



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 J

63/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

11

629 830

21 Gesuchsnummer: 5984/81

62 Teilgesuch von: 9733/77

22 Anmeldungsdatum: 09.08.1977

30 Priorität(en): 03.09.1976 AT 6560/76

24 Patent erteilt: 14.05.1982

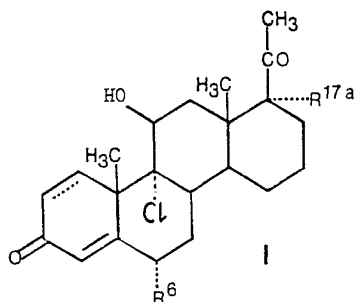
45 Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1982

73 Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

72 Erfinder:
Leo Alig, Kaiseraugst
Andor Fürst, Basel
Marcel Müller, Frenkendorf
Ulrich Kerb, Berlin (DE)
Klaus Kieslich, Berlin (DE)
Rudolf Wiechert, Berlin (DE)

54 Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden.

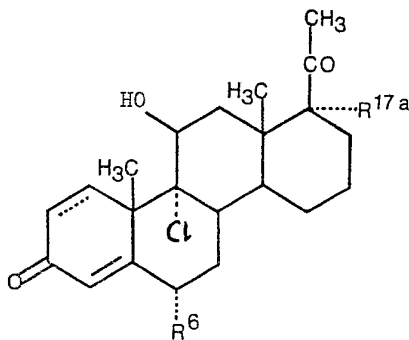
57 Es werden neue entzündungshemmende D-Homosteroide der Formel



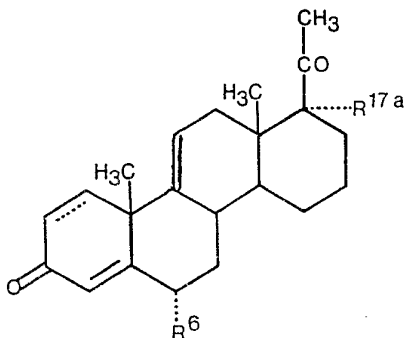
in der die punktierte 1,2-Bindung eine fakultative C-C-Bindung; R⁶ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl; und R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy bedeuten, hergestellt durch Behandlung eines entsprechenden Δ^9 -D-homosteroids mit unterchloriger Säure. Ein einfach ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I kann zum zweifach ungesättigten D-Homosteroid der Formel I dehydriert, ein 6-unsubstituiertes D-Homosteroid der Formel I kann in 6-Stellung fluoriert oder chloriert und ein 17 α -Hydroxy-D-homosteroid der Formel I kann in 17 α -Stellung acyliert werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



in der die punktierte 1,2-Bindung eine fakultative C-C-Bindung; R⁶ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl und R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



mit unterchloriger Säure behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung eines zweifach ungesättigten D-Homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes einfach ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I in 1,2-Stellung dehydriert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung eines 6α-Fluor- oder 6α-Chlor-D-homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes 6-unsubstituiertes D-Homosteroid der Formel I in 6-Stellung fluoriert oder chloriert.

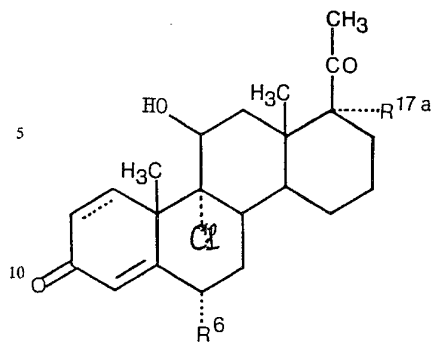
4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung eines 17α-Acyloxy-D-homosteroids der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes 17α-Hydroxy-D-homosteroid der Formel I in 17α-Stellung acyliert.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1,2-ungesättigte D-Homosteroide der Formel I herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 17α-Butyryloxy-9-fluor-11β-hydroxy-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dion herstellt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden der Pregnanreihe der Formel

2



in der die punktierte 1,2-Bindung eine fakultative C-C-Bindung; R⁶ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl und R^{17a} Hydroxy oder Acyloxy bedeuten.

Eine Acyloxygruppe kann sich von einer gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Carbonsäure, einer cycloaliphatischen, araliphatischen oder einer aromatischen Carbonsäure mit vorzugsweise bis zu 15 C-Atomen ableiten. Beispiele solcher Säuren sind, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Pivalinsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Önanthensäure, Undecylensäure, Ölsäure, Cyclopentylpropionsäure, Cyclohexylpropionsäure, Phenylessigsäure und Benzoesäure. Besonders bevorzugt sind C₁₋₇-Alkanoyloxygruppen.

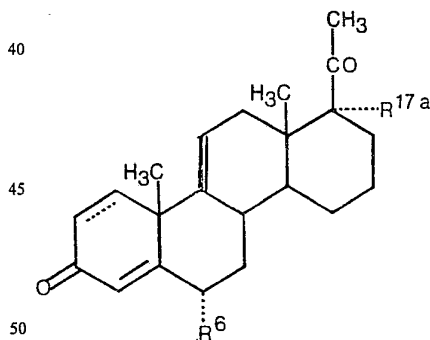
Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind die mit einer 1,2-Doppelbindung.

Beispiele von erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind:

9-Chloro-11β,17α-dihydroxy-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dion, 9-Chloro-11β-hydroxy-17α-propionyloxy-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dion,

9-Chloro-6α-fluoro-11β,17α-dihydroxy-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dion,

Die D-Homosteroide der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man ein D-Homosteroid der Formel



mit unterchloriger Säure behandelt.

Zwecks Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens löst man das Ausgangsmaterial der Formel II zweckmässigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenechlorid oder Chloroform, oder einem Keton, wie Aceton, und lässt das anzulagernde Reagens einwirken. Unterchlorige Säure wird zweckmässigerweise im Reaktionsgemisch selbst erzeugt; z.B. aus N-Chloramiden oder -imiden, wie N-Chlorsuccinimid, und einer starken Säure, vorzugsweise Perchlorsäure.

Ein 1,2-gesättigtes D-Homosteroid der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z.B. auf mikrobiologischem Wege oder mittels Dehydrierungsmitteln wie Jodpentoxyd, Perjodsäure oder Selenioxyd, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, Chloranil oder Bleitetraacetat dehydriert werden. Geeignete Mikroorganismen für die 1,2-Dehydrierung sind beispielsweise

Schizomyceten, insbesondere solche der Genera *Arthrobacter*, z.B. *A. simplex* ATCC 6946; *Bacillus*, z.B. *B. lentus* ATCC 13805 und *B. sphaericus* ATCC 7055; *Pseudomonas*, z.B. *P. aeruginosa* IFO 3505; *Flavobacterium*, z.B. *F. flavescens* IFO 3058; *Lactobacillus*, z.B. *L. brevis* IFO 3345 und *Nocardia*, z.B. *N. opaca* ATCC 4276.

Ein Steroid der Formel I kann in 6-Stellung in an sich bekannter Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel, wie einem N-Chloramid oder -imid (z.B. N-Chlor-succinimid) oder mit elementarem Chlor halogeniert werden [vgl. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4534 (1950)]. Die Halogenierung in 6-Stellung wird vorzugsweise dadurch vorgenommen, dass man ein D-Homosteroid der Formel I in einen 3-Enolester oder 3-Enol-äther, z.B. das 3-Enolacetat, überführt und danach mit Chlor [vgl. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1230 (1960); mit einem N-Chlorimid [vgl. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1230 (1960); **77**, 3827 (1955) oder Perchlorylfluorid [vgl. *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5259 (1959); *Chem. and Ind.* 1959, 1317] umsetzt. Als Fluorierungsmittel kommt weiterhin Trifluormethylhypofluorit in Betracht.

Sofern bei den vorstehend beschriebenen Halogenierungen Isomerenmische, d.h. Gemische von 6 α - und 6 β -Halogensteroiden gebildet werden, können diese nach bekannten Methoden, wie Chromatographie, in die reinen Isomeren getrennt werden.

Eine in einem D-Homosteroid der Formel I enthaltene 17a-Hydroxygruppe kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandlung mit einem Acylierungsmittel wie einem Acylchlorid oder -anhydrid, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. Pyridin oder Triäthylamin, und eines geeigneten Katalysators, wie p-Dimethylaminopyridin, oder in Gegenwart eines starken Säurekatalysators, z.B. p-Toluolsulfonsäure acyliert werden. Als Lösungsmittel für die Acylierung kommen nicht-hydroxylgruppenhaltige organische Lösungsmittel, z.B. chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, in Betracht.

Die Ausgangsstoffe für das erfindungsgemässe Verfahren können, soweit sie nicht bekannt oder nachstehend beschrieben sind, in Analogie zu bekannten oder den nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Auf Grund ihrer entzündungshemmenden Wirksamkeit können die Verbindungen der Formel I z.B. zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen, wie Ekzemen Verwendung finden.

Im allgemeinen können Präparate zur inneren Verabreichung 0,01 bis 5,0% eines D-Homosteroids der Formel I enthalten. Die tägliche Dosis kann zwischen 0,05 bis 10,0 mg je nach dem zu behandelnden Zustand und der Dauer der gewünschten Behandlung schwanken. Der Anteil an aktivem D-Homosteroid der Formel I in topischen Präparaten liegt im allgemeinen im Bereich von 0,0001 bis 5 Gew.-%, vorteilhafterweise im Bereich von 0,001 bis 0,5% und vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 0,25%.

Die Verfahrensprodukte können als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können z.B. als Salben oder als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Beispiel 1

250 mg 17a-Hydroxy-D-homopregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion werden in 10 ml Dioxan und 2 ml Wasser mit 750 mg N-Chlorsuccinimid und 7,5 ml 1N Perchlorsäure versetzt. Nach 3 Stunden wurden 2,5 g Natriumsulfit zugegeben und danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Methylenchlorid aufgearbeitet. Chromatographie an Kieselgel gab 9-Chlor-11 β ,17a-dihydroxy D-homopregna-1,4-dien-3,20-dion, Smp. 265–270 °C.