CH 618 447 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 J 71/00

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) **618 447**

(21) Gesuchsnummer: 11358/78

(62) Teilgesuch von: 18076/73

(22) Anmeldungsdatum: 21.12.1973

(30) Priorität(en): 22.12.1972 DE 2264003
30.11.1973 DE 2360444

(24) Patent erteilt: 31.07.1980

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.07.1980

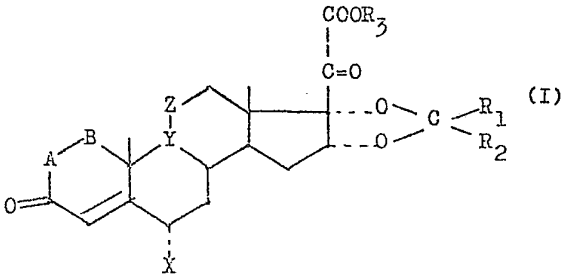
(73) Inhaber:
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen, Berlin (West)

(72) Erfinder:
Henry Laurent, Berlin (West)
Rudolf Wiechert, Berlin (West)
Helmut Hofmeister, Berlin (West)
Klaus Mengel, Berlin (West)
Hans Wendt, Berlin (West)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Pregnansäure-Derivate.

(57) Es werden neue Pregnansäure-Derivate der folgenden Formel



(I)

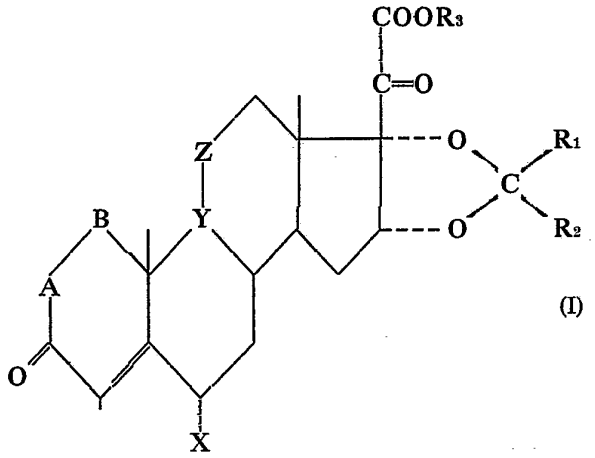
hergestellt, worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind. Diese Verbindungen werden erhalten, wenn man in entsprechenden Pregnan-Derivaten, die eine 20-Hydroxygruppe aufweisen, die letztere zur Ketogruppe oxydiert. Dazu verwendet man Metalloxide oder -salze.

Die genannten Verbindungen, die eine 1,2-gesättigte Bindung aufweisen, kann man zu $\Delta^{1,4}$-Steroiden dehydrieren. 11-Hydroxygruppen können zu 11-Ketogruppen oxydiert werden; man kann die 11-Hydroxygruppe auch verestern. Des weiteren besteht die Möglichkeit, Estergruppen zu verseifen und die freie Säure in die Alkalisalze oder auch in Ester überzuführen.

Die genannten Verbindungen sind wertvolle Arzneimittelwirkstoffe und können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

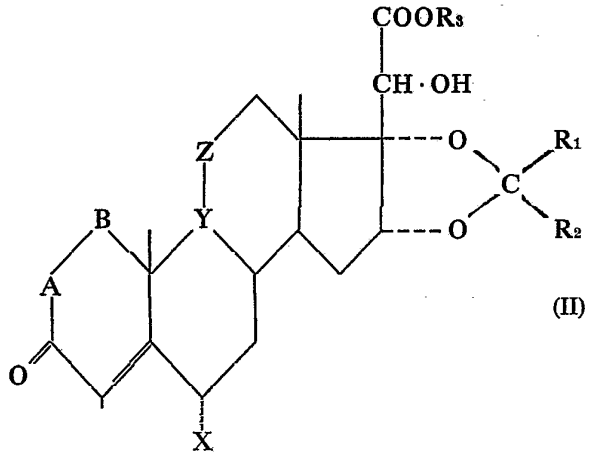
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Pregnansäure-Derivaten der Formel



(I)

worin -A-B die Gruppierungen $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH- oder -CCl=CH-, X Wasserstoff, ein Halogenatom oder die Methylgruppe, >Y-Z- die Gruppierungen >CH-CH_2-, >C=CH-, >CV-CHOU-, >CV-CO, >CW-CHW'- mit U in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eine Acylgruppe, V in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Halogenatoms und W und W' in der Bedeutung eines Halogenatoms, R_1 eine Alkylgruppe und R_2 eine Alkylgruppe oder Arylgruppe oder R_1 und R_2 gemeinsam eine Tetramethylengruppe oder Pentamethylengruppe,
R_3 ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

worin -A-B-, X, >Y-Z-, R_1, R_2 und R_3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I besitzen und worin die 20-Hydroxygruppe α- oder β-ständig sein kann, in einem inerten Lösungsmittel mit oxydierenden Metalloxyden oder Metallsalzen oxydiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die in 1,2-Stellung gesättigt sind, zu den entsprechenden $\Delta^{1,4}$-Steroiden dehydriert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die eine 11-Hydroxygruppe aufweisen, verestert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die eine 11-Hydroxygruppe aufweisen, zu den entsprechenden 11-Ketosteroiden oxydiert.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als Ester vorliegen, mit basischen Katalysatoren behandelt und mit einem anderen Alkohol umestert.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als Ester vorliegen, verseift.

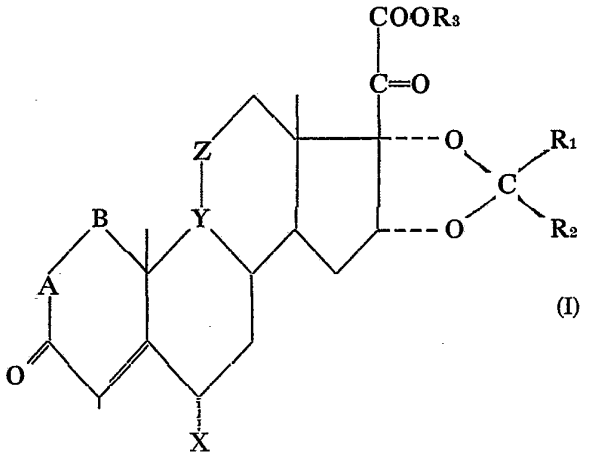
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als freie Säure vorliegen, in Alkalisalze überführt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als freie Säure vorliegen, verestert.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die eine $\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung aufweisen, durch Anlagerung von Halogen an die Doppelbindung in die entsprechenden 9α-Halogenverbindungen überführt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus erhaltenen Verbindungen der Formel I, die eine $\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung aufweisen, durch Anlagerung von unterchloriger bzw. unterbromiger Säure an die Doppelbindung 9α-Chlor- bzw. 9α-Brom-11-β-hydroxy-Steroide herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pregnansäure-Derivate der allgemeinen Formel I



(I)

worin -A-B- die Gruppierungen $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH- oder -CCl=CH-, X Wasserstoff, ein Halogenatom oder die Methylgruppe, -Y-Z- die Gruppierungen >CH-CH_2-, >C=CH-, >CH-CHOU-, >CV-CO-, >CW-CHW'- mit U in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Acylgruppe, V in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Halogenatoms und W und W' in der Bedeutung eines Halogenatoms, R_1 eine Alkylgruppe und R_2 eine Alkylgruppe oder Arylgruppe oder R_1 und R_2 gemeinsam eine Tetramethylengruppe oder Pentamethylengruppe,
R_3 ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetallatom oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest darstellen.

Unter einem Halogenatom X, V, W und W' soll vorzugsweise ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom verstanden werden.

Unter einer Acylgruppe U soll vorzugsweise eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden werden. Als Alkanoylgruppen seien beispielsweise genannt: die Formyl, Acetyl-, Propionyl- und die Butyrylgruppe.

Unter Alkylgruppen R_1 und R_2 sollen vorzugsweise niedere Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden werden. Als Alkylgruppen seien beispielsweise genannt: die Methyl-, die Äthyl-, die Propyl-, die Isopropyl- und die

Butylgruppe. Unter einem Arylrest R_2 soll vorzugsweise ein Phenylrest verstanden werden, der gegebenenfalls substituiert sein kann. Als mögliche Substituenten des Phenylrestes seien beispielsweise genannt: niederes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel Methyl, Äthyl, Isopropyl, oder niedere Alkoxygruppen, wie die Methoxygruppe.

Unter einem gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest R_3 soll beispielsweise eine Gruppe verstanden werden, die 1 bis 18 Kohlenstoffatome besitzt. Diese Gruppe kann aliphatisch oder cycloaliphatisch, gesättigt oder ungesättigt, substituiert oder unsubstituiert sein.

Als mögliche Substituenten an der Gruppe R_3 seien beispielsweise genannt:

Niedere Alkylgruppen, wie zum Beispiel die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder tert.-Butylgruppe,

Arylgruppen, wie zum Beispiel die Phenylgruppe,

Cycloalkylgruppen, wie zum Beispiel die Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe,

Hydroxygruppen,

nieder-Alkyloxygruppen, wie zum Beispiel die Methoxy-, Äthoxy-, Propyloxy-, Butyloxy- oder tert.-Butyloxygruppe,

eine freie oder veresterte Carboxylgruppe und deren Natrium- und Kaliumsalze, Aminogruppen und deren Salze oder Mono- oder Di-nieder-alkylaminogruppen, wie zum Beispiel die Methylamino-, Dimethylamino-, Äthylamino-, Diäthylamino-, Propylamino- oder Butylaminogruppe und deren Salze.

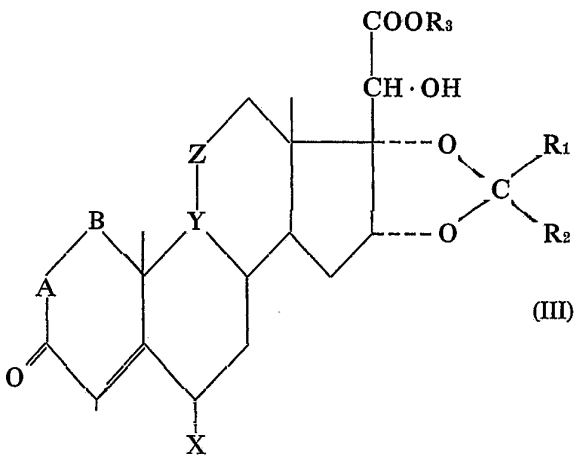
Als Salze der Amino-, Mono-nieder-alkylamino- oder D-nieder-alkylaminogruppen kommen vorzugsweise die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Oxalate, Maleate oder Tartrate dieser Gruppen in Betracht.

Vorzugsweise soll unter dem gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest R_3 eine Gruppe verstanden werden, die 1 bis 12 Kohlenstoffatome besitzt.

Als Gruppen R_3 seien beispielsweise genannt:

die Methyl-, Carboxymethyl-, Äthyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 2-Methoxyäthyl-, 2-Aminoäthyl-, 2-Dimethylaminoäthyl-, 2-Carboxyäthyl-, Propyl-, Allyl-, Cyclopropylmethyl-, Isopropyl-, 3-Hydroxypropyl-, Propinyl-, 3-Aminopropyl-, Butyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, Butyl-(2)-, Cyclobutyl-, Pentyl-, Isopentyl-, tert.-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, Cyclopentyl-, Hexyl-, Cyclohexyl-, Cyclohex-2-enyl-, Cyclopentylmethyl-, Heptyl-, Benzyl-, 2-Phenyläthyl-, Octyl-, Bornyl-, Isobornyl-, Methyl-, Nonyl-, Decyl-, 3-Phenyl-propyl-, 3-Phenyl-prop-2-enyl-, Dodecyl-, Tetradecyl-, Hexadecyl- und Octadecylgruppe.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Pregnansäure-Derivate der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(III)

worin -A-B-, X-, -Y-Z-, R_1, R_2 und R_3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I besitzen und worin die 20-Hydroxygruppe α- oder β-ständig sein kann, in einem inerten Lösungsmittel mit oxydierenden Metalloxyden oder Metallsalzen oxydiert und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in die entsprechenden Salze überführt.

Erfindungsgemäss erhaltene Verbindungen mit einer 11-Hydroxygruppe kann man verestern oder auch zu den entsprechenden 11-Ketoverbindungen oxydieren.

Erhaltene Verbindungen der Formel I, die in 1,2-Stellung gesättigt sind, können zu $\Delta^{1,4}$-Steoriden dehydriert werden.

Ebenfalls kann man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als Ester vorliegen, mit basischen Katalysatoren behandeln und dann mit einem anderen Alkohol umestern.

Verbindungen, die als Ester vorliegen, können verseift und erhaltene freie Säuren können verestert werden.

An die $\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung von Verbindungen der Formel I kann man Halogen anlagern, wobei man die entsprechenden 9α-Verbindungen erhält, man kann aber auch HOCl oder HOBr anlagern, wobei die entsprechenden 9 Chlor- bzw. 9-Brom-11β-hydroxy-Derivate entstehen.

Ausserdem kann man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als freie Säure vorliegen, in die entsprechenden Alkalisalze überführen.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann in solchen inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden, die in der Steroidchemie üblicherweise bei Oxydationen verwendet werden. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise: Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachloräthylen oder Chlorbenzol, Äther, wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Dibutyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glykoldimethyläther oder Anisol, Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon oder Acetophenon oder Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder tert.-Butanol. Das erfindungsgemässe Verfahren kann auch in Gemischen der oben genannten Lösungsmittel durchgeführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann unter Verwendung von Mangan(IV)-oxid oder Blei(IV)-oxid durchgeführt werden. Hier verwendet man zur Erzielung hoher Ausbeuten vorzugsweise aktives Mangan(IV)-oxid, wie dies in der Steroidchemie bei Oxydationsreaktionen gebräuchlich ist.

Die Durchführung der Reaktion erfolgt vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur zwischen 0° C und 150° C. So ist es beispielsweise möglich, die Verbindungen der Formel II bei Raumtemperatur oder bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels zu oxydieren.

Bei den Ausgangssubstanzen der Formel II ist die Konfiguration der 20-Hydroxygruppe für die Anwendbarkeit des erfindungsgemässen Verfahrens ohne Bedeutung. Deshalb kann man die 20α-Hydroxysteroide der Formel II, die 20β-Hydroxysteroide der Formel II und auch die Gemische derselben in gleicher Weise mit Hilfe des erfindungsgemässen Verahrens in die neuen Pregnansäure-Derivate der Formel I umwandeln.

Die Ausgangssubstanzen des erfindungsgemässen Verfahrens lassen sich aus den entsprechenden 21-Hydroxy-20-oxo-pregnan-Derivaten herstellen. Hierzu löst man diese z. B. in einem Alkohol, versetzt die Lösung mit Kupfer(II)-acetat und rührt sie mehrere Tage lang bei Raumtemperatur. Dann kann man die Mischung mit wässrigem Ammoniak versetzen, extrahiert beispielsweise mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und engt sie im Vakuum ein. Man erhält ein Rohprodukt, welches aus einem Gemisch der 20α- und 20β-Hydroxysteroide besteht. Dieses Gemisch kann ohne weitere Reinigung als Ausgangssubstanz für das erfindungsgemässe Verfahren verwendet werden.

Für die bevorzugte Anlagerung von Halogen an die

$\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung stehen eine ganze Reihe Möglichkeiden zur Auswahl. So kann man zum Beispiel Halogene, wie Chlor oder Brom, oder Verbindungen der Halogene miteinander, wie zum Beispiel Chlormonofluorid oder Brommonochlorid, oder Halogen aus Polyhalogeniden, wie zum Beispiel Kaliumtrijodid oder Jodbenzoldichlorid, direkt an die Doppelbindung anlagern.

Besonders gut gelingt die Halogenaddition, wenn man gleichzeitig ein positives und ein negatives Halogen auf die $\Delta^{9(11)}$-Steroide einwirken lässt. Als Reagenzien, die positives Halogen enthalten, kommen beispielsweise in Frage: Halogensuccinimide, Halogenacetamide oder die Halogene selbst; als Reagenzien, die negatives Halogen liefern, kommen zum Beispiel Halogenwasserstoffe und Alkalimetallhalogenide, insbesondere Lithiumhalogenide, wie zum Beispiel Lithiumchlorid und Lithiumbromid, in Frage.

Die Anlagerung von Halogenen an die $\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung des Steroids geschieht im allgemeinen stets so, dass sich das positiv geladene Halogen an die 9-Stellung und das negativ geladene Halogen an die 11-Stellung des Moleküls anlagert. Das Atomgewicht des Halogens in 9-Stellung kann wegen der bekannten verschiedenen Elektronegativität der Halogene nie kleiner als das des Halogens in 11-Stellung sein. Die Halogenanlagerung an die $\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen — 75° C und + 50° C durchgeführt.

Die bevorzugte Anlagerung von unterchloriger oder unterbromiger Säure an die $\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung der Verbindungen kann nach den dafür allgemein bekannten Arbeitsmethoden erfolgen. Eine bevorzugte Methode ist die Behandlung der $\Delta^{9(11)}$-Doppelbindung mit Reagenzien, die in Gegenwart von Wasser und im sauren Reaktionsmilieu im Verlauf der Umsetzung unterchlorige oder unterbromige Säuren freisetzen, also insbesondere mit Halogenkationen bildenden Reagenzien, wie zum Beispiel Dibrommethylhydantoin, N-Halogenacylamide, insbesondere N-Chlor- oder N-Bromacetamid, oder N-Halogenacylimide, insbesondere N-Brom- oder N-Chlorsuccinimid.

Es ist möglich, die in 1,2-Stellung gesättigten Steroide der Formel I zu den entsprechenden $\Delta^{1,4}$-Steroiden zu dehydrieren. Diese Dehydrierung erfolgt in der Regel mittels der bekannten Arbeitsmethoden. Beispielsweise angeführt sei hier die chemische Dehydrierung mittels Selendioxid oder Chinonen, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon.

Bei Verwendung von Selendioxid sind als Lösungsmittel beispielsweise tert.-Butanol, tert.-Amylalkohol oder Essigsäureester geeignet. Die Umsetzung kann durch Zugabe von geringen Mengen Eisessig beschleunigt werden und gelingt durch Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluss. Die Umsetzung ist nach etwa 10 bis 50 Stunden beendet.

Bei Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon arbeitet man zweckmässigerweise ebenfalls bei der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels. Als Lösungsmittel sind zum Beispiel geeignet: Alkohole, wie Äthanol, Butanol und tert.-Butanol, Essigsäureester, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran usw. Zur Beschleunigung der Reaktion können geringe Mengen Nitrobenzol oder p-Nitrophenol zugesetzt werden. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 5 und 50 Stunden.

Verwendet man z. B. für die Dehydrierung als Lösungsmittel Alkohole, so ist es zweckmässig, Alkohole der Formel R_2OH — worin R_2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I besitzt — anzuwenden.

Eine allenfalls anschliessende Oxydation der 11β-Hydroxysteroide der Formel I zu den entsprechenden 11-Ketonen erfolgt gewöhnlich nach bekannten Arbeitsmethoden, beispielsweise mittels Chromsäure.

Eine nachfolgende Verseifung von Estern kann nach an sich bekannten Arbeitsmethoden erfolgen.

Beispielsweise genannt sei die Verseifung der Ester in Wasser oder wässrigen Alkoholen in Gegenwart von sauren Katalysatoren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder von basischen Katalysatoren, wie Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid.

Die sich gegebenenfalls anschliessende Veresterung der freien Säuren kann ebenfalls nach an sich bekannten Arbeitsmethoden erfolgen. So kann man die Säuren beispielsweise mit Diazomethan oder Diazoäthan umsetzen und erhält die entsprechenden Methyl- oder Äthylester. Eine allgemein anwendbare Methode ist die Umsetzung der Säuren mit den Alkoholen in Gegenwart von Carbonyldiimidazol, Dicyclohexylcarbodiimid oder Trifluoressigsäureanhydrid. Ferner ist es beispielsweise möglich, die Säuren in Gegenwart von Kupfer(I)-oxid oder Silberoxid mit Alkylhalogeniden umzusetzen.

Eine weitere bevorzugte Methode besteht darin, dass man die freien Säuren mit den entsprechenden Dimethylformamidalkylacetalen in die entsprechenden Säurealkylester überführt. Weiterhin kann man die Säuren in Gegenwart stark saurer Katalysatoren, wie Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Perchlorsäure, Trifluormethylsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure mit den Alkoholen oder den nieder-Alkancarbonsäureestern der Alkohole umsetzen. Es ist aber auch möglich, die Carbonsäuren in die Säurechloride oder Säureanhydride zu überführen und diese in Gegenwart basischer Katalysatoren mit den Alkoholen umzusetzen.

Die Salze der Carbonsäuren entstehen beispielsweise bei der Verseifung der Ester mittels basischer Katalysatoren oder bei der Neutralisation der Säuren mittels Alkalicarbonaten oder Alkalihydroxiden, wie zum Beispiel Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder Kaliumhydroxid.

Ferner ist es möglich, Ester der Formel I in Gegenwart basischer Katalysatoren mit dem letztlich gewünschten Alkohol umzusetzen. Hierbei verwendet man als basische Katalysatoren vorzugsweise Alkali-, Erdalkali- oder Aluminiumalkoholate. Diese Reaktion wird vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur zwischen 0° C und 180° C durchgeführt. Bei dieser Reaktion wird der letztlich gewünschte Alkohol gewöhnlich im Überschuss angewendet, man verwendet vorzugsweise 10 bis 1000 Mol Alkohol pro Mol Steroid. Der Alkohol kann gegebenenfalls mit weiteren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Äther, etwa di-n-butyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glykoldimethyläther, oder dipolaren aprotischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, N-Methylacetamid, Dimethylsulfoxyd, N-Methylpyrrolidon oder Acetonitril verdünnt werden. Diese Reaktionsvariante wird z. B. so durchgeführt, dass man pro Mol Steroid vorzugsweise weniger als 1 Mol basischen Katalysator verwendet. Insbesondere benutzt man zur Durchführung der Reaktion 0,0001 bis 0,5 Mol basischen Katalysator pro Mol Steroid.

Verwendet man als Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemässe Verfahren 11β-Acyloxyverbindungen der Formeln II, so kann man diese in einfacher Weise herstellen, indem man die entsprechenden 11β,21-Diacyloxyverbindungen unter milden Bedingungen verseift (beispielsweise durch Behandeln mit Calciumcarbonat in alkoholischer Lösung und dann die so erhaltenen 11β-Acyloxy-21-hydroxysteroide wie beschrieben in die entsprechenden 21-Aldehyde oder 21-Säuren überführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Arzneimittelwirkstoffe oder wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen.

Die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der

Formel I besitzen bei lokaler Anwendung eine ausgezeichnete entzündungshemmende Wirksamkeit und haben darüberhinaus den Vorzug, dass sie bei systemischer Anwendung praktisch unwirksam sind.

Die genannten neuen Verbindungen eignen sich in Kombination mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägermitteln zur lokalen Behandlung von Kontaktdermatitis, Ekzemen der verschiedensten Art, Neurodermatosen, Erythrodermie, Verbrennungen, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus und ähnlichen Hauterkrankungen.

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten kann in üblicher Weise erfolgen, indem man die Wirkstoffe mit geeigneten Zusätzen in die gewünschte Applikationsform, wie zum Beispiel: Lösungen, Lotionen, Salben, Cremen oder Pflaster, überführt. In den so formulierten Arzneimitteln ist die Wirkstoffkonzentration von der Applikationsform abhängig. Bei Lotionen und Salben wird vorzugsweise eine Wirkstoffkonzentration von 0,001 % bis 1 % verwendet.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemässen Verfahrens.

Beispiel 1

Eine Lösung von 10 g 9α-Fluor-11β,21-dihydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-1,4-pregnadien-3,20-dion in 1000 ml Methanol versetzt man mit 5 g Kupfer(II)-acetat und rührt 120 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit 10-proz. Ammoniumhydroxidlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Gemisch aus 9α-Fluor-11β,20α-dihydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3-oxo-1,4-pregnadien-21-säuremethylester und 9α-Fluor-11β,20β-dihydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3-oxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester löst man in 500 ml Dichlormethan, versetzt mit 500 g Mangan(IV)-oxid und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Filtration wird eingeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit 8—12 % Aceton-Methylenchlorid erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan, 1,73 g 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester. Schmelzpunkt 324° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{25}$: + 53° (Chloroform). UV: ε_{238} = 16 100 (Methanol).

Beispiel 2

Die Lösung von 500 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylester in 80 ml Propanol wird mit 10 mg Kalium-tert.-butylat versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird mit Dichlormethan verdünnt, mit verdünnter Essigsäure Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 230 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-propylester. Schmelzpunkt 285° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{25}$: + 49° (Chloroform). UV: ε_{238} = 15 900 (Methanol).

Beispiel 3

Unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen werden 500 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylester mit Isopropylalkohol in 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-isopropylester überführt. Ausbeute 291 mg. Schmelzpunkt 286° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{25}$: + 51° (Chloroform). UV: ε_{238} = 15 900 (Methanol).

Beispiel 4

Unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen werden 350 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylester mit Äthanol in 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-äthylester überführt. Ausbeute 119 mg. Schmelzpunkt 288° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{25}$: + 46° (Chloroform). UV ε_{238} = 15 700 (Methanol).

Beispiel 5

100 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α-17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester werden, unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen, mit Decanol in 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-decylester überführt. Ausbeute 110 mg eines nicht kristallisierenden Öls.

Beispiel 6

250 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester werden, unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen, mit 2-Propen-1-ol in 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-2-propenylester überführt. Ausbeute 183 mg.

Beispiel 7

250 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylester werden, unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen, mit 2-Propin-1-ol in 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-2-propinylester überführt. Ausbeute 120 mg.

Beispiel 8

Eine Lösung von 810 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-pentylester in 50 ml Dichlormethan und 60 ml Methanol versetzt man mit der Lösung von 960 mg Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser und rührt 30 Minuten unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Die alkalische Reaktionslösung wird anschliessend mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2n-Salzsäure angesäuert und ebenfalls mit Dichlormethan extrahiert. Die zweite Dichlormethanphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei 30° C eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Tetrahydrofuran aufgenommen und bis zur beginnenden Kristallisation mit Essigester versetzt. Man erhält 490 mg 9a-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure vom Schmelzpunkt 293° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{25}$: + 57° (Pyridin). UV: ε_{238} = 15 300 (Methanol).

Beispiel 9

100 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure löst man in 15 ml Methanol und versetzt mit 2,23 ml einer n/10-Lösung von Kaliumhydroxid in Methanol. Das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend abgedampft und der Rückstand mit 25 ml Äther versetzt. Das ausgefällte Kaliumsalz der 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 93 mg.

Beispiel 10

150 mg 6α-Fluor-9α-chlor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden, unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen, in Methanol in 6α-Fluor-9α-chlor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester überführt. Ausbeute: 98 mg. Schmelzpunkt: 329° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{25}$: + 74° (Chloroform). UV: ε_{238} = 16 200 (Methanol).

Beispiel 11

Unter den im Beispiel 5 angegebenen Bedingungen werden 750 mg 6α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-äthylester mit Butanol in 6α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester überführt. Ausbeute: 451 mg. Schmelzpunkt: 294° C (unter Zersetzung). $[\alpha]_D^{25}$: + 54° (Chloroform). UV: ε_{242} = 16 600 (Methanol).

Beispiel 12

1,0 g 11β-Hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester werden unter den im Beispiel 2 beschriebenen Bedingungen in Butanol umgeestert. Ausbeute 633 mg 11β-Hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester. Schmelzpunkt 253° C $[\alpha]_D^{25}$ = + 53° (Chloroform).

Beispiel 13

Bei — 70° C versetzt man 3 ml Fluorwasserstoff mit 1 ml Dimethylformamid, 2 g N-Chlorsuccinimid und 860 mg 16α,17α-Isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4,9(11)-pregnatrien-21-säure-methylester. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei — 30° C gehalten und anschliessend in eine Mischung aus 25 ml 25-proz. Ammoniumhydroxidlösung und 25 g Eis eingerührt. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Aceton-Hexan-Gradienten (0—30 % Aceton) chromatographiert. Man eluiert 220 mg 11β-Fluor-9α-chlor-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxi-1,4-pregnadien-21-säure-methylester. Schmelzpunkt 162° C. $[\alpha]_D^{25}$ = + 75°.

Beispiel 14

250 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester löst man in 5 ml Aceton und versetzt mit 0,25 ml einer 0,2 n-Chrom(VI)-oxidlösung in 8n-Schwefelsäure. Nach 5 Minuten setzt man 1 ml Methanol zu, fällt mit Wasser, saugt das Produkt ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet im Vakuum. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan erhält man 210 mg 9α-Fluor-16α,17α-isopropylidendioxy-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester.

Beispiel 15

500 mg 9α-Chlor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester in Methylenchlorid werden mit Collins-Reagenz 90 Min. behandelt. Anschliessend wird mit Wasser gefällt, der Niederschlag isoliert und aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 420 mg 9α-Chlor-16α,17α-isopropylidendioxy-3,11,20-trioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester. Schmp. 198—200° C $[\alpha]_D^{25}$ = + 153° Chloroform). UV: ε_{237} = 15900 (Methanol).

Beispiel 16

700 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure löst man in 200 ml Methanol und versetzt die Lösung mit 1 ml konzentrierter Ammoniumhydroxidlösung. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und versetzt den öligen Rückstand mit Diäthyläther, wobei das Ammoniumsalz der 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure als weisser Niederschlag ausfällt. Nach dem Absaugen und Trocknen erhält man 482 mg. Schmp. 239° Celsius. $[\alpha]_D^{25}$ = + 31° (Methanol). UV: ε_{238} = 15 700 (Methanol).

Beispiel 17

1,0 g 6α-Fluor-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-4-pregnen-21-säure-butylester werden in 3 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 1,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon wird 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit 12—20 % Aceton-Hexan erhält man, nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan, 450 mg 6α-Fluor-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester. Schmp. 197° C $[\alpha]_D^{25}$ = + 26° Chloroform. UV: ε_{241} = 18 000 (Methanol).

Beispiel 18

500 mg 16α,17α-Isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pre-, gnadien-21-säure-methylester werden, unter den in Beispiel 8 beschriebenen Bedingungen, verseift. Man erhält 450 mg 16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure. Schmp. 234° C (Zers.) $[\alpha]_D^{25}$ = + 44° (Methanol).

Beispiel 19

Unter den im Beispiel 9 beschriebenen Bedingungen werden 200 mg 16α,17α-Isopropylidendioxy-3,20-dioxo-21-säure in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 181 mg. Schmp. > 300° C $[\alpha]_D^{25}$ = + 20° (Methanol).

Beispiel 20

400 mg 11β-Hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden in 8 ml Pyridin und 2,4 ml Propionsäureanhydrid gelöst. Man fügt 24 mg 4-Dimethylaminopyridin hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Eiswasserfällung und üblicher Aufarbeitung erfolgt die Trennung über präparative Dünnschichtplatten im System Chloroform/Aceton (8:2) und man erhält 355 mg 16α,17α-Isopropylidendioxy-11β-propionyloxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester als Schaum $[\alpha]_D^{25}$ = + 62° (Chloroform).

Beispiel 21

500 mg 9α-Chlor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden, unter den im Beispiel 20 beschriebenen Bedingungen, jedoch mit Acetanhydrid, in 9α-Chlor-16α,17α-isopropylidendioxy-11β-acetoxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester überführt. Trennung über präparative Dünnschichtplatten im System Chloroform/Aceton (8:2) liefert 440 mg Reinprodukt vom Schmelzpunkt 207,5—208,5° C $[\alpha]_D^{25}$ = + 82° (Chloroform).

Beispiel 22

Eine Lösung von 700 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-isopropylidendioxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-

butylester in 10,5 ml Pyridin und 1,75 ml Acetanhydrid wird mit 35 mg 4-Dimethylamino-pyridin versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur und fällt das Reaktionsprodukt mit Eiswasser. Der Niederschlag wird abfiltriert, aus Aceton-Hexan, unter Behandlung mit Aktivkohle, umkristallisiert und man erhält 586 mg 9α-Fluor-16α,17α-isopropyliden-dioxy-11β-acetoxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester vom Schmelzpunkt 228° C $[\alpha]_D^{25} = +65°$ (Chloroform).

Beispiel 23

560 mg 9α-Fluor-11β-hydroxy-16α,17α-(1'-phenyläthyli-dendioxy)-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester werden, unter den im Beispiel 20 beschriebenen Bedingungen, jedoch mit Acetanhydrid, umgesetzt. Nach Eiswasserfällung und üblicher Aufarbeitung erfolgt Trennung über präparative Dünnschichtplatten im System Chloroform/Aceton (8:2) und man erhält 495 mg 9α-Fluor-16α,17α-(1'-phenyläthyl-idendioxy)-11β-acetoxy-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-butylester vom Schmelzpunkt 177° C $[\alpha]_D^{25} = -18°$ (Chloroform).

Beispiel 24

550 mg 11β-Hydroxy-16α,17α-(1'-phenyläthylidendioxy)-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester werden mit Acetanhydrid unter den im Beispiel 20 beschriebenen Bedingungen umgesetzt und man erhält 500 mg 11β-Acetoxy-16α,17α-(1'-phenyläthylidendioxy)-3,20-dioxo-1,4-pregnadien-21-säure-methylester vom Schmelzpunkt 184° C $[\alpha]_D^{25} = -6°$ (Chloroform).