



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

210 694

Int.Cl.³ 3(51) C 07 J 5/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 J/ 2582 367
(31) P3248435.6

(22) 20.12.83
(32) 23.12.82

(44) 20.06.84
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) ANNEN, KLAUS, DR.; LAURENT, HENRY, DR.; HOFMEISTER, HELMUT, DR.; WIECHERT, RUDOLF, PROF.; WB;

(73) WENDT, HANS, DR., PERSONEN MIT STÄNDIGEM WOHNSITZ IN BERLIN (WEST)
SCHERING AG, BERLIN (WEST), WB, UND BERGKAMEN, DE

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 6 α -METHYLPREDNISOLON-DERIVATEN

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6 α -Methylprednisolon-Derivaten der allgemeinen Formel I. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß man in an sich bekannter Weise aus einem Kortikoid der allgemeinen Formel III Bromwasserstoff abspaltet. Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Derivate des 6 α -Methylprednisolons überraschenderweise oft bei topischer Applikation eine signifikant stärkere Wirksamkeit besitzen als die vorbekannten Derivate des 6 α -Methylprednisolons. Diese Wirksamkeit ist oft sogar noch signifikant stärker als diejenige difluorierter „Edelkortikoide“, wie etwa das 6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Bei systematischer Applikation sind diese Derivate des 6 α -Methylprednisolons überraschenderweise oft schwächer wirksam als die entsprechenden vorbekannten Derivate des 6 α -Methylprednisolons.
Formel I

Berlin, den 6. 10. 1983
62 998 18

Verfahren zur Herstellung von 6α -Methylprednisolon-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6α -Methylprednisolon-Derivaten der nachfolgend genannten allgemeinen Formel I.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Der am nächsten liegende Stand der Technik ist in den DE-Patentanmeldungen Nr. 26 45 104, 26 45 105 und 23 40 591 und 19 58 549 sowie in der US-PS 33 83 394 oder in der Publikation J. Amer. Soc., 79, 1957, 1515 beschrieben.

Ziel der Erfindung

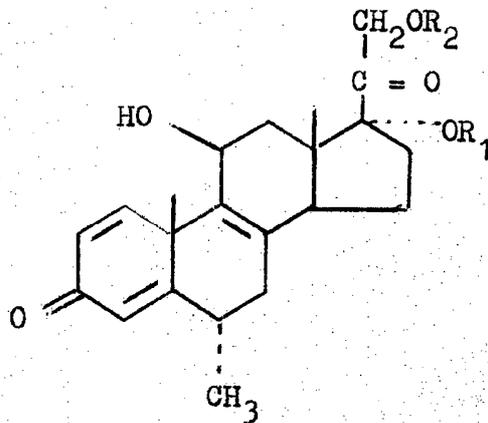
Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Derivate des 6α -Methylprednisolons überraschenderweise oft bei topischer Applikation eine signifikant stärkere Wirksamkeit besitzen als die vorbekannten Derivate des 6α -Methylprednisolons. Diese Wirksamkeit ist oft sogar noch signifikant stärker als diejenige difluorierter "Edelkortikoide", wie etwa das $6\alpha, 9\alpha$ -Difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Bei systemischer Applikation sind diese Derivate des 6α -Methylprednisolons überraschenderweise oft schwächer wirksam als die entsprechenden vorbekannten Derivate des 6α -Methylprednisolons.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 6 α -Methylprednisolon-Derivate zur Verfügung zu stellen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 6 α -Methylprednisolon-Derivaten der allgemeinen Formel I



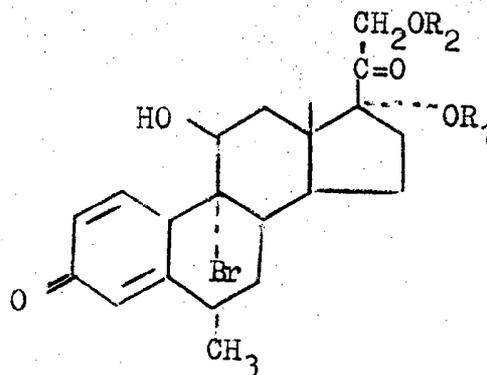
(I),

worin

R₁ einen 1-Oxoalkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Benzoylrest und

R₂ ein Wasserstoffatom, einen 1-Oxoalkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Benzoylrest bedeuten, welches sich dadurch auszeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

aus einem Kortikoid der allgemeinen Formel III



(III),

worin

R_1 und R_2 die obengenannte Bedeutung besitzen, Bromwasserstoff abspaltet.

Die neuen 6 α -Methylprednisolon-Derivate können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden, welches unter den Bedingungen durchgeführt werden kann, wie sie in den deutschen Patentanmeldungen Nr. 26 45 104, 26 45 105 und 23 40 591 und 19 58 549 sowie im US-Patent Nr. 3 383 394 oder in der Publikation J. Amer. Chem. Soc., 79, 1957, 1515 beschrieben sind.

Die neuen 6 α -Methylprednisolon-Derivate der allgemeinen Formel I können als 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltende 1-Oxoalkylgruppen R_1 und R_2 beispielsweise eine Acetylgruppe, eine Propionylgruppe, eine Butyrylgruppe, eine Isobutyrylgruppe, eine Valerylgruppe, eine 3-Methylbutyrylgruppe, eine Trimethylacetylgruppe oder eine Hexanoylgruppe tragen.

Die neuen 6 α -Methylprednisolon-Derivate der allgemeinen Formel I eignen sich demzufolge 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 erfolgt in üblicher Weise, indem man die Wirkstoffe mit geeigneten Zusätzen in die gewünschte Applikationsform, wie zum Beispiel: Lösungen, Lothionen, Salben, Cremen oder Pflaster, überführt. In den so formulierten Arzneimitteln ist die

- 4 -

Wirkstoffkonzentration von der Applikationsform abhängig. Bei Lotionen und Salben wird vorzugsweise eine Wirkstoffkonzentration von 0,001 % bis 1 % verwendet.

Darüber hinaus sind die neuen Verbindungen gegebenenfalls in Kombination mit den üblichen Trägermitteln und Hilfsstoffen auch gut zur Herstellung von Inhalationsmitteln geeignet, welche zur Therapie allergischer Erkrankungen der Atemwege wie zum Beispiel des Bronchialasthmas oder der Rhinitis verwendet werden können.

Ferner eignen sich die neuen Kortikoide auch in Form von Kapseln, Tabletten oder Dragees, die vorzugsweise 10 bis 200 mg Wirkstoff enthalten und oral appliziert werden oder in Form von Suspensionen, die vorzugsweise 100 bis 500 mg Wirkstoff pro Dosisinheit enthalten und rektal appliziert werden. Auch zur Behandlung allergischer Erkrankungen des Darmtraktes, wie der Kolitis ulcerosa und der Kolitis granulomatosa.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

- A) Eine Suspension von 34,0 g 21-Acetoxy-9 α -brom-11 β ,17-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion in 1,36 l Methanol und 120 ml 70%iger Perchlorsäure wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Eiswasserfällung wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutralgewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Man erhält 28,3 g 9 α -Brom-11 β ,17,21-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmp. 159-160 °C.

- B) Aus einer Lösung von 4,3 g 9α -Brom-11 β ,17,21-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion und 430mg Pyridiniumtosylat in 34,5 ml Dimethylformamid und 300 ml Benzol werden bei 130 °C über einen Wasserabscheider 129 ml Benzol abdestilliert. In die heiße Reaktionslösung läßt man 10,3 ml Orthobuttersäuretrimethylester hinzutropfen und destilliert anschließend weiter Benzol und andere leichtflüchtige Reaktionskomponenten ab. Man fügt 5 ml Pyridin hinzu und engt i. Vak. zur Trockne ein. Es wird 9α -Brom-11 β -hydroxy-17 α ,21-(1-methoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion als Öl isoliert.
- C) Das rohe 9α -Brom-11 β -hydroxy-17 α ,21-(1-methoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion wird in 129 ml Methanol gelöst und mit einem Gemisch aus 46,4 ml 0,1N wäßriger Essigsäure und 5,2 ml 0,1M wäßriger Natriumacetatlösung 1 h bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Man engt die Lösung auf $\frac{1}{3}$ ihres Volumens ein, gibt auf Wasser und wäscht die Essigestereextrakte neutral. Nach dem Trocknen und Einengen wird das Rohprodukt an 200 g Kieselgel mit einem Hexan-Aceton-Gradienten (0-60 % Aceton) gereinigt. Man isoliert 3,7 g 9α -Brom-17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmp. 158-159 °C.
- D) Eine Suspension von 3,0 g 9α -Brom-17 α -butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion in 60 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wird mit 3,0 g Lithiumchlorid 1 h bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Nach der Eiswasserfällung wird der Rückstand abfiltriert, mit Wasser gewaschen und das Rohprodukt an 105 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0-20 % Aceton) gereinigt. Man isoliert 938 ml 17 α -Butyryloxy-

-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion
als Schaum. $[\alpha]_D^{25} = -53,8^\circ$ (Chloroform).

Beispiel 2

- A) Analog Beispiel 1B) werden 17,4 g 9 α -Brom-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion mit 42,0 ml Orthobenzoesäuretriethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Man isoliert 9 α -Brom-17 α ,21-(1-ethoxybenzylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion als Öl.
- B) Das rohe 9 α -Brom-17 α ,21-(1-ethoxybenzylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion wird unter den Bedingungen des Beispiels 1C) hydrolysiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an 1 kg Kieselgel mit einem Hexan-Aceton-Gradienten (0-50 % Aceton) gereinigt. Ausbeute 12,47 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -brom-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion.
Schmp. 159 °C.
- C) Eine Lösung von 2,0 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -brom-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion wird mit 2,0 g Lithiumchlorid analog Beispiel 1D) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an 105 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0-20 % Aceton) gereinigt. Ausbeute 1,2 g 17 α -Benzoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion.
Schmp. 206 - 208 °C.

Beispiel 3

- A) 3,0 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -brom-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 30 ml Pyridin

- 7 -

mit 15 ml Acetanhydrid 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3,2 g 21-Acetoxy-17 α -benzoyloxy-9 α -brom-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmp. 172 - 173 °C.

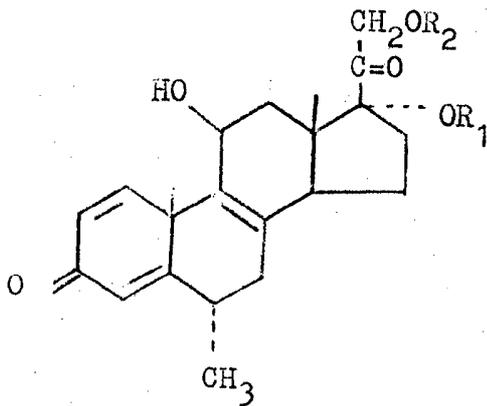
- B) 3,3 g 21-Acetoxy-17 α -benzoyloxy-9 α -brom-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 1D) mit 3,3 g Lithiumchlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an 200 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0 - 15 % Aceton) gereinigt. Ausbeute 1,78 g 21-Acetoxy-17 α -benzoyloxy-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Schmp. 229 - 230 °C.

Beispiel 4

- A) Analog Beispiel 3A) werden 3,0 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -brom-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion mit Propionsäureanhydrid umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 3,1 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -brom-11 β -hydroxy-6 α -methyl-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmp. 155 - 156 °C.
- B) 3,2 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -brom-11 β -hydroxy-6 α -methyl-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden unter den Bedingungen des Beispiels 1D) mit Lithiumchlorid umgesetzt, aufgearbeitet und gereinigt. Man isoliert 1,96 g 17 α -Benzoyloxy-11 β -hydroxy-6 α -methyl-21-propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion. Schmp. 225 - 226 °C.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 6 α -Methylprednisolon-Derivaten der allgemeinen Formel I

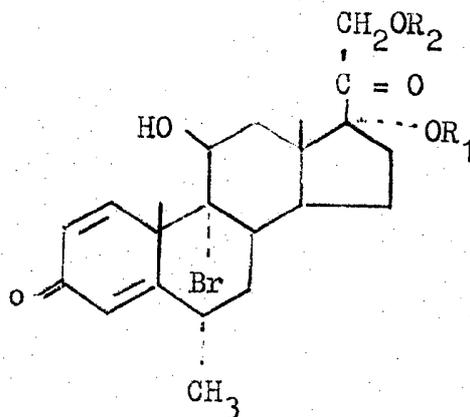


worin

R₁ einen 1-Oxoalkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Benzoylrest und

R₂ ein Wasserstoffatom, einen 1-Oxoalkylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen Benzoylrest bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß man in an sich bekannter Weise

aus einem Kortikoid der allgemeinen Formel III



worin

R₁ und R₂ die obengenannte Bedeutung besitzen, Bromwasserstoff abspaltet.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 17-Benzoyloxy-11 β -Hydroxy-6 α -methyl-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion herstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 17-Butyryloxy-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-21-propionyloxy-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion herstellt.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 21-Acetoxy-17-benzoyloxy-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion herstellt.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 17-Benzoyloxy-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,8-pregnatrien-3,20-dion herstellt.