

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248727
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 22 11 83
(21) (PV 10073-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 11 82
(P 32 43 482.0)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 J 5/00
C 07 J 7/00

(72)

Autor vynálezu

ANNEN KLAUS dr., LAURENT HENRY dr., HOFMEISTER HELMUT dr.,
WIECHERT RUDOLF prof., WENDT HANS dr., ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(73)

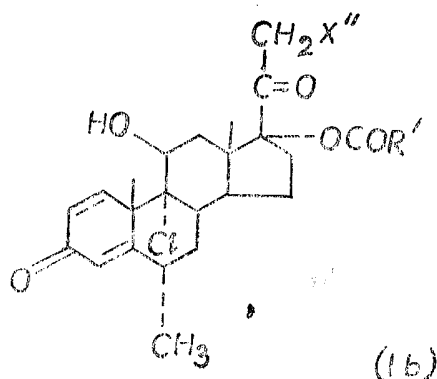
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 6 α -methylkortikoidu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
derivátů 6 α -methylkortikoidu obecného
vzorce Ib



ve kterém

— znamená jednoduchou nebo dvojnou
vazbu,

R' znamená alkylovou skupinu s nejvýše
7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

X'' znamená hydroxyskupinu nebo atom
chloru.

Bylo zjištěno, že nové 6 α -methylkortikoi-
dy obecného vzorce Ib vyrobené způsobem

2

podle vynálezu, mají při lokální aplikaci
často významně silnější účinnost než až do-
sud známé 6 α -methylkortikoidy. Tato účin-
nost je často dokonce ještě významněji sil-
nější, než je účinnost dvojnásobně fluoro-
vaných „ušlechtilých“ kortikoidů, jako je
třeba 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-
-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (tj.
Nerisona).

Při systematické aplikaci jsou tyto 6 α -
methylkortikoidy překvapivě často slaběji
účinné než příslušné dosud známé 6 α -me-
thylkortikoidy.

Nové 6 α -methylkortikoidy obecného vzor-
ce Ib, vyrobené způsobem podle vynálezu,
jsou proto vhodné v kombinaci s nosiči ob-
vyklými v galenické farmácii k lokálnímu
ošetření kontaktní dermatitidy, ekzémů nej-
různějšího druhu, neurodermatózy, erythro-
dermie, spálenin, svědění vulvy a řitě, tru-
doviny růžovité, kožního erythematodu, lu-
pénky, lišaje plochého červeného a bradav-
čitého a podobných kožních onemocnění.

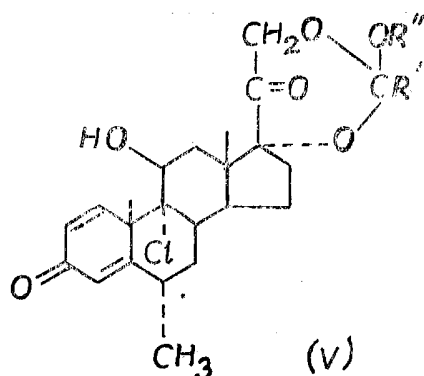
Tato speciální léčiva se vyrábějí obvyk-
lým způsobem tím, že se účinné látky s
vhodnými přísadami převedou v požadova-
né aplikační formy, jako jsou například
roztoky, pleťové vody, masti, krémy nebo
náplasti. V takto formulovaných léčivech
závisí koncentrace účinné látky na aplikač-

ní formě. U pleťových vod a mastí se výhodně používá koncentrace účinné látky v rozmezí 0,001 až 1 %.

Kromě toho se nové sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, popřípadě v kombinaci s obvyklými nosiči a pomocnými látkami, dobře hodí i k výrobě inhalačních prostředků, kterých je možno použít k léčení alergických onemocnění dýchacích cest, jako je například bronchiální asthma nebo zánět nosní sliznice.

Dále jsou nové kortikoidy vhodné pro aplikaci v podobě tobolek, tablet nebo dražé, které výhodně obsahují 10 až 200 mg účinné látky a užívají se orálně nebo v podobě suspenzí, které s výhodou obsahují 100 až 500 mg účinné látky v jedné dávkovací jednotce a aplikují se rektálně, a též pro léčení alergických onemocnění zažívacího traktu, jako je vředovitá kolitida nebo granulomatózní kolitida.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů 6 α -methylkortikoidů obecného vzorce Ib, který se provádí tak, že se hydrolyticky nebo použitím trimethylchlorsilanu odštěpí orthoesterové seskupení kortikoidu obecného vzorce V



ve kterém

----- a R' mají výše uvedený význam a

R'' znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku.

Podmínky výroby sloučenin podle vynálezu jsou popsány v některém z německých zveřejňovacích spisů DOS čísla 2 645 104, 2 645 105, 2 340 591, 1 958 569, US patentu č. 3 383 394, jakož i v J. Org. Chem. **38**, 4 203 (1973).

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v dále uvedených příkladech:

Příklad 1

a) Z roztoku 5,0 g 9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu a 0,5 g pyridiniumtosylátu ve 35 ml dimethylformamidu a 350 ml benzenu se při teplotě 130 °C oddestiluje přes odlučovač vody 150 ml benzenu. K reakčnímu roztoku se za horka pomalu přidá 10 ml triethylsteru kyseliny orthooctové, načež se

oddestiluje další množství benzenu a jiné snadno těkavé reakční složky. Pak se přidají 4 ml pyridinu a směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Izoluje se 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxyethylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion v podobě oleje.

b) Surový 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxyethylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion se rozpustí ve 150 ml methanolu a vzniklý roztok se míchá 1 hodinu při teplotě lázně 100 °C se směsí 54 ml 0,1 N kyseliny octové a 6 ml 0,1 M vodného roztoku octanu sodného. Pak se reakční směs zahustí na 1/3 svého objemu, přidá se voda a extrakty esteru kyseliny octové se promyjí do neutrální reakce. Po vysušení a zahuštění se surový produkt přečistí na 500 g silikagelu za použití směsí methylenchloridu a 0 až 20 % acetonu jako elučního činidla. Získá se 4,6 g 17 α -acetoxy-9 α -chlor-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 216 až 218 °C.

Příklad 2

a) Obdobným postupem jako v příkladu 1a) se nechají reagovat 2,0 g 9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu s triethylesterem kyseliny orthopropionové za vzniku 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu v podobě oleje.

b) Surový 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 1b), načež se zpracuje a přečistí stejně, jak je popsáno v příkladu 1b). Izoluje se 1,6 g 9 α -chlor-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 201 až 203 °C.

Příklad 3

a) 5,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu se nechá reagovat postupem popsaným v příkladu 1a) s 10 ml triethylesteru kyseliny orthopropionové za vzniku 17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu ve formě oleje.

b) Surový 17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion se míchá 20 hodin za teploty lázně 80 °C se směsí 250 ml dimethylformamidu a 5 ml trimethylchlorsilanu. Potom se reakční směs odpaří do sucha a surový produkt se přečistí na 600 g silikagelu za použití směsí methylenchloridu s 0 až 12 % acetonu jako elučního činidla. Výtěžek činí

3,5 g 21-chlor-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

Příklad 4

a) Postupem obdobným postupu popsanému v příkladu 1a), se 2,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechají reagovat s triethylesterem kyseliny orthomásečné za vzniku 17 α ,21-(ethoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu ve formě oleje.

b) Na surový 17 α ,21-(ethoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion se za podmínek popsaných v příkladu 1b) působí směsí 0,1 N kyseliny octové a 0,1 M roztoku octanu sodného, načež se reakční směs zpracuje a přečistí. Získá se 1,5 g 17 α -butyryloxy-21-hydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

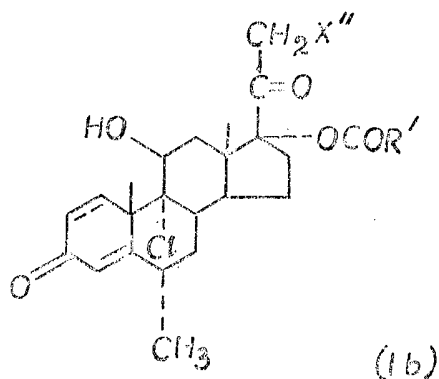
Příklad 5

a) Postupem popsaným v příkladu 1a) se 5,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu nechá reagovat s 10 ml triethylesteru kyseliny orthobenzoové za vzniku 17 α ,21-(ethoxybenzylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu, načež se reakční směs zpracuje obvyklým postupem.

b) Surový 17 α ,21-(ethoxybenzylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion se nechá reagovat za podmínek, popsaných v příkladu 3b, s trimethylchlorsilanem a vzniklý reakční produkt se zpracuje a přečistí. Izoluje se 3,2 g 17 α -benzoyloxy-21-chlor-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 6 α -methylkortikoidu obecného vzorce Ib



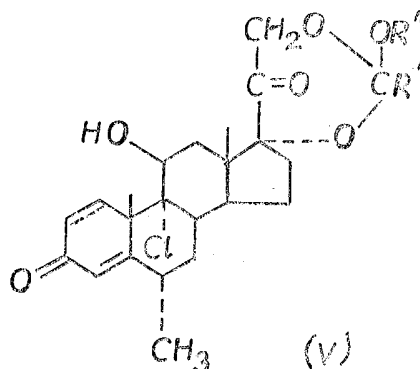
ve kterém

== znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R' znamená alkylovou skupinu s nejvýše 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

X'' znamená hydroxyskupinu nebo atom

chloru, vyznačující se tím, že se hydrolytický nebo použitím trimethylchlorsilanu odštěpí orthoesterové seskupení kortikoidu obecného vzorce V



ve kterém

== a R' mají výše uvedený význam a

R'' znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku.