

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202593
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 21 03 78
(21) (PV 1501-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 03 77
(P 27 12 862.7) a od 03 03 78
(P 28 09 732.7)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 J 5/00
C 07 J 7/00 //
A 61 K 31/57

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(54) Způsob výroby derivátů 9-fluorprednisolonu

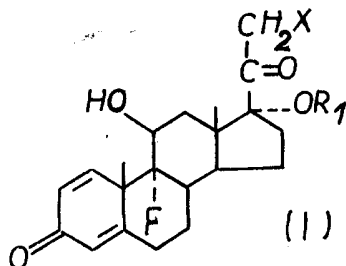
1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 9-fluorprednisolonu. Dál se zde pojednává o farmaceutických přípravcích, které tyto účinné látky obsahují.

9-Fluorprednisolon (9 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion) je znám dlouhou dobu [J. Am. Chem. Soc. 77, 4181, 1955] Tento kortikoid je nevhodný jako účinná látka pro farmaceutické přípravky, které slouží pro lokální ošetřování závažných onemocnění, protože má velmi silné systemické účinky.

Bylo objeveno, že až dosud neznámé deriváty 9-fluorprednisolonu jsou systemicky pouze slabě účinné, ale při lokálním použití mají překvapivě silný protizánětlivý účinek, který často předčí nejúčinnější kortikoidy komerčně dostupné.

Nové deriváty 9-fluorprednisolonu mají obecný vzorec I



2

kde

R₁ představuje alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu a

X znamená atom fluoru, atom chloru nebo alkanoyloxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku.

Alkanoylovou skupinou R₁ obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a alkanoyloxyskupinou X obsahující 3 až 8 atomů uhlíku je třeba rozumět skupinu odvozenou od karboxylových kyselin s otevřeným nebo cyklickým řetězcem, který je přímý nebo rozvětvený, jako například odvozenou od

kyseliny máselné,
kyseliny isomáselné,
kyseliny valerové,
kyseliny isovalerové,
kyseliny trimethyloctové,
kyseliny kapronové,
kyseliny terc.butyloctové,
kyseliny cyklopentylkarboxylové,
kyseliny cyklohexylkarboxylové nebo
kyseliny kaprylové,
nebo popřípadě od
kyseliny mravenčí,
kyseliny octové nebo
kyseliny propionové.

Zvláště výhodné alkanoylové skupiny R₁ a alkanoyloxyskupiny X jsou takové, které jsou odvozeny od alkankarboxylové kyseliny s až 6 atomy uhlíku.

Deriváty 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I a X znamenajícím atom chloru jsou například tyto sloučeniny:

17 α -acetoxy-21-chlor-9 α -fluor-
-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion

21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -
-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion,

17 α -butyryloxy-21-chlor-9 α -fluor-
-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion,

21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-
-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion,

21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-
-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion a

17 α -benzoyloxy-21-chlor-9 α -fluor-
-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion.

Deriváty 9,21-difluorprednisolonu obecného vzorce I jsou například tyto sloučeniny:

17 α -acetoxy-9 α ,21-difluor-
-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion,

9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-17 α -
-propionyloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion,

17 α -butyryloxy-9 α ,21-difluor-
-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion nebo

9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-17 α -
-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion.

Deriváty 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I, kde X znamená alkanoyloxyskupinu jsou s výhodou ty, ve kterých zbytky R₁ a X mají dohromady 5 až 14 atomů uhlíku. Takovými deriváty fluorprednisolonu jsou například:

17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-
-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion-

17 α -acetoxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-
-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion,

17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-
-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion,

17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-
-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion,

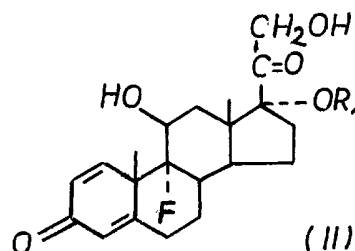
21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-
-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion,

17 α -benzyloxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-
-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion,

9 α -fluor-11 β -hydroxy-17,21-
-diisobutyryloxy-1,4-pregnadien-
-3,20-dion a

9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-
-divaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-
-dion.

Nové deriváty 9-fluorprednisolonu se mohou vyrobit podle o sobě známého způsobu, který spočívá v tom, že se v poloze 21 halogenuje nebo esterifikuje 9-fluorderivát obecného vzorce II



kde

R₁ má shora uvedený význam.

Způsob podle vynálezu se může provádět za podmínek, které jsou popsány v US patentech č. 3 678 034, 3 718 671 a 3 828 083. Výchozí sloučeniny pro tyto postupy se mohou vyrobit za podmínek popsanych v US patentu č. 3 152 154 a v německých spisích DOS č. 23 40 591 a 20 55 221.

Způsob podle vynálezu se provádí za podmínek o sobě známých.

Tak například hydroxysteroidy se mohou esterifikovat chloridy nebo anhydridy karboxylových kyselin v přítomnosti kyselin, jako například kyseliny chlorovodíkové a kyseliny p-toluensulfonové nebo kyseliny trifluorocetové, nebo v přítomnosti bází, jako uhličitanu vápenatého, pyridinu, kolidinu nebo p-dimethylaminopyridinu.

Výhodná metoda k chloraci sloučenin obecného vzorce II spočívá v tom, že se 21-hydroxyskupina esterifikuje kyselinou sulfonovou, s výhodou kyselinou methansulfonovou nebo kyselinou p-toluensulfonovou a nakonec se skupina sulfonové kyseliny vy-

mění za chlor. Esterifikace 21-hydroxyskupiny probíhá například když se chlorid sulfonové kyseliny v přítomnosti organické báze, jako pyridinu nebo v přítomnosti vodného roztoku alkálie nechá působit na sloučeniny obecného vzorce II. Výměna skupiny sulfonové kyseliny za atom chloru s výhodou proběhne, když se nechá reagovat ester 21-sulfonové kyseliny s chloridem alkalického kovu, jako například s chloridem lithným, v přítomnosti polárního rozpouštědla, jako například dimethylformamidu.

Výchozí sloučeniny pro způsob podle vynálezu se mohou vyrobit jednoduchým způsobem a ve vysokém výtěžku z prednisolonu, který se může sám relativně jednoduše syntetizovat z diosgeninu. Následkem toho je, že se sloučeniny podle vynálezu mohou vyrobit z diosgeninu s relativně nízkými náklady v celkovém výtěžku přibližně 15 %. Naproti tomu je syntéza známých vysoce účinných kortikoidů z diosgeninu podstatně nákladnější a docilované celkové výtěžky jsou podstatně nižší (asi 0,5 až 5 %). To není bez významu vzhledem k narůstajícím obtížím se získáním vhodných výchozích látek pro syntézy kortikoidů v dostatečném množství a s ohledem na výdaje za účinné látky, které prodražují speciální léčiva obsahující kortikoid.

Jak již bylo uvedeno, sloučeniny podle vynálezu mají při lokální aplikaci silný protizánětlivý účinek, ale při systemické aplikaci jsou jen slabě účinné.

Protizánětlivý účinek se stanoví takto:

Na lidské kůži se vyvolá překrvení tak, že se na zádech dobrovolných pokusných osob mužského a ženského pohlaví rozloží dvacetkrát přes sebe položenými útržky s 2 centimetry širokým tesafilmem Stratum corneum.

Na označená políčka o velikosti 4 cm² uvnitř odřené plochy se nanese přibližně 50 miligramů přípravku ve formě masti.

Aby se získala srovnatelná výchozí hodnota, použilo se relativních čísel, protože barva neošetřené kůže, stejně jako zčervenání překrvené plochy je u každé osoby odlišné.

Hodnota barvy neošetřené kůže se udává jako 100 a hodnota barvy odřené kůže jako 0.

Hodnota barvy kůže, která se zjistila na kůži při vasokonstrikci (100), je poměrným údajem.

Vasokonstrikce malého, středního a vysokého stupně se ohodnotí hodnotou odpovídající 0 až 100.

V následující tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty, které byly zjištěny při zkouškách různých pozorovaných osob a z různých oblastí zad.

Systemický účinek sloučenin se stanoví pomocí adjuvantového edémového testu takto:

Krysám SPF o hmotnosti 130 až 150 g se pro dosažení ohniska zánětu injekčně do pravé zadní tlapy vpraví 0,1 ml 0,5% suspenze *Mycobacterium butyricum* (lze získat od firmy Difco, USA). Před injekcí se změří objem tlapek krys a 24 hodiny po injekci se opět změří objem tlapek, pro stanovení rozsahu edému. Konečně se krysám orálně aplikuje rozdílné množství testovaných látek. Po dalších 24 hodinách se znovu změří objem tlapy.

Ze získaných údajů o objemech tlapek se obvyklým způsobem stanoví množství testované látky, které je potřebné, aby se dosáhlo 50 % zahojení edému tlapy.

Výsledky získané při uvedených testech jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka

Číslo	Látka	Test vasokonstrikce			Adjuvantový edémový test ED ₅₀ (mg/kg)
		Koncentrace (%)	Výsledky po 4 h	8 h	
I	6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-21- -valeryloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion (difluorkortolonvalerát)	0,1	58	68	0,04
		0,001	54	66	
		0,00001	32	36	
II	21-acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion (DOS 20 55 221)	0,1	55	66	3,8
		0,001	52	63	
		0,00001	31	42	
III	17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -21-hexanoyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	67	78	7,7
		0,001	60	74	
		0,00001	23	36	
IV	17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	57	74	7,0
		0,001	57	68	
		0,00001	33	42	
V	9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -21- -dipropionoxyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	65	83	5,0
		0,001	58	76	
		0,00001	39	47	
VI	21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -17 α -propionoxyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	62	83	5,7
		0,001	58	76	
		0,00001	43	47	
VII	9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionoxyloxy- -21-valeryloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	60	75	6,0
		0,001	57	76	
		0,00001	40	43	
VIII	17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy- -21-propionoxyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	62	78	nad 10
		0,001	59	70	
		0,00001	40	43	
IX	17 α -benzyloxy-21-butyryloxy-9 α - -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	68	82	nad 10
		0,001	67	80	
		0,00001	51	58	
X	17 α -benzoyloxy-21-chlor-9 α - -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	0,1	60	72	nad 10
		0,001	56	64	
		0,00001	43	45	

K podobným výsledkům se dospěje, když se systemický účinek derivátů 9-fluorprednisolonu podle vynálezu stanoví pomocí známého thymolyzového testu nebo známého testu zadržování sodíku a draslíku.

Nové sloučeniny se hodí v kombinaci s nosiči obvyklými v galenické farmacii pro lokální ošetřování kontaktních dermatid, ekzémů různého druhu, neurodermatóz, erythrodermie, popálenin, Pruritis vulvae et ani, trudoviny růžovité. Erythematodes cutaneus, lupénky, lišeje plochého a bradavčitého a podobných onemocnění.

Výroba speciálních léčiv se provádí obvyklým způsobem, kdy se účinná látka převede s vhodnými přísadami na požadovanou aplikační formu, jako například na roztoky, lotiony, masti, krémy nebo náplasti. V takto připravených léčivech je koncentrace účin-

né látky závislá na aplikační formě. U lotionů a mastí se s výhodou používá 0,001 až 1 % koncentrace účinné látky.

Kromě toho jsou nové sloučeniny popřípadě vhodné v kombinaci s běžnými nosiči a pomocnými látkami také pro výrobu inhalačních prostředků, které se mohou používat při léčení alergických onemocnění dýchacích cest, jako například bronchiálního astmatu nebo rýmy.

Následující příklady slouží k osvětlení vynálezu.

I. příklady syntézy

Příklad 1

a) 500 mg pyridintosylátu dvakrát odpařeného s benzenem ve vakuu do sucha v 500

militrech benzenu a 40 ml N,N-dimethylformamidu se přidá k 5 g 9 α -fluorprednisolonu. Při teplotě lázně 130 °C se oddestiluje 50 ml rozpouštědla a přidá 6 ml triethylesteru kyseliny orthooctové. Během 2,5 hodiny se oddestiluje zbývající benzen a po přidání 2,4 ml pyridinu zahustí ve vakuu. Izoluje se 17 α ,21-(1-ethoxyethylidendioxy)-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion jako žlutá olejovitá směs epimerů.

b) Roztok získaného oleje ve 150 ml methanolu se vaří při zpětném toku se směsí 54 ml 0,1 N kyseliny octové a 6 ml 0,1 N vodného roztoku octanu sodného 1 hodinu při 90 °C. Vše se odpaří do sucha, vylije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí vodou, suší a odpaří ve vakuu. Ve formě pěny se dostane 9 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

c) 3,0 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu v 17 ml pyridinu a 8 ml anhydridu kyseliny propionové se míchají 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Po vysrážení ledovou vodou se provede filtrace, zbytek se vyjme methylenchloridem a po promytí a sušení síranem sodným odpaří. Izoluje se 4,9 g látky, která se chromatografuje na 450 g silikagelu methylenchloridem a acetonem s proměnnou koncentrací (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 2,96 gramu 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 219 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +81^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{239} = 15100$ (methanol).

Příklad 2

4,5 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se míchá v 50 ml pyridinu a 25 ml anhydridu kyseliny máselné přes noc při teplotě místnosti. Reakční produkt se vysráží ledovou vodou, odfiltruje a rozpustí v methylenchloridu. Roztok se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje při proměnné koncentraci methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 3,6 g 17 α -acetoxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 218 °C.

Příklad 3

1,0 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 2 se 6 ml anhydridu kyseliny valerové, místo s anhydridem kyseliny máselné, v 10 ml pyridinu. Výtěžek činí 680 mg 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -

-hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 213 °C.

Příklad 4

3,0 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu v 30 ml pyridinu se míchají s 15 ml anhydridu kyseliny kapronové 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Zpracování probíhá analogicky jako v příkladě 2. Surový produkt se čistí chromatografií s proměnnou koncentrací methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Izoluje se 2,36 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 222 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{239} = 15500$ (methanol).

Příklad 5

3,0 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se míchají s 15 mililitry anhydridu kyseliny trimethyloctové ve 30 ml pyridinu 48 hodin při teplotě místnosti. Surový produkt se izoluje, jako je popsáno v příkladu 2 a chromatografuje na 700 gramech silikagelu při proměnné koncentraci methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu).

Výtěžek činí 2,06 g 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 227 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{239} = 15500$ (methanol).

Příklad 6

5,0 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu vyrobeného z 9 α -fluorprednisolonu analogicky jako v příkladu 1a a 1b reakcí s triethylesterem kyseliny orthopropionové místo s triethylesterem kyseliny orthooctové se míchá v 50 ml pyridinu s 25 ml anhydridu kyseliny propionové 2 hodiny při teplotě místnosti. Zpracování se provádí jako je popsáno v příkladu 2. 4,8 g surového produktu se čistí na 450 g silikagelu při proměnné koncentraci methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 4,62 g 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 191 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$ (chloroform);
 UV: $\epsilon_{239} = 15700$ (methanol).

Příklad 7

5,0 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 2 s an-

hydridem kyseliny másečné. Surový produkt se chromatografuje na 450 g silikagelu s proměnnou koncentrací methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Izoluje se 4,93 gramů 21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 179 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$ (chloroform);
 UV: $\epsilon_{239} = 15\,700$ (methanol).

Příklad 8

5 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 2 s anhydridem kyseliny valerové místo s anhydridem kyseliny másečné. Zpracování se provádí rovněž jako je popsáno v příkladu 2. Surový produkt se čistí na 750 g silikagelu při proměnné koncentraci methylenchloridu a acetonu (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 5,03 g 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 190 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$ (chloroform);
 UV: $\epsilon_{239} = 15\,800$ (methanol).

Příklad 9

5,0 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat analogicky jako je popsáno v příkladu 2 s anhydridem kyseliny kapronové místo s anhydridem kyseliny másečné. Surový produkt o hmotnosti 5,8 g se čistí na 700 gramů silikagelu s methylenchloridem a acetonem o proměnné koncentraci (0 až 12 procent acetonu). Izoluje se 4,32 g 9 α -fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 208 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$ (chloroform);
 UV: $\epsilon_{239} = 15\,900$ (methanol).

Příklad 10

5,0 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat a zpracuje jako v příkladu 2 s anhydridem kyseliny trimethyloctové místo s anhydridem kyseliny másečné. 5,9 g surového produktu se chromatografuje na 450 g silikagelu při proměnné koncentraci methylenchloridu a acetonu (0 až 12 % acetonu). Výtěžek činí 2,23 g 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-21-trimethylacetoxo-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 214 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +53^\circ$ (chloroform);
 UV: $\epsilon_{239} = 15\,700$ (methanol).

Příklad 11

a) 25 g 9 α -fluorprednisolonu se míchá přes noc při teplotě místnosti ve 250 ml pyridinu a 125 ml anhydridu kyseliny másečné. Po vysrážení ledovou vodou se provede filtrace a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Roztok se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 2,5 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem při proměnné koncentraci (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 23,1 g 21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

b) K suspenzi 24 g jodidu mědného ve 480 ml suchého tetrahydrofuranu se při 0 °C přikape pod argonovou atmosférou 100 ml 5% roztoku methyllithia v etheru. Žlutá směs se ochladí na -30 °C a pak se přikape roztok 22,3 g 21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu ve 400 mililitrech suchého tetrahydrofuranu a při této teplotě míchá 3 až 4 hodiny. Přebytké reakční činidlo se rozloží vodným roztokem chloridu amonného. Po extrakci methylenchloridem se organická fáze promyje, suší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Výtěžek činí 20,3 g 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

c) 2,0 g 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 1c s anhydridem kyseliny propionové, produkt se zpracuje a čistí. Izoluje se 1,4 g 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 146 stupňů Celsia.

Příklad 12

1,5 g 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 2 s anhydridem kyseliny valerové místo s anhydridem kyseliny másečné na 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Teplota tání 220 °C.

Příklad 13

1,4 g 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se míchá v 15 ml pyridinu a 10 ml anhydridu kyseliny enantové přes noc při teplotě místnosti. Směs se potom vylije do ledové vody a extrahuje methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Ze zbytku se odstraní přebytká kyselina enantová destilací s vodní párou. Surový produkt se chromatografuje na 250 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem o průměrné koncentraci (0 až 12 % acetonu). Izoluje se 790 mg 17 α -butyryloxy-9 α -

-fluor-21-heptanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 14

4,5 g 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 2, avšak s anhydridem kyseliny isomáselné místo s anhydridem kyseliny máselné. Surový produkt se čistí na 700 g silikagelu methylenchloridem a acetonem o proměnné koncentraci (0 až 12 % acetonu). Výtěžek činí 2,1 g 17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 15

a) 3 g 9 α -fluorprednisolonu se míchají ve 30 ml pyridinu a 15 ml anhydridu kyseliny valerové přes noc při teplotě místnosti. Potom se vše zamíchá do ledové vody a extrahuje methylenchloridem. Extrakt se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří ve vakuu; ze zbytku se odstraní přebytečná kyselina valerová destilací s vodní párou. Surový produkt se chromatografuje na 300 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem o proměnné koncentraci (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 2,87 g 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

b) 2 g 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se přesmykne analogicky jako v příkladu 11b pomocí lithiumpromykyčiva na 1,86 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

c) 1,8 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 2, avšak s anhydridem kyseliny propionové místo s anhydridem kyseliny máselné, na 920 miligramů 9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 206 °C.

Příklad 16

Na 3,4 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se působí obdobně jako v příkladu 2 anhydridem kyseliny máselné a tamtéž uvedeným způsobem se provede další zpracování. Izoluje se 1,96 gramů 21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 234 °C.

Příklad 17

Roztok 2,0 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-pregnadien-3,20-dionu ve 20 mililitrech pyridinu se míchá s 10 ml anhydridu kyseliny kapronové 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakční produkt se vysráží ledovou vodou, odfiltruje a rozpustí v methy-

lenchloridu. Roztok se promyje vodou, suší a odpaří ve vakuu. Zbytek 1,96 g surového produktu se chromatografuje na 200 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem při proměnné koncentraci (0 až 12 % acetonu). Výtěžek činí 1,58 g 9 α -fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 18

a) 12 g 9 α -fluorprednisolonu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 11a, avšak s anhydridem kyseliny isomáselné místo s anhydridem kyseliny máselné, na 10,4 g 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

b) 10 g 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se analogicky jako v příkladu 11b přesmykne pomocí lithiumpromykyčiva na 6,9 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

c) 2,1 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat obdobně jako v příkladu 1c s anhydridem kyseliny propionové na 1,3 g 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 19

1,2 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat s anhydridem kyseliny máselné, zpracuje se a chromatografuje obdobně jako v příkladě 2. Izoluje se 670 mg 21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 20

a) 5,0 g 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se analogicky jako v příkladu 11b přesmykne pomocí lithiumpromykyčiva na 3,4 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

b) 2,4 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se analogicky jako v příkladu 1c nechá reagovat s anhydridem kyseliny propionové na 1,2 gramů 9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 21

3,1 g 17 α -benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, vyrobeného obdobně jako v příkladu 1a a 1b reakcí s triethylesterem kyseliny orthobenzoové místo s triethylesterem kyseliny orthooctové z 9 α -fluorprednisolonu, se míchají ve 30 ml

pyridinu a 15 ml anhydridu kyseliny propionové 1 hodinu při teplotě místnosti. Zpracování se provede analogicky jako v příkladu 1c. Surový produkt se čistí na 450 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem o proměnné koncentraci (0 až 12 % acetonu). Výtěžek činí 1,34 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 235 °C (rozklad);
 $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{234} = 28\,800$ (methanol).

Příklad 22

3,0 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat ve 30 ml pyridinu a 15 ml anhydridu kyseliny mášelné analogicky jako v příkladu 2 a stejně tak se zpracuje. Po čištění surového produktu se 450 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem o proměnné koncentraci (0 až 12 % acetonu) se izoluje 1,9 g 17 α -benzyloxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 218 °C (rozklad);
 $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{234} = 28\,900$ (methanol).

Příklad 23

2,8 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 2, avšak s anhydridem kyseliny valerové místo s anhydridem kyseliny mášelné a stejně tak se zpracuje. Surový produkt se čistí na 450 gramů silikagelu s methylenchloridem a acetonem o proměnné koncentraci (0 až 12 procent acetonu). Získá se 1,81 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 208 °C;
 $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{234} = 29\,000$ (methanol).

Příklad 24

2,1 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá reagovat analogicky jako v příkladu 2 s anhydridem kyseliny isomášelné místo s anhydridem kyseliny mášelné a stejně tak se zpracuje. Surový produkt se chromatografuje na 200 g silikagelu methylenchloridem a acetonem o proměnné koncentraci (0 až 12 procent acetonu). Získá se 1,09 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 25

1,8 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá

reagovat obdobně jako v příkladu 2 s anhydridem kyseliny trimethylactové místo s anhydridem kyseliny mášelné a odpovídajícím způsobem se zpracuje a chromatografuje jak popsáno v uvedeném příkladě. Izoluje se 720 mg 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Příklad 26

10 ml hexamethylamidu kyseliny fosforečné se míchá při 0 °C s 1,3 ml thionylchloridu 30 minut. Potom se přidá 800 mg 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu a dále míchá 5,5 hodiny při 0 °C. Směs se vylije na ledovou vodu, extrahuje ethylacetátem, extrakt promyje hydrogenuhlíčitánem sodným, promyje vodou do neutrální reakce, suší síranem sodným a po odpaření ve vakuu se izoluje 1 g surového produktu, který se čistí na 65 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem, při proměnné koncentraci (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 535 mg 17 α -acetoxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 265 °C (rozklad);
 $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{239} = 15\,800$ (methanol).

Příklad 27

Nechá se reagovat 1,2 g 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu s thionylchloridem v hexamethylamidu kyseliny fosforečné analogicky jako je uvedeno v příkladu 26. Surový produkt se chromatografuje na 150 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem při proměnné koncentraci (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 860 mg 21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 229 °C (rozklad);
 $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{239} = 15\,900$ (methanol).

Příklad 28

950 mg 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se zpracuje analogicky jako v příkladu 26 s thionylchloridem v hexamethylamidu kyseliny fosforečné. Vyčištění surového produktu se provede na 120 g silikagelu s methylenchloridem a acetonem při proměnné koncentraci (0 až 15 % acetonu). Výtěžek činí 520 mg 21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Teplota tání 216 °C.

Příklad 29

2,5 g 17 α -benzyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu se nechá

reagovat obdobně jako v příkladu 26 a surový produkt se čistí na 250 g silikagelu methylenchloridem a acetonem při proměnné koncentraci (0 až 12 % acetonu). Výtěžek činí 1,1 g 17 α -benzoyloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

Teplota tání 256 °C (rozklad);
 $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (pyridin);
 UV: $\epsilon_{234} = 28\,600$ (methanol).

II. Farmaceutické přípravky

Příklad A

Složení masti

0,03 % 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu

2,50 % Allercurhexachlorfenátu [mikronizovaný, velikost částic asi 8 μm (Allercur = +zapsaná ochranná známka pro 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethylbenzimidazol)]

6,00 % terc.esteru kyseliny orthofosforečné a tetraglykoetheru alkoholu obsaženého ve vosku (Hostaphatu KW 340 ^(R))

0,10 % kyseliny sorbové

10,00 % neutrálního oleje

3,50 % stearylalkoholu

1,50 % vosku z ovčí vlny

bezvodého (DAB 6)

76,36 % odsolené vody

Příklad B

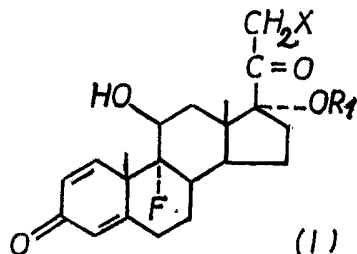
Výroba inhalačního prostředku

1,000 g mikronizovaného 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dionu (průměrná velikost zrna menší než 7 μm) se smísí s 39,000 g umleté laktózy.

K inhalacím se používají dávky s 20 mg inhalačního prostředku.

PREDMĚT VYNÁLEZU

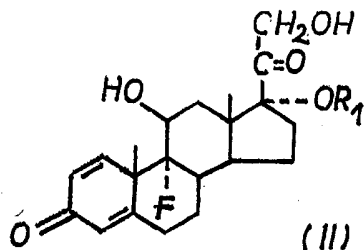
1. Způsob výroby derivátů 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I



kde

R₁ představuje alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu a

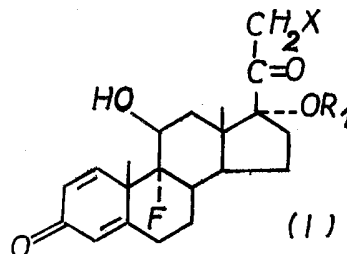
X znamená atom fluoru, atom chloru nebo alkanoyloxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se o sobě známým způsobem v poloze 21 halogenuje nebo esterifikuje 9-fluorderivát obecného vzorce II



kde

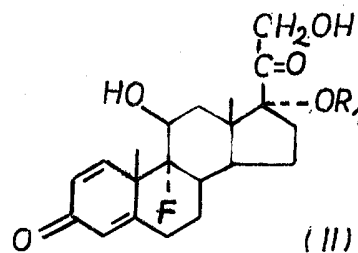
R₁ má shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu derivátů 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I



kde

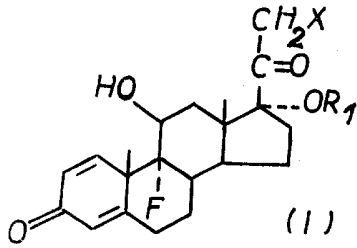
R₁ má význam uvedený v bodě 1 a X znamená atom chloru nebo alkanoyloxyskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se o sobě známým způsobem v poloze 21 halogenuje nebo esterifikuje 9-fluorderivát obecného vzorce



kde

R₁ má význam uvedený v bodě 1.

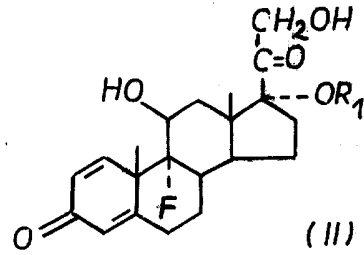
3. Způsob podle bodu pro výrobu derivátů 9-fluorprednisolonu obecného vzorce I



kde

R₁ má význam uvedený v bodě 1 a
X znamená atom fluoru, vyznačující se

tím, že se o sobě známým způsobem v poloze 21 halogenuje nebo esterifikuje 9-fluorderivát obecného vzorce II



kde

R₁ má význam uvedený v bodě 1.