



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **229 135 A5**4(51) C 07 J 5/00
C 07 J 21/00**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 J / 274 493 0	(22)	06.09.84	(44)	30.10.85
(31)	164772/83	(32)	07.09.83	(33)	JP
	120439/84		12.06.84		

(71) siehe (73)
 (72) Nitta, Issei; Nakao, Kenichiro; Miyake, Motoyoshi; Maruyama, Akira; Takashima, Junko; Ueno, Hiroaki, JP
 (73) Mitsubishi Chemical Industries Ltd., Tokyo, 5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, JP

(54) Verfahren und Herstellung von cyclischen 17,21-Orthoester-Corticoidderivaten

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von neuen Corticoidderivaten beschrieben, die eine starke topische antiinflammatorische Wirkung und extrem schwache systemische Nebenreaktionen aufweisen und die für die Behandlung von akuten und chronischen Ekzemen, seborrhoischen Ekzemen, Kontaktdermatitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis, Asthma, Heuschnupfen, vasomotorischer Rhinitis, Hämorrhoiden, Gehörstörungen, Sehstörungen, Stomatitis usw. verwendet werden können.

Verfahren und Herstellung von cyclischen 17α , 21-Orthoester-Corticoidderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen 17α , 21-Orthoester-Corticoidderivaten mit starker topischer antiinflammatorischer Wirkung und extrem geringen systemischen Nebenwirkungen, die insbesondere geeignet sind zur Behandlung von akuten und chronischen Ekzemen, seborrhoischen Ekzemen, Kontaktdermatitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis, Asthma, Heuschnupfen, vasomotorischer Rhinitis, Hämorrhoiden, Gehörstörungen, Sehstörungen, Stomatitis etc.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es sind bereits Corticoidderivate mit antiinflammatorischer Wirkung bekannt, die als pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt werden. Beispielsweise beschreibt die offengelegte japanische Patentanmeldung Nr. 73765/79 in der 6-Stellung oxidierte Corticoide, während aus der offengelegten japanischen Patentanmeldung Nr. 36248/79 Corticoid-

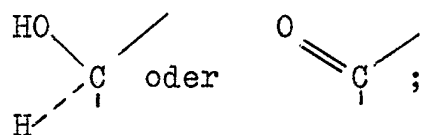
17 α -carbonate bekannt sind. Es besteht jedoch stets ein Bedürfnis für neue Derivate mit stärkerer pharmazeutischer Wirksamkeit.

Ziel der Erfindung:

Das Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Corticoidderivaten anzugeben, die bei geringen Nebenwirkungen eine starke topische antiinflammatorische Wirksamkeit besitzen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen 17 α ,21-Orthoester-Corticoidderivaten der allgemeinen Formel (VI), in der

- A eine Gruppe der Formeln  oder
- X ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom;
- Y ein Wasserstoffatom, eine Oxogruppe oder Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der α - oder der β -Stellung;
- m 0 oder 1;
- n 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5;
- R² ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der α - oder der β -Stellung;
- R³ und R⁶ eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen;
- und die Bindung zwischen C₁ und C₂ eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung mit der Maßgabe bedeuten, daß, wenn m den Wert 0 besitzt, n den Wert 0 aufweist und Y eine Oxogruppe darstellt, und wenn m den Wert 1 besitzt, n eine ganze

Zahl mit einem Wert von 2 bis 5 darstellt; welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV), in der A, X Y und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Orthoester-Derivat der allgemeinen Formel (V), in der m, n, R^3 und R^6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei für m und n die obige Maßgabe gilt, umsetzt.

In den obigen allgemeinen Formeln steht X für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom aus der Fluor, Chlor, Brom und Iod umfassenden Gruppe, wobei Fluor und Chlor besonders bevorzugt sind.

Y bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Oxogruppe oder ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine α - oder β -ständige Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe oder eine Butylgruppe, wobei von diesen Substituenten das Wasserstoffatom und die Oxogruppe besonders bevorzugt sind.

m besitzt den Wert 0 oder 1. n steht für 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5, wobei die Werte 0, 2 und 3 besonders bevorzugt sind. Wenn m den Wert 0 besitzt, steht n für ebenfalls für 0, während Y eine Oxogruppe darstellt, und wenn m den Wert 1 besitzt, steht n für eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5.

R^3 und R^6 stehen für eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe oder eine Butylgruppe etc., wobei die Methylgruppen und Ethylgruppen besonders bevorzugt sind.

R^2 stellt ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe oder eine Butylgruppe dar, wobei dieser Substituent entweder in der α -Stellung oder

in der β -Stellung steht, wobei α -Methylgruppen und β -Methylgruppen besonders bevorzugt sind.

Spezifische Beispiele für erfindungsgemäß oder nach in prioritätsgleichen Anmeldungen beschriebenen Verfahren herzustellende Corticoidderivate sind 9α -Fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat; 9α -Fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 18α -methylcarbonat- 21 -propionat; 9α -Fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat- 21 -trifluormethansulfonat; 21 -Chlor- 9α -fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$ -diol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat; 9α -Fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -ethylcarbonat; 9α -Fluor- 16α -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat; 9α -Fluor- 16β -methyl- 4 -pregnen- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat; 21 -Chlor- 9α -fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$ -diol- $3,6,20$ -trion- 17α -ethylcarbonat; 9α -Fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -propylcarbonat; 21 -Chlor- 9α -fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$ -diol- $3,6,20$ -trion- 17α -propylcarbonat; 21 -Chlor- 9α -fluor- 16α -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$ -diol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat; 21 -Chlor- 9α -fluor- 16β -methyl- 4 -pregnen- 17α -ol- $3,6,11,20$ -tetraon- 17α -methylcarbonat; 21 -Chlor- 9α -fluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- 17α -ol- $3,6,11,20$ -tetraon- 17α -ethylcarbonat; $9\alpha,21$ -Dichlor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$ -diol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat; 9α -Fluor- 16β -methyl-pregna- $1,4$ -dien- $11\beta,17\alpha$, 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat- 21 -methansulfonat; 9α -Fluor- 16β -methyl-pregna- $1,4$ -dien- $11\beta,17\alpha$ - 21 -triol- $3,6,20$ -trion- 17α -methylcarbonat- 21 -chlorbutyrat; 9α -Fluor- 21 -chlor-pregna- $1,4$ -dien- $11\beta,17\alpha$ -diol- $3,6,21$ -trion- 17α -ethylcarbonat; $9\alpha,21$ -Difluor- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$ -diol- $3,6,20$ -trion- 17α -ethylcarbonat; 9α -Fluor- 21 -iod- 16β -methyl- $1,4$ -pregnadien- $11\beta,17\alpha$ -diol-

-3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat; 4-Pregnen-11 β ,17 α -21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 4-Pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 4-Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat)-21-propionat; 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat)-21-propionat; 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat)-21-methansulfonat; 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -ethoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -ethoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(γ -methoxycarbonyl-butytrat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(γ -ethoxycarbonyl-butytrat); 9 α ,21-Difluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 9 α ,21-Dichlor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(γ -methoxycarbonyl-butytrat); 21-Chlor-9 α -

-Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -ethoxycarbonyl-propionat); 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat)-21-propionat; 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat)-21-methansulfonat; 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 9 α -Chlor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 6 α ,9 α -Difluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 9 α -Fluor-16 α ,16 β -dimethyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-6 β ,11 β ,17 α ,21-tetraol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 6 α ,21-Difluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); etc.

Besonders bevorzugt sind in 21-Stellung halogenierte 6-Oxo-17 α -carbonatderivate, wie 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat; 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol,3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat; 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -propylcarbonat; 21-Chlor-9 α -fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat; 9 α ,21-Difluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat, etc., in 21-Stellung halogenierte 17 α -Alkoxycarbonylcarboxylderivate, wie 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -ethoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(γ -methoxycarbonylbutyrat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(γ -ethoxycar-

bonylbutyrat); 9 α ,21-Difluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); etc. und in 21-Stellung halogenierte 6-Oxo-17 α -alkoxycarbonylcarboxylatderivate, wie 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -ethoxycarbonyl-propionat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(γ -methoxycarbonyl-butyrat); 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(γ -ethoxycarbonylbutyrat); 9 α ,21-Difluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-propionat) etc., da diese Verbindungen eine sehr starke topische antiinflammatorische Wirkung besitzen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Derivate können in üblicher Weise unter Anwendung eines oder mehrerer Trägermaterialien, Bindemittel oder Hilfsstoffe zu pharmazeutischen Präparaten formuliert werden, die für die topische Anwendung geeignet sind. Beispiele für solche Präparate sind Salben, Lotionen, Cremes, Sprühmittel, Pulver, Tropfen (beispielsweise Ohrtropfen und Augentropfen), Suppositorien oder Retentionsklistiere (beispielsweise zur Behandlung von Rektum- und Colon-Entzündungen) und Tabletten oder Pellets (beispielsweise zur Behandlung von aphthösen Geschwüren) und Aerosole.

Der Anteil des aktiven Steroids in diesen Präparaten hängt von der besonderen Art des herzustellenden Präparats ab, liegt jedoch im allgemeinen im Bereich von 0,0001 bis 5 Gew.-%. Im allgemeinen liegt der verwendete Anteil für die meisten Präparate mit Vorteil im Bereich von 0,001 bis 0,5 % und vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 0,25 %.

Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Herstellungsbeispiel

(Dieses Beispiel verdeutlicht die Herstellung der Ausgangsverbindungen der Beispiele 1, 3 und 5)

Herstellung von 9α -Fluor- 16β -methyl-1,4-pregnadien- 11β ,
 17α , 21 -triol-3,6,20-trion- 17α , 21 -dimethyl-orthocarbonat

Zu 1,0 g 9α -Fluor- 16β -methyl-1,4-pregnadien- 11β , 17α , 21 -triol-3,6,20-trion gibt man 20 ml Tetrahydrofuran, 1,0 ml Methyl-orthocarbonat und 0,04 g p-Toluolsulfonsäure und rührt die Mischung während 3 Stunden bei Raumtemperatur.

Die erhaltene Reaktionsmischung gießt man in Natriumbicarbonat enthaltendes Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Man wäscht die organische Schicht mit Wasser und trocknet sie. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man etwa 1 g gelber Kristalle.

Man löst die gelben Kristalle in 5 ml Chloroform und führt die Lösung durch eine mit 40 g Kieselgel gepackte Säule. Man eluiert mit einer Chloroform/Ethylacetat-Mischung (2/1) und entfernt das Lösungsmittel von dem Eluat durch Destillation. Man erhält 1,22 g 9α -Fluor- 16β -methyl-1,4-pregnadien- 11β , 17α , 21 -triol-3,6,20-trion- 17α , 21 -dimethylorthocarbonat. Die dünnschichtchromatographische Analyse (Kieselgel, 0,25 mm, Chloroform/Ethylacetat-Mischung (2/1)) zeigt einen einzigen Flecken. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung als Ausgangsmaterial für die nächste Stufe eingesetzt.

Wenn man anstelle des Methylorthocarbonats Ethylorthocarbonat bzw. Propylorthocarbonat in gleicher Weise umsetzt, so erhält man 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α ,21-diethyl-orthocarbonat bzw. 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α ,21-dirpopyl-orthocarbonat.

Beispiel 1

9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat

Zu einer Mischung aus 123 ml Methanol und 50 ml einer 0,56 %-igen wäßrigen Lösung von Aluminiumchlorid gibt man 1,0 g (2,09 mMol) 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α ,21-dimethylorthocarbonat. Man rührt die Mischung während 1 Stunde bei 40 °C. Dann gießt man die erhaltene Reaktionsmischung in 600 ml einer gesättigten Salzlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat und entfernt das Lösungsmittel durch Destillation. Man erhält 1,13 g eines öligen Materials.

Man gibt das ölige Material auf eine mit 40 g Kieselgel gepackte Säule und eluiert mit 2 % Methanol in Dichloroethan. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels aus dem Eluat erhält man 0,71 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat. Schmelzpunkt = 160 bis 162 °C.

Beispiel 2

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat

Man gibt 0,75 ml Pyridin und 20 ml Methylenchlorid zu 0,54 g (1,16 mMol) 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-

11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat, welches man gemäß Beispiel 1 erhalten hat, und kühlt die Mischung auf -20 °C ab.

Man setzt 0,35 ml (2,08 mMol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu und rührt die Mischung während 30 Minuten. Dann gießt man die erhaltene Reaktionsmischung in 50 ml Eiswasser, welches 1 ml Chlorwasserstoffsäure enthält und trennt die Chlorwasserstoffsäureschicht ab, welche man nacheinander mit einer 5 %-igen wäßrigen Chlorwasserstoffsäurelösung, einer 5 %-igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten Salzlösung wäscht und dann trocknet.

Die in dieser Weise erhaltene Methylenchloridlösung wird eingeeengt und man erhält 3,5 g einer Lösung von 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat-21-trifluormethansulfonat in Methylenchlorid.

Man versetzt die Lösung mit 7,5 ml Dimethylformamid und 0,5 g Lithiumchlorid und rührt die Mischung während 40 Minuten bei Raumtemperatur. Dann gießt man die Reaktionslösung in 50 ml Eiswasser und extrahiert mit 50 ml Methylenchlorid. Man engt den Extrakt ein und erhält 0,62 g eines öligen Materials.

Man bringt das ölige Material auf eine mit 25 g Kieselgel gepackte Säule und eluiert mit einer Benzol/Ethylacetat-Mischung (2/1). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 0,54 g 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat. Das Produkt wird aus einer Ethylacetat/n-Hexan-Mischung umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 185 bis 186 °C

Elementaranalyse: $C_{24}H_{28}O_7ClF$:

Berechnet (%):	C 59,69	H 5,84
Gefunden (%):	C 59,35	H 5,98

Beispiel 3

9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat

Man gibt 1,1 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α ,21-diethylorthocarbonat zu einer Mischung aus 123 ml Ethanol und 50 ml einer 0,56 %igen wäßrigen Lösung von Aluminiumchlorid, worauf man die Mischung während einer Stunde bei 40 °C rührt. Man behandelt die Reaktionsmischung in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise. Nach Durchführung der Säulenchromatographie erhält man 0,79 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat. Schmelzpunkt: 130 bis 133 °C.

Beispiel 4

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat

Zu 0,60 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat, welches man gemäß Beispiel 3 erhalten hat, gibt man 0,75 ml Pyridin und 20 ml Methylenchlorid, worauf man die Mischung auf -20 °C abkühlt. Dann gibt man 0,35 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu und rührt während 25 Minuten. Man behandelt die Reaktionsmischung in der in Beispiel 2 beschriebenen Weise und erhält 4 g einer Lösung von 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat-21-trifluormethansulfonat in Methylenchlorid.

Zu der Lösung gibt man 7,5 ml Dimethylformamid und 0,5 g Lithiumchlorid und rührt während 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wendet man das in Beispiel 2 beschriebene Verfahren an. Nach der Durchführung der Säulenchromatographie erhält man 0,6 g 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -ethylcarbonat. Man kristallisiert das Produkt aus einer Benzol/n-Hexan-Mischung um.

Schmelzpunkt: 202 °C (Zersetzung)

Elementaranalyse: C₂₅H₃₀O₇ClF

Berechnet (%): C 60,42 H 6,08

Gefunden (%): C 60,65 H 6,12

Beispiel 5

9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -propylcarbonat

Man gibt 1,67 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α ,21-dipropylorthocarbonat zu 187 ml n-Propanol und 80 ml einer 0,56 %igen wäßrigen Lösung von Aluminiumchlorid, worauf man die Mischung während einer Stunde bei 40 °C rührt. Man behandelt die Reaktionsmischung nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise. Nach der Durchführung der Säulenchromatographie erhält man 0,86 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -propylcarbonat. Schmelzpunkt: 197 bis 200 °C (Zersetzung)

Beispiel 6

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -propylcarbonat

Zu 0,70 g des gemäß Beispiel 5 erhaltenen 9 α -Fluor-16 β -

-methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -propylcarbonats gibt man 0,75 ml Pyridin und 20 ml Methylenchlorid, worauf man die Mischung auf -20 °C abkühlt. Man versetzt sie mit 0,35 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid und rührt die Mischung während 25 Minuten. Dann behandelt man die Reaktionsmischung nach der in Beispiel 2 beschriebenen Weise und erhält 2,7 g einer Lösung von 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -propylcarbonat-21-trifluormethansulfonat in Methylenchlorid.

Man gibt 7,5 ml Dimethylformamid und 0,5 g Lithiumchlorid zu der Lösung und rührt die Mischung während einer Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wendet man die in Beispiel 2 beschriebene Verfahrensweise an. Nach der Durchführung der Säulenchromatographie erhält man 0,45 g 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -propylcarbonat. Das Produkt wird aus einer Ethylacetat/n-Hexan-Mischung umkristallisiert. Schmelzpunkt: 200 bis 202 °C (Zersetzung)

Beispiel 7

9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat

Zu einer gemischten Lösung aus 30 ml Methanol, 21 ml Tetrahydrofuran und 5 ml einer 0,56 %igen wäßrigen Lösung von Aluminiumchlorid gibt man 1,3 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α ,21-dimethyl-orthocarbonat und rührt die Mischung während 1,5 Stunden bei 40 °C. Man behandelt die Reaktionsmischung in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise. Nach Durchführung der Säulenchromatographie erhält man 0,97 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat.

Schmelzpunkt: 248 bis 251 °C (Zersetzung)

Beispiel 8

21-Chlor-9 α -fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -
-diol-3,6,20-trion-17 α -methylcarbonat

Zu 0,6 g (1,29 mMol) des gemäß Beispiel 7 erhaltenen 9 α -
-Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-
-trion-17 α -methylcarbonats gibt man 0,73 ml Pyridin und
20 ml Methylenchlorid, worauf man die Mischung auf -20 °C
abkühlt. Man gibt 0,34 ml (2,02 mMol) Trifluormethansul-
fonsäureanhydrid zu und rührt die Mischung während 30 Minu-
ten. Dann behandelt man die Reaktionsmischung in der in
Beispiel 2 beschriebenen Weise und erhält 3 g einer Lösung
von 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-
-trion-3,6,20-trion-17 α -methylencarbonat-21-trifluormethan-
sulfonat in Methylenchlorid.

Man gibt 7,5 ml Dimethylformamid und 0,5 g Lithiumchlorid
zu der Lösung und rührt die Mischung während einer Stunde
bei Raumtemperatur. Anschließend wendet man die in Beispiel
2 beschriebene Verfahrensweise an. Nach der Durchführung der
Säulenchromatographie erhält man 0,41 g 21-Chlor-9 α -fluor-
-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-
-17 α -methylcarbonat. Man kristallisiert das Produkt aus
einer Ethylacetat/n-Hexan-Mischung um.

Schmelzpunkt: 268 bis 271 °C (Zersetzung)

Elementaranalyse: C₂₄H₂₈O₇ClF:

Berechnet (%):	C	59,68	H	5,85
Gefunden (%):	C	59,64	H	5,96

Vergleichsbeispiel 1

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -
-diol-3,6,20-trion-17 α -propionat

Zu 0,285 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,6,20-trion-17 α -propionat gibt man 3 ml Pyridin
und 0,06 ml Methansulfonylchlorid und rührt die Mischung
während 30 Minuten bei Raumtemperatur.

Die erhaltene Reaktionsmischung extrahiert man mit Methylen-
chlorid, wonach man den Extrakt nacheinander mit 5 % HCl,
einer wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und einer wäßrigen
Salzlösung wäscht. Nach dem Trocknen destilliert man das
Methylenchlorid ab und erhält 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-
-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -propionat-
-21-methansulfonat.

Man gibt 3 ml Dimethylformamid und 0,3 g Lithiumchlorid
zu und rührt die Mischung während 8 Stunden bei 80 °C.
Man gießt die Reaktionsmischung in einen großes Volumen
Wasser und trennt die gebildeten Kristalle durch Filtra-
tion ab. Nach dem Trocknen löst man die Kristalle in 2 ml
Benzol und führt die Lösung durch eine mit Kieselgel ge-
packte Säule, wobei man mit einer Ethylacetat/Benzol-Mi-
schung (5/95) eluiert. Nach dem Abtrennen der Lösungsmit-
tel durch Destillation erhält man 0,220 g 21-Chlor-9 α -
-fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-
-trion-17 α -propionat. Das Produkt wird aus Ethylacetat
umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 228,5 °C (Zersetzung).

Vergleichsbeispiel 2

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -
-diol-3,20-dion-17 α -methylcarbonat

Zu 0,50 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,20-dion-17 α -methylcarbonat gibt man 20 ml Me-
thylenchlorid, 0,75 ml Pyridin und 0,35 ml Trifluorme-
thansulfonsäureanhydrid, wonach man die Mischung während
1,5 Stunden bei -20 °C rührt. Man behandelt die Reaktions-
mischung in der in Beispiel 2 beschriebenen Weise und
erhält 5 ml einer Lösung von 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-
-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -methylen-car-
bonat-21-trifluormethansulfonat in Methylenchlorid.

Man gibt 7,5 ml Dimethylformamid und 0,5 g Lithiumchlorid
zu der Lösung und rührt die Mischung während 1,5 Stunden
bei Raumtemperatur. Anschließend wendet man die in Bei-
spiel 2 beschriebene Verfahrensweise an. Nach der Durch-
führung der Säulenchromatographie erhält man 0,532 g 21-
-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-
-3,20-dion-17 α -methylcarbonat. Das Produkt wird aus
Ethylacetat umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 196 bis 198 °C (Zersetzung).

Beispiel 9

4-Pregnen-11 β ,17 α -21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycar-
bonylpropionat)

Zu 1,0 g 4-Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion gibt man
15 ml Tetrahydrofuran, 0,02 g p-Toluolsulfonsäure und
1,33 g Trimethyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat und
rührt die Mischung während 3 Stunden bei Raumtemperatur.

Die erhaltene Reaktionsmischung gießt man in Natriumbicarbonat enthaltendes Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Man wäscht die organische Schicht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation erhält man 2,2 g eines öligen Materials.

Man löst das ölige Material in Chloroform und gibt die Lösung auf eine mit 40 g Kieselgel gepackte Säule. Man eluiert mit einer Benzol/Ethylacetat-Mischung (4/1), wonach man die Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Nach der Reinigung erhält man 0,52 g 4-Pregnen-11 β ,17 α ,-21-triol-3,20-dion-17 α ,21-methyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat in Form eines amorphen Feststoffs.

Man löst 0,52 g 4-Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α ,21-methyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat in 20 ml Methanol. Zur Lösung gibt man 0,8 l einer 0,28 %igen wässrigen Lösung von Aluminiumchlorid und rührt die Mischung während 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionsmischung in 100 ml einer gesättigten Salzlösung. Dann extrahiert man mit Ethylacetat, wonach man mit Wasser wäscht und trocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Destillation reinigt man den erhaltenen Rückstand chromatographisch unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 3/1). Als Ergebnis davon erhält man 0,43 g 4-Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat) in Form eines amorphen Feststoffs.

IR-Spektrum: 3460, 2950, 1735, 1660 cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3, δ): 0,93 (s, 18- CH_3), 1,43 (s, 19- CH_3), 2,60 (s, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$), 4,28 (d, 21- CH_2), 5,70 (s, 4-CH).

Beispiel 10

9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)

Zu 2,0 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion gibt man 21 ml Tetrahydrofuran, 2,5 g Trimethyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat und 0,03 g p-Toluolsulfonsäure und rührt die Mischung während 3 Stunden bei Raumtemperatur, wonach man sie über Nacht stehen läßt.

Die erhaltene Reaktionsmischung gießt man in Natriumbicarbonat enthaltendes Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation und erhält 4,0 g eines Rückstands.

Man reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1) und erhält 2,0 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α ,21-methyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat in Form eines amorphen Feststoffs.

Man löst 2,0 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α ,21-methyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat in 55 ml Methanol und gibt 3,3 ml einer 0,28 %igen wäßrigen Lösung von Aluminiumchlorid zu. Man bewirkt die Reaktion bei Raumtemperatur während 5 Stunden und läßt dann die Reaktionsmischung über Nacht stehen. Anschließend gießt man die Reaktionsmischung in 300 ml einer gesättigten Salzlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation und erhält 1,88 g Kristalle. Die Kristalle werden aus einer Ethylacetat/n-Hexan-Mischung umkristallisiert. Als Ergebnis davon er-

hält man 1,78 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β , -17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat).
Schmelzpunkt: 227 bis 230 °C.

IR-Spektrum: 3460, 2950, 1735, 1665 cm⁻¹

NMR-Spektrum (DMSO-d₆, δ): 0,88 (s, 18-CH₃), 1,48 (s, 19-CH₃), 2,57 (s, 17-OCOCH₂CH₂COO-), 3,40 (s, 17-CO₂CH₃), 5,33 (s, 11 β -OH), 6,0 (s, 4-CH), 6,2 (d-d, 2-CH), 7,27 (d, 1-CH).

Beispiel 11

9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)

Zu 6,51 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion gibt man 61 ml Tetrahydrofuran, 9,23 g Trimethyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat und 0,11 g p-Toluolsulfonsäure. Man bewirkt die Reaktion während 5 Stunden bei Raumtemperatur und läßt dann die Reaktionsmischung über Nacht stehen.

Man gießt die Reaktionsmischung in Natriumbicarbonat enthaltendes Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation und erhält 15,7 g eines Rückstands.

Nach der chromatographischen Reinigung unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1) erhält man 5,79 g kristallines 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α ,21-methyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat.
Schmelzpunkt: 180 bis 185 °C.

Man löst 5,70 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β , -17 α , 21-triol-3,6,20-trion-17 α , 21-methyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat in 180 ml Methanol und gibt 60 ml Ethylacetat und 8,6 ml einer 0,28 %igen wäßrigen Aluminiumchloridlösung zu. Man bewirkt die Reaktion während 5 Stunden bei Raumtemperatur und läßt dann die Reaktionsmischung über Nacht stehen. Anschließend gießt man die Reaktionsmischung in 600 ml einer gesättigten Salzlösung und bewirkt die Extraktion mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation. Man erhält dabei 5,41 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat) in Form von Kristallen. Schmelzpunkt: 175 bis 179 °C.

IR-Spektrum: 3460, 2950, 1735, 1705, 1663 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃, δ): 0,98 (s, 18-CH₃), 1,50 (s, 19-CH₃), 2,62 (s, 17-OCOCH₂CH₂COO-), 6,35 (s, 4-CH).

Beispiel 12

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β , 17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)

Zu 690 mg 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β , 17 α , -21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat), welches man gemäß Beispiel 10 erhalten hat, gibt man 10 ml Methylenchlorid und 0,51 ml Triethylamin, worauf man 0,51 ml Methansulfonylchlorid unter Eiskühlen zusetzt. Nach 10 Minuten bringt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur und rührt während 30 Minuten. Anschließend gibt man 30 ml Methylenchlorid zu der Reaktionsmischung, die nacheinander mit 1n Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Salzlösung gewaschen und dann getrocknet wird.

Nach der Beseitigung des Lösungsmittels durch Destillation erhält man 729 mg 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)-21-methansulfonat in Form eines amorphen Feststoffs.

Zu 729 mg 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)-21-methansulfonat gibt man 8 ml Dimethylformamid und 404 mg Lithiumchlorid und rührt die Mischung während 11 Stunden bei 80 °C.

Dann entfernt man das Dimethylformamid durch Destillation unter vermindertem Druck und gibt Methylenchlorid zu dem Rückstand, wonach man die Mischung gut mit Wasser wäscht und trocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels durch Filtration erhält man 651 mg eines öligen Materials. Man bewirkt die Reinigung säulenchromatographisch unter Verwendung von Kieselgel und erhält 547 mg 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat) in Form von Kristallen. Man führt eine Umkristallisation aus einer Ethylacetat/n-Hexan-Mischung durch und erhält ein Produkt mit einem Schmelzpunkt von 215 bis 216 °C.

Elementaranalyse: C₂₇H₃₄O₇ClF:

Berechnet (%):	C	61,77	H	6,53	*
Gefunden (%):	C	61,98	H	6,50	

IR-Spektrum: 3460, 3000, 1745, 1680 cm⁻¹

NMR-Spektrum (DMSO-d₆, δ): 0,88 (s, 18-CH₃), 1,50 (s, 19-CH₃), 2,61 (s, 17-OCOCH₂CH₂COO), 3,55 (s, 17-COOCH₃), 4,71 (s, 21-CH₂), 6,0 (s, 4-CH), 6,22 (d-d, 2-CH), 7,27 (d, 1-CH).

Beispiel 13

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-
-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)

Zu 5,31 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,
-21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat),
welches man gemäß Beispiel 11 erhalten hat, gibt man 105 ml
Methylenchlorid und 3,86 mg Triethylamin, wonach man un-
ter Eiskühlen 1,03 ml Methansulfonylchlorid zusetzt. Nach
10 Minuten bringt man die Reaktionsmischung auf Raumtem-
peratur und rührt sie während 50 Minuten. Anschließend
wäscht man die Reaktionsmischung mit 1n Chlorwasserstoff-
säure, einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-
lösung und einer gesättigten Salzlösung und trocknet.

Nach dem Abtrennen des Lösungsmittels durch Destillation
erhält man 6,31 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-
-11 β ,17 α ,21-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonyl-
propionat)-21-methansulfonat in Form eines amorphen Fest-
stoffs.

Zu 6,31 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-
-triol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)-21-
-methansulfonat gibt man 45 ml Dimethylformamid und 3,03 g
Lithiumchlorid und rührt die Mischung während 15 Stunden
bei 80 °C.

Dann zieht man das Dimethylformamid durch Destillation
unter vermindertem Druck ab und versetzt den Rückstand
mit Methylenchlorid. Nach dem guten Waschen mit Wasser
und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch
Destillation und erhält 5,7 g eines Rückstands.

Man bewirkt die Reinigung durch Chromatographie unter
Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1) und

erhält 3,83 g 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,6,20-trion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat) in Form von Kristallen. Man kristallisiert das Material aus einer Ethylacetat/n-Hexan-Mischung um. Schmelzpunkt: 183 bis 187 °C.

IR-Spektrum: 3460, 2950, 1735, 1705, 1660 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃, δ): 1,03 (s, 18-CH₃), 1,57 (s, 19-CH₃), 2,65 (s, 17-OCOCH₃), 4,07 (s, 21-CH₂), 6,50 (s, 4-CH).

Beispiel 14

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)

Man gibt zu 2,0 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion 20 ml Tetrahydrofuran, 2,45 g Trimethyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat und 0,03 g p-Toluolsulfonsäure. Man bewirkt die Reaktion während 5 Stunden bei Raumtemperatur, wonach man die Reaktionsmischung über Nacht stehen läßt.

Man gießt die Reaktionsmischung in Natriumbicarbonat enthaltendes Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation. Den erhaltenen Rückstand reinigt man chromatographisch unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1) und erhält 1,71 g kristallines 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α ,21-methyl-ortho- β -methoxycarbonylpropionat.

Man gibt zu 1,71 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α ,21-methyl-ortho-methoxycarbonylpropionat 80 ml Methanol, 20 ml Ethylacetat und 4 ml einer 0,28 %igen wäßrigen Aluminiumchloridlösung, wonach man die Mischung während 2 Stunden bei 40 °C rührt. Man gießt die Reaktionsmischung in eine gesättigte Salzlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation und erhält 1,70 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat) in Form von rohen Kristallen.

Man gibt zu 1,70 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat) 25 ml Methylenchlorid und 1,27 ml Triethylamin, wonach man unter Eiskühlung 0,34 ml Methansulfonylchlorid zusetzt. Nach 10 Minuten bringt man die Mischung auf Raumtemperatur und rührt sie während 30 Minuten.

Man gibt 25 ml Methylenchlorid zu der Reaktionsmischung und wäscht die erhaltene Mischung mit 1n Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Salzlösung und trocknet sie. Nach dem Abtrennen des Lösungsmittels durch Destillation erhält man 1,89 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)-21-methansulfonat in Form eines amorphen Feststoffs.

Man gibt zu 1,89 g 9 α -Fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)-21-methansulfonat 1,0 g Lithiumchlorid und 30 ml Dimethylformamid, wonach man die Mischung während 20 Stunden bei 80 °C rührt.

Man entfernt das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck und gibt Methylenchlorid zu. Man wäscht

die Mischung gut mit Wasser und trocknet. Anschließend entfernt man das Methylenchlorid durch Destillation und reinigt den Rückstand chromatographisch unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1). Als Ergebnis davon erhält man 1,11 g kristallines 21-Chlor-9 α -fluor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β -17 α -diol, 3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat).
Schmelzpunkt: 210 bis 214 °C.

IR-Spektrum: 3460, 2960, 1740, 1670 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃, δ): 1,07 (s, 18-CH₃), 1,55 (s, 19-CH₃), 2,62 (s, 17-OCOCH₂CH₂COO), 3,65 (s, 17-COOCH₃), 4,03 (s, 21-CH₂), 6,10 (s, 4-CH), 6,27 (d-d, 2-CH)

Beispiel 15

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α (γ -ethoxycarbonylbutyrat)

Zu 2,0 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion gibt man 35 ml Tetrahydrofuran, 2,0 g Triethyl-ortho- γ -ethoxycarbonylbutyrat und 40 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt die Mischung während 7 Stunden bei Raumtemperatur, worauf man sie über Nacht stehen läßt.

Man gießt die Reaktionsmischung in Natriumbicarbonat enthaltendes Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation, worauf man den Rückstand chromatographisch unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1) reinigt. Als Ergebnis davon erhält man 0,90 g kristallines 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α ,21-ethyl-ortho- γ -ethoxycarbonylbutyrat.

Schmelzpunkt: 150 bis 155 °C.

Zu 0,90 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α ,21-ethyl-ortho- γ -ethoxycarbonylbutyrat gibt man 30 ml Ethanol und 1,35 ml einer 0,28 %igen wäßrigen Aluminiumchloridlösung, worauf man die Reaktionswährend 4 Stunden bei Raumtemperatur durchführt.

Man gießt die Reaktionsmischung in eine gesättigte Salzlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation und erhält 0,77 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(γ -ethoxycarbonylbutyrat) in Form eines amorphen Feststoffs.

Zu 0,60 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(γ -ethoxycarbonylbutyrat) gibt man 12 ml Methylenchlorid und 0,42 ml Triethylamin, wonach man 0,11 ml Methansulfonylchlorid unter Eiskühlen zusetzt. Nach 10 Minuten bringt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur und rührt sie während weiterer 3 Stunden.

Man wäscht die Reaktionsmischung mit einer in Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Salzlösung. Nach dem Trocknen beseitigt man das Lösungsmittel durch Destillation und erhält 0,71 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(γ -ethoxycarbonylbutyrat)-21-methansulfonat in Form eines amorphen Feststoffs.

Zu 0,71 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(γ -ethoxycarbonylbutyrat)-21-methansulfonat gibt man 5 ml Dimethylformamid und 0,33 g Lithiumchlorid, worauf man die Mischung während 12 Stunden bei 80 °C rührt.

Nach dem Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation unter vermindertem Druck gibt man Methylenchlorid zu dem Rückstand und wäscht die Mischung gut mit Wasser und trocknet sie. Man entfernt das Lösungsmittel durch Destillation und reinigt den Rückstand chromatographisch unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1). Als Ergebnis davon erhält man 0,55 g 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(γ -ethoxycarbonylbutyrat) in Form eines amorphen Feststoffs.

IR-Spektrum: 3450, 2950, 1735, 1665 cm^{-1}

NMR-Spektrum (CDCl_3, δ): 1,02 (s, 18- CH_3), 1,57 (s, 19- CH_3), 1,23 und 4,10 (t und q, 17- $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$), 4,00 (s, 21- CH_2), 6,12 (s, 4-CH), 6,28 (d-d, 2-CH).

Beispiel 16

9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropion)-21-propionat

Zu 0,80 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α (β -methoxycarbonylpropionat), welches man gemäß Beispiel 10 erhalten hat, gibt man 8 ml Methylenchlorid und 0,60 ml Trimethylamin, wonach man unter Eiskühlen 0,2 ml Propionylchlorid zusetzt. Nach 10 Minuten bringt man die Mischung auf Raumtemperatur und rührt sie während weiterer 2 Stunden.

Man gibt 50 ml Methylenchlorid zu der Reaktionsmischung und wäscht die erhaltene Mischung mit einer 1n Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und einer gesättigten Salzlösung und trocknet sie. Man entfernt das Lösungsmittel durch Destillation und reinigt den Rückstand chromatographisch unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1). Als Ergebnis

davon erhält man 0,57 g 9 α -Fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionat)-21-propionat in Form eines amorphen Feststoffs.

IR-Spektrum: 3470, 2960, 1740, 1670 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃, δ): 1,00 (s, 18-CH₃), 1,55 (s, 19-CH₃), 2,62 (s, 17-OCOCH₂CH₂COO-), 3,65 (s, 17-COOCH₃), 6,12 (s, 4-CH), 6,32 (d-d, 2-CH)

Beispiel 17

21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-17 α -(β -ethoxycarbonylpropionat)

Man gibt zu 500 mg des gemäß Beispiel 12 erhaltenen 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -methoxycarbonylpropionats) eine Lösung von 4,4 mg metallischem Natrium in 10 ml Ethanol und rührt die Mischung während 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, worauf man sie über Nacht stehen läßt.

Man gießt die Reaktionsmischung in eine gesättigte Salzlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Nach dem Waschen mit Wasser und dem Trocknen entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation und reinigt den Rückstand chromatographisch unter Verwendung von Kieselgel (Benzol/Ethylacetat = 4/1). Als Ergebnis davon erhält man 360 mg kristallines 21-Chlor-9 α -fluor-16 β -methyl-1,4-pregnadien-11 β ,17 α -diol-3,20-dion-17 α -(β -ethoxycarbonylpropionat). Man kristallisiert die Kristalle aus einer Ethylacetat/n-Hexan-Mischung um.

Schmelzpunkt: 228 bis 230 °C.

IR-Spektrum: 3460, 2950, 1740, 1670 cm⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl_3, δ): 1,30 (s, 18- CH_3), 1,58 (s, 19- CH_3), 1,22 und 4,08 (t und q, 17- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 6,07 (s, 4-CH), 6,27 (d-d, 2-CH).

Pharmakologisches Untersuchungsbeispiel

Zur Klärung der pharmakologischen Wirkung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen wurden Experimente gemäß den nachfolgenden Verfahrensweisen durchgeführt, um die topische antiinflammatorische Wirkung und die thymolytische Wirkung, welche einen Maßstab für die systemischen Nebenwirkungen darstellt, nachzuweisen.

1) Untersuchung der topischen antiinflammatorischen Wirkung

Man teilt männliche Mäuse des Stammes ddY mit einem Körpergewicht von 15 bis 20 g statistisch in Gruppen von jeweils zehn Mäusen auf.

Dann löst oder suspendiert man 0,9 % Natriumchlorid, 0,4 % eines oberflächenaktiven Mittels (Tween 80), 0,5 % Carboxymethylcellulose und 0,9 % Benzylalkohol in destilliertem Wasser, welche Mischung als Suspendiermedium verwendet wird.

Die zu untersuchenden Verbindungen werden in einer Mischung aus dem Suspendiermedium, Pyridin und Diethylether (mit einem Mischungsverhältnis von 1 : 4 : 5) gelöst und mit einem gleich großen Volumen Diethylether, welcher 10 % Crotonöl enthält, vermischt, welche Mischung dann als Untersuchungsflüssigkeit eingesetzt wird.

Man zerschneidet handelsüblichen Filz mit einer Dicke von 5 mm in Quadrate mit einer Seitenlänge von 7 mm und befestigt diese unter Verwendung von Alkyl- α -cyanoacrylat an Ringpinzetten. Der Filz wird mit der Untersuchungsflüssigkeit getränkt, worauf die Flüssigkeit durch Reiben des Fil-

zes mit einem bestimmten Druck ohne Betäubung auf das rechte Ohr der Maus aufgebracht. Das linke Ohr verbleibt unbehandelt. 5 Stunden nach dem Auftrag werden die Mäuse getötet und es werden beide Ohren abgeschnitten und gewogen. Der Prozentsatz der Gewichtszunahme des rechten Ohrs gegenüber dem linken Ohr wird als Ödem-Verhältnis berechnet. Die mit den untersuchten Verbindungen erhaltenen Ödem-Verhältnisse werden mit jenen der Kontrolltiere verglichen und es wird die Ödem-Unterdrückungsrate ermittelt.

2) Untersuchung der thymolytischen Wirkung

Man teilt männliche Ratten des Stammes Wistar mit einem Körpergewicht von 120 bis 150 g statistisch in Gruppen von jeweils acht Ratten auf.

Die zu untersuchenden Verbindungen werden in einer Flüssigkeit gelöst, die aus Crotonöl, Baumwollsaamenöl und Ethanol in einem Verhältnis von 1 : 89 : 10 besteht, welche Lösung für die Injektion verwendet wird.

Die Ratten werden durch Inhalation von Ether betäubt, wozu nach 20 ml Luft subkutan am Rücken der Ratte unter Verwendung einer dünnen Injektionsnadel in das hypodermische Organ injiziert werden unter Bildung eines oval geformten Lufthohlraums. Nachdem sich die Ratten von der Betäubung erholt haben, werden sie normal mit Futter und Wasser versorgt. 8 Tage nach der Injektion werden die Ratten durch Ausbluten getötet und seziiert. Man entnimmt die Thymusdrüse und bestimmt ihr Naßgewicht. Die unter Anwendung der untersuchten Verbindungen ermittelten Thymusgewichte werden durch die Kontrollwerte dividiert, um in dieser Weise die Thymusdrüsen-Atrophierate zu ermitteln.

Bei den Untersuchungen bezüglich der antiinflammatorischen Wirkung und der thymolytischen Wirkung werden Clobetasol-17-propionat und Betamethason-17,21-dipropionat als Standard-Vergleichsverbindungen verwendet, wobei das Verhältnis der antiinflammatorischen Wirkung und der thymolytischen Wirkung gegenüber Clobetasol-17-propionat unter Anwendung der lineare Parallelregressionsmethode berechnet werden.

Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben. In der Tabelle sind die Verbindungen durch die betreffenden Nummern der Beispiele bzw. Vergleichsbeispiele angegeben.

Tabelle 1

Verbindung	Antiinflammatorisches Aktivitätsverhältnis (A)	Thymolytisches Aktivitätsverhältnis (B)	R = A/B
Clobetasol-17-propionat	1	1	1
Beispiel 2	3,0	0,018	167
Beispiel 4	1,3	0,048	27
Beispiel 6	0,74	0,24	3,1
Beispiel 8	0,51	0,092	5,5
Beispiel 12	1,3	0,072	18
Beispiel 13	1,0	< 0,01	> 100
Beispiel 14	0,2	< 0,01	> 20
Beispiel 15	0,68	0,012	57
Beispiel 17	0,56	0,007	80
Vergleichsbeispiel 1	0,53	0,29	1,8
Vergleichsbeispiel 2	0,96	1,2	0,8
Betamethason-17,21-dipropionat	0,080	0,030	2,7

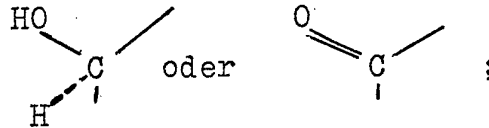
Wie aus der obigen Tabelle 1 hervorgeht, zeigen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen eine antiinflammatorische Wirkung, die vergleichbar oder besser ist als die von Clobetasol-17-propionat.

Bezüglich der thymolytischen Wirkung ist festzustellen, daß sämtliche erfindungsgemäßen Verbindungen eine schwächer Wirkung ausüben als Clobetasol-17-propionat.

Somit weisen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sehr schwache systematische Nebenwirkungen und eine starke topische antiinflammatorische Wirkung auf und sie stellen daher nützlicher Verbindungen dar.

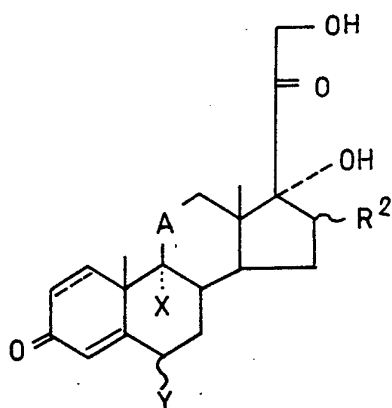
Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von cyclischen $17\alpha, 21$ -Orthoester-Corticoidderivaten der Formel (VI), in der A eine Gruppe der Formeln

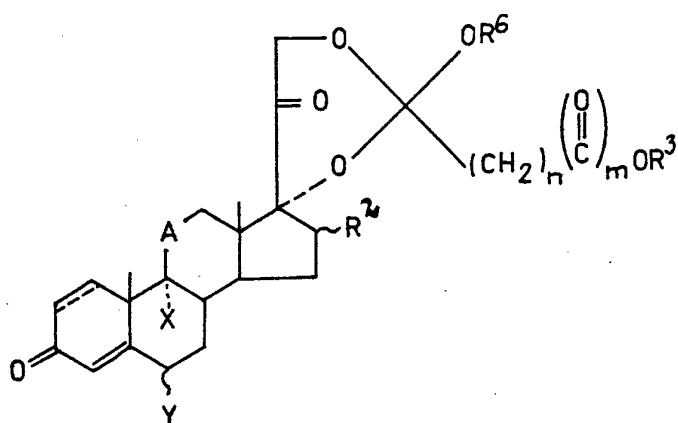


X ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom;
Y ein Wasserstoffatom, eine Oxogruppe oder ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der α - oder β -Stellung;
m 0 oder 1;
n 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5;
 R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der α - oder β -Stellung;
 R^3 und R^6 Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen;
und die Bindung zwischen C_1 und C_2 eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung mit der Maßgabe bedeuten, daß, wenn m den Wert 0 besitzt, n den Wert 0 aufweist und Y eine Oxogruppe darstellt, und wenn m den Wert 1 besitzt, n eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5 darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV), in der A, X, Y und R^2 die bezüglich der allgemeinen Formel (VI) angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Orthoesterderivat der allgemeinen Formel (V), in der m, n, R^3 und R^6 die bezüglich der allgemeinen Formel (VI) angegebenen Bedeutungen besitzen, mit der Maßgabe, daß dann, wenn m den Wert 0 besitzt, n den Wert 0 aufweist und dann, wenn m den Wert 1 besitzt, n 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 bis 5 darstellt, umsetzt.

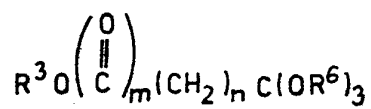
- Hierzu 1 Blatt Formeln -



IV



VI



V