



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244147

(11) (82)

(22) Přihlášeno 18 08 82
(21) PV 9880-84
(32) (31)(33) Právo přednosti od 18 08 81
(P 31 33 081.9) Německá spolková republika

(51) Int. Cl.⁴
C 07 J 5/00//
A 61 K 31/57

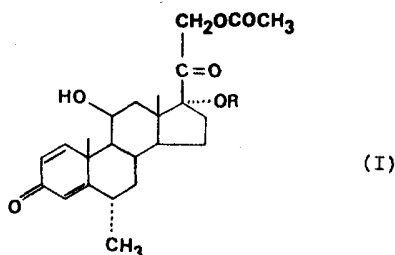
(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu ANNEN KLAUS dr.; PETZOLDT KARL dr.; LAURENT HENRY dr.;
WIECHERT RUDOLF prof.dr.; HOFMEISTER HELMUT dr.; WENDT HANS dr.,
ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)
(73) Majitel patentu SCHERING A.G., ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín) a BERGKAMEN (NSR)

(54) Způsob výroby 6 α -methylprednisolonových derivátů

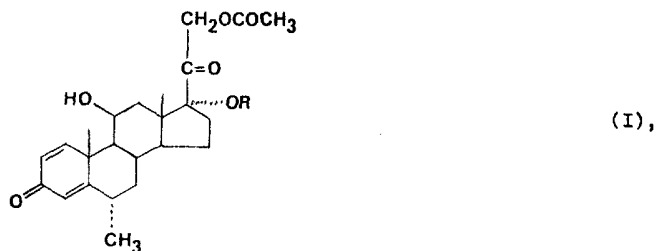
Farmakologicky účinné 6 α -methylpred-
nisolonové deriváty obecného vzorce I



kde

R značí 1-oxoalkylový zbytek se 3 až 6
atomy uhlíku nebo benzoylový zbytek, se
vyrábějí z odpovídajícího 6 α -methyl-
prednisolon-21-acetátu esterifikací nebo
esterifikací v poloze 11 pro vnesení
chráničské skupiny, načež se acyluje
v poloze 17 chloridem nebo anhydridem
karboxylové kyseliny obecných vzorců
ROCl nebo (RO)₂O, kde R znamená totéž
jako v obecném vzorci I, načež se chrá-
ničká skupina z polohy 11 odštěpí.

Vynález se týká způsobu výroby nových 6alfa-methylprednisolonových derivátů obecného vzorce I



ve kterém R značí 1-oxaalkylový zbytek se 3 až 6 atomy uhlíku nebo benzoylový zbytek.

Bylo zjištěno, že výše uvedené deriváty 6alfa-methylprednisolonu mají překvapivě často při topické aplikaci význačně vyšší účinnost než dříve známé deriváty 6alfa-methylprednisolonu; tato účinnost je často dokonce ještě význačně silnější než u difluorovaných tzv. "ušlechtilých kortikoidů", jako na příklad u 6alfa,9alfa-difluor-11beta-hydroxy-16alfa-methyl-21-valeryloxy-1,4-pregna-3,20-dionu (= Nerisona).

Při systémové aplikaci jsou tyto deriváty 6alfa-methylprednisolonu překvapivě často méně účinné než odpovídající dříve známé deriváty 6alfa-methylprednisolonu.

Nové deriváty 6alfa-methylprednisolonu výše uvedeného obecného vzorce I jsou tudíž vhodné v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmacii k lokální terapii kontaktní dermatitidy, ekzémů nejrozličnějšího druhu, nerodermatóz, erythrodermie, popálenin, pruritus vulvae et ani, rosacey, erythematodes cutaneus, psoriasis, lichen ruber planus et verrucosus a podobných kožních onemocnění.

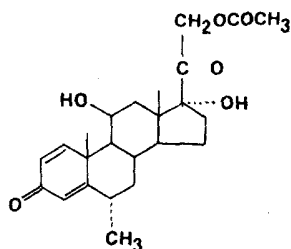
Výroba léčivých specialit se provádí obvyklým způsobem tak, že účinné látky se převádějí s vhodnými přísadami v požadovanou aplikační formu, jako jsou například roztoky lotiony, masti, krémy nebo náplasti. V takto formulovaných léčivech závisí koncentrace účinné látky na aplikační formě. U lotionů a mastí se používá s výhodou koncentrace účinné látky od 0,001 až do 1 %.

Kromě toho jsou nové sloučeniny, případně i v kombinaci s obvyklými nosiči a pomocnými látkami rovněž vhodné k výrobě inhalačních prostředků, které mohou být používány k léčbě alergických onemocnění dýchacích cest, jako například bronchiálního astmatu nebo rinitidy.

Nové kortikoidy jsou dále vhodné rovněž ve formě tobolek, tablet nebo dražé, které obsahují s výhodou 10 až 200 mg účinné látky a jsou aplikovány orálně ve formě suspenzí, které obsahují s výhodou 100 až 500 mg účinné látky v dávkové jednotce a jsou aplikovány rektálně. Jsou vhodné rovněž k léčbě alergických onemocnění střevního traktu, jako je colitis ulcerosa a colitis granulomatosa.

Nové 6alfa-methylprednisolonové deriváty lze připravovat níže uvedeným způsobem, který lze provádět za podmínek, popsanych v západoněmeckých zveřejněných patentových přihláškách DOS č. 2 645 104, 2 645 105, 2 340 591 a 1 959 549, jakož i v US patentu č. 3 383 394.

Nové 6alfa-methylprednisolonové deriváty obecného vzorce I (uvedeného výše) se podle vynálezu připravují tak, že 6alfa-methylprednisolon-21-acetát vzorce III



(III),

se v poloze 11 éterifikuje trimethylsilylsloučeninou nebo esterifikuje anhydridem kyseliny trifluoroctové, poté se v poloze 17 acyluje chloridem nebo anhydridem karboxylové kyseliny, obecného vzorce $ROCl$ nebo $(RO)_2O$, v nichž R má stejný význam jako ve výše uvedeném obecném vzorci I, v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu, a chránicí skupina v poloze 11 se odštěpí.

Vynález je blíže objasněn následujícím příkladem provedení:

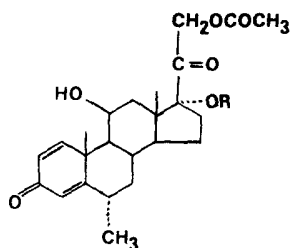
a) Roztok 5,0 g 21-acetoxy-11beta,17-dihydroxy-6alfa-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dionu ve 25 ml pyridinu se uvádí do reakce při teplotě $-15^{\circ}C$ s přikapanými 3 ml anhydridu kyseliny trifluoroctové a míchá se po dobu 10 minut při teplotě $-10^{\circ}C$. Nalije se do roztoku chloridu sodného v ledové vodě a sraženina se odfiltruje. Zbytek se vyjme do methylenchloridu, promyje do neutrální reakce a po vysušení síranem sodným se koncentruje ve vakuu. Výtěžek 5,4 g 21-acetoxy-17-hydroxy-6alfa-methyl-11beta-trifluoracetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

b) 4,0 g surového produktu získaného podle odstavce a) se míchá v 50 ml diethylen-glykoldimethyletheru a 6,0 ml anhydridu kyseliny propionové s 6,5 g 4-dimethylaminopyridinu po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování se izolují 4,5 g 21-acetoxy-6alfa-methyl-17-propionyloxy-11beta-trifluoracetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

c) 3,5 g 21-acetoxy-6alfa-methyl-17-propionyloxy-11beta-trifluoracetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se míchá v 80 ml methanolu a 4,2 g triethylaminu po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Surový produkt se čistí na 600 g křemelinu gradientem methylenchlorid-aceton (0 až 15 % acetonu) a izolují se 2,3 g 21-acetoxy-11beta-hydroxy-6alfa-methyl-17-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

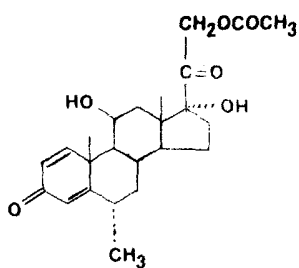
Způsob výroby 6alfa-methylprednisolonových derivátů obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R značí 1-oxoalkylový zbytek se 3 až 6 atomy uhlíku nebo benzoylový zbytek, vyznačují cí se tím, že se 6alfa-methylprednisolon-21-acetát vzorce III



(III),

v poloze 11 éterifikuje trimethylsilylsloúčeninou nebo esterifikuje anhydridem kyseliny trifluorooctové, potom v poloze 17 acyluje chloridem nebo anhydridem karboxylové kyseliny obecných vzorců ROCl nebo $(\text{RO})_2\text{O}$, ve kterých R má výše uvedený význam, v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu a chránicí skupina v poloze 11 se odštěpí.