



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46686

Kl. 12 o, 25/02
Kl. internat. C 07 c

Dr Karl Thomae G. m. b. H.*)

Biberach, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania nowych estrów sterydów

Patent trwa od dnia 12 października 1960 r.

Pierwszeństwo: 14 października 1959 r. (Niemiecka Republika Federalna).

Jak wiadomo kortikosterydy, szczególnie hydrokortizon i wywodzące się z niego pochodne obok swych aktywności mineralno- i glikokortykoidowych wykazuje silne działanie przeciwzapalne. Z tego powodu hydrokortizon i rozmaite proste estry hydrokortizonu-21, na przykład octan, znajdują zastosowanie dermatologiczne.

Stwierdzono, że dalsze wzmocnienie działania przeciwzapalnego tych substancji zachodzi, gdy występują one jako estry 21-bis kwasów dwukarboksylowych. Związki otrzymane sposobem według wynalazku odpowiadają wzorowi 1. We wzorze tym Y oznacza nasycony lub nienasycony łańcuch alkilenowy o zero do 6 członach, który może być ewentualnie rozgałęziony lub o zamkniętym pierścieniu albo też oznacza ewentualnie podstawioną resztę fenyl-

lenową, R oznacza wodór lub resztę acylową, R₁ i R₂ oznaczają wodór albo też łącznie wiązanie podwójne, zaś X oznacza O lub HOH, przy czym obie reszty sterydowe mogą być jednakowe lub różne.

Związki o wzorze 1 wytwarza się według wynalazku przez estyfikację hydroksysterydów-21 o ogólnym wzorze 2, w którym R, R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę hydroksylową, kwasami dwukarboksylowymi o wzorze Y = (COOH)₂, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, albo przez reakcję chlorowcosterydów-21 o ogólnym wzorze 2, w którym R, R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza chlorowec, z solami kwasów dwukarboksylowych o wzorze Y = (COOH)₂, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, lub przez reakcję soli monoestru, uzyskanego z kwasu dwukarboksylowego Y = (COOH)₂, i hydroksysterydu-21 o wzorze 2 z chlorowcosterydem-21 o wzorze 2, w któ-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są dr Joachim Heider i prof. dr Dietrich Jerchel.

rym Z oznacza chlorowiec, a R, R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, lub też przez reakcję niższego estru alkilowego kwasu dwukarboksylowego Y = (COOH)₂ z hydroksysterydami-21 o wzorze 2, w którym symbole R, R₁, R₂ i X mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę hydroksylową.

Szczególnie korzystny okazał się sposób, w którym hydroksysterydy-21 poddaje się reakcji z haloidkami kwasowymi o wzorze Y = (COHal)₂ w temperaturach od -10 do +100°C. Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalnikach takich, jak pirydyna, dioksan lub dwumetyloformamid.

Otrzymywane sposobem według wynalazku nowe estry posiadają wartościowe właściwości farmaceutyczne. W szczególności odznaczają się one silnym działaniem przeciwzapalnym, zwłaszcza przy stosowaniu zewnętrznym i pod tym względem przewyższają znacznie podstawowe steroide. Szczególnie wartościowym okazał się ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu flatowego badany klinicznie przy leczeniu zapalnych chorób skórnych, jak łojotokowe, wewnątrzpochodne i pospolite egzemy, egzemy wywołane przez zetknięcie z pewnymi czynnikami oraz zapalenia skóry. Szczególnie cenne w porównaniu ze znanymi dotychczas działającymi przeciwzapalnie sterydami jest szybko następujące działanie przy leczeniu ostrych stanów chorobowych skóry. Poza tym związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą służyć jako sterydy wymienne w przypadkach wyczerpania kortykoidalnego zwykłych pochodnych kortizonu.

Przykład I. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu szczawiowego.

1 g hydrokortizonu rozpuszcza się w 7 ml dioksanu z dodatkiem 1,5 ml pirydyny i dodaje w temperaturze 0°C 0,19 g chlorku oksaliu; mieszaninę reakcyjną miesza się 1 dzień w kąpieli z lodem i 2 dni w temperaturze 25°C, a następnie wylewa do wody z lodem. Wytrącony, kłaczkowaty osad przekrystalizowuje się z octanu etylu i otrzymuje 0,6 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu szczawiowego.

Temperatura topnienia (skorygowana według Koflera) = 258°C

$[\alpha]_{21}^{25} = +162^\circ$ (dwumetyloformamid)

Analiza: C obliczono 67,92 H obliczono 7,50
C otrzymano 67,80 H otrzymano 7,90

Przykład II. Ester bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu bursztynowego.

Po rozpuszczeniu 1 g hydrokortizonu w mieszaninie złożonej z 6 ml dioksanu, 1,2 ml dwumetyloformamidu i 0,5 ml pirydyny wkrapla się 0,23 g dwuchlorku kwasu bursztynowego w temperaturze -3°C. Następuje zabarwienie roztworu reakcyjnego, który utrzymuje się w ciągu 11 godzin w temperaturze -4°C i 1 godzinę w temperaturze 25°C. Po zagęszczeniu roztworu reakcyjnego w próżni pozostaje ciemniejący osad, który po ogrzewaniu do wrzenia z węglem aktywnym przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i wody (10:2) i jeszcze raz przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 0,5 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu bursztynowego o temperaturze topnienia 132,5°C (skorygowana według Koflera)

$[\alpha]_{22}^{D} = +100^\circ$ (dwumetyloformamid)

Analiza: (obliczono z wodą krystalizacyjną)

C obliczono 66,95 H obliczono 7,82

C otrzymano 66,75 H otrzymano 8,08

Przykład III. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu glutarowego.

1 g hydrokortizonu rozpuszcza się w mieszaninie 1,5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i 3 ml absolutnego dioksanu, oziębia się do temperatury -6°C i dolewa 0,255 g dwuchlorku kwasu glutarowego i w końcu wkrapla 0,6 ml pirydyny. Po 7 godzinach czasu trwania reakcji w temperaturze -7°C do +5°C i godzinie w temperaturze 25°C roztwór uwalnia się w próżni od rozpuszczalnika i otrzymany olej wkrapla się do wody, wytrącają się przy tym po dłuższym staniu białe kłaczk. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody (2:1) otrzymuje się 0,835 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu glutarowego.

Temperatura topnienia (skorygowana według Koflera) 160,5°C.

$[\alpha]_{21}^{D} = +200^\circ$ (etanol)

Analiza: C obliczono 66,9 H obliczono 8,04
(z 2 molekuli wody krystalizacyjnej)

C otrzymano 66,30 H otrzymano 7,98

Przykład IV. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu adypinowego

Po rozpuszczeniu 1 g hydrokortizonu w 10 ml bezwodnej pirydyny ochładza się mieszaninę do 0°C i wkrapla 0,255 g dwuchlorku kwa-

su adypinowego. Roztwór reakcyjny ogrzewa się w ciągu 4-5 godzin w temperaturze 25°C, przy czym początkowy osad przechodzi do roztworu. Po przelaniu roztworu do 100 ml wody biały osad rozpuszcza się w acetonie, wytrąca eterem i następnie przekrystalizowuje z octanu etylu.

Wydajność: 0,825 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu adypinowego.

Temperatura topnienia (skorygowana według Koflera) = 227°C.

$[\alpha]_{25}^D = +188^\circ$ (etanol)

Analiza: C obliczono 69,04 H obliczono 7,97
C otrzymano 68,90 H otrzymano 8,09

Przykład V. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu pimelinowego.

1 g hydrokortizonu rozpuszcza się w 10 ml bezwodnej pirydyny i dodaje 0,3 g dwuchlorku kwasu pimelinowego w temperaturze 0°C oraz miesza w temperaturze 25°C w ciągu 5 godzin. Po wkropleniu do 150 ml wody wytrąca się biały osad, który przekrystalizowuje z 10%-owego metanolu. Otrzymuje się 0,97 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu pimelinowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 177,5°C.

$[\alpha]_{25}^D = +234^\circ$ (etanol)

Analiza: C obliczono 70,18 H obliczono 6,98
C otrzymano 69,50 H otrzymano 7,30

Przykład VI. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu korkowego.

1 g hydrokortizonu rozpuszcza się w mieszaninie 8 ml dwumetyloformamidu i 2,5 ml bezwodnej pirydyny i dodaje łącznie 0,31 g dwuchlorku kwasu korkowego w temperaturze -5°C, po czym miesza i ogrzewa powoli w ciągu 20 godzin do temperatury +10°C, a następnie utrzymuje w ciągu 10 godzin w temperaturze 25°C. Po odciągnięciu rozpuszczalnika w próżni i obróbcie pozostałości wodą i dwukrotnie eterem otrzymuje się biały osad, który przekrystalizowuje z etanolu.

Wydajność: 0,345 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu korkowego w temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 220°C.

$[\alpha]_{25}^D = +100^\circ$ (etanol)

Analiza: C obliczono 69,58 H obliczono 8,18
C otrzymano 69,25 H otrzymano 8,30

Przykład VII. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu ftalowego.

Po reakcji 1 g hydrokortizonu, rozpuszczonego w 10 ml pirydyny z 0,32 g dwuchlorku kwasu ftalowego zachodzącej w ciągu 5 godzin w temperaturze 0°C, i w ciągu 1 godziny w temperaturze 40°C, roztwór reakcyjny wkrapla się do 200 ml wody i dobrze sączący się osad przemywa jak zwykle 2n kwasem solnym, 2n roztworem NaHCO_3 i wodą. Przekrystalizowanie z acetonu daje 0,77 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu ftalowego o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 193-194°C.

$[\alpha]_{25}^D = +182^\circ$ (etanol)

Analiza: C obliczono 70,23 H obliczono 7,31
C otrzymano 70,00 H otrzymano 7,50

Przykład VIII. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu izoftalowego.

1 g hydrokortizonu rozpuszcza się w 10 ml pirydyny i w temperaturze -5°C, dodaje powoli mieszając 0,3 g dwuchlorku kwasu izoftalowego. Roztwór reakcyjny pozostawia się 4 godziny w temperaturze 0°C, a następnie dalsze 4 godziny w temperaturze 25° i wkrapla powoli do 200 ml wody z lodem. Wytrącający się biały osad przekrystalizowuje się z acetonu. Otrzymuje się 0,7 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu izoftalowego o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 238,5°C.

$[\alpha]_{22}^D = +151,5^\circ$ (dwumetyloformamid)

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej).

C obliczono 67,46 H obliczono 7,47
C otrzymano 67,40 H otrzymano 7,40

Przykład IX. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu tereftalowego.

Po rozpuszczeniu 1 g hydrokortizonu w 10 ml pirydyny wkrapla się w temperaturze -5°C 0,3 g dwuchlorku kwasu tereftalowego. Roztwór reakcyjny pozostawia się na 4 godziny w temperaturze 0°C i 4 godziny w temperaturze 25°C, wytrącony biały osad przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymany w ilości 0,35 g ester bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu tereftalowego posiada temperaturę topnienia (skorygowaną według Koflera) = 203°C.

$[\alpha]_{22}^D = +150^\circ$ (dwumetyloformamid)

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej).

C obliczono 67,46 H obliczono 7,47

C otrzymano 67,25 H otrzymano 7,40

Przykład X. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu endometylenoczerohydroftalowego.

1 g hydrokortizonu rozpuszcza się w mieszaninie 10 ml dioksanu i 1 ml pirydyny, wkrapla w temperaturze 0°C 0,33 g dwuchlorku kwasu endometylenoczerohydroftalowego. Następuje zabarwienie. Po dwudniowym mieszanii w temperaturze 0°C i jednodniowym mieszanii w temperaturze 25°C wkrapla się roztwór do wody z lodem. Przekrystalizowanie wytrąconego osadu z etanolu daje 0,8 g estru o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 184°C.

$[\alpha]_{22}^D = +69^\circ$ (dwumetyloformamid)

Analiza: C obliczono 70,31 H obliczono 7,64

C otrzymano 69,80 H otrzymano 7,91

Przykład XI. Ester, bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu czterohydroftalowego.

2 g hydrokortizonu rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 9 ml dioksanu, 2,5 dwumetyloformamidu i 1,7 ml pirydyny oraz dodaje 0,6 g dwuchlorku kwasu czterohydroftalowego i tę mieszaninę utrzymuje w ciągu 6 godzin w temperaturze 0°C, przez noc w temperaturze pokojowej i w ciągu 6 godzin w temperaturze 40°C. Po przelaniu roztworu reakcyjnego do 120 ml 3%-owego kwasu solnego tworzy się biały kłaczkowaty osad, który przemija się roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody (10:1) otrzymuje się 0,6 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu czterohydroftalowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 176,5-179,5°C.

$[\alpha]_{21}^D = +144,6^\circ$ (etanol) dwumetyloformamid 1:1).

Analiza: (w przeliczeniu z 1 molem wody krystalizacyjnej)

C obliczono 68,38 H obliczono 7,82

C otrzymano 68,15 H otrzymano 7,98

Przykład XII. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu heksahydroftalowego.

2 g hydrokortizonu rozpuszcza się w mieszaninie 10 ml pirydyny, 5 ml dioksanu i 1,5 ml dwumetyloformamidu i wkrapla w temperaturze 0°C 0,6 g dwuchlorku kwasu heksahydro-

ftalowego. Powstający natychmiast biały osad rozpuszcza się w ciągu pół godziny, dając żółte zabarwienie. Reakcja przebiega 4 godziny w temperaturze 5°C i w ciągu dalszych 6 godzin w temperaturze 50°C. Po przelaniu roztworu reakcyjnego do 180 ml 4%-owego acetonowego roztworu kwasu solnego i następnie po dodaniu 250 ml wody w temperaturze 30°C tworzy się lekko żółty osad. Przekrystalizowanie z dużej ilości wrzącego acetonu daje 1,35 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu heksahydroftalowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 179,5-181,5°C.

$[\alpha]_{21}^D = +164^\circ$ (etanol)

Analiza: (obliczenie z pół mola wody)

C obliczono 69,91 H obliczono 7,75

C otrzymano 69,25 H otrzymano 7,80

Przykład XIII. Ester bis-(kortizonowy-21) kwasu ftalowego.

1 g kortizonu rozpuszcza się w 10 ml pirydyny i dodaje 0,28 g dwuchlorku kwasu ftalowego w temperaturze 0°C, pozostawia na noc w temperaturze pokojowej i ogrzewa w ciągu 6 godzin w temperaturze 40°C. Po przelaniu czerwono-żółtego roztworu reakcyjnego do 160 ml 2%-owego kwasu solnego otrzymuje się lekko zabarwiony, kłaczkowaty osad, który przemija się 2%-owym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą. Surowy produkt ogrzewa się do wrzenia z węglem w dużej ilości acetonu i następnie poddaje wykryształizowaniu z małej ilości wody. Wydajność: 0,94 g estru bis-(kortizonowego-21) kwasu ftalowego o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 183-185°C.

$[\alpha]_{21}^D = +200,5^\circ$ (etanol) dwumetyloformamid 1:1)

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej)

C obliczono 69,11 H obliczono 6,96

C otrzymano 69,20 H otrzymano 7,32

Przykład XIV. Ester bis-(kortizonowy-21) kwasu czterohydroftalowego.

1 g kortizonu rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 7 ml dioksanu, 1,5 ml dwumetyloformamidu i 1,3 ml pirydyny oraz dodaje po ochłodzeniu 0,28 g dwuchlorku kwasu czterohydroftalowego, po czym pozostawia na 3-4 godzin w temperaturze 0°C i następnie ogrzewa powoli w temperaturze 50°C. Po przelaniu

jasnożółtego roztworu reakcyjnego do 80 ml 3%-owego HCl tworzy się surowy żółty produkt, który po przemyciu kwaśnym węglanem sodowym i wodą rozpuszcza w acetonie i wykryszczałizowuje przez dodatek małej ilości wody. Otrzymuje się 0,4 g estru bis-(kortizonowego-21) kwasu czterohydroftalowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 189-191,5°C.

$[\alpha]_{21}^D = +166^\circ$ (dwumetyloformamid) etanol 1:1)

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej)

C obliczono 68,93 H obliczono 7,18

C otrzymano 68,60 H otrzymano 7,68

Przykład XV. Ester bis-(kortizonowy-21) kwasu heksahydroftalowego.

1 g kortizonu rozpuszcza się w mieszaninie 6 ml dioksanu, 3 ml pirydyny i 1 ml dwumetyloformamidu i dodaje w temperaturze 0°C 0,29 g dwuchloru kwasu heksaftalowego i pozostawia mieszając 3 godziny w temperaturze 5°C i 6 1/2 godziny w temperaturze 45°C. Po dodaniu do roztworu reakcyjnego 80 ml 4%-owego acetonowego roztworu kwasu solnego i po dodatku około 70 ml wody wytrąca się biały, kłaczkowaty osad, który po przekryszczałizowaniu z etanolu daje 0,77 g estru bis-(kortizonowego-21) kwasu heksahydroftalowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 231-233,5°C.

$[\alpha]_{21}^D = +191^\circ$ (dwumetyloformamid) etanol 1:1

Analiza: C obliczono 70,07 H obliczono 7,53

C otrzymano 69,75 H otrzymano 7,75

Przykład XVI. Ester bis-(prednizolonowy-21) kwasu heksahydroftalowego.

1 g prednizolonu rozpuszcza się w 6 ml pirydyny i dodaje w temperaturze pokojowej 0,23 g roztworu dwuchloru kwasu heksahydroftalowego w 1 ml dioksanu, następnie ogrzewa w ciągu 6 godzin w temperaturze 45°C. Po przelaniu roztworu reakcyjnego do mieszaniny składającej się z 36 ml acetonu, 6,1 ml stężonego HCl i 6,1 ml wody, traktuje się roztwór większą ilością wody. Wytrąca się przy tym szarobiałe osady. Po przekryszczałizowaniu z etanolu otrzymuje się 0,53 g estru bis-(prednizolonowego-21) kwasu heksahydroftalowego,

o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 251°C.

$[\alpha]_{21}^D = +124^\circ$ (dwumetyloformamid) etanol 1:1)

Analiza: C obliczono 70,07 H obliczono 7,53

C otrzymano 70,10 H otrzymano 8,10

Przykład XVII. Ester bis-(prednizolonowy-21) kwasu ftalowego.

Po dodaniu do 1 g prednizolonu, rozpuszczonego w 6 ml pirydyny 0,22 ml dwuchloru kwasu ftalowego, rozpuszczonego w 1 ml dioksanu w temperaturze pokojowej, ogrzewa się 5 godzin w temperaturze 45°C. Roztwór reakcyjny wytrąca się następnie z mieszaniną 36 ml acetonu, 6,1 ml stężonego HCl i 6,1 ml wody i wytrąca ester przez dodatek dalszej ilości wody. Powstały biały osad przekryszczałizowuje się z acetonu. Tworzy się 0,64 g estru bis-(prednizolonowego-21) kwasu ftalowego, temperatura topnienia (skorygowana według Koflera) = 215°C.

$[\alpha]_{21}^D = +147,5^\circ$ (dwumetyloformamid) etanol 1:1)

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej)

C obliczono 69,10 H obliczono 6,96

C otrzymano 69,10 H otrzymano 6,92

Przykład XVIII. Ester bis-(kortizon-17 α -octanowy-21) kwasu ftalowego.

850 mg estru bis-(kortizonowego-21) kwasu ftalowego dodaje się 200 mg kwasu paratoluenosulfonowego i 6 ml bezwodnika octowego oraz 5 ml kwasu octowego lodowatego. Po upływie godziny w temperaturze pokojowej i 3 godzinach w temperaturze 0°C roztwór zabarwia się całkowicie na kolor jasno-brunatny. Po dodaniu do roztworu reakcyjnego 70 ml acetonu i zobojętnieniu kwaśnego roztworu 10-12 g kwaśnego węglanu sodowego do wartości pH = 6, dodaje się lodu. Powstaje brunatny osad, który po przekryszczałizowaniu z etanolu wykazuje temperaturę topnienia (skorygowaną według Koflera) = 202,5°C.

Wydajność: 0,64 g estru bis-(kortizon-17 α -octanowego-21) kwasu ftalowego.

$[\alpha]_{21}^D = +44^\circ$ (dwumetyloformamid) etanol 1:1)

Przykład XIX. Ester bis-(prednizonowy-21) kwasu czterohydroftalowego.

Do 1 g prednizonu, rozpuszczonego w 6 ml pirydyny dodaje się kroplami 0,3 ml dwuchloru kwasu czterohydroftalowego, rozpuszczonego w 0,5 ml dioksanu. Po 18 godzinach ogrzewania w temperaturze 45°C wlewa się roztwór reakcyjny do mieszaniny 18 ml acetonu, 7 ml stężonego kwasu solnego i 7 ml wody. Wytrącony żółtawy surowy produkt przekryształowuje się z mieszaniny etanolu i wody (1:3) i otrzymuje 0,75 g estru bis-(prednizonowego-21) kwasu czterohydroftalowego o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 205°C.

$$[\alpha]_{22}^D = +92^\circ \text{ (etanol)}$$

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej)

C obliczono 68,79 H obliczono 7,39
C otrzymano 68,90 H otrzymano 7,59

Przykład XX. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu dwufenowego.

Do roztworu 1 g hydrokortizonu w 10 ml pirydyny wkrapla się roztwór 0,4 g dwuchloru kwasu dwufenowego w 1 ml dioksanu i ogrzewa się 15 godzin w temperaturze 50°C. Po przelaniu roztworu reakcyjnego do mieszaniny składającej się z sześciokrotnej ilości acetonu i obliczonej ilości stężonego kwasu solnego, po dodaniu wody aż do początku zmętnienia wytrąca się substancję jako surowy produkt. Po dwukrotnym przekryształowaniu z acetonu i ogrzewaniu do wrzenia z węglem aktywnym otrzymuje się 0,9 g estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu dwufenowego o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 145°C.

$$[\alpha]_{22}^D = +116^\circ \text{ (etanol)}$$

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej)

C obliczono 70,83 H obliczono 6,90
C otrzymano 70,80 H otrzymano 6,92

Przykład XXI. Ester bis-(prednizonowy-21) kwasu heksahydroftalowego.

1 g prednizonu, rozpuszczonego w 6 ml pirydyny i 0,33 ml dwuchloru kwasu heksahydroftalowego, rozpuszczonego w 0,5 ml dioksanu miesza się razem i ogrzewa w ciągu 30 godzin w temperaturze 45°C. Przez wlanie roztworu reakcyjnego do mieszaniny, składającej się

z 36 ml acetonu, 7 ml stężonego kwasu solnego i 7 ml wody, otrzymuje się surowy produkt pod postacią brunatnego osadu. Po kilkukrotnym przekryształowaniu z etanolu otrzymuje się 0,6 g estru bis-prednizonowego-21) kwasu heksahydroftalowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 214°C.

$$[\alpha]_{22}^D = +110^\circ \text{ (etanol)}$$

Analiza: (obliczono z 1 molem wody krystalizacyjnej)

C obliczono 68,94 H obliczono 7,18
C otrzymano 69,15 H otrzymano 7,36

Według takiej samej metody otrzymuje się ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu d-kamforowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 143-146°C.

$$[\alpha]_{22}^D = +120^\circ \text{ (etanol)}$$

Przykład XXII. Ester bis-(hydrokortizonowy-21) kwasu ftalowego.

100 mg jodohydrokortizonu-21 rozpuszcza się w 15 ml pirydyny, dodaje 40 mg ftalenu dwusrebrowego i utrzymuje 5 godzin, mieszając w temperaturze 50°C. Przy dobrym chłodzeniu dolewa się 18,5 ml 38%-owego kwasu solnego dla zobojętnienia i wytrąca się substancję przez dodatek wody. Przekryształowanie z mieszaniny etanolu i wody daje 28 mg estru bis-(hydrokortizonowego-21) kwasu ftalowego o temperaturze topnienia = 187°C.

Temperatura topnienia mieszaniny i chromatogram warstewkowy potwierdzają identyczność ze związkiem otrzymanym według przykładu VII.

Przykład XXIII. Ester hydrokortizonowy-21 kwasu (kortizonu-21)-ftalowego.

0,263 g soli srebrowej półestru kwasu kortizonu-21-ftalowego rozdziela się w mieszaninie 10 ml acetonu i 3 ml pirydyny i dodaje 0,22 g jodohydrokortizonu-21 w 2 ml acetonu i ogrzewa 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Złoty-brunatny roztwór reakcyjny zakwasza się 3 ml 75%-owego kwasu siarkowego i wlewa do 160 ml wody. Wytrącony lekko brunatny zabarwiony osad traktuje się stężonym gorącym roztworem tiosiarczanu sodowego w celu wydzielenia zawartego w osadzie jodku srebrowego. Po przemyciu wodą i przekryształowaniu z octanu etylu otrzymuje się 0,187 g estru hydrokortizonowego-21 kwasu (kortizonu-21)-ftalowego.

o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 173-174°C.

$[\alpha]_{22^\circ}^D = +184^\circ$ (etanol) dwumetyloformamid 1:1)

Przykład XXIV. Ester bis-(prednizolonowy-21) kwasu adypinowego.

1 g prednizolonu rozpuszczonego w 3 ml pirydyny i 0,28 g dwuchlorku kwasu adypinowego, rozpuszczonego w dioksanie, łączy się razem mieszając i utrzymuje 5 godzin w temperaturze 45°C. Po przelaniu bezbarwnego roztworu reakcyjnego do mieszaniny acetonu, wody i stężonego kwasu solnego, tworzy się dwie warstwy, z których po dodaniu małej ilości wody wykrystalizowuje ester. Przez traktowanie roztworem kwaśnego węgla sodowego, wodą, 2n kwasem solnym i wodą otrzymuje się czystą substancję. W razie potrzeby przekrystalizowuje się z etanolu.

Wydajność: 0,5 g estru bis-(prednizolonowego-21) kwasu adypinowego, o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 234°C.

$[\alpha]_{20^\circ}^D = +168^\circ$ (dwumetyloformamid) aceton 1:1)

Przykład XXV. Ester bis-(prednizolonowy-21) kwasu tereftalowego.

1g prednizolonu analogicznie jak przy otrzymywaniu estru bis-(prednizolonowego-21) kwasu adypinowego łączy się z 0,31 g dwuchlorku kwasu tereftalowego i pozostawia do wykrystalizowania. Po oczyszczeniu kwaśnym węglanem sodu, kwasem solnym i wodą i ewentualnym przekrystalizowaniu otrzymuje się 0,45 g estru bis-(prednizolonowego-21) kwasu tereftalowego o temperaturze topnienia (skorygowanej według Koflera) = 219°C.

$[\alpha]_{20^\circ}^D = +39^\circ$ (dwumetyloformamid)

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów sterydów o ogólnym wzorze 1, w którym R ozna-

cza wodór lub niższą resztę acylową, R_1 i R_2 wodór lub łącznie wiązanie podwójne, X oznacza O lub HOH, a Y nasycony lub nienasycony łańcuch alkilenowy o zero do 6 członach, który ewentualnie może być rozgałęziony lub o zamkniętym pierścieniu albo też oznacza ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, i w którym obie reszty sterydowe mogą być jednakowe lub różne, znamieny tym, że hydroksysterydy-21 o ogólnym wzorze 2, w którym symbole R, R_1 , R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę hydroksylową, podaje się estyfikacji kwasami dwukarboksylowymi o wzorze $Y = (COOH)_2$, w którym Y posiada wyżej podane znaczenie, albo chlorowocosterydy-21 o ogólnym wzorze 2, w którym symbole R, R_1 , R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza chlorowiec, łączy się z solami kwasów dwukarboksylowych o wzorze $Y = (COOH)_2$, w którym Y posiada podane wyżej znaczenie lub, że sól monoestru z kwasu dwukarboksylowego $Y = (COOH)_2$ i hydroksysterydu-21 o wzorze 2 łączy się z chlorowocosterydem-21 o wzorze 2 (Z = chlorowiec), przy czym symbole R, R_1 , R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, lub niższy ester alkilowy kwasu dwukarboksylowego $Y = (COOH)_2$ poddaje się reakcji z hydroksysterydami-21 o wzorze 2, w którym symbole R, R_1 , R_2 i X posiadają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza grupę hydroksylową.

2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że hydroksysterydy-21 łączy się z haloidkami kwasowymi o wzorze $Y = (COHal)_2$ w temperaturach między - 10 i + 100°C.
3. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się pirydynę, dioksan lub dwumetyloformamid.

Dr Karl Thomae G. m. b. H.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

