowego]. 500 mg trójamcinolonu i 2 g kwasu pirydilo-3-octowego rozpuszcza się w 4 ml pirydyny i poddaje reakcji w takich samych warunkach jak w przykładzie V. Uzyskuje się 100 mg estru. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 183°C.

$$[\alpha]_D^{25} = -34,7^\circ \text{ (metanol).}$$

Przykład XI. Ester deksametazonu-21' i kwasu pikolinowego. [Ester 9 α '-fluoro-16 α '-metylo-11 β ', 17 α '-dwooksy-pregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydyno-2-karboksylowego].

500 mg deksametazonu i 1 g kwasu pirydyno-2-karboksylowego rozpuszcza się w 4 ml pirydyny i zadaje kroplami tleno-chlorkiem fosforu. Przy takich samych warunkach reakcyjnych jak w przykładzie V, otrzymuje się 180 mg estru, co odpowiada 28,5% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 255,5°C.

$$[\alpha]_D^{21} 6 + 148^\circ \text{ (metanol).}$$

Przykład XII. Ester deksametazonu-21' i kwasu pirydilo-3-octowego. [Ester 9 α '-fluoro-16 α '-metylo-11 β ', 17 α '-dwooksy-pregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-21'-ylowy kwasu pirydilo-3-octowego].

500 mg deksametazonu i 1 g kwasu pirydilo-3-octowego rozpuszcza się w 6 ml pirydyny i zadaje 0,2 ml chlorku tionylu. W tych samych warunkach reakcyjnych jak w przykładzie V otrzymuje się 100 mg estru. Temperatura topnienia (poprawka Koflera) 199°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +36,6^\circ \text{ (metanol).}$$

Przykład XIII. 16 α , 21-dwunikotynian trójamcinolonu [16 α , 21-dwunikotynian 9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α -trójhydroksy-pregna-1,4-dien-3,20 - dion-21-ylu].

1 g trójamcinolonu i 0,99 g chlorowodoru kwasu nikotynowego rozpuszcza się w 10 ml pirydyny i pozostawia przez 30 godzin w temperaturze 45°C. Po wleciu roztworu reakcyjnego do wody lodowej otrzymuje się produkt, który wskutek zanieczyszczenia małą ilością monoestru poddaje się ponownej krystalizacji z mieszaniny acetonu i metanolu. Temperatura topnie-

nia 223 — 24°C (poprawka Koflera). Wydajność 280 mg.

Przykład XIV. 16 α , 21-dwuizonikotynian trójamcinolonu [16 α , 21-dwuizonikotynian 9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α -trójhydroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-ylu].

a) w tych samych warunkach jak w przykładzie XIII można z trójamcinolonu i chlorowodoru kwasu izonikotynowego w pirydynie wytworzyć 16 α , 21-dwuizonikotynian trójamcinolonu.

b) 1 g estru trójamcinolonu-21 i kwasu izonikotynowego oraz 0,5 g chlorowodoru chloru kwasu izonikotynowego rozpuszcza się w 8 ml pirydyny i utrzymuje w temperaturze 50°C w ciągu 5 godzin. Po wytrąceniu estru za pomocą 10-krotnej ilości wody i przemyciu osadu za pomocą 2%-owego roztworu dwuwęglanu sodowego, przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i wody. Temperatura topnienia 237 — 38°C (poprawka Koflera). Wydajność 845 mg, co odpowiada 65% wydajności teoretycznej.

Przykład XV. Ester trójamcinolono-16', 17-acetonid-21'-ylowy kwasu nikotynowego. [Ester 9 α '-fluoro-11 β ', 16 α ', 17 α '-trójhydroksy-pregna-1' 4'-dien-3', 20'-dion-16', 17'-acetonid-21'-ylowy kwasu pirydyno-3-karboksylowego].

300 mg trójamcinolono-16, 17-acetonidu (reszta acetonidowa ma wzór 2) i 135 mg chlorowodoru kwasu nikotynowego rozpuszcza się w 4 ml pirydyny i utrzymuje w temperaturze 50°C w ciągu 20 godzin. Po wleciu roztworu reakcyjnego do 100 ml lodowatej wody, otrzymuje się ester zanieczyszczony nieco produktem wyjściowym, który przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i wody. Temperatura topnienia 225°C (poprawka Koflera). Wydajność 225 mg, co odpowiada 60% wydajności teoretycznej.

Przykład XVI. Ester trójamcinolono-16', 17'-acetonid-21'-ylowy kwasu izonikotynowego. [Ester 9 α '-fluoro-11 β ', 16 α ', 17 α '-trójhydroksy-pregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-16', 17'-acetonid-21'-ylowy kwasu pirydyno-4-karboksylowego].

300 mg trójamcinolono-16, 17-acetonidu i 135 mg chlorowodoru chlorku kwasu izonikotynowego poddaje się reakcji analogicznie jak w przykładzie XV. Otrzymuje się żądany ester z wydajnością 340 mg. Temperatura topnienia 245 — 46° (poprawka Koflera).

Przykład XVII. 16 α , 21-dwupikolinian trójamcinolonu [16 α 21-dwupikolinian 9 α -fluoro-11 β 16 α , 17 α -trójhydroksy - pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-ylu].

1 g trójamcinolonu i 1,08 g chlorku kwasu pikolinowego rozpuszcza się w 10 ml pirydyny i ogrzewa w ciągu 24 godzin do temperatury 50°C. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do 100 ml lodowatej wody, przy czym otrzymuje się substancję, którą w celu oczyszczenia przeprowadza się przez kolumnę wypełnioną tlenkiem gli-

nu, po czym przekrystalizowuje z mieszaniny wody i alkoholu. Temperatura topnienia wynosi 176°C, wydajność 0,425 g.

Przykład XVIII. Ester trójamcinolono-16, 17-acetonid-21-yłowy kwasu pikolinowego. [Ester 9 α -fluoro-11 β ', 16 α ' 17 α '-trójhidroksy-pregna-1', 4'-dien-3', 20'-dion-16', 17'-acetonid-21'-yłowy kwasu pirydyno-2-karboksylowego]. 0,5 g 16, 17-acetonidu trójamcinolonu i 0,25 g chlorku kwasu pikolinowego rozpuszcza się w 10 ml pirydyny i ogrzewa 24 godziny do temperatury 50°C. Po wlaaniu mieszaniny reakcyjnej do około 100 ml lodowatej wody, otrzymuje się substancję, którą w celu oczyszczenia przeprowadza się przez kolumnę wypełnioną tlenkiem glinu, a następnie przekrystalizowuje się ją z mieszaniny wody i alkoholu. Temperatura topnienia wynosi 155°C, wydajność 0,1 g.

Przykład XIX. Ester trójamcinolono-16, 17-acetonid-21-yłowy kwasu pirydylo-3-octowego. [Ester (9 α '-fluoro-11 β ', 16 α ' 17 α '-trójhidroksy-pregna-dien-1',4'-dion-3', 20'-dion-16'', 17'-acetonid-21'-yłowy) kwasu pirydylo-3-octowego].

Ester ten otrzymuje się w sposób analogiczny jak w przykładzie XVIII z 0,4 g 16, 17-acetonidu trójamcinolonu (reszta acetonidowa ma wzór 2) i 0,45 g chlorku kwasowego. Temperatura topnienia 191°, wydajność 0,5 g.

Przykład XX. 16, 21-dwu-(pirydylo-3'-octan) trójamcinolonu [16, 21-dwu-(pirydylo-3'-octan) 9 α -fluoro 11 β , 16 α , 17 α -trójhidroksy-pregna-1,4-dien-3,20-21-yłowy]. Ester ten wytwarza się w sposób analogiczny jak w przykładzie XVII z 0,5 g trójamcinolonu i 0,52 g chlorku kwasowego. Otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 280°, wydajność 0,55 g.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów steroidów o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza wodór, grupę hydroksylową, metylową, Y oznacza

resztę 2-, 3-, 4-pirydyłową albo 2-, 3-, 4-pikolilową, a R₁ i R₂ oznaczają wodór albo razem podwójne wiązanie, **znamienny tym**, że steroidy o ogólnym wzorze 3, w którym R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w środowisku rozpuszczalników takich jak pirydyna, niższe alifatyczne amidy kwasowe, niższe alkohole, ketony lub ich mieszaniny, reakcji z kwasem o wzorze Y-COOH, w którym Y ma wyżej podane znaczenie albo jego halogenkiem lub bezwodnikiem albo też steroidy o wzorze 4, w którym R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlor albo brom, estryfikuje się solą kwasu o wzorze Y-COOH, w którym Y posiada wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany ester wyosobnia się zwłaszcza przez wytrącenie i krystalizację.

2. Sposób według zastrz. 1 w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym X oznacza resztę Y-COO — albo razem z grupą wodorotlenową w położeniu 17 resztę o wzorze 2, a Y mają wyżej podane znaczenie **znamienny tym**, że steroidy o wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, X oznacza resztę Y-COO — lub razem z grupą -OH w położeniu 17 resztę o wzorze 2, a Y ma wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z kwasem o wzorze Y-COOH, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, albo jego halogenkiem lub bezwodnikiem, albo też steroidy o wzorze 4, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę Y-COO — w której Y ma wyżej podane znaczenie lub grupa OH w położeniu 17 resztę o wzorze 2, a Hal oznacza chlor lub brom, estryfikuje się solą kwasu o wzorze Y-COOH, w którym Y ma wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 21-hidroksy-steroidy poddaje się reakcji z halogenkami kwasów o wzorze Y-CO-Hal w temperaturach 0—90°C.

4. Sposób według zastrz. 3 **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się pirydynę albo dwumetyloformamid.

