

Изобретение относится к новым производным преднизолона, которые применяют в фармацевтической промышленности для изготовления медикаментов.

В выложенном описании к неакцептованной заявке на патент ФРГ 41 29 535 раскрывают прегна—1,4—диен—3,20—дион—16,17—ацеталь—21—сложные эфиры, которые несут на циклическом ацетальном кольце остаток бутила, изопропила, втор.-бутила, циклогексила или фенила и С—21—гидроксильная группа которых ацилирована остатком ацетила или изобутирила.

Теперь найдено, что следующие соединения согласно изобретению, которые отличаются от соединений заявки на патент ФРГ 41 29 535 отсутствующим остатком ацила на С—21—гидроксильной группе, имеют неожиданные и выгодные свойства.

Предметом изобретения являются эпимеры соединения формулы 1 (см. прилагаемый листок с формулами) в чистом виде и смеси этих эпимеров в любом соотношении компонентов смеси.

Эпимеры соединения формулы 1 можно охарактеризовать формулами 1а и 1б (см. прилагаемый листок с формулами).

Другим предметом изобретения является способ получения соединений согласно изобретению. Способ отличается тем, что 16—гидроксипреднизолон вступает во взаимодействие с циклогексанальдегидом.

Взаимодействие осуществляют известным специалисту способом в подходящих растворителях, таким как простые эфиры, например, диоксан, простой диизопропиловый эфир, сложные эфиры, например, сложный этиловый эфир уксусной кислоты, галогенированные углеводороды, например, хлористый метилен, хлороформ, нитрированные углеводороды, например, нитрометан, или без растворителей, при добавке каталитических или также очень больших количеств кислоты, как минеральные кислоты, например, хлорная кислота, соляная кислота, тетрафторборная кислота, или сульфокислоты, например, метансульфокислота, при температурах преимущественно от 0 до 60°C.

Преимущественно взаимодействие до смеси эпимеров (формула 1) осуществляют в диоксане или в сложном этиловом эфире уксусной кислоты с 70%-ной хлорной кислотой или с 85%-ной тетрафторборной кислотой при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Реакция взаимодействия 16—гидроксипреднизолона с циклогексанальдегидом дает, как правило, смесь эпимеров, причем соответствующим изменением условий реакции можно регулировать превращение таким образом, что образуется преимущественно определенный эпимер.

Для преимущественного получения R—эпимера (формула 1а) предпочитают, например, следующие условия: галогенированные углеводороды или нитрометан превращают с метансульфокислотой при температуре от комнатной до 40°C, или с 35—70%-ной хлорной кислотой при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Другая возможность для преимущественного получения R—эпимера заключается в обработке смеси эпимеров (формула 1) 70%-ной хлорной кислотой в подходящем растворителе, как например, хлористый метилен, при 0°C (эпимеризация).

Преимущественного получения S—эпимера (формула 1б) достигают при помощи газообразного хлористого водорода в растворителе, как например, диоксан при температуре от 0°C до комнатной.

Поскольку желательны получение эпимера в более чистой форме, как этого достигают на основании условий реакции, можно дополнительно подключать к взаимодействию стадии разделения и очистки, как например, препаративная тонкослойная хроматография (HPLC).

Следующие примеры служат для более подробного пояснения изобретения:

Примеры.

1. 500мг (1,3ммоль) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 5мл нитрометана и смешивают с 33мкл (0,38ммоль) 70%-ной хлорной кислоты и 195мкл (1,6ммоль) циклогексанальдегида.

После 4,5 часа перемешивания при комнатной температуре (соотношение эпимеров в реакционной смеси R/S=55/45, препаративная тонкослойная хроматография HPLC — содержание 95%) реакционную смесь смешивают с раствором бикарбоната натрия, отсасывают осадок, промывают водой и нитрометаном и сушат при 50°C в высоком вакууме.

Выход: 440мг (70%), соотношение эпимеров R/S = 57/43 (определение методом препаративной тонкослойной хроматографии, неподвижная фаза ODS гиперсил, подвижная фаза вода/этанол=60/40).

2. 2,0 (5,3ммоль) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 20мл нитрометана и смешивают с 0,88мл (10,2ммоль) 70%-ной хлорной кислоты и 0,78мл (6,4ммоль) циклогексанальдегида.

После 4,5 часов перемешивания при комнатной температуре (соотношение эпимеров в реакционной смеси R/S=73/27, препаративная тонкослойная хроматография HPLC — содержание 95%) работают как в примере 1.

Выход: 1,96г (78%), соотношение эпимеров R/S=76/24.

3. 2,0г (5,3ммоль) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 10мл нитрометана и 1,5мл (17,4ммоль) 70%-ной хлорной кислоты и затем закапывают 0,8мл (6,6ммоль) циклогексанальдегида. Перемешивают 2 часа при комнатной температуре (соотношение эпимеров в реакционной смеси R/S=92/8, HPLC — содержание 98%) и работают как в примере 1.

Выход: 2,2г (88%), соотношение эпимеров R/S=92/8.

4. 2,0г (5,3ммоль) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 20мл нитрометана и смешивают с 3,52мл (4ммоль) 70%-ной хлорной кислоты и 0,78мл (6,4ммоль) циклогексанальдегида. После 1 часа перемешивания при комнатной температуре подают на раствор бикарбоната натрия, экстрагируют хлористым метиленом, сушат органическую фазу при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме.

Остаток хроматографируют на силикагеле с хлористым метиленом/сложным этиловым эфиром уксусной кислоты =1/1 ($R_f = 0,5$).

Выход: 1,0г (40%), соотношение эпимеров R/S=89/11.

5. 20г (53ммоль) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 300мл хлороформа, смешивают с 8,0мл

(66ммол) циклогексаналяльдегида и при охлаждении в ледяной бане закапывают 17,6мл (205ммол) 70%-ной хлорной кислоты.

После 2,5 часов перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь подают на содовый раствор, экстрагируют органическую фазу водой, сушат при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме (соотношение эпимеров в сыром продукте R/S=85/15). Остаток растворяют в теплом метаноле, смешивают до помутнения с водой, охлаждают в ледяной бане, и осадок отсасывают и сушат.

Выход: 20,2г (81%), соотношение эпимеров R/S=85/15.

6. 5,0г (13,3ммол) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 100мл хлористого метилена, смешивают с 4,4мл (51,2ммол) 70%-ной хлорной кислоты и закапывают 2,1мл (17,3ммол) циклогексаналяльдегида.

После 1,25 часа реакционную смесь подают на содовый раствор, промывают органическую фазу водой, сушат при помощи сульфата магния и сгущают в вакууме.

Выход сырого продукта количественный, HPLC — содержание 96%, соотношение эпимеров R/S=89/11.

7. 300г (797ммол) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 3,0л сложного этилового эфира уксусной кислоты, смешивают с 120мл (991ммол) циклогексаналяльдегида и в течение 20 минут закапывают 150мл (1,75ммол) 70%-ной хлорной кислоты.

После 1 часа перемешивания раствор смешивают с 250г карбоната натрия и размешивают с 1,5л воды. Водную фазу экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты, собранные органические фазы экстрагируют насыщенным раствором хлористого натрия. После сушки органической фазы сульфатом натрия медленно сгущают ее в вакууме, отсасывают образующееся твердое вещество, дополнительно промывают простым диэтиловым эфиром и сушат.

Выход: 282г (75%), соотношение эпимеров R/S=58/42.

8. 10,0г (26,6ммол) 16—гидроксипреднизолона при охлаждении суспендируют в ледяной бане в 100мл диоксана, смешивают с 8,8мл (102,4ммол) 70%-ной хлорной кислоты и в течение 45 минут закапывают 3,7мл (30,5ммол) циклогексаналяльдегида.

Перемешивают 2 часа при комнатной температуре, нейтрализуют содовым раствором и экстрагируют хлористым метиленом. Органическую фазу промывают водой, сушат при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме (соотношение эпимеров в сыром продукте R/S=49/51). Остаток поглощают в теплом этаноле и кристаллизуют добавкой воды и охлаждением в ледяной бане методом дробной кристаллизации. 1-я фракция: 8,5г, соотношение эпимеров R/S=60/40. 2-я фракция: 2,5г, соотношение эпимеров R/S=27/73.

Общий выход: 11г (88%).

9. 0,5г (1,3ммол) 16—гидроксипреднизолона суспендируют при комнатной температуре в 20мл простого диизопропилового эфира и смешивают с 120мкл (1,56ммол) циклогексаналяльдегида и 440мкл (5,1ммол) 70%-ной хлорной кислоты.

После 45 минут реакционную смесь перемешивают со сложным этиловым эфиром уксусной кислоты и экстрагируют раствором бикарбоната натрия и водой.

Органическую фазу сушат при помощи сульфата магния и сгущают в вакууме.

Выход сырого продукта количественный; HPLC — содержание 95%, соотношение эпимеров R/S=57/43.

10. 2,0г (5,3ммол) 16—гидроксипреднизолона суспендируют при комнатной температуре в 20мл нитрометана и смешивают с 1,4мл (21,5ммол) метансульфокислоты и 0,78мл (6,4ммол) циклогексаналяльдегида.

Раствор перемешивают 3 часа при 40°C и разбавляют после охлаждения хлористым метиленом. Реакционную смесь экстрагируют раствором бикарбоната натрия и водой, органическую фазу сушат при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме. Остаток подвергают хроматографии как в примере 4.

Выход: 1,7г (68%), соотношение эпимеров R/S=85/15.

11. 5,0г (13,3ммол) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 50мл хлористого метилена, смешивают при охлаждении в ледяной бане с 3,45мл (53,1ммол) метансульфокислоты и в течение 10 минут закапывают 1,95мл (16,1ммол) циклогексаналяльдегида. Оставляют до получения комнатной температуры и затем перемешивают 3 часа при 40°C. Раствор экстрагируют водой, сушат при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме.

Выход сырого продукта количественный, HPLC — содержание 96%, соотношение эпимеров R/S=85/15.

12. 10,0г (26,6ммол) 16—гидроксипреднизолона при охлаждении в ледяной бане суспендируют в 60мл 70%-ной хлорной кислоты и в течение 10 минут смешивают с 3,7мл (30,5ммол) циклогексаналяльдегида.

После 30-минутного перемешивания при охлаждении льдом подают на охлажденный льдом раствор бикарбоната натрия и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промывают раствором бикарбоната натрия и водой, сушат при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме (соотношение эпимеров в сыром продукте R/S=93/7).

Остаток очищают как в примере 8. 1-я фракция: 2,1г, соотношение эпимеров R/S=94, 5/5, 5; 2-я фракция: 6,56г, соотношение эпимеров R/S=96/4; 3-я фракция: 1,29, соотношение эпимеров: R/S=91,5/8,5.

Общий выход: 9,95г (79,5%).

При соответствующем взаимодействии продуктов выделения в 50%или 35%-ной хлорной кислоте в сыром продукте получают соотношение эпимеров R/S=95/5 или 81/19.

13. 5,0г (13,3ммол) 16—гидроксипреднизолона при охлаждении в ледяной бане суспендируют в 80мл диоксана, смешивают с 2,5мл 85%-ной тетрафторборной кислоты в простом диэтиловом эфире и добавляют в течение 10 минут 1,95мл (16,1ммол) циклогексаналяльдегида.

Перемешивают 1 час при комнатной температуре, затем выливают на раствор бикарбоната натрия и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу экстрагируют водой, сушат при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме. Остаток хроматографируют как в примере 4.

Выход: 4,0г (64%), отношение эпимеров R/S=47/53.

14. 100мг (0,27ммол) 16—гидроксипреднизолона суспендируют в 5мл нитрометана, смешивают с 50мкл

85%-ной тетрафторборной кислоты в простом диэтиловом эфире и 35мл (0,29ммол) циклогексанальдегида и перемешивают 15 часов при комнатной температуре. Соотношение эпимеров реакционной смеси R/S=80/20, HPLC — содержание 96%. Регулирование соотношения эпимеров можно достигать также нагреванием реакционной смеси в течение 30 минут до 60°C.

15. 2,0г (5,3ммол) 16—гидроксипреднизолон суспендируют в 40мл диоксана, смешивают при охлаждении в водяной бане с 760мл (6,3 ммол) циклогексанальдегида и в течение 20 минут закапывают 15мл 14,8%-ного раствора хлористоводородного газа/диоксана.

После 2 часов перемешивания при 0°C и 2 часов при комнатной температуре добавляют раствор бикарбоната натрия и экстрагируют сложным этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу промывают водой, сушат при помощи сульфата натрия и сгущают в вакууме. Остаток хроматографируют как в примере 4.

Выход: 620мг (25%), соотношение эпимеров R/S=25/75.

16. 12,0г (25,5ммол) 16 α ,17—циклогексилметилэнди-окси—11 β , 21— дигидрокси—прегна—1,4—диен—3,20—диона (соединение 1, соотношение эпимеров R/S=60/40) растворяют при 0°C в 240мл хлористого метилена, смешивают с 8,7мл (101,1ммол) 70%-ной хлорной кислоты и после 40 минут перемешивания добавляют на раствор бикарбоната натрия. Экстрагируют водную фазу хлористым метилом, собранные органические фазы водой и сушат при помощи сульфата магния. После сгущения растворителя в вакууме рекуперируют количественно соединение 1 с соотношением эпимеров R/S=90/10 (HPLC — содержание 98%).

17. Разделение эпимеров (исходя из любой смеси эпимеров) можно осуществлять при помощи препаративной тонкослойной хроматографии HPLC следующим образом:

Приборы; HP 1084В жидкостной хроматограф, HP 79850BLC терминал и ультрафиолетовый детектор; материал колонки: гиперзил С18, 12мкм, 250х20 мм; растворитель для элюирования: вода (59%)/этанол (41%); длина волны детектора: 242нм; концентрация пробы: 220мг в 600мкл диметил—сульфоксид + 3800мкл этанола; грузочный объем: 200мкл=10мг смеси эпимеров; поток: 10мл/мин; температура печи: 40°C; достигнутая чистота: R—эпимер 99,6%, S—эпимер 99,4%.

Соединения согласно изобретению имеют ценные фармакологические свойства, которые дают возможность применять их в промышленности. Обычно соединения согласно изобретению применяют для лечения таких болезненных состояний, которые можно лечить стероидальными противовоспалительными средствами. Сюда относят, в первую очередь, заболевания кожи и дыхательных путей, а также воспалительные заболевания кишечника и аллергические риниты/конъюнктивиты.

В области кожи соединения согласно изобретению на основе своих противовоспалительных, антипролиферативных, иммуноподавляющих, антизудящих и сосудосуживающих свойств подходят для (особенно местного) лечения дерматозов различного генеза. Например, следует назвать: аллергическую контактную экзему, атопическую экзему, себорейную экзему, простой лишай, псориаз (чешуйчатый лишай), солнечный ожог, зуд в области гениталий, гнездная алопеция, гипертрофические рубцы и дисковидная красная волчанка.

В области дыхательных путей соединения согласно изобретению почти подавляют все происходящие в стенке дыхательных путей воспалительные реакции, причем они тормозят пролиферацию, дифференцирование, миграцию и активацию воспалительных клеток и образование простагландинов, лейкотриенов и ПАФ.

Благодаря этому соединения согласно изобретению уменьшают бронхиальную гиперреактивность, сокращают образование слизи, улучшают слизистый клиренс и усиливают (частично благодаря повышенной экспрессии β —адренорецепторов) действие β —симпатомиметических средств.

На основании этих свойств соединения согласно изобретению, в первую очередь, применяют (в форме местных ингаляторов) для продолжительного лечения бронхиальной астмы.

Соединения согласно изобретению отличаются небольшой токсичностью, в основном, топической эффективностью, большим терапевтическим диапазоном, длительным действием и отсутствием существенных побочных явлений. Эффективность соединений согласно изобретению делает возможным их применение в гуманной и ветеринарной медицине.

Поэтому другим предметом изобретения является способ лечения млекопитающих, включая людей, страдающих одной из вышеназванных болезней. Способ отличается тем, что заболевшему млекопитающему назначают терапевтически эффективное и фармакологически переносимое количество одного или нескольких соединений согласно изобретению.

Следующим предметом изобретения являются соединения согласно изобретению для применения при лечении и/или для профилактики названных заболеваний.

Изобретение относится также к применению соединений согласно изобретению для изготовления лекарственных средств, которые используют для лечения и/или для профилактики названных заболеваний.

Далее, предметом изобретения являются лекарственные средства для лечения и/или профилактики названных заболеваний, которые содержат одно или несколько соединений согласно изобретению.

Для лечения дерматозов соединения согласно изобретению применяют особенно в форме таких лекарственных средств, пригодных для топического применения. Для изготовления лекарственных средств соединения согласно изобретению (= активные действующие вещества) смешивают преимущественно с подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами и перерабатывают в соответствующие лекарственные формы.

В качестве подходящих лекарственных форм следует назвать, например, пудру, эмульсии, суспензии, аэрозоли, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели или растворы.

Какие вспомогательные вещества для желательных лекарственных форм пригодны, специалисту известно на основании его специальных знаний. Наряду с растворителями, гелеобразователями, основами

мазей и другими носителями активного вещества можно применять, например, антиокислители, диспергаторы, эмульгаторы, консерванты, агенты растворения или промоторы проникания.

Для лечения заболеваний дыхательных путей соединения согласно изобретению применяют преимущественно как ингаляторы. Для этого их назначают или непосредственно как порошки (преимущественно в микронизированной форме) или распылением растворов или суспензий, которые их содержат. Относительно лекарственных форм и форм введения ссылаются, например, на разъяснения в европейском патенте 163 965.

Лекарственные средства согласно изобретению изготавливают известными способами. Дозировка активных веществ имеет обычный для сильно эффективных глюкокортикоидов порядок величины. Так, топические формы применения (как например, мази) для лечения дерматозов содержат активные вещества в концентрации, например, 0,1-1%.

Доза для применения при ингаляции составляет обычно между 0,2 и 2 мг в день. Обычная (поддерживающая) доза при систематической терапии составляют около 10 мг в день, причем в случае тяжелых приступов астмы и особенно при астматическом состоянии можно применять также повышенные дозы (например, 250—500 мг внутривенно).

Фармакологические данные

Проведение опытов для определения местного и систематического действия испытываемых соединений на образование грануляционных тканей после ватной имплантации у крысы (методом с хлопчатобумажной гранулой):

Sprague—Dawley—крысам мужского пола (соответственно 8-16 животных на одну дозу; вес каждого животного: 180-230 г) имплантируют при изофлуран-наркозе и при стерильных условиях в области лопатки с обеих сторон по 1 ватному шарiku (изготовитель: фирма Хартманн/Хайденхайм; ватный шарик размера 2,N4865/2) 13,0±0, мг, подкожно.

Перед началом опыта в предусмотренные для имплантации в левую сторону тела ватные шарики капают соответственно спиртовые растворы (0,05 мл/шарик; 96%-ный спирт) испытываемых соединений. К моменту имплантации шарики становятся сухими, т.е. вещества осаждаются на нитях ваты. Шарики правой стороны тела имплантируются без обработки.

В течение 7 дней по причине раздражения инородным телом образуются гранулемы. Последние – на 8-й день осторожно, т.е. при щажении соединительнотканной капсулы, полностью удаляют из умертвленных животных, сушат (15 часов при 120°C) и взвешивают. Вычитанием весовой доли ватных шариков получают количество новообразованной грануляционной ткани.

Критерием для антипролиферативного действия соединения служит снижение в процентном отношении среднего веса гранулемы в сухом состоянии обработанной группы по сравнению с контрольной группой (= 100%).

На левой гранулеме наблюдают местное, на правой – систематическое действие.

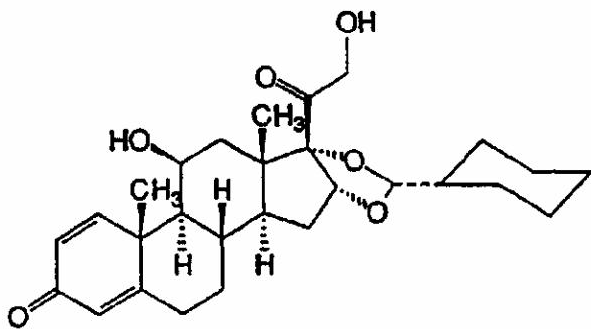
Для регистрации систематического действия кортикоидов определяли также сырые веса вилочковой железы и надпочечника.

Антипролиферативное действие соединений по изобретению после местного назначения в модели хронического воспаления измеренное по влиянию на образование грануляционной ткани после ватной имплантации (так называемый тест с хлопчатобумажным шариком).

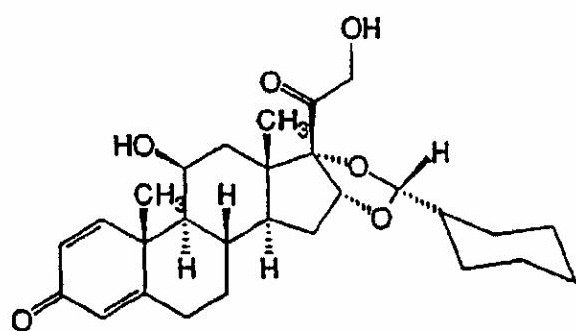
Таблица

Соединение	Доза 1х (мг на животное) местная*	Торможение образования грануляционной ткани		n (количество животных)
		%	p (значимость)	
1a	0,2	69	< 0,001	8
16	0,2	32	< 0,001	8

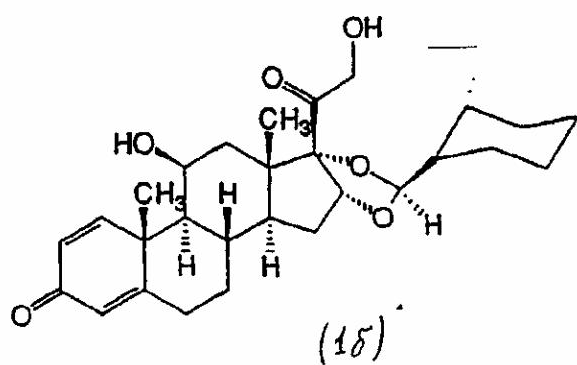
*) капают в левый шарик.



(1)



(1a)



(1b)