

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

112152

Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 30.09.77 (P. 214009)

Pierwszeństwo: 04.10.76 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 02.02.79

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1981

Int. Cl.² C07J 5/00
C07J 7/00

Twórca wynalazku: —

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen
(Republika Federalna Niemiec)(Berlin Zachodni)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9-chloroprednisolonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 9-chloroprednisolonu o cennych właściwościach terapeutycznych.

Od dłuższego czasu znany jest 9-chloroprednisolon, czyli 9 α -chloro-11 β , 17 α -21- trójhidroksy-1,4-pregnadien -3,20-dion (J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 4181). Kortikoid jako substancję czynną do preparatów farmaceutycznych nie nadaje się jednak do leczenia miejscowego schorzeń typu zapalnego, ponieważ wykazuje bardzo silne działanie systemiczne.

Stwierdzono, że nieznanne dotychczas pochodne 9-chloroprednisolonu prawie wcale nie wykazują działania systemicznego, natomiast przy stosowaniu miejscowym nieoczekiwanie działają silnie przeciwzapalnie, przy czym skuteczność nowych związków przewyższa działanie najbardziej nawet czynnych handlowych kortykoidów.

Nowe pochodne 9-chloroprednisolonu określone są wzorem ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę alkanoilową o 1-8 atomach węgla albo grupę benzoilową, a X oznacza atom grupy hydroksylowej.

Pod pojęciem grupy alkanoilowej o 1-8 atomach węgla jako R₁ rozumie się grupy wywodzące się od prostych lub rozgałęzionych kwasów tłuszczowych, takich jak kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izomasłowy, kwas walerianowy, kwas izowalerianowy, kwas trójmetylooctowy, kwas kapronowy, kwas III-rzęd. butylo-octowy albo kwas kaprylowy.

2

Szczególnie korzystne są grupy alkanoilowe R₁ wywodzące się od kwasów alkanokarboksylowych o 2-6 atomach węgla.

Jako przykłady pochodnych 9-chloroprednisolonu o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę hydroksylową, wymienia się 17 α -acetoksy-9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion, 9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -propionylksoxy-1,4-pregnadieno-3,20-dion, 17 α -butyryloksy-9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadieno-3,2-dion, 9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -izobutyryloksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion, 9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -waleryloksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion i 17 α -benzoyloksy-9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion.

Związki te mają znaczenie nie tylko jako substancje farmakologicznie czynne. Można je również stosować jako produkty pośrednie do wytwarzania pochodnych 9-chloroprednisolonu o ogólnym wzorze 1, w którym X może oznaczać atom chloru, grupę alkanoiloksyloową lub grupę benzoiloksyloową.

Nowe pochodne 9-chloroprednisolonu o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się sposobem, polegającym według wynalazku na tym, że ortoester o ogólnym wzorze 3, w którym R₃ oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy o 1-7 atomach węgla, albo rodnik fenylowy, a R₂ oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, rozszczepia się

hydrolitycznie lub za pomocą halogenku trójmetylosyliowego lub za pomocą halogenku trójfenylo-metylowego.

Reakcję w sposób według wynalazku można prowadzić w warunkach opisanych w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 152 154 i w niemieckich opisach DOS nr 26 875 i 2436 747.

Substancje wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku można w prosty sposób i z wysoką wydajnością otrzymywać z prednisolonu, który z kolei można względnie łatwo syntetyzować z diosgeniny. W rezultacie nowe związki można względnie łatwo i z łączną wydajnością około 15% otrzymywać z diosgeniny. Natomiast syntezy znanych kortikoidów o wysokiej czynności biologicznej przy użyciu diosgeniny przebiegają dużo trudniej, a uzyskiwane łączne wydajności są znacznie niższe (około 0,5–5%). Ma to duże znaczenie, zwłaszcza z punktu widzenia rosnących trudności w uzyskiwaniu w wystarczającej ilości produktów wyjściowych do syntez kortikoidów oraz ze względu na wysokie koszty substancji czynnej, którymi obciążone są leki zawierające kortikoidy.

Nowe związki, jak już wyżej wspomniano, wykazują silne działanie przeciwzapalne przy stosowaniu miejscowym, natomiast przy aplikowaniu systemicznym działają tylko bardzo słabo.

Własności farmakologiczne nowych związków zbadać za pomocą następujących testów.

A) Hamowanie stanów zapalnych przy podawaniu miejscowym na uchu szczura:

Testowaną substancję rozpuszcza się w środku pobudzającym składającym się z 4 części pirydyny, 1 części wody destylowanej, 5 części eteru i 10 części 4% eterowego roztworu oleju krotonowego. Roztworem tym nasycza się pasma filcu umocowane do wewnętrznej strony szczepczyków do szkiełek przedmiotowych i przyciska się je pod lekkim ciśnieniem w ciągu 15 sekund do prawego ucha samców szczurów o ciężarze 100–160 g. Lewe ucho pozostaje nie traktowane i służy jako próba kontrolna. Po upływie 3 godzin po aplikowaniu zwierzęta uśmierca się i wycina z ich uszu skrawki wielkości 9 mm. Różnica w ciężarze skrawka z ucha prawego i lewego jest miarą utworzonego obrzęku. Dla testowanej substancji określa się dawkę, przy której po upływie 3 godzin następuje 50% zahamowanie tworzenia się obrzęku.

B) Hamowanie stanów zapalnych przy podawaniu podskórnym na łapie szczura:

Szczurom SPF o ciężarze 130–150 g w celu uzyskania ogniska zapalnego wstrzykuje się do prawej tylnej łapy 0,1 ml 0,5% zawiesiny *Mycobacterium butyricum* (amerykańskiej firmy Difco). Przed iniekcją mierzy się objętość łapy szczurów. Po upływie 24 godzin po iniekcji mierzy się ponownie objętość łapy w celu określenia wielkości obrzęku. Następnie szczurom wstrzykuje się podskórną różnicowaną ilość testowanej substancji rozpuszczonej w mieszaninie 29% benzoesu benzylu i 71% oleju rycynusowego. Po upływie dalszych 24 godzin mierzy się objętość łapy. Zwierzęta kontrolne traktuje się w taki sam sposób z tą różnicą, że wstrzykuje się im mieszaninę benzoesu benzylu i oleju rycynusowego pozbawioną testowanej substancji. Z uzyskanych objętości łap określa się w znany sposób ilość testowanej substancji niezbędnej do osiągnięcia 50% wyleczenia obrzęku łapy.

C) Efekt grasiczy tymolityczny po podaniu per os:

Szczurom SPF o ciężarze 70–110 g wycina się nadnercza pod narkozą eterową, 6 zwierząt tworzy każdorazowo grupę testową, która otrzymuje każdorazowo w ciągu 3 dni określoną ilość testowanej substancji per os. Czwartego dnia uśmierca się i określa ciężar grasicy. Zwierzęta kontrolne poddaje się takiemu samemu traktowaniu, przy czym otrzymują one mieszaninę benzoesu benzylu i oleju rycynusowego bez testowanej substancji. Z otrzymanych ciężarów grasicy oznacza się w znany sposób ilość testowanej substancji, przy której obserwuje się 50% tymolizę (rozpad tkanki grasiczej). Jako substancje porównawcze w tej próbie stosuje się analogiczny strukturalnie 9-chloroprednisolon i jego 21-octan oraz 17,21-dwupropionian Baclomethasonu (9 α -chloro-11 β -hydroksy-16 β -metylo-17 α , 21-dwupropionylloksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion).

Wyniki powyższych testów zebrane są następującej tablicy.

Tablica

Nr	Substancja	ED ₅₀ w mg/kg		
		Test A	Test B	Test C
I	9 α -chloro-11 β , 17 α -21-tróhydroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	1,4	6,3	0,4
II	21-acetoksy-9 α -chloro-11- β , 17 α -dwuhydroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	1,5	6,0	0,6
III	9 α -chloro-11 β -hydroksy-16 β -metylo-17 α , 21-dwupropionylloksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	1,4	>30	2,0
IV	17 α -acetoksy-9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	0,16	>30	9,5
V	9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -propionylloksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	0,45	30	4,8
VI	21-acetoksy-9 α -chloro-11 β -hydroksy-17 α -propionylloksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	0,026	25	4,8
VII	21-acetoksy-17 α -benzoiloksy-9 α -chloro-11 β -hydroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	1,5	>30	
VIII	17 α -benzoiloksy-9 α -chloro-11 β -hydroksy-21-propionylloksy-1,4-pregnadieno-3,20-dion	1,5	>30	

Podobne wyniki uzyskuje się, gdy bada się farmakologiczną czynność nowych pochodnych 9-chloroprednisolonu za pomocą znanego testu zwężenia naczyń albo znanego testu retencyjnego sól-potas.

Nowe związki w zestawieniu ze zwykłymi w farmacji galenowej nośnikami nadają się do miejscowego leczenia kontaktowego zapalenia skóry, egzemy różnych rodzajów, neurodermatoz, erytrodemii, oparzeń, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus i innych schorzeń skóry.

Preparaty lecznicze wytwarza się w znany sposób przeprowadzając substancję czynną wraz z odpowiednimi dodatkami w żądaną postać do aplikowania, taką jak roztwory, płyny do zmywań, maści, kremy lub plastry. Stężenie substancji czynnej w preparatach zależy od postaci preparatu. W przypadku płynów do zmywań i maści korzystnie stosuje się stężenie substancji czynnej 0,001–1%.

Nowe związki nadają się również ewentualnie w zestawieniu ze znanymi nośnikami i środkami pomocniczymi do wytwarzania środków do inhalacji, które można stosować do leczenia alergicznych schorzeń dróg oddechowych, na przykład astmy oskrzelowej lub nieżyty nosa.

Przykład I. a) 5,0 g 9 α -chloro-11 β , 17 α -21-trójhidroksy- 1,4-pregnadieno-3,20-dionu traktuje się 500 ml benzenu, 40 ml dwumetyloformamidu i 500 mg absolutnego tozylanu pirydyny. Mieszaninę ogrzewa się, w temperaturze łaźni 130°C oddestylowuje się 50 ml rozpuszczalnika, dodaje 60 ml ortoestru trójetylowego kwasu benzoowego i w ciągu 2,5 godziny oddestylowuje pozostałą ilość benzenu. Pozostałość zadaje się 2,4 ml pirydyny, zatęża pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje 17 α , 21-(1-etoksy-benzylidenodioksy) -9 α -chloro-11 β , hydroksy-1,4 -pregnadieno-3,20-dion w postaci olejowego surowego produktu.

b) Otrzymany surowy produkt traktuje się 150 ml metanolu, 54 ml 0,1 n wodnego roztworu kwasu octowego i 6 ml 0,1 n wodnego roztworu octanu sodu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut. Następnie mieszaninę zatęża się pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje octanem etylu. Fazę organiczną przemywa się wodą, zatęża pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość oczyszcza drogą chromatografii na kolumnie z żelalem krzemionkowym, przekrystalizowuje z acetonu-heksanu i otrzymuje 3,7 g 17 α -benzoiloksy-9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy- 1,4-pregnadieno-3,20-dionu o temperaturze topnienia 216°C (rozkład).

Przykład II. a) 7,5 g 9 α -chloro-11 β , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dionu poddaje się reakcji z ortoestrem trójetylowym kwasu octowego w warunkach opisanych w przykładzie Ia). Otrzymuje się

17 α , 21-(1-etoksy-etylidenodioksy)-9 α -chloro-11 β -hydroksy- 1,4-pregnadieno-3,20-dion w postaci olejowego produktu surowego.

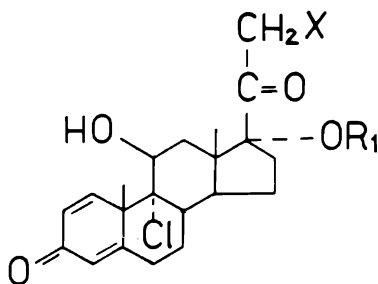
b) Tak otrzymany surowy produkt poddaje się reakcji i obróbce w warunkach z opisanych w przykładzie Ib) i otrzymuje się 5,2 g 17 α -acetoksy-9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-1,4 -pregnadieno-3,20-dion o temperaturze topnienia 205°C (rozkład).

Przykład III. a) W warunkach podanych w przykładzie Ia) 7 g 9 α -chloro-11 β , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadieno-3,20-dionu poddaje się reakcji z ortoestrem trójetylowym kwasu propionowego, produkt poddaje się obróbce i otrzymuje 17 α , 21-(1-etoksy-propylidenodioksy)-9 α -chloro-11 β -hydroksy- 1,4-pregnadieno-3,20-dion w postaci surowego produktu.

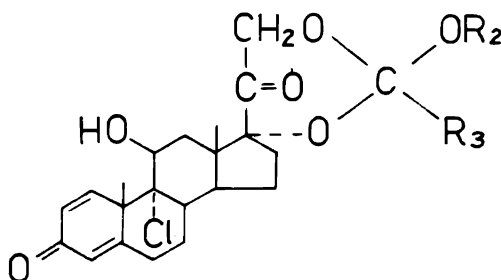
b) Otrzymany surowy produkt w warunkach opisanych w przykładzie Ib) poddaje się reakcji, obróbce i otrzymuje się 2,9 g 9 α -chloro-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -propionylkso-1,4-pregnadieno-3,20-dionu o temperaturze topnienia 181°C (rozkład).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9-chloro-prednisolonu o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę alkanoilową o 1-8 atomach węgla albo grupę benzoilową, a X oznacza grupę hydroksylową, **znamienny** tym, że ortoester o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ oznacza atom wodoru albo rodnik alkilowy o 1-7 atomach węgla albo rodnik fenylowy, a R₃ oznacza rodnik alkilowy o 1-4 atomach węgla, rozszczepia się hydrolitycznie lub za pomocą halogenku trójmetylosililowego lub za pomocą halogenku trójfenylometylowego.



Wzór 1



Wzór 2