



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 J

7/00

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



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

621 801

②① Gesuchsnummer: 16151/75

⑦③ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

②② Anmeldungsdatum: 12.12.1975

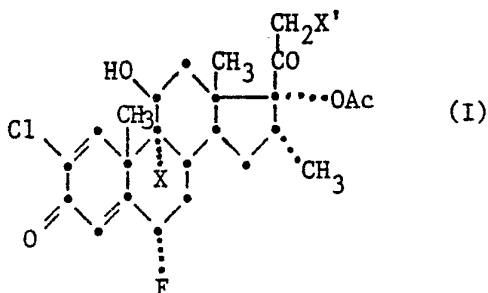
②④ Patent erteilt: 27.02.1981

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 27.02.1981

⑦② Erfinder:
Dr. Jaroslav Kalvoda, Binningen
Dr. Georg Anner, Basel

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Polyhalogensteroidoide.**

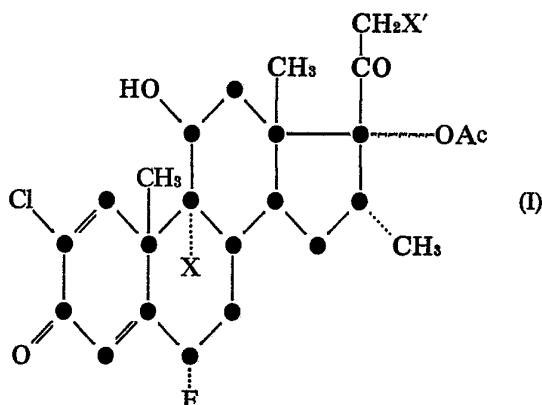
⑤⑦ Neue 9 α ,21-Dihalogen-11 β ,17 α -dihydroxy-6 α -fluor-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-ester der Formel



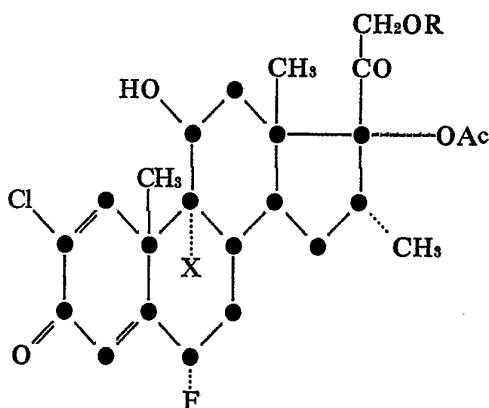
worin X Chlor oder Fluor, X' Brom oder Chlor, und Ac eine von einer Carbonsäure abgeleitete Acylgruppe darstellt, zeichnen sich durch eine hohe lokale antiinflammatorische Wirksamkeit bei einer verminderten systemischen Wirkung aus, weshalb sie in der Medizin zur Linderung und Bekämpfung von entzündlichen Zuständen Anwendung finden können. Sie werden durch den konventionellen Austausch einer organischen 21-Sulfonyloxygruppe gegen Halogen X' erhalten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von polyhalogenierten 11 β ,17 α -Dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-estern der allgemeinen Formel



worin X Chlor oder Fluor, X' Brom oder Chlor, und Ac eine von einer Carbonsäure abgeleitete Acylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Ac und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und R der Acylrest einer organischen Sulfonsäure ist, mit einem Alkalimetallhalogenid MX', worin M ein Alkalimetall und X' Chlor oder Brom bedeutet, in Anwesenheit eines aprotischen organischen Lösungsmittels, dessen dielektrische Konstante mindestens 29 beträgt, behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mit einem Lithiumhalogenid LiX' behandelt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet.

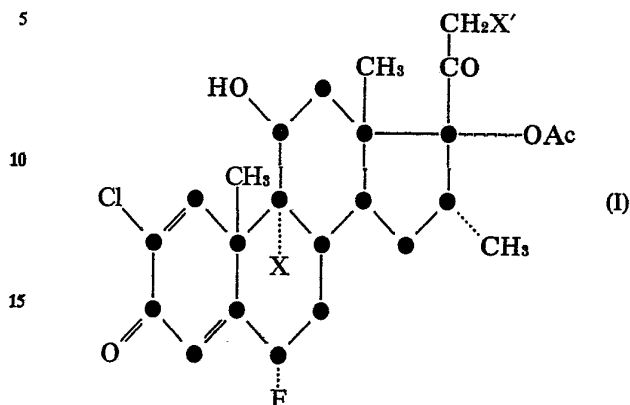
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin X für Chlor oder Fluor, X' für Chlor Ac für den Acylrest einer niederaliphatischen Monocarbonsäure mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen steht.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin Ac für Propionyl steht.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,21-Dichlor-6 α -9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat herstellt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,9 α ,21-Trichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer polyhalogenierter 11 β ,17 α -Dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-ester der Formel



worin X Chlor oder Fluor, X' Brom oder insbesondere Chlor, und Ac eine von einer Carbonsäure abgeleitete Acylgruppe darstellt.

Die genannte Acylgruppe Ac leitet sich von den in der Steroidchemie gebräuchlichen Carbonsäuren mit 1—18 C-Atomen, insbesondere von niederaliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren mit 1—7 C-Atomen, wie z. B. von der Essigsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Trimethylelessigsäure, Hexansäure, Heptansäure und vor allem der Propionsäure, ab. Man kann aber auch Säuren verwenden, welche ungesättigt, verzweigt, und/oder in üblicher Weise substituiert sind, wie zum Beispiel: Diäthylelessigsäure, 2,2- oder 3,3-Dimethylbuttersäure, Phenyl und Cyclohexylelessigsäure, Phenoxylessigsäure, Cyclopentylpropionsäure, Halogenessigsäuren, Aminoessigsäure, Oxypropionsäure, Benzoesäure oder Undecylensäure.

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, wodurch sie zur Anwendung als Therapeutika geeignet sind. So zeichnen sie sich durch eine hervorragende antiinflammatorische Wirksamkeit bei lokaler Applikation aus, wobei im Verhältnis dazu ihre systemische (zentrale) Wirkung bemerkenswert niedrig ist, wie sich im Tierversuch nachweisen lässt. Wegen dieser günstigen Verteilung der biologischen Eigenschaften sind diese Verbindungen in der Medizin in allen Indikationen verwendbar, die für Glucocorticoid-Analoga mit entzündungshemmenden Eigenschaften vorgesehen sind, insbesondere aber als lokal anzuwendende antiinflammatorische Glucocorticoide. Besonders hervorzuheben sind 17-Niederalkylcarbonsäure-ester sowohl des 21-Brom-2-chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dions und 21-Brom-2,9 α -dichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dions und 2,9 α ,21-Trichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dions, welche z. B. in Rohwattgranulomtest an der Ratte im Dosisbereich von 0,003 bis 0,3 mg/Pellet bei lokaler Applikation antiinflammatorisch wirksam sind. Bei gleicher Versuchsanordnung sind die ersten Zeichen einer systemischen Wirkung, wie sie durch die Abnahme des Körper- und insbesondere des Nebennieren- und Thymus-Gewichts feststellbar ist, erst oberhalb der Dosis von 0,3 mg/Pellet merklich. So weist z. B. im erwähnten Rohwattgranulomtest an der Ratte bei lokaler Verabreichung, wobei der zu implantierende Rohwattpressling direkt mit dem Steroid imprägniert wird, das 2,21-Dichlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung bereits bei einer Dosis von 0,01 mg/Pellet auf.

Die Verbindungen der Formel I können zudem als wert-

wird in 25 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 3,9 g Lithiumchlorid 3 Stunden unter Stickstoff bei 100° gerührt. Das abgekühlte Gemisch wird auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag mit Wasser gewaschen, in Methylchlorid aufgenommen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wird in Toluol gelöst und an 50facher Gewichtsmenge Kieselgel chromatographiert. Die mit Toluol-Essigester(95:5)-Gemisch eluierten Fraktionen liefern nach Umlösen aus Methylchlorid/Äther das reine, bei 260—2° schmelzende 2,9 α ,21-Trichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -Dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat. Aus den nachfolgenden Fraktionen wird unverändertes 21-Mesylat zurückgewonnen.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 2-Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetat in 210 ml Dimethylformamid wird auf — 15 bis — 20° abgekühlt und bei einer Temperatur von — 10 bis — 15° unter Rühren während ca. 15 Minuten mit 22 ml einer aus 3 g Schwefeldioxyd und 90,4 g Mesylchlorid (Methansulfonsäurechlorid) bereiteten Lösung tropfenweise versetzt. Man lässt das Gemisch bei derselben Temperatur noch für 20 weitere Minuten rühren, dann wird behutsam (besonders am Anfang) Wasser zugetropft, wobei die Temperatur auf 0 bis — 5° gehalten wird. Sodann wird das Gemisch in 1500 ml Wasser gegossen und 30 Minuten gerührt. Nach dieser Zeit wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Man löst sodann das Nutschgut in 700 ml kochendem Methanol und versetzt in der Siedehitze mit 210 ml Wasser, wobei sich ein Kristallbrei ausscheidet. Nach dem Abkühlen auf 0° werden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht, mit Methanol-Wasser (1:1) gewaschen und im Exsiccator getrocknet; es resultiert so das 2-Chlor-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-21-acetat, welches bei 130—148° schmilzt.

34,57 g 2-Chlor-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4,9-Trien-3,20-dion-21-acetat werden in einem Kolben von 2000 ml Inhalt mit 700 ml t-Butanol übergossen und unter Stickstoff und Rühren mit 35 ml einer 10%igen Perchlorsäurelösung und zuletzt mit 10 ml t-Butylhypochlorit versetzt. Nach 2 Stunden weiterem Rühren hat sich das Steroid vollständig gelöst, nach 5 Stunden scheidet sich jedoch wieder ein kristallines Material aus. Nun werden 360 ml Wasser zugegeben, noch etwas weiter gerührt und dann abgenutscht. Das Nutschgut wird zunächst mit 200 ml Methanol-Wasser (1:1), dann gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das getrocknete Produkt wird anschliessend in Aceton gelöst und in der Wärme mit Tierkohle behandelt. Man versetzt sodann die filtrierte Lösung mit Toluol und dampft das Aceton im Vakuum ab, nutsch die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht sie mit Toluol nach und trocknet sie im Vakuumexsiccator, wodurch das 2,9 α -Dichlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetat resultiert, welches bei 124° schmilzt. UV Absorptionsspektrum: $\lambda_{\max}$ 249 nm (ϵ = 12952).

Eine Lösung von 10 g des oben genannten 21-Acetats in 250 ml Methanol wird unter Stickstoff auf 0° abgekühlt und innerhalb von 15 Minuten bei 0° mit einer aus 5 g Kaliumcarbonat, 70 ml Wasser und 70 ml Methanol zubereiteten und von Sauerstoff durch Durchleiten von Stickstoff befreiten Lösungen zugetropft. Das Gemisch wird dann noch 45 Minuten bei 0° rühren gelassen. Man versetzt dann die Lösung mit 10 ml 50%iger Essigsäure bis zur leicht sauren Reaktion, dampft das Methanol im Vakuum vollstän-

dig ab, nutsch die erhaltene Suspension ab, und wäscht das Nutschgut mit Wasser und saugt dann scharf ab. Man löst den Rückstand in Aceton, dampft im Vakuum ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Dann kristallisiert man aus Aceton-Toluol und erhält so das reine 2,9 α -Dichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 240—250° (unter Zersetzung).

Eine Lösung von 11,92 g dieser Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran wird bei 20° mit 12 ml Orthopropionsäuretriäthylester und 500 p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde bei 20° stehen gelassen. Sodann gibt man 4 ml Pyridin hinzu, engt im Vakuum leicht ein und nimmt das Reaktionsprodukt in Essigester auf. Der Essigesterextrakt wird 5mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man löst sodann den Rückstand in ca. 150 ml Methylchlorid, setzt frisch destillierten Isopropyläther hinzu und engt etwas durch Erwärmen ein. Beim Abkühlen scheidet sich das Äthyl-17 α ,21-Orthopropionat des 2,9 α -Dichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dions ab, das abgenutscht, mit Isopropyläther gewaschen und getrocknet wird. Smp 223—237° (unter Zersetzung).

Eine Lösung von 5 g des so erhaltenen Äthyl-17,21-orthopropionats in 220 ml Methanol wird mit einer Lösung von 1,4 g Oxalsäure (Dehydrat) in 12 ml Wasser versetzt und unter Rühren auf 50° erwärmt, wobei sich nach 5 Minuten eine klare Lösung bildet. Nach einer Stunde wird Wasser zugegeben, im Vakuum eingeeengt, mit 500 ml Essigester extrahiert, den Extrakt 2mal mit 100 ml 2N-Kaliumhydrogencarbonat und Eis und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Aceton gelöst, mit Toluol versetzt, und das Gemisch erwärmt, so dass das Aceton abdestilliert. Beim Abkühlen erhält man 2,9 α -Dichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat vom Smp. 251—255° (unter Zersetzung).

Beispiel 3

In analoger Weise wie im Beispiel 2, aber ausgehend vom 2,9 α -Dichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianat (welches gemäss dem Verfahren zur Herstellung der Ausgangsstoffe im Beispiel 2, jedoch unter Anwendung von Orthovaleriansäuretriäthylester, zugänglich ist) wird das 2,9 α ,21-Trichlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianat hergestellt.

Beispiel 4

Eine Lösung von 1,0 g rohem 2-Chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat-21-mesylat (hergestellt wie im Beispiel 1 angegeben) in 10 ml Dimethylformamid wird mit 5,0 g Lithiumbromid unter Stickstoff 12 Stunden bei 100° und anschliessend 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit 2N Salzsäure leicht angesäuert und 30 Minuten gerührt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in Chloroform aufgenommen, die Lösung getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wird durch präparative Dünnschichtchromatographie im System Toluol-Essigester (65:35) getrennt. Die schneller wandernde Zone liefert 21-Brom-2-chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat, das nach Umkristallisieren aus Methylchlorid/Äther bei 236° unter Zersetzung schmilzt. Als Nebenprodukt wird 2-Chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionat aus der langsamer wandernden Zone erhalten.