

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207756
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 25 01 79
(21) (PV 374-80)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 12 78
(P 28 55 465.6)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 03 84

[51] Int. Cl.³
C 07 J 5/00
//A 61 K 31/57
(C 07 J 5/00, 31/00,
63/00)

(72)

Autor vynálezu

SCHÖTTLE ERNST dr., WEBER ALFRED dr., KENNECKE MARIO dr.,
DAHL HELMUT dr., KAPP JOACHIM-FRIEDRICH dr., WENDT HANS dr.,
ANNEN KLAUS dr., LAURENT HENRY dr. a WIECHERT RUDOLF prof.,
ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)

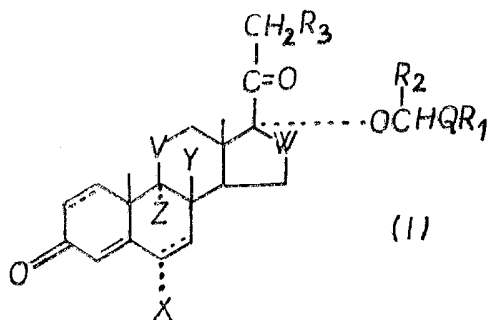
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby v poloze 17 substituovaných 11 β -hydroxysteroidů pregnanové řady

1

Vynález se týká způsobu výroby nových,
v poloze 17 substituovaných 11 β -hydroxy-
steroidů pregnanové řady obecného vzorce I



ve kterém značí

vazby jednoduché vazby nebo dvojně
vazby,

X atom vodíku, atom fluoru, atom chloru
nebo methylovou skupinu,

Y atom vodíku,

Z atom vodíku, atom fluoru nebo atom
chloru nebo

Y a Z spolu tvoří vazbu uhlík-uhlík,

V skupinu β -hydroxymethylenovou, skupi-
nu β -chlormethylenovou nebo skupinu kar-
bonylovou,

W skupinu methylenovou, skupinu ethyl-
idenovou nebo skupinu vinylidenovou,

2

Q atom kyslíku nebo atom síry,
R₁ skupinu alkylovou s obsahem 1 až 8
atomů uhlíku, popřípadě přerušenu atomem
kyslíku, nebo skupinu benzylovou,

R₂ atom vodíku nebo skupinu alkylovou s
1 až 4 atomy uhlíku nebo

R₁ a R₂ spolu skupinu trimethylenovou ne-
bo skupinu tetramethylenovou,

R₃ atom vodíku atom fluoru, atom chloru
nebo volnou nebo esterifikovanou hydroxy-
skupinu, výhodně acyloxyskupinu s 1 až 16
atomy uhlíku v acylovém zbytku, sulfátovou
skupinu nebo fosfátovou skupinu,

Již dlouho je známo, že je možno u proti-
zánětlivě účinných 17 α -hydroxycortikoidů
zvyšovat jejich topickou účinnost, když se
jejich 17-hydroxyskupina esterifikuje [srov-
nej k tomu referát Thomase L. Poppera a
Arthura S. Watnicka, „Antiinflammatory Ste-
roids in Antiinflammatory Agents“, svazek
1, Academic Press, New York, San Francisco,
London (1974), strana 268-271].

Nyní bylo nalezeno, že se topická účinnost
a/nebo disociace mezi žádoucí topickou pro-
tizánětlivou účinností a nežádoucí systemic-
kou účinností může ještě zvýšit, když se atom
vodíku 17 α -hydroxyskupin těchto kortikoidů
nesubstituuje esterem, ale substituuje se ace-
talovým zbytkem nebo zbytkem thioacetal-
ovým.

Nové kortikoidy obecného vzorce I mohou nést jako substituenty R_1 alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 8 nebo výhodně s 1 až 6 atomy uhlíku. Tyto alkylové zbytky jsou například zbytek methylový, ethylový, propylový, isopropylový, butylový, isobutylový, terc.butylový, pentylový, isopentylový, hexylový, heptylový nebo oktylový. Alkylový zbytek substituentu R_1 však může také být přerušen atomem kyslíku. Takové zbytky jsou například 2-methoxyethoxyzbytek, 3-methoxypropyloxyzbytek nebo 2-ethoxyethoxyzbytek.

Jako substituenty R_2 mohou kortikoidy obecného vzorce I nést alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například skupinu methylovou, ethylovou, propylovou nebo butylovou. Pozoruhodné jsou ty kortikoidy obecného vzorce I, ve kterých R_2 představuje atom vodíku, poněvadž tyto nemohou tvořit diastereomerní směsi.

Začátek a doba účinku nových kortikoidů, jakož jejich rozpustnost ve fyziologicky nezávadných rozpouštědlech, jsou rovněž jako u známých kortikoidů závislé zejména od toho, zda a popřípadě kterou kyselinou je esterifikována hydroxyskupina stojící v poloze 21.

Jako esterifikované 21-hydroxyskupiny R_3 přichází výhodně v úvahu acyloxyskupiny s 1 až 16 atomy uhlíku v acylovém zbytku, sulfátové skupiny nebo fosfátové skupiny.

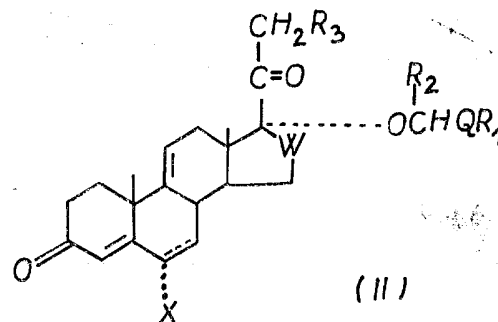
Vhodné acyloxyskupiny jsou například takové, které se odvozují od alifatických monokarboxylových nebo dikarboxylových kyselin s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasycených nebo nenasycených, které se mohou obvyklým způsobem substituovat, například hydroxyskupinami, aminoskupinami nebo atomy halogenu.

Dále se jako acyloxyskupiny hodí také zbytky cykloalifatických kyselin, aromatických kyselin, směsi zbytků aromaticko-alifatických nebo heterocyklických kyselin, které rovněž mohou být obvyklým způsobem substituované. Jako vhodné acyloxyskupiny jmenujme například: formyloxysupinu, acetoxykupinu, propionyloxyskupinu, butyryloxyskupinu, pentanoyloxyskupinu, hexanoyloxyskupinu, oktanoyloxyskupinu, dekanoyloxyskupinu, dimethylacetoxyskupinu, trimethylacetoxyskupinu, diethylacetoxyskupinu, terc.butylacetoxyskupinu, benzoxyloxyskupinu, fenacetyloxyskupinu, cyklopentylpropionyloxyskupinu, hydroxyacetoxyskupinu, monochloracetoxyskupinu, dichloracetoxyskupinu, dále dimethylaminoacetoxyskupinu, trimethylaminoacetoxyskupinu, diethylaminoacetoxyskupinu, pipëridinoacetoxyskupinu, nikotinoyloxyskupinu, ω -karboxypentanoyloxyskupinu a ω -karboxypentanoyloxyskupinu.

K výrobě, ve vodě rozpustných účinných látek, se mohou 21-acyloxysloučeniny s bazickou dusíkatou skupinou v acylovém zbytku převádět v příslušné adiční soli s kyselinami, jako jsou například hydrochloridy,

hydrobromidy, sulfáty, fosfáty, oxaláty, tartráty nebo maleáty. Dále se 21-monoestery dikarboxylových kyselin, jakož i estery kyseliny sírové a fosforečné, ke zvýšení rozpustnosti ve vodě nechají převádět ve své soli s alkalickými kovy, například v soli sodné nebo draselné.

Způsob výroby nových kortikoidů obecného vzorce I spočívá v tom, že se na 9,11-dehydrosteroid obecného vzorce II



ve kterém

....., X, W, Q, R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený u obecného vzorce I

aduje chlor nebo kyselina chlorná, a získané kortikoidy nasycené v poloze 1,2 se popřípadě v poloze 1,2 dehydrogenují a/ nebo se 11 β -hydroxyskupina oxiduje na oxoskupinu a/ nebo se 21-esterové skupiny zmýdelní a/ nebo se 21-hydroxyskupiny esterifikují nebo se vymění za atomy fluoru nebo chloru.

Způsob výroby podle vynálezu se může provádět za podmínek, které jsou známé [US patent č. 3 678 034, 3 718 671, 3 845 085 a 3 894 063]. Tak se například 9,11-dehydrosteroidy obecného vzorce II, v inertním rozpouštědle (kyselině octové, tetrahydrofuranu, dioxanu, acetonitrilu atd.) nechají reagovat s reagensy, které v přítomnosti vody a kyselin (kyseliny sírové, fosforečné, chloristé atd.) uvolňují v průběhu reakce kyselinu chlornou, tedy zejména s reagensy, tvořícími kationy halogenu, jako jsou například N-chloracylamidy (zejména N-chloracetamid) nebo N-chloracylimidy) zejména N-chlorsukcinimid]. Při této reakci se jako hlavní produkty získají 9 α -chlor-11 β -hydroxykortikoidy obecného vzorce I, jakož i časté, jako vedlejší produkty příslušné 9 α -11 β -dichlorkortikoidy vzorce I. Poslední se získají jako hlavní produkty, když se reakce provádí za vyloučení vody v přítomnosti chlorovodíku jako kyseliny.

Výchozí substance pro způsob podle vynálezu, tj. látky obecného vzorce II, se mohou vyrábět tím způsobem, že se příslušné 17 α -hydroxysteroidy acetalizují, nebo ze 17-acetalizovaných, v poloze 9 nesubstituovaných kortikoidů tím, že se tyto dehydratují na 9,11-dehydrosteroidy vzorce II.

Produkty získané podle vynálezu se mohou popřípadě dále přeměňovat tím, že se v poloze 1,2 nasycené kortikoidy v poloze 1,2 de-

hydrogenují a/nebo se 11 β -hydroxyskupina těchto sloučenin oxiduje na 11-oxoskupinu a/nebo se 21-esterové skupiny zmýdelní a/nebo se 21-hydroxyskupiny esterifikují nebo se zamění za atomy fluoru nebo chloru.

Přednostní metoda spočívá v tom, že se 21-hydroxyskupina esterifikuje sulfonovou kyselinou, výhodně kyselinou methansulfonovou nebo p-toluensulfonovou a potom se skupina kyseliny sulfonové vymění za halogen. Esterifikace 21-hydroxyskupiny se provádí například tím, že se chlorid kyseliny sulfonové nechá působit na 21-hydroxysteroidy v přítomnosti organické báze, jako pyridinu nebo v přítomnosti vodné alkálie. Záměna skupiny kyseliny sulfonové halogenem se výhodně provádí tím, že se 21-ester kyseliny alkalického kovu, například s lithiumpchloridem nebo hydrogenfluoridem draselným v přítomnosti polárního rozpouštědla, například dimethylformamidu, při reakční teplotě 50 až 180 °C.

Dehydrogenace v poloze 1 nasycených Δ^4 -steroidů obecného vzorce I, navazují jako případné opatření, se může provádět jak mikrobiologickými pracovními metodami tak také čistě chemickými metodami. Tak se například Δ^4 -steroidy mohou v poloze 1 dehydrogenovat za obvyklých podmínek kulturami bakterií druhu *Bacillus* (například *Bacillus lentus* nebo *Bacillus sphaericus*), nebo *Arthrobacter* (například *Arthrobacter simplex*). Jinak je však možné Δ^1 -dehydrogenaci provádět tím způsobem, že se Δ^4 -steroidy zahřívají v inertním rozpouštědle s oxidačními prostředky, obvyklými pro tuto reakci, například s kysličníkem seleničitým nebo s 2,3-dichlor-5,6-dikyanobenzochinonem.

Získané produkty se mohou jednoduchým způsobem štěpit na odpovídající 11 β ,17 α ,21-trihydrosteroidy.

Štěpení se provádí za podmínek, které se konvenčně používají k hydrolýze nebo alkoholýze acetalů. Tak se například sloučeniny mohou štěpit tím, že se v nízkém alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu, nebo v organickém rozpouštědle s obsahem vody, jako v glykolmonomethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, acetonu, nechají reagovat s minerální kyselinou, jako s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, chloristou, sulfonovou, jako kyselinou p-toluensulfonovou, nebo se silně acidickou kyselinou karboxylovou, jako s kyselinou mravenčí, octovou, trifluoroctovou, s kyselými iontoměníči nebo s Lewisovou kyselinou, jako s bortrifluoridem, chloridem zinečnatým, bromidem zinečnatým nebo s chloridem titaničitým.

Nové kortikoidy obecného vzorce I se vyznačují, jak již bylo zmíněno, při topické aplikaci velmi dobrou protizánětlivou účinností a mají velmi příznivou disociaci mezi žádaným topickým účinkem a nežádoucím systemickým vedlejším účinkem.

Topická účinnost se může stanovit vaskokonstrikčním testem takto:

test se provádí vždy na 8 zdravých jedincích obojího pohlaví, kteří v uplynulých dvou týdnech nebyli lokálně ošetřováni kortikosteroidy. Po odstranění *Stratum corneum* až ke *Stratum lucidum* na zádech zkoušených jedinců (20 až 40 útržků tesafilmu) se nanese vždy 0,1 g přípravků na 4 cm² velká políčka bez oklusního obvazu. Aby se zabránilo aplikaci stejného přípravku na identické kožní plochy, nanáší se v otáčivém pořadí.

Vasokonstrikce se posuzuje vizuálně po 4 a 8 hodinách podle stupňů účinnosti: 1 = absolutní zblednutí, 2 = malý zbytkový erythem, 3 = erythem středního stupně, intenzita červeného zbarvení ve středním rozsahu přelepené, neošetřené a nepoškozené kůže, 4 = erythem s malými vyjasněními, 5 = bez zblednutí, nebo zesílení erythemu.

Z jednotlivých výsledků byl brán střed.

V každé pokusné řadě byl jako referenční substance používán diflucortolon-21-valeran (=6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion = DFV).

Zjišťuje se vždy difference středních stupňů účinnosti DFV a testované substance, zjištěných v jednotlivých pokusných řadách. Pozitivní odchylky Δ ukazují příznivé posouzení testované substance, negativní odchylky ukazují na příznivé posouzení testované substance ve srovnání s DFV.

V následujících tabulkách jsou uvedené pozorované výsledky testů, dosažené při ošetření jedinců přípravkem, obsahujícím 0,1 ppm účinné látky.

Systemická účinnost sloučenin se může zjistit testem adjuvantního edemu takto:

SPF-krysy o hmotnosti 130 až 150 g se k vytvoření ohniska zánětu injikují 0,1 ml 0,5% suspenze *Mycobacterium butyricum* do pravé zadní packy.

Před injekcí se změří objem packy; 24 hodin po injekci se objem packy opět změří za účelem zjištění rozsahu edemu. Potom se krysám aplikují orálně nebo subkutánně různá množství testované substance, rozpuštěné ve směsi 29 % benzylbenzoátu a 71 % ricinového oleje. Po dalších 24 hodinách se znovu zjišťuje objem packy.

Kontrolní zvířata se ošetří stejným způsobem, ale s tím rozdílem, že se jim podávají injekce směsi benzylbenzoátu a ricinového oleje bez testované substance.

Ze získaných objemů pacek se obvyklým způsobem stanoví množství testované substance, které je potřebné k dosažení 50% zmenšení experimentálně vytvořeného edemu pacek.

V dále uvedené tabulce jsou uvedené výsledky testů, přičemž se substance podle vynálezu vždy srovnávají se strukturálně analogickými, dříve známými kortikoidy, obsaženými v obchodních přípravcích.

Tabulka — Výsledky testů

č. Substance	Vasokonstrikční test		Test adjuvantního edemu (mg/kg zvířete)	
	Δ po 4 h	Δ po 8 h	ED ₅₀ p. o.	ED ₅₀ s. c.
1 9α-chlor-11β-hydroxy-16β-methyl-17α,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (= beclomethason-dipropionát)	-0,3	0,0	22	3,0
2 21-Acetoxy-9α-chlor-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dion	+0,4	+0,7		3,2
3 21-Acetoxy-9α-chlor-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	+0,9	+1,0		ca. 1
4 21-Acetoxy-9α-chlor-11β-hydroxy-17α-(2'-methoxyethoxymethoxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion	+1,0	+1,3	ca. 8	

Nové sloučeniny se, v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmacii, hodí k lokálnímu ošetřování kontaktní dermatitis, ekzémů různého druhu, neurodermatos, erythrodermií, popálenin, pruritis vulvae et ani, rosacea, kožního lupusu Erythematodes cutaneus psoriasis, Lichen ruber planus a podobných kožních onemocnění.

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

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

Dále se nové kortikoidy ve formě kapslí, tablet nebo dražé, které výhodně obsahují 10 až 200 mg účinné látky a aplikují se arálně, nebo ve formě suspenzí, které výhodně obsahují 100 až 500 mg účinné látky a aplikují se rektálně, hodí také k léčení alergických onemocnění střevního traktu, jako ulcerosní a granulomatosní kolitis.

Příklad 1

5,0 g 21-Acetoxy-17α-methoxymethoxy-4,9-(11)-pregnadien-3,20-dionu se suspenduje v 50 ml tetrahydrofuranu a při +20 °C se přidá 20,56 ml 1 N kyseliny chloristé a 2,78 g N-chlorsukcinidu. Míchá se 24 hodiny, při-

čemž se ještě přidá 3,52 ml 70% kyseliny chloristé. Reakční směs se srazí do roztoku 5,14 g siřičitanu sodného a 350 ml ledové vody. Krystalizát se odsaje, promyje vodou do neutrální reakce a vlhký krystalizát se překrystaluje z methanolu/vody. Získá se 1,5 g 21-acetoxy-9α-chlor-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu, který po překrystalování z ethylacetátu a acetonu taje při 189 až 192 °C.

Příklad 2

a) K suspenzi 6,0 g 21-acetoxy-17α-hydroxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu ve 46 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 11,5 ml methoxyethoxymethylchloridu a 11,5 ml diisopropylethylaminu a míchá se 7,5 hodiny při 30 stupních Celsia. Po sražení ledovou vodou se odsatá sraženina rozpustí v methylenchloridu, promyje se do neutrální reakce a po vysušení se zahustí. Čištění reakčního produktu se provádí na 800 g silikagelu s použitím gradientové eluce směsí hexan-ethylacetát (0 až 30 % ethylacetátu). Výtěžek 4,9 gramu 21-acetoxy-17α-(1,3,6-trioxaheptyl)-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu.

Teplota tání 140 °C.

b) K roztoku 1,0 g 21-acetoxy-17α-(1,3,6-trioxaheptyl)-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu v 10 ml dioxanu se přidá 900 mg N-chlorsukcinimidu a 5 ml 10% kyseliny chloristé. Míchá se 3,5 hodiny při teplotě místnosti a dá se do roztoku ledová voda-kuchyňská sůl-hydrogensulfát sodný. Odfiltruje se a zbytek se vyjme do methylenchloridu, promyje se do neutrální reakce a po vysušení síranem sodným se zahustí. Surový produkt se čistí na 100 g silikagelu s použitím gra-

dientové eluce směsí methylenchlorid-aceton (0 až 15 % acetonu).

Výtěžek 760 mg 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-17 α -(1,3,6-trioxaheptyl)-1,4-pregnadien-3,20-dionu (teplota tání 204 °C), jakož i 180 mg 21-acetoxy-9 α ,11 β -dichlor-17 α -(1,3,6-trioxaheptyl)-1,4-pregnadien-3,20-dionu (teplota tání 148 °C).

Příklad 3

a) 4,0 gramu 21-Acetoxy-17 α -hydroxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu se rozpustí ve 28 ml bezvodého methylenchloridu a 18 ml formaldehyddimethylacetalu a po částech se přidá směs 6,0 g křemelinu (W 20) a 3,0 g kysličníku fosforečného.

Míchá se 45 minut při teplotě místnosti, odsaje se a zbytek se ještě eluuje methylenchloridem, který obsahuje 3 až 5 % triethylaminu. Surový produkt se čistí na 750 g silikagelu s použitím gradientové eluce směsí methylenchlorid-aceton (0 až 12 procent acetonu). Výtěžek 3,3 g 21-acetoxy-17 α -methoxymethoxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu, teplota tání 160 °C.

b) 1,6 g 21-Acetoxy-17 α -methoxymethoxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu se rozpustí v 16 mililitrech dioxanu a přidá se 1,5 g N-chlor-sukcinimidu. Po kapkách se přidá 8 ml 10% vodné kyseliny chloristé a míchá se dále 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se dá do roztoku ledová voda-kuchyňská sůl-hydrogensířičitan sodný. Odfiltruje se a zpracuje se. Surový produkt se čistí na 175 g silikagelu s použitím gradientové eluce směsí methylenchlorid-aceton (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 1,1 g 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-17 α -methoxymethoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu (teplota tání 224 °C) a 250 mg 21-acetoxy-9 α ,11 β -dichlor-17 α -methoxymethoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, teplota tání 162 °C.

Příklad 4

a) 3,2 g Tris-trifenylfosfinrhodium(I)-chloridu se rozpustí ve směsi 100 ml methanolu a 300 ml benzenu a 1,5 hodiny se předhydrogenuje. Po přidání 4,0 g 21-acetoxy-17 α -methoxymethoxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu se hydrogenuje dále 6,5 hodiny za atmosférického tlaku. Roztok se zahustí na rotační odparce a zbytek se čistí na 400 g silikagelu s použitím gradientové eluce směsí methylenchlorid-aceton (0 až 12 % acetonu). Výtěžek 2,1 g 21-acetoxy-17 α -methoxymethoxy-4,9-pregnadien-3,20-dionu.

b) Analogicky příkladu 3b se na 1,1 g 21-acetoxy-17 α -methoxymethoxy-4,9-pregnadien-3,20-dionu působí N-chlorsukcinimidem a kyselinou chloristou. Po vyčištění se izoluje 430 mg 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-17 α -methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu. Teplota tání 195 °C.

Příklad 5

a) 17,5 g 21-Chlor-17 α -hydroxy-4,9-pregnadien-3,20-dionu se, analogicky příkladu 3a, nechá reagovat s 236 ml formaldehyddimethylacetalu a zpracuje se. Surový produkt se čistí na 2,25 kg silikagelu s použitím gradientové eluce směsí methylenchlorid-aceton (0 až 4 % acetonu). Výtěžek 7,6 g 21-chlor-17 α -methoxymethoxy-4,9-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 152 °C.

b) Na 1,8 g 21-chlor-17 α -methoxymethoxy-4,9-pregnadien-3,20-dionu se, analogicky příkladu 3b, působí N-chlorsukcinimidem a kyselinou chloristou. Surový produkt se čistí na 100 g silikagelu s použitím gradientové eluce směsí methylenchlorid-aceton (0 až 10 % acetonu). Izoluje se 126 mg 9 α ,21-dichlor-11 β -hydroxy-17 α -methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu. Teplota tání 197 °C (rozklad).

Příklad 6

a) 3,0 g 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu se, analogicky příkladu 3a, nechá reagovat se 14 ml formaldehyddimethylacetalu. Zpracuje se a surový produkt se čistí na 450 g silikagelu gradientovou elucí směsí methylenchlorid-aceton (0 až 8 % acetonu). Výtěžek 1,5 g 21-fluor-17 α -methoxymethoxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu.

b) Za podmínek příkladu 3b se 500 mg 21-fluor-17 α -methoxymethoxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu uvede v reakci s N-chlorsukcinimidem a kyselinou chloristou. Již popsaným postupem zpracování a čištěním na silikagelu se izoluje 420 mg 9 α -chlor-21-fluor-11 β -hydroxy-17 α -methoxymethoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 245 stupňů Celsia.

Příklad 7

a) 1,0 g 17 α -hydroxy-1,4,9-pregnadien-3,20-dionu se, za podmínek příkladu 3a, nechá reagovat s formaldehyddimethylacetalem. Izoluje se 823 mg 17 α -methoxy-1,4,9-pregnatrien-3,20-dionu jako surový produkt.

b) 823 mg uvedeného surového produktu, se, analogicky příkladu 3b, uvede v reakci s N-chlorsukcinimidem a kyselinou chloristou a za popsaných podmínek se zpracuje a čistí. Výtěžek 410 mg 9 α -chlor-11 β -hydroxy-17 α -methoxymethoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 227 °C.

Příklad 8

a) Analogicky příkladu 7 se z 7,6 g 21-fluor-17 α -hydroxy-4,9-pregnadien-3,20-dionu a 68 ml formaldehyddimethylacetalu vyrobí 3,4 g 21-fluor-17 α -methoxymethoxy-4,9-pregnadien-3,20-dionu.

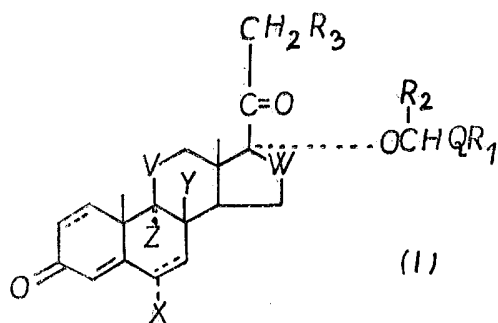
b) Za podmínek příkladu 5b se na 1,4 g

21-fluor-17 α -methoxymethoxy-4,9-pregna-dien-3,20-dionu působí N-chlorsukcinimidem a kyselinou chloristou. Surový produkt se čistí na 100 g silikagelu s použitím gradientové eluce směsí methylenchlorid-aceton (0

až 10 % acetonu). Výtěžek 380 mg 9 α -chlor-21-fluor-11 α -hydroxy-17 α -methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu.
Teplota tání 214 °C (rozklad).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby v poloze 17 substituovaných 11 β -hydroxysteroidů pregnanové řady obecného vzorce I



ve kterém značí

vazby jednoduché vazby nebo dvojně vazby,

X atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo methylovou skupinu,

Y atom vodíku,

Z atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru nebo

Y a Z spolu tvoří vazbu uhlík-uhlík,

V skupinu β -hydroxymethylenovou, skupinu β -chlormethylenovou nebo skupinu karbonylovou,

W skupinu methylenovou, skupinu ethylenovou nebo skupinu vinylidenovou,

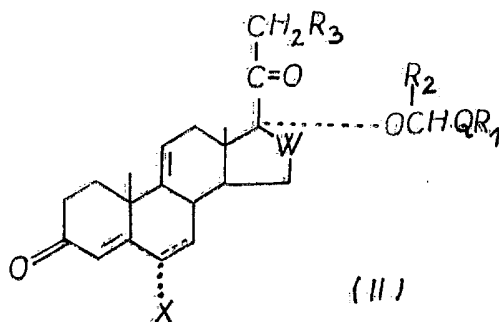
Q atom kyslíku nebo atom síry,

R_1 skupinu alkylovou s obsahem 1 až 8 atomů uhlíku, popřípadě přerušenou atomem kyslíku, nebo skupinu benzylovou,

R_2 atom vodíku nebo skupinu alkylovou s obsahem 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R_1 a R_2 spolu skupinu trimethylenovou nebo skupinu tetramethylenovou,

R_3 atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo volnou nebo esterifikovanou hydroxyskupinu, výhodně acyloxyskupinu s 1 až 16 atomy uhlíku v acylovém zbytku, sulfátovou skupinu nebo fosfátovou skupinu, vyznačený tím, že se na 9,11-dehydrosteroid obecného vzorce II



ve kterém

....., X , W , Q , R_1 , R_2 a R_3 mají dříve uvedený význam,

aduje chlor nebo kyselina chlorná a získané kortikoidy nasycené v poloze 1,2 se popřípadě v poloze 1,2 dehydrogenují a/nebo se 11 β -hydroxyskupina oxiduje na oxoskupinu a/nebo se 21-esterové skupiny zmýdelní a/nebo se 21-hydroxyskupiny esterifikují nebo se vymění za atomy fluoru nebo chloru.