

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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑬ Gesuchsnummer: 4497/81

⑭ Inhaber:
Otsuka Pharmaceutical Company, Limited,
Chiyoda-ku/Tokyo (JP)

⑮ Anmeldungsdatum: 08.07.1981

⑯ Erfinder:
Bodor, Nicholas Stephen, Gainesville/FL (US)

⑰ Patent erteilt: 15.04.1985

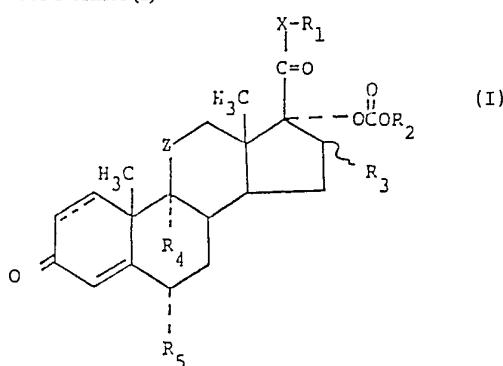
⑰ Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1985

⑰ Verteiler:
Dr. A. R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑲ Soft-Steroide mit anti-inflammatoryischer Aktivität.

⑳ Die neuen chemischen Verbindungen entsprechen
der Formel (I)

sierung entstehenden Reste kontrolliert abgebaut werden.
Ihre systematische Wirkung ist somit beeinflussbar, was
sich auf die entsprechenden Toxizitäten positiv auswirkt.
Die Verbindungen werden neu als Soft-Steroide bezeich-
net.



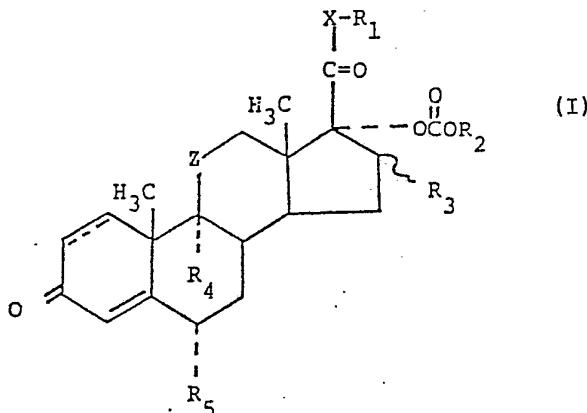
mit R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X und Z gemäss vorgehendem
Patentanspruch 1.

Die genannten Verbindungen wie auch die quater-
nären Ammoniumsalze aus Verbindungen der Formel,
worin mindestens einer der Reste R₁ und R₂ halogensub-
stituiertes Alkyl ist, zeigen ausgezeichnete anti-inflamma-
torische Aktivitäten.

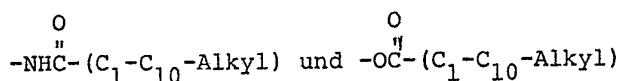
Das Neue an den Verbindungen der Formel (I) ist,
dass sie zeitlich und hinsichtlich der bei ihrer Metaboli-

PATENTANSPRÜCHE

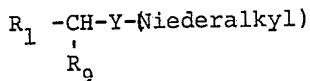
1. Verbindungen der Formel (I)



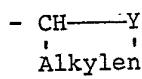
worin R_1 entweder C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -(Monohydroxy oder Polyhydroxy)Alkyl, C_1-C_{10} -(Monohalogeno oder Polyhalogeno)Alkyl, oder $-CH_2COOR_6$ ist, worin R_6 unsubstituiertes oder substituiertes C_1-C_{10} -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_3-C_8 -Cycloalkenyl oder C_2-C_{10} -Alkenyl bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl,



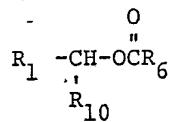
oder worin R_6 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoxyloxy, Niederhalogenalkyl, Mono(Niederalkyl)amino, Di(Niederalkyl)amino, Mono(Niederalkyl)carbamoyl, Di(Niederalkyl)carbamoyl, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl und Niederalkylsulfonyl oder R_1 $-CH_2CONR_8$ ist, worin R_7 und R_8 gleich oder verschieden sind und H, Niederalkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten, oder worin R_7 und R_8 kombiniert sind, so dass $-NR_7R_8$ den Rest eines ungesättigten monocyclischen sekundären Amins darstellt oder R_1 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten dieselben sind wie diejenigen von R_6 oder



ist, worin Y $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ oder $-O-$ bedeutet und R_9 , Niederalkyl oder Phenyl bedeutet oder worin R_9 und Niederalkyl SO kombiniert sind, dass R_1 eine cyclische Gruppe vom Typ

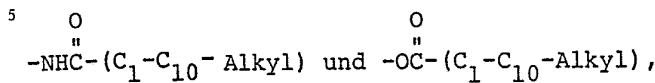


bildet, worin Y wie oben definiert ist und die Alkylengruppe 3 bis 10 C-Atome enthält, von denen mindestens 3 und höchstens 6 Ringatome sind, oder

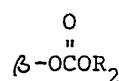


ist, worin R_6 wie oben definiert ist und R_{10} H, Niederalkyl, Phenyl oder Halogenophenyl bedeutet, R_2 entweder unsubstituiertes oder substituiertes C_1-C_{10} -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl,

C_3-C_8 -Cycloalkenyl oder C_2-C_{10} -Alkenyl ist, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl,

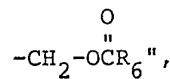


oder R_2 unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoxyloxy, Niederhalogenalkyl, Mono(Niederalkyl)amino, Di(Niederalkyl)amino, Mono(Niederalkyl)carbamoyl, Di(Niederalkyl)carbamoyl, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl und Niederalkylsulfonyl; R_3 H, α -Hydroxy, β -Hydroxy, α -Methyl, β -Methyl, $=\text{CH}_2$ oder α - bzw.



ist, worin R_2 wie oben definiert ist; R_4 H, Fluoro oder Chloro ist; R_5 H, Fluoro, Chloro oder Methyl ist; X $-O-$ oder $-S-$ ist; Z Carbonyl oder β -Hydroxymethylen ist und die gestrichelte Linie im Ring A anzeigt, dass die 1,2-Bindung gesättigt oder ungesättigt ist, sowie die quaternären Ammoniumsalze aus Verbindungen der Formel (I), worin mindestens einer der Reste R_1 und R_2 halogensubstituiertes Alkyl ist.

2. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 1, worin R_1 C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -(monohalogeno oder polyhalogeno)-Alkyl, $-CH_2COOR_6$ mit R_6 , C_1-C_6 -Alkyl, $-CH_2-Y-(C_1-C_6)$ -Alkyl), wobei $Y -S-, -SO-, -SO_2-$ oder $-O-$ ist, oder



wobei R_6 C_1-C_6 -Alkyl oder Phenyl ist; R_2 C_1-C_6 -Alkyl; C_3-C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder C_1-C_6 -(monohalogeno oder polyhalogeno)-Alkyl ist; R_3 H, α -Hydroxy, α -Methyl, β -Methyl oder



ist, mit R_2 wie oben definiert; R_4 H oder Fluor ist, und R_5 H oder Fluor ist.

3. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 2, wobei Z Hydroxymethylen ist.

4. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 3, worin R_1 C_1-C_6 -(monohalogeno oder polyhalogeno)-Alkyl ist.

5. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 4, worin R_2 C_1-C_6 -Alkyl ist.

6. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 4, worin R_2 C_3-C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder C_1-C_6 -(monohalogeno oder polyhalogeno)-Alkyl ist.

7. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 5, worin X $-O-$ ist.

8. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 7, worin R_4 und R_5 H sind.

9. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 7, worin R_4 Fluoro ist und R_5 H ist.

10. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 9, worin R_3 α -Methyl oder β -Methyl ist.

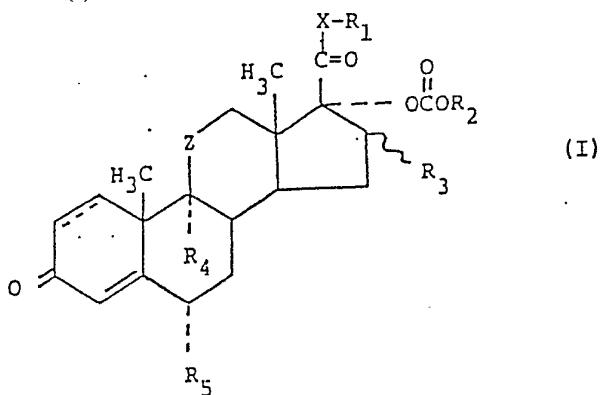
11. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 2, wobei Z Carbonyl ist.

12. Eine Verbindung gemäß Patentanspruch 3, wobei die genannte Verbindung aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Chlormethyl-11 β -hydroxy-17 α -methoxycarbonyloxyan-

drost-4-en-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-17 α -butoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17 β -carboxylat, 1-Chloräthyl-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat und Chlormethyl-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat.

13. Eine Verbindung gemäss Patentanspruch 3, wobei die genannte Verbindung aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -propoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, 1-Chloräthyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylhydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-9 β -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -methoxycarbonyloxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Chlormethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -pentyloxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat, Fluormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat und Methyl-17 α -(2-chloräthoxy)carbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen antiinflammatorisch effektiven Anteil einer Verbindung der Formel (I)



worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Z und die gestrichelte Linie im Ring A wie in Patentanspruch 1 definiert sind, oder eines quaternären Ammoniumsalzes aus einer Verbindung der Formel (I), worin mindestens einer der Reste R₁ und R₂ halogen-substituiertes Alkyl ist, und einen nicht-toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

Die Erfindung betrifft neue Soft-Steroide mit anti-inflammatorischer Aktivität der Formel (I) sowie die diese Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Zuverlässige Voraussetzungen betreffend die biologische Aktivität von chemischen Verbindungen aufgrund rationaler Überlegungen stellen das wichtigste Ziel für Pharmazieforscher dar; die genannten Voraussetzungen sollen zugleich zu neuen pharmazeutischen Zusammensetzungen führen. Die genannten Voraussagen basierten bis anhin meistens darauf, von einer bekannten, bioaktiven Moleköl auszugehen und diese strukturell zu modifizieren. Entweder geschah diese Modifikation durch Zufügen oder Abspalten von biofunktionalen Resten oder durch die Veränderung der gesamt-physikalisch-chemischen Eigenschaften der Basismoleköl. Das Hauptziel war also die Planung, die Synthese und die Untersuchung von neuen Verbindungen, welche strukturell analog waren der bioaktiven Basismoleköl. Die neuen Moleköl sollten dann verbesserte therapeutische und/oder pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen.

Bislang ist von zersetzbaren Resten in bioaktiven Moleköl gesprochen worden. Unter diesen zersetzbaren Resten wurden diejenigen verstanden, welche die Bioinaktivierung oder die metabolische Elimination der Verbindung nach deren Einwirkung auf den Organismus bewerkstelligen. Wenig oder gar nichts ist bekannt zur Anwendung bei der Planung von neuen pharmazeutisch wirksamen Verbindungen betreffend die metabolische Zersetzung der genannten Verbindungen. Dies trifft zu, obwohl die Tatsache, dass die Toxizität von verschiedenen, bioaktiven Moleköl darauf beruht, dass sie eine erhöhte Eliminationshalbwertzeit, eine erhöhte Stabilität oder andere Eigenschaften aufweisen, welche genannte Eigenschaften auf die geplante Veränderung der basis-bioaktiven Moleköl zurückzuführen sind. Diese Planung war natürlich prinzipiell auf die Erhöhung der pharmazeutischen Aktivität gerichtet. Die pharmazeutisch aktiven Verbindungen, und speziell die mit ihnen ablaufenden metabolischen Prozesse, tragen durch die Bildung von aktiven Metaboliten zu den genannten verschiedenen toxischen Prozessen bei. Das Phänomen der metabolischen Aktivierung zu reaktiven Zwischenverbindungen, welche sich kovalent mit Gewebe-/Makromolekülen verbunden, stellt den ersten Schritt zur Zell-Zerstörung dar. Es ist ebenfalls klar, dass die giftigsten Metaboliten nicht so lange überleben, dass sie exkripiert werden und somit identifiziert werden können. Daher kann das Studium nur der stabilen Metaboliten zu irreführenden Folgerungen und Informationen führen.

Daraus folgt, dass, um Toxizitätsprobleme in Bezug auf pharmazeutisch wirksame Verbindungen zu verhindern oder zu reduzieren, die metabolische Zersetzung der aktiven Moleköl schon im frühen Stadium der Planung der Moleköländerung berücksichtigt werden muss. Dies ist speziell wichtig, wenn berücksichtigt wird, dass der Körper chemisch recht stabile Strukturen zersetzen und verändern kann und dass, auch wenn 95% der pharmazeutisch aktiven Verbindungen unverändert exkripiert werden, der Rest wahrscheinlich für toxische Erscheinungen verantwortlich ist.

Soft-Medikamente können als biologisch aktive, chemische Verbindungen definiert werden, welche strukturell bekannten aktiven Verbindungen gleichen (Soft-Analoga); sie können aber auch ganz neue Typen von Molekölstrukturen darstellen. Alle diese Soft-Medikamente sind jedoch gekennzeichnet durch einen voraussagbaren, In-vivo-Abbau (Metabolismus) zu nicht-toxischen Resten, nach der therapeutischen Einwirkung der ursprünglichen Verbindung. Die metabolische Zersetzung der Soft-Medikamente verläuft mit einer kontrollierbaren Geschwindigkeit in einer voraussagbaren Art und Weise.

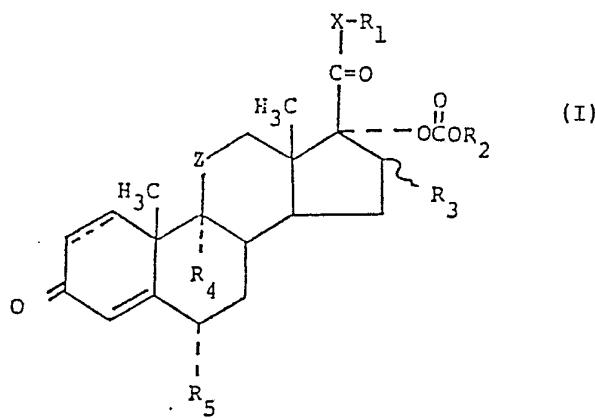
Der Erfinder hat fünf wichtige Klassen von Soft-Medikamenten gefunden. Eine dieser Klassen, die sog. «inactive metabolite approach»-Klasse kann vorteilhafterweise dazu benutzt werden, um speziell nützliche Soft-Medikamente zu

planen. Die genannte Methode geht aus von einem bekannten, inaktiven Metaboliten einer pharmazeutisch aktiven Verbindung oder einer Verbindungsklasse. Dieser Metabolit wird anschliessend so modifiziert, dass er strukturell (isoterisch und/oder isoelektronisch) der aktiven Verbindung gleicht. Diesen Schritt nennt man Aktivierung. Dadurch wird der Metabolismus der aktiven Verbindung so geplant, dass, nach der therapeutischen Einwirkung der gesamten Molekel, diese zum bekannten, inaktiven Metabolit ohne die Bildung von toxischen Zwischenverbindungen führt. Dies nennt man voraussagbarer Metabolismus. Die «inaktive Metaboliten-Methode» erlaubt weiter, die Geschwindigkeit der Metabolisierung zu kontrollieren. Ebenso können die pharmakokinetischen Eigenschaften mittels molekularer Manipulation im Aktivierungsstadium kontrolliert werden. Auch wenn kein nützlicher, inaktiver Metabolit bekannt ist, kann ein solcher dadurch erhalten werden, dass transportierende Gruppen an nicht kritischen, strukturellen Stellen der Molekel eingeführt werden.

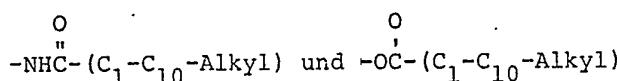
Der Erfinder hat seine «inaktive Metaboliten-Methode» auf den Fall von natürlichen und synthetischen Glucocortikosteroiden angewandt und hat so soft-steroidische, anti-inflammatoryisch aktive Verbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung geschaffen. Er ging dabei von den bekannten, inaktiven natürlichen Metaboliten der Glucocorticosteroiden aus.

Im Falle von Hydrocortison beispielsweise ist als wichtiger, inaktiver Metabolit die Cortiensäure, d.h. die $11\beta,17\alpha$ -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure bekannt. Diese Verbindung ist als Ausgangsverbindung benutzt worden und dann durch Einführung durch nicht toxische 17 α - und 17 β -substituenten aktiviert worden. Die derart aktivierte Verbindung wird, in vivo und nach Erfüllung ihrer therapeutischen Einwirkung, zu den inaktiven Ausgangsmetaboliten und zu anderen, nicht toxischen Resten aufgespalten werden.

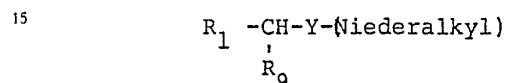
Gemäss dem Vorgesagten betrifft die hier beschriebene Erfindung neue Soft-Steroide mit anti-inflammatoryischer Aktivität. Die genannten Steroide haben die Strukturformel (I):



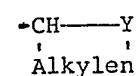
worin R₁ entweder C₁–C₁₀-Alkyl, C₂–C₁₀-(Monohydroxy oder Polyhydroxy)Alkyl, C₁–C₁₀-(Monohalogeno oder Polyhalogeno)Alkyl, oder -CH₂COOR₆ ist, mit R₆ unsubstituiertes oder substituiertes C₁–C₁₀-Alkyl, C₃–C₈-Cycloalkyl, C₃–C₈-Cycloalkenyl oder C₂–C₁₀-Alkenyl, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl,



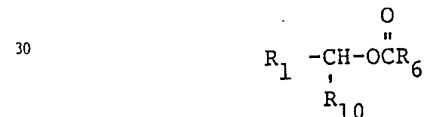
oder mit R₆ unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoyloxy, Niederhalogenalkyl, Mono(niederalkyl)amino, Di(Niederalkyl)amino, Mono(Niederalkyl)carbamoyl, Di(Niederalkyl)carbamoyl, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl und Niederalkylsulfonyl oder R₁ -CH₂CONR₇R₈ ist mit R₇ und R₈ gleich oder verschieden, H Niederalkyl, C₃–C₈-Cycloalkyl, Phenyl oder Benzyl, oder mit R₇ und R₈ kombiniert ist, so dass -NR₇R₈ den Rest ungesättigten monocyclischen sekundären Amins darstellt oder R₁ unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus den Phenyl und Benzylsubstituenten von R₆ oder



ist mit Y -S-, -SO-, -SO₂- oder -O- und mit R₉, Niederalkyl oder Phenyl oder mit R₉ und der Niederalkylgruppe neben Y kombiniert, so dass R₁ ein cyclisches System vom Typ



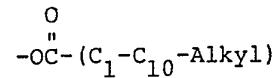
25 mit Y wie oben definiert und die Alkyengruppe 3 bis 10 C-Atome enthält, von denen mindestens 3 und höchstens 6 Ringatome sind, oder



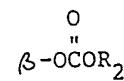
ist, mit R₆ wie oben definiert und R₁₀ H, Niederalkyl, Phenyl oder Halogenophenyl, R₂ entweder unsubstituiertes oder substituiertes C₁–C₁₀-Alkyl, C₃–C₈-Cycloalkyl, C₃–C₈-Cycloalkenyl oder C₂–C₁₀-Alkenyl ist, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe von Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl,



45 Alkyl) und



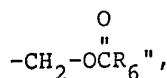
oder R₂ unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl ist, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkanoyloxy, Niederhalogenalkyl, Mono(niederalkyl)amino, Di(Niederalkyl)amino, Mono(Niederalkyl)carbamoyl, Di(Niederalkyl)carbamoyl, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl und Niederalkylsulfonyl; R₃ H, α -Hydroxy, β -Hydroxy, α -Methyl, β -Methyl, =CH₂ oder α - bzw.



60 ist, mit R₂ wie oben definiert; R₄ H, Fluoro oder Chloro ist; R₅ H, Fluoro, Chloro oder Methyl ist; X -O- oder -S- ist; Z Carbonyl oder β -Hydroxymethylen ist und die gestrichelte Linie im Ring A anzeigt, dass die 1,2-Bindung gesättigt oder ungesättigt ist.

Eine bevorzugte Verbindungsgruppe derjenigen mit Formel (I) ist diejenige, worin R₁ C₁–C₆-Alkyl, C₁–C₆-(monohalogeno oder polyhalogeno)Alkyl, -CH₂COOR₆ mit R₆,

C₁–C₆-Alkyl, –CH₂–Y–(C₁–C₆-Alkyl), wobei Y –S–, –SO–, –SO₂– oder –O– ist, oder



wobei R₆'' C₁–C₆-Alkyl oder Phenyl ist; R₂ C₁–C₆-Alkyl; C₃–C₈-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder C₁–C₆-(monohalogenes oder polyhalogenes)Alkyl ist; R₃ H, α-Hydroxy, α-Methyl, β-Methyl oder



ist, mit R₂ wie oben definiert; R₄ H oder Fluor ist, R₅ H oder Fluor ist, Z Hydroxymethylen ist und X und die gestrichelte Linie im Ring A wie oben definiert sind.

Die Erfindung betrifft weiter anti-inflammatoryisch wirkende quaternäre Salze von ausgewählten Verbindungen der Formel (I), wie dies weiter unten im Detail beschrieben werden wird. Neue Zwischenverbindungen für die Herstellung der Verbindung der Formel (I), d.h. entsprechende Verbindungen mit R₁ Wasserstoff, werden ebenfalls angegeben.

Die Soft-Steroide der Formel (I) und die quaternären Ammoniumsalze davon sind extrem potente, lokale anti-inflammatoryische Agenzien. Da aber diese Verbindungen eine In-vivo-Zersetzung zeigen, welche nur zu den inaktiven Steroid-Metaboliten führt, weisen die genannten Verbindungen wesentlich weniger systemische Aktivität auf, als die bekannten Glucocorticosteroiden. Tatsächlich weisen viele Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung überhaupt keine systemische Aktivität auf. Diese minimale oder nicht vorhandene systemische Aktivität hat zur Folge, dass die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung in lokalen, beispielsweise topischen Behandlungen von inflammatoryischen Konditionen eingesetzt werden können, ohne die unerwünschten systemischen Nebeneffekte zu haben, wie sie den bekannten Glucocorticosteroiden eigen sind.

Im folgenden werden die verschiedenen Fachausrücke hinsichtlich Molekellgruppen oder -reste, wie sie in den vorangehenden Patentansprüchen oder in der folgenden Beschreibung benutzt werden, näher definiert und erläutert:

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkylen-Gruppen können gerad- oder verzweigtkettige Gruppen sein, welche die angegebenen Zahlen der Kohlenstoffatome enthalten. Ebenso können die Alkylteile der Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkoxy carbonyl-, Alcanoyloxy-, Halogenalkyl-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Monoalkylcarbamoyl- und Dialkylcarbamoyl-Gruppen gerade oder verzweigtkettige Gruppen sein. Der Ausdruck «nieder» – zusammen mit irgendeiner der oben aufgeführten, vor allem im Zusammenhang mit Alkyl – bedeutet, dass die Gruppe 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Spezifische Beispiele für Alkylreste in der Formel (I), wie sie für R₁, R₂ oder R₃ auftreten können, umfassen: Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl und ihre verzweigtkettigen Isomere, wie auch deren geradkettige oder verzweigtkettige höheren Homologe, wenn der Rest mehr als 8 Kohlenstoffatome enthalten kann. Die Alkenylradikale können beispielsweise umfassen: Vinyl, Propenyl und Butenyl. Illustrierende Beispiele der Cycloalkyl- und der Cycloalkenylreste sind: Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl. Die Alkylenreste sind typischerweise Trimethylen, Tetramethylen und ähnliche.

Die Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkoxy carbonyl-, Alcanoyloxy-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Monoalkylcarbamoyl- und Dialkylcarbamoyl-Gruppen sind diejenigen der folgenden Typen:

–O-Alkyl
–S-Alkyl
–SO-Alkyl
–SO₂-Alkyl
–C–O–Alkyl
" O

–O–C–Alkyl
" O
–NH–Alkyl
–N
Alkyl
Alkyl
–C–NH–Alkyl
" O
Alkyl
–C–N
" O
Alkyl.

15

20

25

30

35

40

45

50

und

In den obigen Restentypen ist Alkyl gleich definiert wie in den vorangehenden Ausführungen.

In den verschiedenen Definitionen der Strukturteilen der bevorzugten Verbindungen der Formel (I) steht der Ausdruck «C₁–bis C₆-Alkyl» für geradkettige oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und ähnliche. Der Ausdruck «C₁–bis C₆-Monohalogeno- oder Polyhalogeno-Alkyl» wird zur Bezeichnung von geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylgruppen mit 1 bis 6 C-Atomen, substituiert mit 1 bis 3 Halogenatomen, verwendet. Der Ausdruck «Halogen» steht hier für Chlor, Brom, Jod oder Fluor. Spezifische Beispiele der genannten Reste sind: Monohalogenoalkyl und Polyhalogenoalkyl, umfassend Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Brommethyl, Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1-Fluoräthyl, 1-Chloräthyl, 2-Chloräthyl, 2,2,2-Trichloräthyl, 2,2,2-Trifluoräthyl, 1,2-Dichloräthyl, 1-Chlorpropyl, 3-Chlorpropyl, 1-Chlorbutyl, 1-Chlorpentyl, 1-Chlorhexyl, 4-Chlorbutyl und ähnliche. Schliesslich umfasst der Ausdruck «C₃–bis C₈-Cycloalkyl» die Cycloalkylreste mit 3 bis 8 C-Atomen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

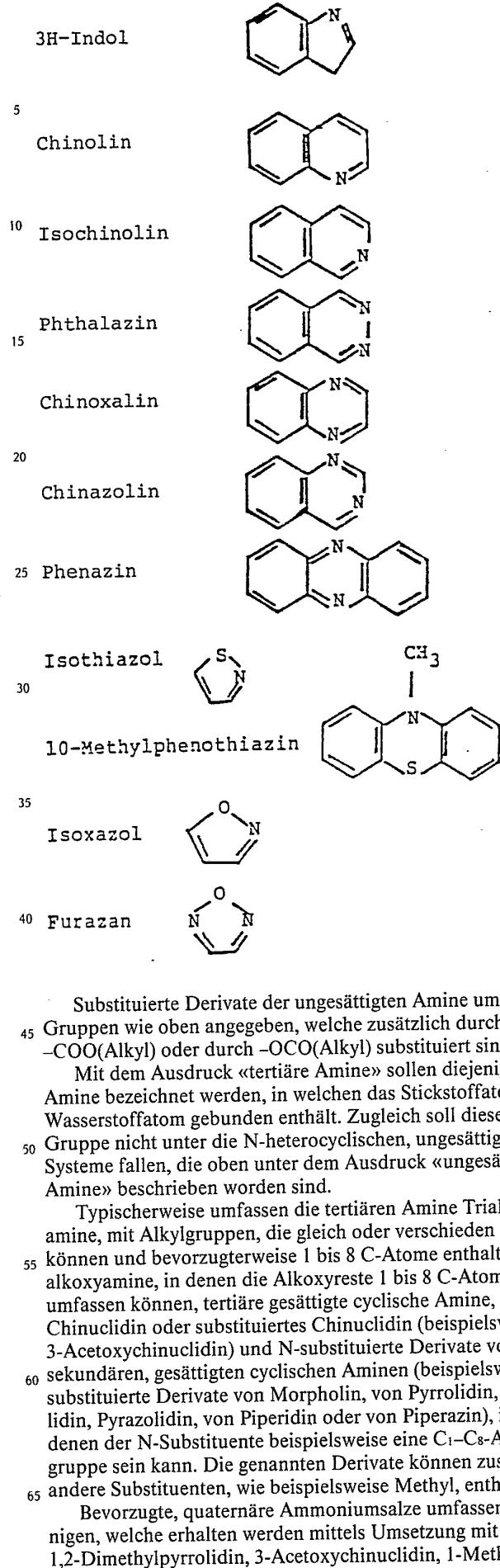
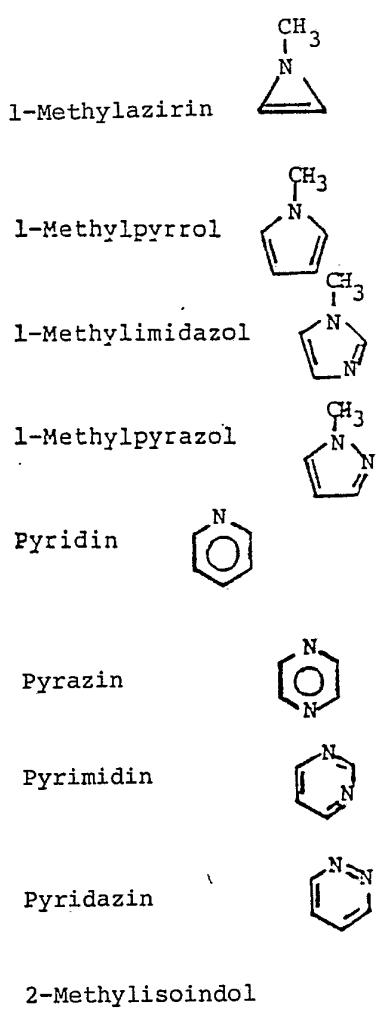
Wenn R₁ in Formel (I) –CH₂CONR₇R₈ mit –NR₇R₈ der Rest eines gesättigten, monocyclischen sekundären Amins ist, haben solche Monocyclen bevorzugterweise 5 bis 7 Ringatome, wobei sie auch Heteroatome enthalten können (–O–, –S– oder –N–). Diese Heteroatome können zusätzlich zum angegebenen Stickstoffatom vorliegen. Die Monocyclen weisen möglicherweise einen oder mehrere Substituenten auf wie Phenyl, Benzyl und Methyl.

Illustrierende Beispiele für die Reste von gesättigten, monocyclischen sekundären Aminen, welche durch die Bezeichnung –NR₇R₈ umfasst werden, sind: Morpholino, 1-Pyrrolidinyl, 4-Benzyl-1-piperazinyl, Perhydro-1,2,4-oxathiazin-4-yl, 1- oder 4-Piperazinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, Piperidino, Hexamethylenimino, 4-Phenylpiperidino, 2-Methyl-1-pyrazolidinyl, 1- oder 2-Pyrazolidinyl, 3-Methyl-1-imidazolidinyl, 1- oder 3-Imidazolidinyl, 4-Benzylpiperidino und 4-Phenyl-1-piperazinyl.

Die ausgewählten Verbindungen der Formel (I), d.h. die-

jenigen, in denen R₁ für α -Halogenalkyl steht, bilden leicht die entsprechenden quaternären Ammoniumsalze, welche ebenfalls nützlich sind als Soft-Medikamente mit antiinflammatorischer Wirkung. Beispielsweise kann das spezielle, Halogenalkylderivat der Formel (I) einfach mit einem tertiären Amin oder mit einem ungesättigten Amin umgesetzt werden, um das entsprechende quaternäre Ammoniumsalz zu bilden. Die Reaktionsteilnehmer werden im allgemeinen in ungefähr äquimolaren Mengen eingesetzt und die Umsetzung geschieht in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels, wie Äther, Acetonitril, CH₂Cl₂ oder ähnliche. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen Raumtemperatur und der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels und die Reaktionsdauer beträgt ungefähr 2 bis 24 Stunden. Die Reaktion kann aber auch alternativ ohne Lösungsmittel ausgeführt werden, indem die beiden Reaktionsteilnehmer zusammengemischt werden und die Reaktionsmischung bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 70 °C 2 bis 24 Stunden lang gehalten und eventuell gerührt wird. In beiden Fällen wird das erhaltene, kristalline Ammoniumsalz durch Rekristallisation aus Äther-Äthanol oder ähnlichen Mischungen gereinigt.

Der Ausdruck «ungesättigtes Amin» umfasst dabei N-heterocyclische, ungesättigte Systeme mit 3 bis 10 Ring-Atomen, wobei der Ungesättigtheitsgrad der maximalen Anzahl, nicht kumulativer Doppelbindungen entspricht, mit der Massnahme, dass der Stickstoff kein Wasserstoff als Substituenten enthält. Die folgenden Beispiele werden die Bereiche der genannten Reste und Verbindungen genügend illustrieren:

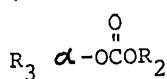


rolidin, Triäthylamin und N-Methylimidazol. Speziell bevorzugt sind diejenigen quaternären Ammoniumsalze, welche mittels Umsetzung der obengenannten Amine mit Verbindungen der Formel (I), in denen Z β -Hydroxymethylen und R_1 Chlormethyl ist und zusätzlich, in denen R_2 Niederalkyl ist, erhalten werden.

Wenn auch alle Verbindungen der Formel (I) im wesentlichen die Vorhaben der vorliegenden Erfahrung erhöhen, verbleiben doch verschiedene bevorzugte Verbindungsgruppen. Eine erste bevorzugte Verbindungsgruppe von Verbindungen der Formel (I) ist weiter oben beschrieben worden.

Eine weitere, bevorzugte Verbindungsgruppe der Verbindungen der Formel (I) ist diejenige, in denen Z , X , R_1 und R_2 wie oben definiert sind und in denen der Rest der Molekellstruktur identisch ist derjenigen von Hydrocortison (das bedeutet, dass R_3 , R_4 und R_5 je Wasserstoff sind und dass die 1,2-Bindung im A-Ring gesättigt ist) oder identisch mit Prednisolon (das bedeutet, dass R_3 , R_4 und R_5 je Wasserstoff sind und dass die 1,2-Bindung im A-Ring ungesättigt ist). Ganz speziell bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen R_1 und R_2 wie in der ersten bevorzugten Gruppe definiert sind und in denen die Molekellstruktur mit den obigen Angaben übereinstimmen.

Eine weitere, bevorzugte Verbindungsgruppe ist diejenige der 6α - und/oder 9α -Fluoro und 16α - oder 16β -Methyl-Analoga der im vorangehenden Absatz beschriebenen Verbindungen. Innerhalb dieser Gruppe stellen die Verbindungen mit Z , X , R_1 und R_2 wie oben definiert und einer Molekellstruktur, die identisch ist mit derjenigen von Fludrocortison, Betamethason und Dexamethason, speziell bevorzugte Verbindungen dar, ganz ausgezeichnete Verbindungen aus dieser Gruppe dann diejenigen mit R_1 und R_2 wie in der ersten, bevorzugten Gruppe definiert. Andere Verbindungen mit speziellem Interesse innerhalb dieser Gruppe sind diejenigen, in denen Z , X , R_1 und R_2 wie oben definiert sind und in denen die Restmolekellstruktur identisch ist mit derjenigen von Triamcinolon, Flumethason, Fluprednisolon oder Paramethason. Auch hier gilt wieder, dass innerhalb auch dieser Gruppe diejenigen Verbindungen mit R_1 und R_2 wie in der ersten, bevorzugten Gruppe, speziell bevorzugte Verbindungen darstellen. Eine weitere, interessante Verbindungsgruppe ist diejenige, in denen die Verbindungen der Formel (I) mit Z , X , R_1 und R_2 wie oben definiert sind,

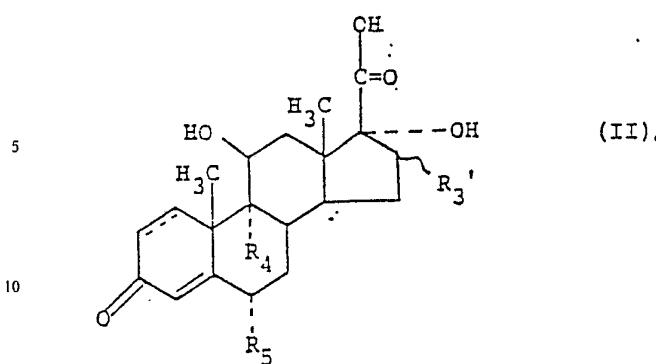


ist und die verbleibende Molekellstruktur identisch derjenigen von Triamcinolon ist, speziell wenn R_1 und R_2 wie in der ersten, bevorzugten Gruppe definiert sind.

In allen obigen bevorzugten Gruppen sind die Verbindungen X Sauerstoff speziell bevorzugt. Ganz speziell bevorzugt aus dieser Gruppe sind diejenigen Verbindungen, in denen Z β -Hydroxymethylen ist, in denen X Sauerstoff ist, in denen R_2 C_1 - C_6 -Alkyl (speziell Methyl, Äthyl, Propyl oder Isopropyl) ist und in denen R_1 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Monohalogenoalkyl, speziell Chlormethyl oder $-CH_2-Y-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ mit Y wie oben definiert, speziell wenn die C_1 - bis C_6 -Alkylgruppe Methyl ist.

Die Verbindungen der Formel (I) können im allgemeinen mittels bekannter Methoden hergestellt werden, wobei die angewandte Methode abhängig ist von der Art der verschiedenen Substituenten im gesuchten Produkt.

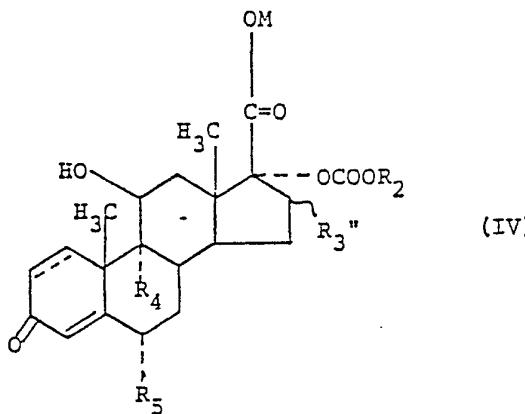
Eine im allgemeinen nützliche Methode für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), in denen Z β -Hydroxymethylen und X Sauerstoff ist, geht aus von steroidalen Ausgangsverbindungen der Formel (II)



In der obigen Formel bedeuten R_2 , R_4 , R_5 und die gestrichelte Linie im Ring A dasselbe wie weiter oben und R_3'' steht für H, α -CH₃, β -CH₃, α -OCOOR₂, β -OCOOR₂ oder =CH₂. Wenn R_3'' in der Ausgangsverbindung der Formel (II) α -OH oder β -OH ist, muss genügend R_2 OCOCl oder R_2 OCOBr eingesetzt werden, um die Bildung der Karbonatgruppe sowohl an der Stellung 16 wie auch an der Stellung 17 zu erhalten (d.h., wenn R_3'' in Formel (II) OH ist, ist R_3'' in einer erhaltenen Zwischenverbindung der Formel (III) α - bzw. β -OCOOR₂).

Wenn in der gesuchten Verbindung der Formel (I) R_2 eine Sulfinyl- oder Sulfonyl-Gruppe enthalten soll, wird die genannte Gruppe durch die Umsetzung mit R_2 OCOCl bzw. R_2 OCOBr nicht eingeführt. Solche Verbindungen werden, ausgehend von den entsprechenden thiohaltigen R_2 -Derivate erhalten, wobei dies in einem späteren Stadium des Syntheseschemas geschieht. Dieser Schritt wird weiter unten im Detail besprochen werden.

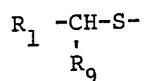
Nach der eben beschriebenen Einführung des 17 α -Substituenten wird die neue Zwischenverbindung der Formel (III) zu ihrem entsprechenden Metallsalz der Formel (IV) umgesetzt:



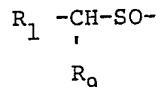
In dieser Formel bedeuten R_2 , R_3'' , R_4 , R_5 sowie die gestrichelten Linie im Ring A dasselbe wie in der Ausgangsverbindung und M ist ein geeignetes Metall, beispielsweise ein Alkalimetall wie Natrium oder Kalium oder ein Erdalkalimetall/2, oder Thallium oder NH₄⁺. Das neue Salz der Formel (IV) wird typischerweise so erhalten, dass das Steroid der Formel (III) mit einem Metallhydroxid oder mit einem Metallalkoxid in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Äthyläther oder Tetrahydrofuran umgesetzt wird. Die Reaktionstemperatur liegt dabei vorteilhafterweise zwischen 0 °C und Raumtemperatur, wobei die Reaktionsdauer zwischen 0,5 und 4 Stunden beträgt. Anschliessend wird nun das Salz der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel R_1 -W umgesetzt, wobei R_1 wie oben definiert ist und W für Halogen steht. Damit wird die Verbindung der Formel (I) erhalten. Dieser letzte Schritt im Reaktionsschema kann vorteilhafterweise bei Raumtemperatur ausgeführt werden, wobei die Reaktionsdauer dann zwischen einer und 24 Stunden liegt. Die Umsetzung kann aber auch am Siedepunkt des Lösungsmittels (beispielsweise Acetonitril, THF usw.) ausgeführt werden. Wenn ein Halogen substituierter R_1 -Rest eingeführt werden soll, wenn also zum Beispiel eine Verbindung der Formel (I) mit R_1 Chlormethyl gewünscht wird, kann dazu Hexamethylphosphoramid als Lösungsmittel bei tiefen Temperaturen (0 bis 10 °C) und Jodochlormethan als Chlorierungsreaktant verwendet werden. Wenn eine R_1 -Gruppe eingeführt werden soll, die kein Halogen enthält, d.h. wenn R_1 Alkyl oder $-\text{CH}_2\text{COOR}_6$ mit R_6 Alkyl usw. sein soll, bestehen keine Restriktionen hinsichtlich der Verbindungen der Formel R_1 -W oder hinsichtlich des Lösungsmittels. W kann irgendein

Halogen sein, bevorzugterweise ist es jedoch Chlor oder Brom und als Lösungsmittel können die üblichen organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dichlormethan, Acetonitril, Tetrahydrofuran oder Chloroform anstelle des Hexamethylphosphoramids eingesetzt werden. Wenn eine Verbindung der Formel (I), in der R_1 die Sulfinyl- oder Sulfonyl-Gruppen enthalten soll, hergestellt werden soll, wird eine solche Gruppe durch die Umsetzung mit R_1 -W ebenfalls nicht erhalten. Die gesuchte Verbindung wird, ausgehend vom entsprechenden Thiosteroid erhalten; auch diese Umsetzung wird weiter unten beschrieben werden.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen R_1 oder R_2 die Sulfinyl- oder Sulfonyl-Gruppe enthalten, können durch die Oxidation der entsprechenden Thiosteroide erhalten werden. Beispielsweise werden Verbindungen der Formel (I) mit



(Niederalkyl), mit R_9 Wasserstoff, Niederalkyl oder verbunden mit dem Niederalkyl anschliessend am Schwefelatom, zu einem cyclischen System verbunden, mit einem Äquivalent m-Chlorperoxybenzoësäure bei 0 bis 25 °C während 1 bis 24 Stunden in einem geeigneten Lösungsmittel wie Chloroform umgesetzt, um so Verbindungen der Formel (I) mit



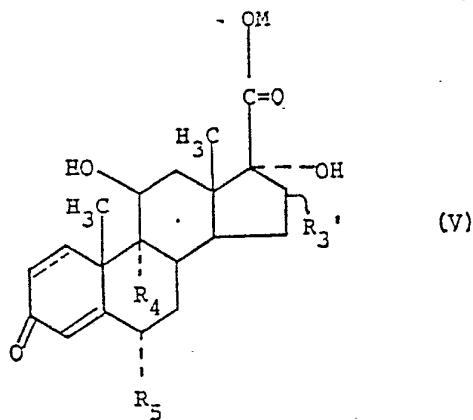
(Niederalkyl) zu erhalten, oder mit zwei Äquivalenten m-Chlorperoxybenzoësäure, um das entsprechende Sulfonyl zu erhalten.

Diese Umsetzungsreaktion kann auch dazu verwendet werden, um Verbindungen der Formel (I) mit R_1 - $-\text{CH}_2\text{COOR}_6$ zu erhalten, in denen R_6 für substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkenyl, Phenyl oder Benzyl steht, wobei der Substituent ein niederes Alkylsulfinyl oder ein niederes Alkylsulfonyl ist. Dabei wird analogerweise von entsprechenden, niederalkylthio-substituierten Verbindungen der Formel (I) ausgegangen. Um Verbindungen der Formel (I) mit R_1 Niederalkylsulfinyl oder Niederalkylsulfonyl, substituiertes Phenyl oder Benzyl aus den entsprechenden niederalkylthio-substituierten Verbindungen der Formel (I) zu erhalten, wird ebenfalls gemäss dem oben beschriebenen Reaktionstyp vorgegangen. Auch wenn R_2 in den Verbindungen der Formel (I) substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkenyl, Phenyl oder Benzyl ist und dieser Rest substituiert ist mit Niederalkylsulfinyl oder Niederalkylsulfonyl, wird von den entsprechenden alkylthio-substituierten Verbindungen der Formel (I) ausgegangen.

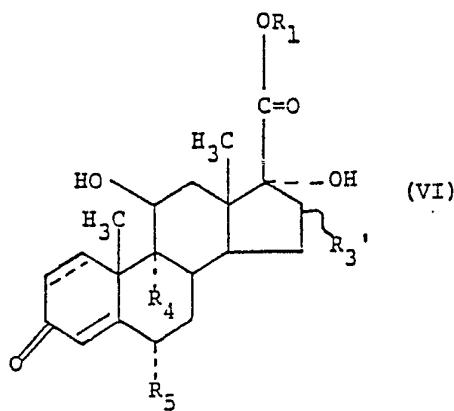
Wenn Verbindungen der Formel (I) mit R_3 α - oder β -Hydroxy gewünscht werden, können dieselben mittels partieller Säurehydrolyse der entsprechenden Verbindungen der Formel (I) mit R_3 α - bzw. β -OCOOR₂ erhalten werden. Die Umsetzung geschieht vorteilhafterweise in einem Lösungsmittel und unter Benützung eines milden Reagens, beispielsweise Oxalsäure in Methanol. Andererseits kann die Hydrolyse der Verbindungen mit Carbonatresten in 16-Stellung zu den entsprechenden 16-Hydroxyverbindungen in einem frühen Stadium im Syntheseschema, d.h. nach der Einführung der Carbonate in 16- bzw. 17-Stellung ausgeführt werden. Diese selektive Hydrolyse der Zwischenverbindungen der Formel (III) erfolgt vor der Umsetzung zu den entsprechenden Verbindungen der Formel (I), wie dies weiter oben beschrieben ist.

Ein weiteres Verfahren für die Herstellung der Verbindun-

gen der Formel (I), in denen $Z\beta$ -Hydroxymethylen und X Sauerstoff ist, geht aus von den gleichen 17α -Hydroxy- 17β -carboxylsäureverbindungen der Formel (II), wie sie im oben beschriebenen Reaktionsschema eingesetzt werden. Dieses hier zu behandelnde Reaktionsschema umfasst aber die Ausbildung des 17β -COOR₁-Derivates vor, und nicht nach, der entsprechenden 17α -OCOOR₂-Substitution. Im wesentlichen werden also die gleichen, nicht steroidalen Reaktionsteilnehmer eingesetzt und die Reaktionsbedingungen sind ebenfalls analog, wie oben für die Einführung der verschiedenen Gruppen beschrieben ist. So wird die Ausgangsverbindung der Formel (II) zuerst mit MOH bzw. MOR umgesetzt, um die entsprechende Zwischenverbindung der Formel (V) zu erhalten:

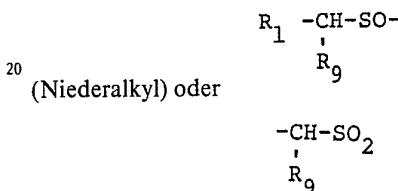


In dieser Formel sind R_{3'}, R₄, R₅ und M sowie die gestrichelte Linie im Ring A gleich wie oben definiert. Die Verbindungen der Formel (V) werden dann durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R₁W, worin R₁ und W wie oben definiert sind, umgesetzt, um das entsprechende 17β -Carboxylat der Formel (VI) zu erhalten:



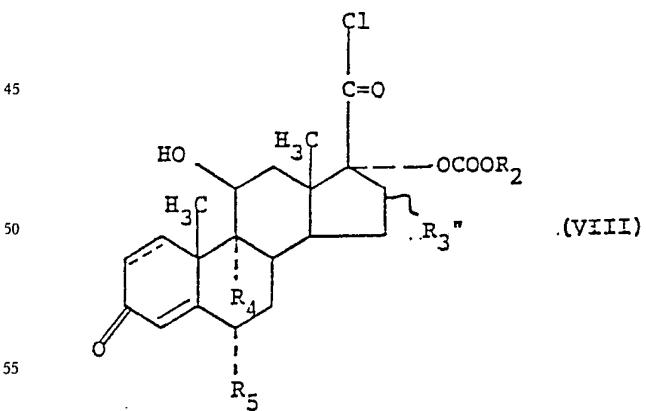
In der Formel (VI) bedeuten R₁, R_{3'}, R₄, R₅ und die gestrichelte Linie im Ring A dasselbe, wie in der Ausgangsverbindung. Die Verbindung der Formel (VI) wird nun mit R₂OCOCl oder R₂OCOBr mit R₂ wie oben definiert, umgesetzt, um das entsprechende 17α -Carbonat der Formel (I) zu erhalten. Die verschiedenen Verfahrensparameter, um von den Verbindungen der Formel (II) zu den Verbindungen der Formel (V) zu kommen, sind dieselben wie diejenigen, die weiter oben bei der Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) zu den Verbindungen der Formel (IV) besprochen worden sind. Ebenso sind die Prozessparameter zur Umsetzung der Verbindung der Formel (V) zu den Verbindungen der Formel (VI) analog denjenigen, welche im Detail oben beschrieben sind hinsichtlich der Umsetzung der Formel (IV) zu denjenigen der Formel (I). Ganz gleich verhält es sich mit den

Prozessparametern für die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VI) zu denjenigen der Formel (I), welche im wesentlichen gleich sind, wie diejenigen, welche weiter oben angegeben wurden für die Umsetzung der Verbindung der Formel (II) zu denjenigen der Formel (III). Daher gilt auch hier, dass, wenn das Ausgangsmaterial das 16,17-Dicarbonat der Formel (I) erhalten wird. Diese Verbindung kann dann wiederum selektiv hydrolysiert werden, falls dies gewünscht wird, um so das entsprechende 16-Hydroxy-17-carbonat der Formel (I) zu erhalten. Und wiederum gilt, dass, wenn Verbindungen der Formel (I) mit R₁ oder R₂ Sulfinyl oder Sulfonyl-enthaltende Gruppen aufweisen sollen, können diese durch die Oxidation der entsprechenden Thio-Ausgangsverbindungen der Formel (I), wie oben beschrieben worden ist, erhalten werden. Als Alternative zur angegebenen Oxidation können Verbindungen der Formel (I), in denen R₁ eine Sulfinyl- oder Sulfonyl-enthaltende Gruppe aufweist, d.h. beispielsweise wenn



25 (Niederalkyl) sind, bevorzugterweise dadurch erhalten werden, dass entsprechende Verbindungen der Formel (IV), in denen R₁ die Thio-enthaltende Gruppe aufweist, bevorzugterweise mit m-Chlorperoxybenzolsäure oxidiert wird, wobei die Einführung der 17α -OCOOR₂-Gruppe zur erhaltenen Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung anschliessend erfolgt.

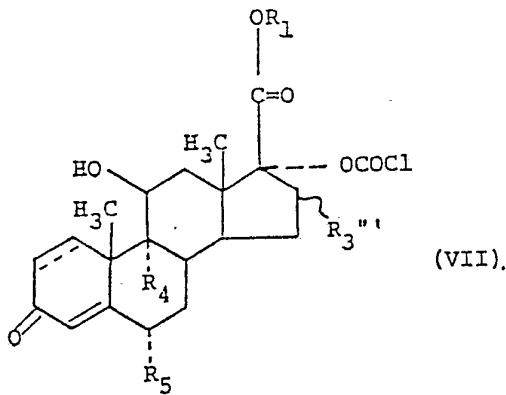
Ein weiterer möglicher Prozess für die Herstellung der Verbindungen gemäss dieser Erfindung, und zwar derjenigen Verbindungen der Formel (I), in denen Z β -Hydroxymethylen und X Sauerstoff oder Schwefel ist, geht aus von den entsprechenden 17β -Carboxylsäuren 17α -Carbonat-Zwischenverbindungen der oben angegebenen Formel (III). Gemäss diesem Prozess wird die Zwischenverbindung der Formel (III) vorerst mit einer milden, Azylchlorid bildenden Verbindung ver-40 setzt, um das entsprechende neue Säurechloridderivat der Formel (VIII) zu erhalten:



60 In dieser Formel bedeuten R₂, R_{3''}, R₄, R₅ und die gestrichelte Linie im Ring A dasselbe, wie in der oben angegebenen Ausgangsverbindung. Anschliessend wird die Verbindung der Formel (VIII) mit R₁XM' umgesetzt, in der R₁ und X wie oben definiert sind und M' Wasserstoff oder M bedeutet, wobei M wie oben für ein Metall steht. Die Umsetzung verläuft in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise CHCl₃, THF, Azetonitril oder DMF, bei Temperaturen zwischen ungefähr 0 °C und im Siedepunkt des Lösungsmittels und dauert etwa 1 bis 6 Stunden. So wird schliesslich die Verbindung der Formel (I) erhalten. Wenn dabei die Verbindung der

Formel $R_1 X M'$ mit M' Wasserstoff eingesetzt wird, ist es von Vorteil, zugleich eine Substanz einzusetzen, welche die entstehende Säure aufnimmt und neutralisiert, wie z.B. Triäthylamin. Die beiden Schritte des beschriebenen Verfahrens können vorteilhafterweise im gleichen Lösungsmittel ohne die Isolierung der Zwischenverbindung der Formel (VIII) ausgeführt werden. Diese Verfahrensvariante ist von besonderem Nutzen, wenn eine Verbindung der Formel (I) mit X Schwefel gewünscht wird.

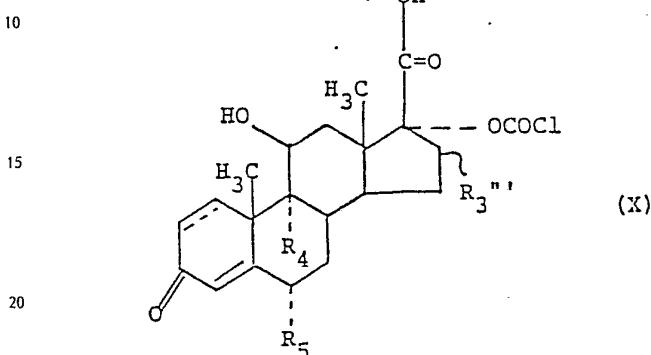
Ein weiterer möglicher Prozess für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) mit Z X β -Hydroxymethylen und X Sauerstoff geht aus von den entsprechenden 17α -Hydroxy- 17β -carboxylaten der oben genannten Formel (VI). Gemäß diesem Verfahren wird die Zwischenverbindung der Formel (VI) mit Phosgen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Toluol, Benzol, CH_2Cl_2 oder Azetonitril umgesetzt. Die Reaktionstemperatur kann zwischen $-20^{\circ}C$ und Raumtemperatur, beispielsweise bei $0^{\circ}C$ liegen, dabei dauert die Reaktion etwa 2 Stunden. Anschließend wird das Lösungsmittel und das überschüssige Phosgen abdestilliert; man erhält so die gesuchte, neue 17α -Chlorcarbonyloxy- 17β -carboxylat-Zwischenverbindung der Formel (VII):



In dieser Formel bedeuten R_1 , R_4 , R_5 und die gestrichelte Linie im Ring A dasselbe, wie in der entsprechenden Ausgangsverbindung. R_3' ist Wasserstoff, α -Methyl, β -Methyl, α -OCOCl, β -OCOCl oder $=CH_2$. Wenn in der Ausgangsverbindung der Formel (VI) R_3' Hydroxy ist, wird normalerweise so viel Phosgen eingesetzt, um sowohl die Chlorcarbonyloxygruppe in der 16-Stellung wie auch diejenige in der 17-Stellung zu erhalten. Das bedeutet, dass, wenn R_3' in der Formel (VI) α -Hydroxy oder β -Hydroxy ist, R_3'' in der erhaltenen Zwischenverbindung der Formel (VII) α - bzw. β -OCOCl ist. Die Zwischenverbindung der Formel (VII) wird dann mit einer Verbindung der Formel R_2OM' umgesetzt, wobei R_2 und M' die gleiche Bedeutung haben wie oben. Die Umsetzung geschieht in einem inerten Lösungsmittel, vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Verbindung, welche Säure zu binden vermag (beispielsweise Triäthylamin), um so die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu erhalten. Wenn R_2OM' ein Alkohol der Formel R_2OH ist, wird die Reaktion unter gleichen Bedingungen ausgeführt, wie die Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) zu den Verbindungen der Formel (III). Wenn andererseits die Verbindungen der Formel R_2OM' eine solche mit $M = \text{Metall}$ ist, werden Reaktionsbedingungen gewählt, wie sie oben für die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) zu denjenigen der Formel (I) angegeben sind. Wenn R_3'' in der Formel (VII) OCOCl ist, muss genügend R_2OM' eingesetzt werden, um die Umsetzung beider Substituenten, d.h. der Substituenten in 16- und 17β -Stellung zu OCOOR₂-Gruppen in der Endverbindung zu ermöglichen. Ebenso werden die 16-Hydroxy und die Sulfonyl- oder Sulfonyl enthaltenden Verbindungen der Formel (I) mit-

tels letzter Verfahrensschritte im Syntheseschema zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) ausgeführt.

Als Variante zum eben beschriebenen Verfahrensprozess wird eine steroidale 17α -Hydroxy- 17β -carboxylsäure als Ausgangsverbindung der Formel (II) mit Phosgen wie oben beschrieben umgesetzt. Erhalten wird dabei die 17α -Chlorcarbonyloxy- 17β -carboxylsäure-Zwischenverbindung der Formel (X):



Darin bedeuten R_3''' , R_4 , R_5 und die gestrichelte Linie im Ring A das gleiche wie in der Ausgangsverbindung. Die Verbindungen der Formel (X) können dann umgesetzt werden mit der Verbindung der Formel R_2OM' , wobei die Abkürzungen darin dieselben sind, wie weiter oben. Nun wird die entsprechende Verbindung der Formel (III), welche ebenfalls weiter oben beschrieben ist. Diese neue Zwischenverbindung kann dann zur entsprechenden Verbindung der Formel (I) umgesetzt werden, wie dies ebenfalls weiter oben beschrieben ist. Auch hier können die entsprechenden 16-Hydroxy- und die entsprechenden Sulfonyl- und Sulfonylderivate in einem letzten Verfahrensschritt synthetisiert werden.

Eine weitere, mögliche Herstellungsvariante für Verbindungen der Formel (I), in denen Z β -Hydroxymethylen und X Sauerstoff ist, geht aus von den entsprechenden 17β -Hydroxy- 17 -carboxylaten der oben angegebenen Formel (VI). Gemäß dieser Herstellungsvariante wird eine Zwischenverbindung der Formel (VI) umgesetzt mit einem Überschuss eines Carbonates der Formel

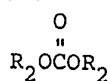


Das zuletzt genannte Carbonat kann am ehesten dadurch hergestellt werden, dass Phosgen mit zwei äquivalenten R_2OH umgesetzt wird. Die Umsetzung der Zwischenverbindung der Formel (VI) mit dem Carbonat geschieht in Anwesenheit eines Säurekatalysators, um so die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu erhalten. Je nach der Art der Reste R_2 , kann die Verbindung



auch als Lösungsmittel fungieren. Die Umsetzung kann beim Siedepunkt des Carbonates oder beim Siedepunkt des entsprechenden Alkohols geschehen. Im letztgenannten Fall wird dadurch nach Abschluss der Reaktion zugleich überschüssiges Alkohol abgedampft. Die Reaktanden können aber auch in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel zusammengefügt werden; als Beispiele für die genannten Lösungsmittel sollen Benzol, Toluol, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform aufgezählt werden. Und wiederum ist es von Vorteil, dass die Ein-

führung der 16-Hydroxy- und der Sulfinyl- und der Sulfonyl-Reste in der Formel (I) möglichst in den letzten Syntheseschritten geschieht. In dieser Verfahrensvariante ist es aber auch ohne weiteres möglich, die Zwischenverbindungen der Formel (VI) mit R_1 einem schwefelhaltigen Rest, zuerst zu oxidieren, und dann so die erst erhaltenen Sulfinyl- bzw. Sulfonylderivate der Formel (VI) mit



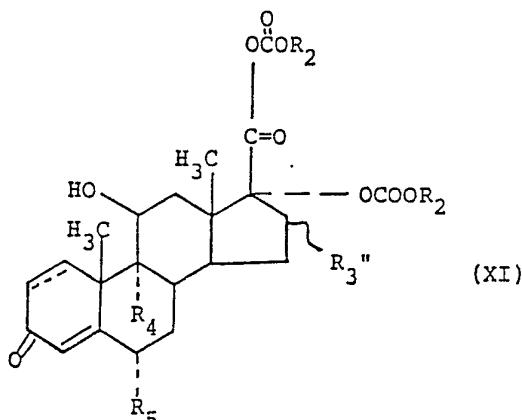
umzusetzen.

Weitere, mögliche Synthesen für die Herstellung von ausgewählten Verbindungen der Formel (I) sind, aufgrund des oben Gesagten, für den Fachmann ohne weiteres ableitbar. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel (I) mit halogensubstituiertem R_1 oder R_2 einer Halogenaustauschreaktion unterworfen werden, um so ein vorliegendes Halogen durch ein anderes zu ersetzen, gemäß der Reaktivitätsordnung $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$. Beispielsweise kann das Chloralkyl 17 β -Carboxylat der Formel (I) mit einem Alkalimetalljodid, wie Natriumjodid, umgesetzt werden, um so das entsprechende Jodoalkyl 17 β -Carboxylat zu erhalten. Ebenso kann das entsprechende Bromidsalz mit dem genannten Chloralkyl 17 β -Carboxylat umgesetzt werden, um das entsprechende Bromalkyl 17 β -Carboxylat zu erhalten. Ein geeignetes Lösungsmittel für beide genannten Reaktionen kann aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden: Hexamethylphosphoramid, Aceton, Äthanol, Methyläthyl, Keton, Dimethylacetamid, Dimethylformamid und Acetonitril.

Analogerweise kann eine Halogenaustauschreaktion, basierend auf den relativen Löslichkeiten, ausgeführt werden, um so die Chloralkyl 17 β -Carboxylate oder die Jodalkyl 17 β -Carboxylate der Formel (I) in die entsprechenden Fluoroalkylderivate zu überführen. Silberfluorid kann dazu eingesetzt werden. Die Umsetzung geschieht am besten in geeigneten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise Acetonitril, und ist speziell nützlich für die Herstellung von Verbindungen, in denen R_1 Fluoromethyl oder Fluoroäthyl ist.

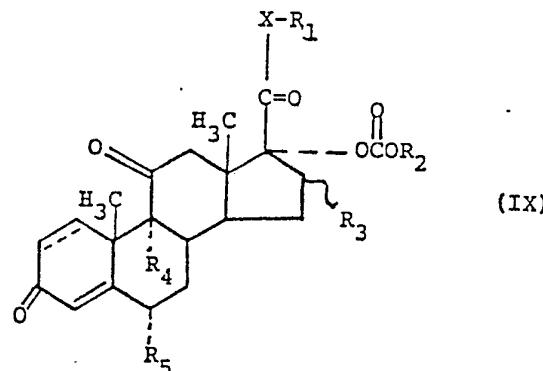
Die 21-Hydroxypregnolone, welche als steroidale Ausgangsverbindungen für die Herstellung der Verbindungen der Formel (II) benutzt werden, können auf dem Markt gefunden werden, sie können aber auch mittels bekannter Methoden synthetisiert werden. Auch alle nicht steroidalen Ausgangsverbindungen können entweder kommerziell beschafft werden oder ebenfalls mittels bekannter chemischer Verfahren hergestellt werden.

Als weitere Variante können Ausgangsverbindungen der Formel (II), wie sie oben beschrieben sind, mit Verbindungen der Formel R_2OCOCl oder R_2OCOBr , mit R_2 wie oben definiert, umgesetzt werden, um so die Zwischenverbindungen der Formel (XI) zu erhalten:



Darin bedeuten R_2 , R_3'' , R_4 , R_5 und die gestrichelte Linie im Ring A dasselbe, wie in der entsprechenden Ausgangsverbindung. Die Verbindungen der Formel (XI) können nun in die entsprechenden Zwischenverbindungen der Formel (III), wie sie oben beschrieben sind, mittels partieller Hydrolyse erhalten werden. Dabei kann die Zwischenverbindung der Formel (XI) isoliert werden oder auch nicht. Diese Umsetzung der Ausgangsverbindung der Formel (II) mit R_2OCOCl oder R_2OCOBr kann unter den gleichen Bedingungen ausgeführt werden, wie die Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit R_2OCOCl oder R_2OCOBr , wie weiter oben beschrieben worden ist. Die Ausnahme bildet nur die Tatsache, dass hier zwei Mole R_2OCOCl oder R_2OCOBr , oder sogar mehr, auf ein Mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt werden müssen. Die partielle Hydrolyse der erhaltenen Verbindungen der Formel (XI) kann in einem inerten Lösungsmittel bei Anwesenheit eines Katalysators ausgeführt werden. Beispiele für geeignete Katalysatoren sind: tertiäre Alkylamine wie Triäthylamin, Trimethylamin oder ähnliche, aromatische Amine wie Pyridin, 4,4-Dimethylaminopyridin, Chinolin oder ähnliche, sekundäre Alkylamine wie Diäthylamin, Dimethylamin oder ähnliche und anorganische Basen wie Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Kaliumbicarbonat und ähnliche. Bevorzugterweise werden aber Pyridin und Kaliumbicarbonat eingesetzt. Beispiele von geeigneten inerten Lösungsmitteln für die Ausführung der Hydrolyse umfassen Wasser, niedere Alkohole wie Äthanol, Methanol und ähnliche, Äther wie Dimethyläther, Diäthyläther, Dimethoxyäthan, Dioxan, Tetrahydrofuran oder ähnliche, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform und ähnliche, tertiäre Amine wie Pyridin, Triäthylamin und ähnliche, oder eine Mischung von zwei oder mehr der genannten Lösungsmittel. Die Reaktion wird normalerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C ausgeführt, bevorzugterweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C; die Reaktionsdauer liegt zwischen 1 und 48 Stunden, bevorzugterweise zwischen 2 und 5 Stunden.

Die Erfindung betrifft auch die neuen Verbindungen der Formel (IX):



In dieser Formel bedeuten R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X und die gestrichelte Linie im Ring A dasselbe, wie in der oben definierten Formel (I). Die 11-Ketoverbindungen der Formel (IX) können mittels derjenigen Verfahren hergestellt werden, welche weiter oben für die Herstellung der entsprechenden 11-Hydroxyverbindungen der Formel (I) beschrieben worden sind. So kann eine Ausgangsverbindung der Formel (II), die jedoch eine 11-Ketogruppe aufweist, mit R_2OCOCl oder R_2OCOBr , umgesetzt werden, um so die neue Zwischenverbindung der Formel (III) zu erhalten, die jedoch wiederum die 11-Ketogruppe aufweist. Diese Zwischenverbindung wird nun in ihr entsprechendes Metallsalz übergeführt, welches der Formel (IV) entspricht, mit Ausnahme immer der

11-Ketoverbindung anstelle der 11β -Hydroxygruppe. Das Metallsalz wird anschliessend mit R_1W umgesetzt, um die entsprechende Verbindung der Formel (IX) zu erhalten. Alle Reaktionsbedingungen sind dabei schon früher beschrieben worden im Hinblick auf die entsprechenden Umsetzungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I). Auch die Herstellung der Verbindungen der Formel (IX), bei denen R_1 eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthält, oder bei denen R_3 Hydroxy ist, stellt normalerweise den Schlusschritt im Syntheseschema für die Herstellung der entsprechenden Verbindungen der Formel (I) dar. Weiter gilt, dass alle oben beschriebenen Verfahrensschritte für die Herstellung der Formel (I) analog angewendet werden können für die Herstellung der Verbindungen der Formel (IX), einfach durch Substituieren der 11β -Hydroxysteroids durch die 11-Oxoverbindungen. Demzufolge können also die 11-Hydroxygruppen in den Formeln (V), (VI), (VII), (VIII), (X) und (XI) durch die entsprechenden 11-Oxogruppen ersetzt werden. Das Vorgehen und die Etappen, die durch die Verbindungsnummern dargestellt werden, sind dann analog: (II) \rightarrow (V) \rightarrow (VI) \rightarrow (I); (III) \rightarrow (VIII) \rightarrow (I); (VI) \rightarrow (VII) \rightarrow (I); (II) \rightarrow (X) \rightarrow (I); (VI) \rightarrow (I) usw.

Die Verbindungen der Formel (IX) können auch durch die Umsetzung der entsprechenden Verbindung der Formel (I) mit einem Oxydationsmittel erhalten werden. Die Oxydation einer Verbindung der Formel (I) zur entsprechenden Verbindung der Formel (IX) wird normalerweise unter Benutzung eines Oxydationsmittels in einem geeigneten Lösungsmittel ausgeführt. Das Lösungsmittel kann irgendein bekanntes Lösungsmittel sein, beispielsweise Wasser, eine organische Säure wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, ein Alkohol wie Methanol, Äthanol, ein halogenierter Kohlenwasserstoff wie Chloroform, Dichlormethan oder ähnliche. Das Oxydierungsmitel kann ebenfalls ein bekanntes Agens sein, welches die Hydroxygruppe in einer Carbonylgruppe zu oxydieren vermag. Beispiele solcher Oxydierungsmitte sind Pyridiniumchlorochromat, Chromtrioxyd in Pyridin, Wasserstoffperoxyd, Dichromsäure, Dichromate wie Natriumdichromat oder Kaliumdichromat, Permangansäure, Permanganate wie Natriumpermanganat oder Kaliumpermanganat, oder ähnliche Verbindungen. Das Oxydationsmittel wird normalerweise in einer Menge von einem Mol oder mehr, bevorzugterweise 1 bis 3 Mole, auf ein Mol der Verbindung der Formel (I) eingesetzt. Die Reaktion wird normalerweise bei einer Temperatur zwischen 0 und 40 °C ausgeführt, bevorzugterweise bei Raumtemperatur; die Reaktionsdauer liegt zwischen 6 und 30 Stunden.

Die neuen Verbindungen der Formel (IX) sind nützlich als soft-steroidale anti-inflammatoryische Mittel wie auch als In-vivo- oder In-vitro-Präkursoren der entsprechenden 11β -Hydroxyverbindungen. So können beispielsweise Verbindungen der Formel (IX) in vitro reduziert werden, zu den entsprechenden Verbindungen der Formel (I), wobei ein bekanntes Reduktionsmittel zur Reduzierung der 11-Oxogruppe in eine 11β -Hydroxygruppe eingesetzt wird, ohne dass dabei der Rest des steroidalen Ausgangsmaterials modifiziert zu werden braucht. Typischerweise ist hier die mikrobiologische Reduktion von Vorteil; aber auch geeignete chemische Reduktionsmittel können eingesetzt werden. Zudem können die Verbindungen der Formel (IX) in geeigneten Dosierungsformen for-

muliert werden, beispielsweise als Retentionssuppositorien. Solche können eingesetzt werden für die Behandlung von krankhaften Zuständen wie ulcerative Colitis. Es wird dabei angenommen, dass die Verbindungen der Formel (IX) durch körpereigene Bakterien (z.B. in Colon) zu den hochaktiven 11-Hydroxysteroiden mikrobiologisch reduziert werden. Die zuletzt genannten Verbindungen zeigen die gesuchte antiinflammatorische Wirkung.

Die bevorzugten Verbindungen der Formel (IX) sind diejenigen, welche Präkursoren sind für die bevorzugten Verbindungen der Formel (I), in der $Z\beta$ -Hydroxymethylen ist, d.h. die entsprechenden 11-Keto-Verbindungen der Formel (IX). Eine speziell bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (IX) ist diejenige, in denen X , R_1 und R_2 wie oben für Formel (I) definiert sind und in denen die restlichen Strukturvariationen identisch sind denen von Cortison (d.h. R_3 , R_4 und R_5 sind je Wasserstoff und die 1,2-Bindung im Ring A ist gesättigt), oder von Pränidon (d.h. R_3 , R_4 und R_5 sind je Wasserstoff und die 1,2-Bindung ist ungesättigt). Ebenso bevorzugt sind die entsprechenden Verbindungen mit 6α - und/oder 9α -Fluor oder die 16α - oder 16β -Methyl-Derivate. Dies gilt ganz speziell dann, wenn R_1 und R_2 so definiert sind, wie sie weiter oben für die erste Gruppe der bevorzugten Verbindungen der Formel (I) beschrieben worden sind. Ganz speziell bevorzugt sind diejenigen Derivate, in denen X Sauerstoff, R_2 C_1-C_6 -Alkyl und R_1 C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Monohalogenoalkyl (speziell Chlormethyl) oder $-CH_2-Y-(C_1-C_6$ -Alkyl), speziell $-CH_2-Y-CH_3$, sind.

Die Resultate von verschiedenen Untersuchungen betreffend Aktivitäten von repräsentativen erfundengemässen Verbindungen werden nun im Detail besprochen. Diese Resultate zeigen klar eine potente anti-inflammatoryische Aktivität und eine minimale systemische Aktivität oder Toxizität der Soft-Steroide der Formel (I). Im Hinblick auf diese wünschenswerte Trennung von lokaler und systemischer Aktivitäten können die Verbindungen gemäss der Erfundung für die Behandlung von topischen oder anderen, lokalisierten inflammatoryen Zuständen eingesetzt werden, ohne dadurch gravierende systemische Nebeneffekte herbeizuführen, wie sie durch die bekannten, natürlichen und synthetischen Glucocorticosteroiden typischerweise auftreten. Beispiele solcher natürlicher und synthetischer Glucocorticoste roide sind die bekannten Cortison, Hydrocortison, Hydrocortison- 17α -butyrat, Betamethason- 17 -valerat, Triamcinolon, Betamethasondipropionat und ähnliche.

Thymus-Rückbildungs-Test

Die Testtiere waren weibliche Sprague-Dawley-Ratten von 40 bis 45 g Lebendgewicht. Bei jedem Tier wurde eine Seite jedes Ohrs mit einer Gesamtmenge von 25 Mikroliter einer Lösung (Lösungsmittel Äthanol/Isopropylmyristat oder Aceton/Isopropylmyristat, 90/10) behandelt, welche Lösung die weiter unten angegebene Menge der dort bezeichneten Verbindung enthielt. Vergleichstiere wurden gleich behandelt, jedoch ohne Verbindung. Nach 24 Stunden wurden die Tiere getötet und gewogen und, nach Entnahme ihrer Thymi wurden auch diese gewogen. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle I zusammengestellt, wobei die Gewichte der Thymi ausgedrückt sind in mg/100 g Rattengewicht.

Tabelle I
Effekt von topisch verabreichten Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf das Thymusgewicht bei Ratten

Testverbindung	Menge der verab- reichten Testver- bindung (μ mol)	Anzahl Ratten	Totalgewicht der Ratten (g)			
			mg Thymus/ 100 g Rattengewicht \pm SD	Start	Ende	Zunahme % \pm SD
Keine (Kontrolle)	–	8	364 \pm 29	48,44	61,42	27 \pm 6
Hydrocortison	0,75	8	274 \pm 45	49,44	61,15	24 \pm 7
Chlormethyl-11 β -Hydroxy-17 α -me- thoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-- 17 β -carboxylat	0,75	8	347 \pm 45	48,06	62,10	29 \pm 5
Chlormethyl-17 α -Äthoxycarbonyloxy- 11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17 β -carboxylat	0,75	7	309 \pm 24	45,57	60,60	33 \pm 6

Die Gewichtsveränderung des Thymus gilt als ein Mass für systemische Aktivitäten und daher auch für die Toxizität von chemischen Verbindungen. Je tiefer das Gewicht des Thymus nach Verabreichung der Verbindung, um so grösser die systemische Aktivität. Wie nun aus den Daten der Tabelle I entnommen werden kann, zeigt sogar das Hydrocortison, d.h. das natürliche Glucocorticoid, eine signifikante Abnahme des Thymusgewichtes, verglichen mit der Kontrollmessung. Die Gewichtsabnahmen bei Verabreichung von gleichen Dosen von Verbindungen gemäss dieser Erfindung sind viel weniger signifikant. Dies deutet darauf hin, dass diese Verbindungen eine viel kleinere systemische Aktivität zeigen, verglichen mit Hydrocortison.

Bleichungs-Test

Bleichungsteste gemäss McKenzie wurden an Menschen durchgeführt, um so die Bleichungseigenschaften einer repräsentativen Testverbindung gemäss dieser Verbindung, nämlich von Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat zu untersuchen. Die Eigenschaft von chemischen Verbindungen, bei Menschen Bleichungen herbeizuführen, wird, gemäss einer bekannten, ziemlich engen Korrelation, zurückgeführt auf die anti-inflammatorischen Eigenschaften der Verbindung.

Die Testverbindung wurde in Äthanol/Isopropylmyristat (Verhältnis 90/10 oder 70/30) aufgelöst, und zwar in Verbindungen von 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 und 0,0003 M. Je 50 Mikroliter der genannten Lösungen wurden auf einen Verband gegeben, wie er normalerweise für die Untersuchungen betreffend Allergien verwendet wird. Der Verband wurde am Vorderarm der Versuchspersonen angebracht. Nach 6 Stun-

den Okklusion wurde der Verband weggenommen. In der Zeit von einer bis 5 Stunden nach dem Entfernen des Verbandes wurden bei allen Konzentrationen, auch bei der tiefsten der Testverbindung, Hautbleichungen festgestellt.

Beim Einsatz von Hydrocortison im gleichen Test wurden 25 keine Hautbleichungen bei Konzentrationen von Hydrocortison unterhalb 0,03 M festgestellt. Ebenso konnte festgestellt werden, dass eine Lösung mit 0,03 M Hydrocortison ungefähr den gleichen Bleichungsgrad hervorrief wie eine Lösung mit 0,001 M Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat.

Ohr-Ödem-Test

Die Testtiere waren wiederum Sprague-Dawley-Ratten und wogen je ungefähr 150 g. Spezifische Mengen der zu 35 untersuchenden Verbindungen wurden in Aceton gelöst, welches zugleich 5% Crotonsamenöl enthielt. Je 50 Mikroliter der Lösungen wurden auf die innere Oberfläche des rechten Ohrs der Tiere aufgebracht. Eine Kontrollgruppe wurde nur mit dem Trägersystem, d.h. mit der 5%igen Crotonsamenöl-Lösung in Aceton behandelt. Sechs Stunden nach der Einwirkung des Crotonöls wurde eine vorgegebene Region jedes Ohrs durch Dissektion unter Anästhesie entfernt. Anschliessend, d.h. 48 Stunden nach der Steroid-Behandlung, wurden die Tiere getötet und daraus die Thymi und die Nebennieren 45 entfernt. Die genannten Organe wurden dann gewogen. Die Resultate der Untersuchung zeigen den inhibitorischen Effekt von topisch verabreichten Steroiden auf das durch Crotonsamenöl induzierte Ohrödem; die genannten Resultate sind in der folgenden Tabelle II zusammengestellt:

50

Tabelle II
Effekt von topisch verabreichtem Soft-Steroid und Vergleichs-Steroiden auf durch Crotonsamenöl induziertes Ohrödem

Testverbindung	Dosierung ^a mg/kg	Anzahl Tiere	Gewicht des Ohrs in mg ^b	
			Entzündetes Ohr	Unbehandeltes Ohr
Keine (Kontrolle)		5	75,2 \pm 4,5	46,6 \pm 1,4
Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy- 11 β -hydroxyandrost- 4-en-3-one-17 β -carboxylat	0,3	5	62,2 \pm 3,0*	50,8 \pm 2,4
	1	5	55,0 \pm 2,6**	48,4 \pm 1,0
	3	5	52,6 \pm 1,8**	51,6 \pm 3,2
Hydrocortison-17-butyrat	1	5	50,0 \pm 2,3**	52,0 \pm 2,5
Betamethason-17-valerat	1	5	55,4 \pm 1,2*	50,4 \pm 2,0

^a berechnete Werte, basierend auf die Verabreichung von 50 μ l der Steroid-Lösung

^b 50 μ l der 5%igen Crotonsamenöl in Aceton-Lösung und Verbindungen in 5%iger Crotonsamenöl in Aceton-Lösungen wurden auf dem rechten Ohr aufgebracht. Das Gewicht des Ohres wurde 6 Stunden nach der topischen Applikation gewogen.

* p < 0,05; ** p < 0,01: signifikante Differenz zur Kontrollgruppe.

Tabelle II (Fortsetzung)

Testverbindung	% Erhöhung	% Inhibierung	Relatives Organgewicht	Nebenniere
			(mg/100 Körpergewicht)	
Keine (Kontrolle)	61,4 ± 8,9		333 ± 15	23,3 ± 1,7
Chlormethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat	23,3 ± 7,2*	62,1	290 ± 25	26,0 ± 2,5
Hydrocortison-17-butyrat	14,0 ± 7,2**	77,2	293 ± 21	18,7 ± 1,4
Betamethason-17-valerat	3,7 ± 8,1**	94,0	288 ± 21	20,3 ± 0,8
	-3,6 ± 3,5**	106,0	303 ± 21	20,2 ± 0,7
	10,9 ± 6,3**	82,2	267 ± 19*	18,9 ± 1,9

*p < 0,05; **p < 0,01: signifikante Differenz zur Kontrollgruppe

15

Wie aus Tabelle II ersichtlich ist, inhibiert die repräsentative Verbindung gemäss dieser Erfindung, nämlich das Chlormethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat das durch Crotonsamenöl induzierte Ödem in den Ohren der Tiere substantiell. Dies bedeutet, dass die untersuchte Verbindung eine wichtige anti-inflammatoryische Aktivität aufweist. Andererseits, und im Gegensatz zum durch Betamethason-17-valerat herbeigeführten Effekt, erniedrigt die repräsentative Verbindung gemäss dieser Verbindung das Thymusgewicht nicht signifikant, verglichen mit der Kontrolluntersuchung. Das heisst, die untersuchte Verbindung zeigte keinen signifikanten Grad an systemischer Aktivität.

Granulomabildungs-Test

Die Testverbindung wurde in Aceton gelöst. Aliquote Teile dieser Lösungen mit verschiedenen Konzentrationen

wurden in Baumwollkügelchen injiziert. Die Kügelchen wurden dann getrocknet und einzeln unter die Haut von Ratten 25 als Testtieren implantiert. Sechs Tage später wurden die Tiere getötet und das Granuloma, welches sich in und um das implantierte Kügelchen gebildet hatte, entnommen, getrocknet und gewogen. Zusätzlich wurden wiederum Thymus und Nebennieren entfernt und gewogen. Die Aktivität der untersuchten Verbindung hinsichtlich Granulomainhibition stellt ein direktes Mass für die lokale, anti-inflammatoryische Aktivität der Verbindung dar. Je tiefer also das Gewicht des entnommenen Granulationsgewebes, um so höher die entsprechende anti-inflammatoryische Aktivität der untersuchten Verbindung. Andererseits zeigt die signifikante Abnahme des Thymusgewichtes eine signifikante, systemische Aktivität auf, und, falls das nicht zutrifft, eine nicht existente oder sehr kleine systemische Aktivität. Die Resultate sind in den folgenden Tabellen III, IV und Va bzw. Vb zusammengestellt.

Tabelle III

Effekt von lokal verabreichten Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht, Thymusgewicht und durch Baumwollkügelchen im Körper verursachte Granulationsgewebebildung in Ratten

Testverbindung	Dosierung (mg/Baumwollkügelchen)	Anzahl Tiere	Zunahme des Körpergewichtes (g)
Keine (Kontrolle)		10	40,5 ± 0,8
Chlormethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat	0,1	8	36,0 ± 2,8
	0,3	8	33,0 ± 1,3***
	1	8	32,8 ± 0,9***
	3	7	30,7 ± 1,5***
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-methoxy-carbonyloxyandrost-3-en-3-one-17β-carboxylat	1	7	33,4 ± 1,3***
Hydrocortison-17-butyrat	1	8	33,4 ± 1,4***
	3	8	15,9 ± 1,4***
	10	8	5,9 ± 1,0***
Betamethason-17-valerat	1	8	16,6 ± 1,9***
	3	8	14,9 ± 1,7***
	10	8	17,0 ± 2,1***

***p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Tabelle III (Fortsetzung)

Effekt von lokal verabreichten Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht, Thymusgewicht und durch Baumwollkügelchen im Körper verursachte Granulationsgewebebildung in Ratten

Testverbindung	Granulationsgewebe Trockengewicht (mg/100 g Körpergewicht)	Inhibition (%)	Abnahme des relativen Organgewichts	
			Thymus	Nebenniere
Keine (Kontrolle)	43,7 ± 4,2		326 ± 22	23,7 ± 1,1
Chlormethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-	34,7 ± 4,3	20,6	282 ± 13 (13,5)	22,9 ± 2,6 (3,4)
11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-	25,3 ± 2,3**	42,1	398 ± 16 (8,6)	22,8 ± 1,0 (3,8)
17β-carboxylat	14,0 ± 1,8***	68,0	304 ± 10 (6,7)	21,8 ± 1,3 (8,0)
	18,7 ± 2,3***	57,2	278 ± 21 (14,7)	19,6 ± 1,1* (17,3)
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-methoxy-carbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat	24,6 ± 2,6**	43,7	218 ± 15** (33,1)	19,1 ± 1,1** (19,4)
Hydrocortison-17-butyrat	32,2 ± 5,0	26,3	73 ± 5*** (77,6)	27,1 ± 1,4 (-14,3)
	21,6 ± 6,2**	50,6	47 ± 3*** (85,6)	16,5 ± 1,2***
	29,2 ± 3,1*	33,2	32 ± 3*** (90,2)	(30,4)
				16,8 ± 1,2*** (29,1)
Betamethason-17-valerat	35,4 ± 7,3	19,0	47 ± 2*** (85,6)	15,5 ± 1,3***
	31,6 ± 2,1*	27,7	38 ± 3*** (88,3)	(34,6)
	40,7 ± 2,6	6,9	43 ± 4*** (86,8)	13,6 ± 0,9*** (42,6)
				12,6 ± 0,9*** (46,8)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Tabelle IV

Effekt von lokal verabreichten Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht, Thymusgewicht und durch Baumwollkügelchen im Körper verursachte Granulationsgewebebildung in Ratten

Testverbindung	Dosierung µg/Kügelchen	Anzahl Tiere	Zunahme des Körpergewichts	
			in g	in %
Keine (Kontrolle)		10	32,4 ± 1,4	
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-one-17β-carboxylat	100	8	34,9 ± 2,7	
	300	8	33,9 ± 1,6	
	1000	8	34,0 ± 2,6	
	3000	8	32,4 ± 2,3	
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-androsta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	30	8	32,4 ± 1,2	
	100	7	35,0 ± 1,5	
	300	8	34,4 ± 1,1	
	1000	8	29,4 ± 1,5	
Chlormethyl-17α-ethoxy-carbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	0,3	8	32,4 ± 1,1	
	1	8	37,3 ± 1,5*	
	3	8	34,3 ± 1,1	
	10	8	36,1 ± 1,1	
	30	8	31,3 ± 1,4	
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	1	7	33,0 ± 1,7	
	3	8	30,4 ± 1,1	
	10	8	33,0 ± 1,5	
	30	8	31,8 ± 1,7	
Hydrocortison-17-butyrat	300	6	26,2 ± 1,7*	
	1000	6	26,2 ± 1,2**	
	3000	6	6,7 ± 2,2***	
	10000	6	-2,0 ± 2,4***	
Betamethason-17-valerat	100	7	24,9 ± 1,9**	
	300	8	22,3 ± 1,2***	
	1000	7	5,3 ± 1,0***	
	3000	8	6,6 ± 1,4***	

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Tabelle IV (Fortsetzung)

Effekt von lokal verabreichten Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht, Thymusgewicht und durch Baumwollkügelchen im Körper verursachte Granulationsgewebebildung in Ratten

Testverbindung	Granulationsgewebe			Thymusgewicht	
	Feuchtgewicht (mg)	Inhibierung (%)	Trockengewicht (mg)	Inhibierung (%)	mg Abnahme (%)
Keine (Kontrolle)	566 ± 28		81,2 ± 6,3		445 ± 20
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one--	485 ± 36	14,3	70,0 ± 6,0	13,8	452 ± 29
17β-carboxylat	431 ± 20**	23,9	50,9 ± 2,8**	37,3	469 ± 25
	305 ± 16***	46,1	24,1 ± 2,7***	70,3	464 ± 30
	292 ± 7***	48,4	20,3 ± 1,3***	75,0	459 ± 24
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	432 ± 15**	23,7	51,0 ± 2,8**	37,2	523 ± 26*
	417 ± 27**	26,3	41,1 ± 5,8***	49,4	537 ± 31*
	369 ± 18***	34,8	38,1 ± 5,9***	53,1	525 ± 28*
	289 ± 12***	48,9	18,5 ± 2,4***	77,2	423 ± 26
Chloromethyl-17α-äthoxy-carbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	472 ± 23*	16,6	57,3 ± 5,0*	29,4	492 ± 26
	388 ± 31***	31,4	36,4 ± 2,4***	55,2	519 ± 22*
	331 ± 11***	41,5	27,4 ± 2,9***	66,3	472 ± 16
	313 ± 13***	44,7	22,1 ± 3,6***	72,8	521 ± 35
	290 ± 10	48,8	20,4 ± 2,4***	74,9	505 ± 26
Chlormethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methyl-androsta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	423 ± 19**	25,3	44,4 ± 5,4***	45,3	526 ± 30*
	351 ± 19***	38,0	26,9 ± 4,4***	66,9	571 ± 20
	362 ± 8***	36,0	29,9 ± 3,3***	63,2	474 ± 25
	315 ± 12***	44,3	19,9 ± 2,3***	75,5	489 ± 26
Hydrocortison-17-butyrat	333 ± 21***	41,2	34,0 ± 5,3***	58,1	353 ± 37* (20,7)
	366 ± 24***	35,3	35,3 ± 4,2***	56,5	99 ± 7*** (77,8)
	329 ± 14***	41,9	28,0 ± 2,7***	65,5	58 ± 5*** (87,0)
	311 ± 7***	45,1	27,2 ± 2,4***	66,5	46 ± 7*** (89,7)
Betamethason-17-valerat	400 ± 19***	29,3	41,1 ± 2,7***	49,4	364 ± 24* (18,2)
	437 ± 15***	38,7	33,3 ± 3,6***	59,0	264 ± 29*** (40,7)
	363 ± 28***	35,9	38,1 ± 4,8***	53,1	77 ± 5*** (82,7)
	374 ± 15***	33,9	43,0 ± 4,1***	47,0	63 ± 3*** (85,8)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Tabelle Va

Effekt von lokal verabreichten Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht, Thymusgewicht und durch Baumwollkügelchen im Körper verursachte Granulationsgewebebildung in Ratten

Testverbindung	Dosierung μg/Kügelchen	Anzahl Tiere	Zunahme des Körpergewichts (g)
Keine (Kontrolle)		10	33,5 ± 1,0
Chloromethyl-17α-äthoxy-carbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	0,3	8	32,5 ± 1,1
	1	8	36,3 ± 0,9
	3	8	33,8 ± 1,3
	10	8	31,1 ± 1,7
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	0,3	8	35,6 ± 1,0
	1	8	31,9 ± 0,8
	1	7	34,1 ± 1,9
	10	8	33,1 ± 1,6
Betamethason-17-valerat	10	6	31,8 ± 1,6
	30	6	30,8 ± 3,0
	100	6	25,7 ± 1,2***
Clobetasol-17-propionat	1	8	33,0 ± 1,2
	1	7	24,9 ± 1,8***
	10	8	25,0 ± 2,1**
	30	8	24,8 ± 1***
	100	8	15,9 ± 1,0***

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Tabelle Va (Fortsetzung)

Effekt von lokal verabreichten Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht, Thymusgewicht und durch Baumwollkügelchen im Körper verursachte Granulationsgewebebildung in Ratten

Testverbindung	Granulationsgewebe			Thymusgewicht		
	Feuchtgewicht (mg)	Inhibierung (%)	Trockengewicht (mg)	Inhibierung (%)	mg	Abnahme (4)
Keine (Kontrolle)	525 ± 19		80,1 ± 5,1		495 ± 36	
Chloromethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-	499 ± 36	5,0	61,8 ± 5,7*	22,8	501 ± 29	
9α-fluoro-11β-hydroxy-16β-methylan-	437 ± 24*	16,8	57,0 ± 6,2*	28,8	566 ± 31	
drosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	422 ± 43*	19,6	47,5 ± 5,0***	40,7	500 ± 27	
	370 ± 21***	29,5	34,8 ± 5,5***	56,6	421 ± 30	
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-1-	454 ± 27*	13,5	55,1 ± 6,2**	31,2	523 ± 28	
6α-methyl-17α-propoxycarbonyloxy-	415 ± 30**	21,0	42,9 ± 5,1***	46,4	453 ± 21	
androsta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	360 ± 18***	31,4	29,7 ± 3,2***	62,9	504 ± 42	
	350 ± 13***	33,3	28,5 ± 2,8***	64,4	547 ± 26	
Betamethason-17-valerat	375 ± 19***	28,6	38,5 ± 6,2***	51,9	479 ± 25	(3,2)
	412 ± 42*	21,5	46,2 ± 7,4**	42,3	484 ± 23	(2,2)
	419 ± 20**	20,2	41,0 ± 4,2***	48,8	378 ± 30*	(23,6)
Clobetasol-17-propionat	401 ± 29**	23,6	42,0 ± 5,8***	47,6	478 ± 22	(3,4)
	402 ± 40**	23,4	43,1 ± 8,9**	46,2	449 ± 21	(9,3)
	364 ± 25***	30,7	37,9 ± 6,8***	52,7	322 ± 22**	(34,9)
	320 ± 10***	39,0	25,5 ± 2,1***	68,2	174 ± 26***	(64,8)
	325 ± 12***	38,1	23,9 ± 3,3***	70,2	84 ± 3***	(83,0)

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001. (Mittel ± S.E.)

Tabelle Vb

Effekt von lokal verabreichten Soft-Steroiden auf Körpergewicht, Thymusgewicht und durch Baumwollkügelchen im Körper verursachte Granulationsgewebebildung in Ratten

Testverbindung	Dosierung μg/Kügelchen	Anzahl Tiere	Zunahme des	Trockenes	Granulationsgewebe	Thymus- gewicht mg
			Körpergewichts	mg	Inhibierung %	
Keine (Kontrolle)		10	28,0 ± 1,5	67,2 ± 3,4		505 ± 22
Chloromethyl-9α-fluoro-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dione-17β-carboxylat	1	8	28,9 ± 1,1	59,1 ± 5,8	12,1	441 ± 24
	3	8	25,8 ± 0,9	49,4 ± 3,7***	26,5	519 ± 31
	10	7	28,4 ± 0,8	51,1 ± 5,8*	24,0	547 ± 35
	30	8	27,4 ± 0,9	40,6 ± 3,6***	39,6	536 ± 24
Chloromethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-16α-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dione-17β-carboxylat	1	7	23,7 ± 1,5	55,3 ± 2,6*	17,7	459 ± 41
	3	8	25,6 ± 1,2	51,6 ± 5,9*	23,2	467 ± 21
	10	8	26,5 ± 2,5	41,5 ± 4,7***	38,2	544 ± 31
	30	8	20,3 ± 0,9**	39,9 ± 3,6***	40,6	463 ± 24

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Verwendet wurden Sprague-Dawley-Ratten mit Gewichten von 152 bis 189 g (mittleres Körpergewicht 171 g). Die eingesetzten Baumwollkügelchen wogen 30,1 ± 0,3 mg und die Anzahl der untersuchten Tiere war 30.

Die Untersuchungsresultate in den Tabellen III, IV, Va und Vb zeigen deutlich, dass die repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung einen signifikanten anti-inflammatoryischen Einfluss zeigen, und zwar bei tieferen Dosierungen, verglichen mit den bekannten Steroiden Hydrocortison-17-butyrat und Betamethason-17-valerat. Andererseits führen alle Steroide gemäß dem Stand der Technik zu dramatisch verringerten Thymusgewichten und zeigen so ihre hohe potente systemische Aktivität, wohingegen die repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung das Gewicht der Thymus nicht signifikant oder nur minimal verringerten. Die Verbindungen gemäß dieser Erfindung zeigen also einen höheren therapeutischen Index, verglichen mit bekannten Verbindungen. Der höhere therapeutische Index zeigt sich in einer Trennung der lokalen anti-inflammatoryischen Aktivität von der entsprechenden systemischen Aktivität.

Aus den Resultaten der obigen Tabellen IV und Vb wurden die ED₄₀-, die ED₅₀- und die ED₆₀-Werte und die entsprechenden Wirksamkeiten berechnet. Diese Werte sind in der folgenden Tabelle VI zusammengestellt. Einer der erfundenen Verbindungen, nämlich dem Chloromethyl-11-Hydroxy-17-isopropoxycarbonyloxyandrostan-4-en-3-one-17-carboxylat, wurde der Wirkfaktor 1 bei jedem ED-Wert zugewiesen. Die entsprechenden Wirkungsfaktoren der andern Verbindungen sind relativ zu diesem Wert ausgedrückt. Die ED₄₀-, ED₅₀- und ED₆₀-Werte entsprechen den Dosierungen, welche notwendig sind, um eine 40-, 50- bzw. 60%ige Reduktion des Gewichtes des Granulationsgewebes zu erreichen.

Tabelle VI
Relative Wirkungsfaktoren von Soft-Steroiden beim Test betreffend lokaler Inhibierung von durch Baumwollkügelchen induziertem Granuloma

Testverbindung	ED ₄₀ -Wert (μ g/Kügelchen) ^a	Relativer Wirkungsfaktor	ED ₅₀ -Wert (μ g/Kügelchen) ^b	Relativer Wirkungsfaktor	ED ₆₀ -Wert (μ g/Kügelchen) ^c	Relativer Wirkungsfaktor
Chloromethyl-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylate	307 (238-394)	1	460 (360-623)	1	690 (523-1023)	1
Chloromethyl-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	47 (15-85)	6,5	119 (60-202)	3,9	301 (178-627)	2,3
Chloromethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	0,47 (0,23-0,75)	653	1,07 (0,66-1,59)	430	2,44 (1,65-3,86)	283
Chloromethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxy-6 β -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	0,25 (0,004-0,866)	1228	0,97 (0,08-2,31)	474	3,75 (1,25-7,68)	184
Chloromethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	2,31 (1,07-6,38)	133	6,45 (2,96-44,58)	71	18,01 (6,47-393,8)	38
Chloromethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -propoxycarbonyloxy-androsta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	0,58 (0,20-1,01)	529	1,20 (0,67-2,88)	383	2,49 (1,37-13,32)	277
Hydrocortison-17-butyrat					1015 (724-26866)	0,7
Clobetasol-17-propionat			>3		>10	

^a Dosierung, welche eine 40%ige Inhibierung des Granulationsgewebegegewichtes zur Folge hat.

^b Dosierung, welche eine 50%ige Inhibierung des Granulationsgewebegegewichtes zur Folge hat.

^c Dosierung, welche eine 60%ige Inhibierung des Granulationsgewebegegewichtes zur Folge hat.

= 95% statistische Sicherheit

Thymusinhibierungstest

Mehrere weitere Untersuchungen wurden ausgeführt, um die Auswirkungen der Verabreichung von ausgewählten, erfundungsgemäßen Verbindungen auf die Thymusgewichte in Ratten, wobei die Verbindungen systemisch verabreicht wurden. In allen Untersuchungen wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet. Die entsprechenden Gewichte sind in den unten folgenden Tabelle angegeben. Die Testuntersuchungen wurden in 0,5% CMC (Carboxymethylcellulose) in Suspension gebracht und subkutan einmal pro Tag während dreier Tage injiziert. Am fünften Tag, d.h. 48 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet und die Gewichte der entnommenen Thymi festgestellt. Auch die Zunahme der Körperegewichte 24 Stunden nach der letzten Injektion wurde festgestellt. Die Testresultate sind in den fol-

genden Tabellen VII, VIII und IX zusammengestellt. Die darin aufgeführten TED₄₀- und TED₅₀-Werte (die thymolytisch effektiven Dosen zur Inhibierung von 40 bzw. 50% der Thymusgewichte) und die relativen Wirkungsfaktoren der repräsentativen, erfundungsgemäßen Verbindungen sind, zusammen mit entsprechenden Werten von Referenz-Steroiden, in der folgenden Tabelle X zusammengestellt. In Tabelle X wurden für die TED₄₀- und für die TED₅₀-Werte für das Vergleichs-Steroid Betamethason 17-Valerat Wert 1 angenommen. Die Wirkungsfaktoren der anderen Verbindungen sind relativ zu diesem Wert ausgedrückt. Es ist klar, dass, je höher die Inhibierung der Thymus-Aktivität bei einer gegebenen Dosierung ist, um so höher ist die Toxizität der untersuchten Verbindung.

Tabelle VII
Auswirkungen von systemisch verabreichten (s.c.) Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht und Thymusgewicht bei Ratten

Testverbindung	Dosierung (mg/kg/Tag)	Anzahl Tiere	Zunahme des Körpergewichts (g)	Thymus (mg)	Inhibierung (%)
Keine (Kontrolle)		9	18,3 ± 0,7	471 ± 21	
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbo- nyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat	3	9	14,7 ± 0,6**	439 ± 18	6,8
	10	10	10,2 ± 0,7***	386 ± 17**	18,0
	30	10	6,8 ± 2,1***	291 ± 22***	38,2
	100	10	2,8 ± 1,8***	185 ± 17***	60,7
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbo- nyloxyandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	3	9	9,0 ± 0,9***	377 ± 16**	20,0
	10	9	6,2 ± 0,7***	312 ± 23***	33,8
	30	10	4,8 ± 1,4***	257 ± 24***	45,4
	100	10	0,3 ± 1,6***	161 ± 19***	65,8
Chloromethyl-17α-äthoxy-carbonyloxy- 9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta- 1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	1	10	13,1 ± 1,0***	428 ± 20	9,1
	3	9	12,7 ± 1,4**	412 ± 20	12,5
	10	10	9,7 ± 1,4***	405 ± 21*	14,0
	30	10	4,4 ± 0,7***	292 ± 15***	38,0
Hydrocortison-17-butyrat	0,3	10	17,0 ± 0,8	441 ± 27	6,4
	1	10	11,8 ± 0,8***	323 ± 16***	31,4
	3	10	7,3 ± 0,5***	166 ± 5***	64,8
	10	10	-5,0 ± 1,1***	65 ± 5***	86,2
Betamethason-17-valerat	0,1	10	15,5 ± 0,9*	362 ± 16***	23,1
	0,3	10	12,4 ± 0,9***	276 ± 11***	41,4
	1	10	13,0 ± 1,1***	200 ± 14***	57,5
	3	10	9,9 ± 1,3***	119 ± 7***	74,7

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 149 und 168 g wurden verwendet.

Tabelle VIII
Auswirkungen von systemisch verabreichten (s.c.) Soft-Steroiden und Vergleichs-Steroiden auf Körpergewicht und Thymusgewicht bei Ratten

Testverbindung	Dosierung (mg/kg/Tag)	Anzahl Tiere	Zunahme des Körpergewichts (g)	Thymus (mg)	Inhibierung (%)
Keine (Kontrolle)		10	18,9 ± 0,6	550 ± 24	
Chloromethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluoro- 11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one- 17β-carboxylat	10	7	14,2 ± 1,9	533 ± 31	3,1
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	10	7	2,7 ± 1,9***	234 ± 31***	57,5
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	10	7	5,3 ± 1,4***	260 ± 26***	52,7
Chloromethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro- 11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one- 17β-carboxylat	10	7	2,4 ± 1,8***	266 ± 20***	51,6
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl- 17α-propoxycarbonyloxyandrost-1,4-dien-3-one- 17β-carboxylat	10	7	2,7 ± 1,7***	277 ± 25***	49,6
Clobetasol-17-propionat	0,003	8	18,2 ± 0,6	537 ± 28	2,4
	0,01	8	15,5 ± 1,1*	498 ± 15	9,5
	0,03	8	12,3 ± 1,3**	363 ± 22***	34,0
	0,1	8	-0,4 ± 1,3***	149 ± 9***	72,9
	0,3	8	-14,3 ± 1,3***	63 ± 3***	88,5

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 185 g (zwischen 162 und 209 g) wurden verwendet.

Tabelle IX
Auswirkungen von systemisch verabreichten (s.c.) Soft-Steroiden auf Körpergewicht und Thymusgewicht bei Ratten

Testverbindung	Dosierung (mg/kg/Tag)	Anzahl Tiere	Zunahme des Körpergewichts (g)	Thymusgewicht (mg)	Abnahme (%)
Keine (Kontrolle)		10	21,2 ± 0,9	426 ± 17	
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-17α-meth- oxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3- one-17β-carboxylat	3	7	18,8 ± 1,4	426 ± 19	0,0
	10	7	13,8 ± 1,6***	354 ± 8**	16,9
	30	7	12,0 ± 0,8***	282 ± 11***	33,8
	100	7	9,8 ± 1,3***	206 ± 15***	51,6
Chloromethyl-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl- 17α-pentyloxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-one- 17β-carboxylat	1	7	18,0 ± 1,5	387 ± 23	9,2
	3	7	15,6 ± 1,4**	347 ± 15**	18,5
	10	7	17,4 ± 1,5*	357 ± 22*	16,2
	30	7	13,5 ± 1,0***	335 ± 17**	21,4

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 91 und 112 g wurden verwendet.

Tabelle X
Thymolytische Aktivitäten von Soft-Steroiden nach subkutaner Verabreichung in Ratten

Testverbindung	TED ₄₀ -Wert (mg)	Relativer Wir- kungsfaktor	TED ₅₀ -Wert (mg)	Relativer Wir- kungsfaktor
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy- androst-4-en-3-one-17β-carboxylat	31,0 (23,9–41,9)	0,01	58,5 (43,1–87,1)	0,01
Chloromethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy- androsta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat	16,2 (11,2–23,2)	0,02	35,3 (24,6–57,5)	0,02
Chloromethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro- 11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one- 17β-carboxylat	51,5 (26,5–290,0)	0,0058	>51,5 ^a	<0,011
Hydrocortisone-17-butyrat	1,3 (1,1–1,5)	0,23	2,0 (1,7–2,3)	0,29
Betamethason-17-valerat	0,30 (0,24–0,36)	1	0,58 (0,49–0,69)	1
Clobetasol-17-propionat	0,035 (0,030–0,039)	8,6	0,052 (0,046–0,059)	11,2

^a Auch bei einem Dosierungsgrad von 100 mg/kg/Tag konnte eine 50%ige Reduktion im Thymusgewicht nicht erreicht werden.

Rein-Baumwolle-Granuloma-Test

Eine weitere Untersuchung wurde ausgeführt, um die thymolytische Aktivität einiger repräsentativer erfundungsgemässer Verbindungen zu testen, und zwar im Vergleich zum Beta-methason 17-Valerat. In dieser Untersuchung wurden die Verbindungen intravenös Ratten verabreicht. Dazu wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten verwendet, die ein Durchschnittsgewicht von 185 g (166 bis 196 g) zeigten. Jedem Tier wurden zwei Kugelchen aus reiner Baumwolle von je etwa 30 mg subkutan im Rücken implantiert. Das Baumwollmaterial war zuvor sterilisiert worden. Der Implantationstag ist der Tag Null. Die Testverbindungen wurden in 0,8%igem Polysorbat 80 suspendiert und intravenös einmal pro Tag während dreier Tage, beginnend mit dem Tag 1, verabreicht. Am Tag 5 wurden die Tiere getötet und die beiden Baumwollkugelchen mit den entsprechenden Granuloma entfernt. Das Gewebe wurde über Nacht in einem Ofen bei 50 °C getrocknet und anschliessend gewogen. Auch die Körpergewichte am Schluss der Untersuchung und die Gewichte der anschliessend daraus entnommenen Thymi wurden festgestellt. Die Resultat sind in der folgenden Tabelle XI zusammengestellt.

In den vorangehenden Untersuchungen war die Deakti-

vierung von repräsentativen Vertretern der erfundungsgemässen Verbindungen bestimmt worden, welche intravenös Ratten verabreicht worden waren. Das Verhältnis zwischen dem 50 Wirkungsfaktor der untersuchten Soft-Steroide und Betamethason 17-Valerat bezüglich lokaler anti-inflammatoryischer Wirkung betrug 283:0,7, wie dies aus Tabelle VI ersichtlich ist. Das bedeutet, dass die neuen Verbindungen eine lokale antiinflammatoryische Aktivität aufweisen, die ungefähr 400 55 mal grösser ist als die Aktivität vom bekannten Betamethason 17-Valerat. Die zu untersuchenden Verbindungen waren intravenös verabreicht worden, um so auch ihre systemische anti-inflammatoryische Aktivität, verglichen mit Betamethason 17-Valerat zu bestimmen. Die untersuchten Verbindungen 60 zeigten dabei tiefere Inhibierung bezüglich der Bildung von Granulationsgewebe und auch hinsichtlich der Aktivität betreffend der Thymusrückbildung, beidesmal verglichen mit Betamethason 17-Valerat. Aus den Untersuchungsresultaten kann gefolgert werden, dass Verbindungen, die nicht so leicht 65 metabolisiert, d.h. reaktiviert werden, eine systemische anti-inflammatoryische Aktivität aufweisen, wie das der Fall bei Betamethason 17-Valerat ist.

Tabelle XI

Thymolytische Aktivitäten der zu untersuchenden Steroide, die intravenös Ratten verabreicht wurden, wobei die Ratten zugleich einem durch Reinbaumwolle induzierten Granuloma-Test unterzogen wurden

Testverbindung	Dosierung (mg/kg/Tag)	Anzahl Tiere	Zunahme des Körpergewichts (g)	Granuloma Trockengewicht (mg)	Inhibierung (%)	Thymusge- wicht (mg)	Abnahme %
Keine (Kontrolle)		7	21,4 ± 1,3	62,7 ± 6,1		422 ± 27	
Chloromethyl-17 α -ethoxycarbonyl- oxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α - methylandrosta-1,4-dien- 3-one-17 β -carboxylat	1	7	14,1 ± 1,4**	50,1 ± 6,9	20,1	373 ± 25	11,6
	3	6	14,2 ± 1,3**	49,3 ± 5,1	21,4	338 ± 20*	19,9
	10	6	0,3 ± 1,7***	45,7 ± 5,1	27,1	209 ± 31***	50,5
	30	6	-18,5 ± 2,3***	32,7 ± 3,0**	47,8	71 ± 4***	83,2
Betamethason-17-valerat	0,1	7	14,4 ± 1,6**	49,3 ± 3,9	21,4	305 ± 14**	27,7
	0,3	5	12,2 ± 1,1***	44,4 ± 2,8*	29,2	288 ± 27**	31,8
	1	7	12,9 ± 1***	46,1 ± 4,3*	26,5	233 ± 15***	4,8
	3	7	13,0 ± 2,5*	47,3 ± 2,7	24,6	167 ± 22***	60,4

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 (Mittel ± S.E.)

Die ED₅₀-Werte aus der obigen Tabelle VI sowie die TED₄₀-Werte, berechnet aufgrund der Angaben der obigen Tabelle X, wurden nun benutzt, um einen relativen Wirkungsfaktor und einen therapeutischen Index für repräsentative Verbindungen gemäss dieser Erfindung zu berechnen, und dieselben zu vergleichen mit den entsprechenden Werten von

Steroiden nach dem Stand der Technik. Diese Werte sind in der folgenden Tabelle XII zusammengestellt. Die Angaben in der genannten Tabelle zeigen, dass die erfundungsgemässen Verbindungen eine starke anti-inflammatoryische Aktivität und eine minimale systemische Toxizität aufweisen.

Tabelle XII

Therapeutische Indices von repräsentativen erfundungsgemässen Verbindungen, verglichen mit entsprechenden Werten von Steroiden aus dem Stand der Technik

Verbindung	ED ₅₀ -Wert ^a	Relativer Wirkungsfaktor	TED ₄₀ -Wert ^b	Relativer Wirkungsfaktor	Therapeutischer Index ^c
Chloromethyl-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one- 17 β -carboxylat	460 (360–623)	1	31,0 (23,9–41,9)	1/24	24
Chloromethyl-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-1,4-dien-3-one- 17 β -carboxylat	119 (60–202)	4	16,2 (11,2–23,2)	1/12	48
Chloromethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy- 9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	1,07 (0,66–1,59)	450	51,5 (26,5–290,0)	1/40	18000
Chloromethyl-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -methoxycarbonyloxy-16 α -methyl- androsta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	2,38 (1,60–3,78)	202	46,0 (36,0–62,1)	1/36	7270
Hydrocortison-17-butyrat	480 (313–892)	1	1,3 (1,1–1,5)	1	1
Betamethason-17-valerat	100	5	0,3 (0,24–0,36)	4	1

^a aus dem Test betreffend anti-inflammatoryischen Effekt bei baumwollinduziertem Granuloma

^b aus dem Test betreffend die Inhibierung der Thymusrückbildung

^c Verhältnis zwischen relativem Wirkungsgrad aus dem ED₅₀-Wert zum relativen Wirkungsgrad aus dem TED₄₀-Wert
Dem Hydrocortison-17-Butyrat wurde der Wert 1 zugewiesen.

Die Verbindungen der Formel (I) können mit geeigneten, nicht toxischen pharmazeutischen annehmbaren Trägern kombiniert werden, um so pharmazeutisch anwendbare Zusammensetzungen zu erhalten, für die Behandlung von topischen oder anderswie lokalisierten Entzündungen. Es ist klar, dass wegen Mangel an systemischer Aktivität die erfundungsgemässen Verbindungen nicht für Behandlungen geeignet sind, bei denen eine systemische adrenocortikale Therapie angezeigt ist, beispielsweise bei Adrenocortikalsuffizienz. Bei-

60 spielt für inflammatorische Zustände, welche mittels pharmazeutischer Zusammensetzungen, die mindestens eine der erfundungsgemässen Verbindungen neben einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern enthalten, sollen die die folgenden genannt werden: dermatologische Erkrankungen wie atopische Dermatitis, Akne, Psoriasis oder Kontaktdermatitis, allergische Zustände wie Bronchialasthma, Augen- oder Ohrenerkrankungen, beispielsweise akute und chronische allergische und entzündliche Reaktionen, Erkrankungen im

Respirationstrakt, ulcerative Kollitis, anorektale Entzündungen, Pruritus und Schmerzen im Zusammenhang mit Hämorrhoiden, Proktitis, Cryptitis, Fussurae, postoperative Schmerzen und Pruritus ani. Die genannten Zusammensetzungen können auch prophylaktisch aufgetragen werden, und zwar speziell bei Entzündungen von Geweben nach Transplantierungen.

Es ist klar, dass die Auswahl des oder der Träger sowie die Dosierung variieren wird, je nach Krankheit und Zustand derselben, die mit dem Mittel behandelt werden soll.

Beispiele für verschiedene Typen von Präparaten für die topische bzw. lokale Verabreichung umfassen Salben, Hautwasser, Puder, Tropfen (beispielsweise Augen- oder Ohrentropfen), Sprays (beispielsweise für Nase oder Rachen), Suppositorien, Retentionssuppositorien, Tabletten zum Kauen oder Lütschen (beispielsweise für die Behandlung eines Geschwürs im Mund) und Aerosole. Salben können beispielsweise formuliert werden mit einer wässrigen oder öligen Basis mit Zugabe von geeigneten Verdickungs- und/oder Geliermittel, wie auch durch Zugabe von Glycolen. Eine derartige Basis kann also beispielsweise enthalten: Wasser und/oder ein Öl wie ein flüssiges Paraffin oder ein vegetabiles Öl wie Arachideöl oder Rizinusöl, oder ein glykolisches Lösungsmittel wie Propylenglycol oder 1,3-Butandiol. Verdickungsmittel können je nach Art der Basis eingebaut werden und umfassen weiches Paraffin, Aluminiumstearat, Cetostearylalkohol, Polyäthylenglycole, Wolffett, hydriertes Lanolin und Bienenwachs und/oder Glycerinmonostearat und/oder nicht ionische Emulgatoren.

Die Löslichkeit der Steroide in der Salbe kann durch den Einbau eines aromatischen Alkohols, wie Benzylalkohol, Phenyläthylalkohol oder Phenoxyäthylalkohol erhöht werden.

Hautwasser können aufgrund einer wässrigen oder öligen Basis formuliert werden; sie werden im allgemeinen auch einen oder mehrere der folgenden Zusätze enthalten: Emulgatoren, Dispergierungshilfsmittel, Suspensionshilfsmittel, Verdickungsmittel, Lösungsmittel, Farbstoffe und Parfumes.

Puder können mit Hilfe einer geeigneten Pulverbasis, beispielsweise Talk, Lactose oder Stärke, hergestellt werden.

Tropfen können aufgrund einer wässrigen Basis hergestellt werden, welche zusätzlich ein oder mehrere Dispergierungshilfsmittel, Suspensionshilfsmittel oder Solubilisierungsmittel enthalten.

Sprayzusammensetzungen können beispielsweise als Aerosole formuliert werden, und zwar mit Hilfe von geeigneten Treibmitteln wie Dichlordifluormethan oder Trichlorfluormethan.

Die Gehalte an erfindungsgemäßen Verbindungen in den verschiedenen Präparaten wird verschieden sein, je nach eingesetzter Verbindung, Formulierung und spezieller Verwendung derselben. Die Formulierungen werden im allgemeinen zwischen 0,001 bis 5 Gew.-% an Verbindungen der Formel (I) enthalten. Topisch anzuwendende Präparate werden im allgemeinen zwischen 0,001 und 2,5 Gew.-%, vorteilhafterweise zwischen 0,01 und 0,5% aktiver Substanzen enthalten. Solche Präparate werden im allgemeinen einmal täglich oder je nach Bedarf aufgetragen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aber auch in bestehende, bekannte Glucocorticosteroide enthaltende Präparate eingeführt werden, wobei sie je nach Aktivitätsverhältnis zum vorliegenden Steroid eine gleiche oder eine potenzenmal tiefere Konzentration aufweisen werden. Beispielsweise kann also ein Inhalationspräparat, welches für die Behandlung von Asthma geeignet ist, als Aerosol mit vorgegebener Dosierung ausgebildet werden, wobei das Mittel eine repräsentative, erfindungsgemäße Verbindung wie Chlormethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat enthalten. Die

Herstellung und Verabreichung geschieht nach bekannten pharmazeutischen Methoden. Ein solches Aerosol kann eine mikrokristalline Suspension der oben genannten Verbindung in einem geeigneten Treibmittel (beispielsweise Trichlorfluormethan und Dichlordifluormethan) enthalten, zusammen mit Oleinsäure oder anderen, geeigneten Dispergierungsmitteln. Jede Einheit davon kann beispielsweise 10 mg der genannten aktiven Verbindungen enthalten, wobei jedesmal bei der Abgabe etwa 50 Mikrogramm der aktiven Verbindung ausgesprührt werden. Wenn eine stärker wirkende Verbindung aus der Erfindung eingesetzt wird, beispielsweise das Chlormethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat eingesetzt wird, wird jede Einheit 1 mg der aktiven Verbindung enthalten und es werden bei jeder Betätigung nur 5 Mikrogramm der Verbindung abgegeben.

Ein weiteres Beispiel eines pharmazeutischen Präparates, das die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten kann, ist ein Schaum, der für die Behandlung einer grossen Zahl von entzündlichen Krankheiten im anorektalen Gebiet verwendet werden kann. Der Schaum kann dabei anal oder perinal eingesetzt werden. Ein solcher Schaum umfasst beispielsweise 0,1% einer Verbindung der Formel (I), wie Chlormethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat und 1% eines Lokalanästhetikums, wie Pramoxinhydrochlorid und einer mucoadhesiven Schaumbasis aus Propylenglycol, äthoxyliertem Stearylalkohol, Polyoxyäthylene-10-stearyläther, Cetylalkohol, Methylparaben, Propylparaben, Triäthanolamin und Wasser, zusammen mit inerten Schäumungsmitteln. Wenn eine stärker wirkende Verbindung eingesetzt wird, d.h. beispielsweise Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat, muss beispielsweise nur 0,05 Gew.-% der genannten Verbindung im Schaum eingesetzt werden.

Eine weitere pharmazeutische Formulierung, die die erfindungsgemäßen Mittel enthalten kann, ist eine Lösung oder eine Suspension, welche als rektale Injektionslösung geeignet ist. Eine einzelne Dosis davon enthält normalerweise 40 mg einer Verbindung aus der Erfindung, wie Chlormethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat, oder 20 mg einer stärker wirksamen Verbindung wie Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat.

Neben den aktiven Verbindungen enthalten die Lösungen Natriumchlorid, Polysorbat 80 und von ungefähr 30 bis ungefähr 500 g Wasser, wobei das Wasser erst kurz vor der Verwendung zugefügt wird. Die Suspension kann als Rektalinjektionslösung verabreicht werden, sie kann aber auch für die Behandlung von ulcerativer Kollitis eingesetzt werden.

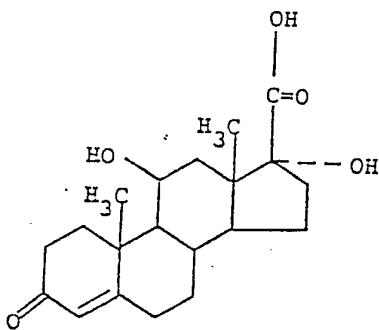
Andere pharmazeutische Formulierungen, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten können, sind in den folgenden Beispielen erläutert.

Ohne weitere Darlegungen wird nun angenommen, dass ein Fachmann aufgrund der vorangehenden Beschreibung die vorliegende Erfindung in ihrer vollen Anwendungsbreite benutzen kann. Daher sind die folgenden Beispiele nur als Illustrierung gedacht, und sollen keine Begrenzung der Erfindung darstellen. Die Erfindung ist in der Beschreibung dargelegt und in den vorangehenden Ansprüchen charakterisiert.

Beispiel 1

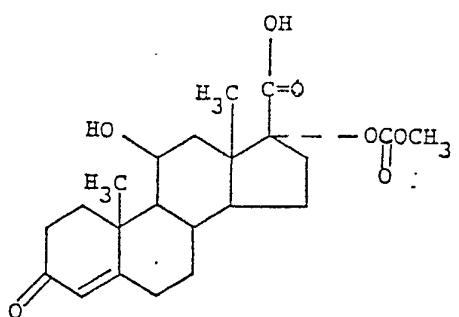
Zu einer Lösung von 15 g Hydrocortison (0,04 mol) in 120 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Methanol wurden, bei Raumtemperatur, eine ungefähr 50 °C warme Lösung von 25,7 g Natriummetaperiodat (0,12 mol) in 100 ml Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperaturen 2 Stun-

den lang gerührt und dann unter reduziertem Druck einkonzentriert, um das Tetrahydrofuran und das Methanol zu entfernen. Der fette Rückstand wird in 50 ml Wasser aufgenommen, die Lösung wird abfiltriert, der Feststoff mit Wasser gewaschen und dann bei 50 °C 3 Stunden lang in vacuo getrocknet. Das Produkt, d.h. die 11β,17α-Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure (d.h. die Cortiensäure) schmilzt bei 231 bis 234 °C. Es werden 13,76 g davon erhalten, was einer Ausbeute von 96% entspricht. Die genannte Verbindung kann durch die folgende Strukturformel dargestellt werden:



Beispiel 2

Zu einer kalten Lösung von 11β,17α-Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure (5% Gewicht/Volumen: 1 mol) und 4 mol Triäthylamin in Dichlormethan wird eine 50%ige Lösung von Methylchloroformat (3,9 mol) in Dichlormethan gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur belassen. Das dabei gebildete, ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat dann mit 3%iger Natriumbicarbonatlösung, dann mit 1%iger Salzsäure und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird in vacuo einkonzentriert, bis es in Form eines Schaums vorliegt. Der Schaum wird im nächsten Schritt (siehe folgendes Beispiel 3) verwendet. Ein Teil des Schaumes wird chromatographiert und zur Analyse kristallisiert. Das Produkt, d.h. die 11β-Hydroxy-17α-methoxy-carboxyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure schmilzt bei 198 bis 204 °C und dies nach Chromatographie und Kristallisierung. Die entsprechenden ir-Werte sind (KBr) 3000 bis 2800 (C-H), 1750, 1735, 1720 (C=O), 1650 1640 (C=C=O)cm⁻¹. Das erhaltene Produkt kann durch die folgende Strukturformel dargestellt werden:



Durch die Substitution einer äquivalenten Menge an dem oben verwendeten Methylchloroformat durch neu Äthylchloroformat und durch im wesentlichen analoge Verfahrensschritte wird die 17α-Äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure erhalten, welche nach Chromatographie und Kristallisierung bei 192 bis 195 °C schmilzt. Die ir-Werte sind (KBr) 3500 (11-O-H), 3000-2800 (C-H), 1740 (C=O), 1630 (C=C=O)cm⁻¹; nmr (CDCl₃): δ 6.4 (l, b, COOH), 5.67 (l, s, C-CH), 4.43 (l, b, CHO), 4.13 (2, q, J = 7.5Hz, OCH₂CH₃);

Elementaranalyse:

Berechnet für C₂₃H₃₂O₇: C 65,69; H 7,67

Gefunden: C 65,76; H 7,74

Durch das Einsetzen von einer äquivalenten Menge an Butylchloroformat anstelle des oben verwendeten Methylchloroformats und durch das Ausführen der analogen weiteren Schritte wird die Verbindung 17α-Butoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure erhalten. Das Endprodukt schmilzt nach Kristallisierung aus Tetrahydrofuran-hexan bei einer Temperatur zwischen 165 und 166 °C.

Analogerweise wird durch Substituieren einer äquivalenten Menge von Isopropylchloroformat anstelle des oben eingesetzten Methylchloroformats die Verbindung 11β-Hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure erhalten. Das Endprodukt schmilzt, nach Kristallisierung aus Tetrahydrofuran-hexan bei 144,5 bis 146,5 °C.

30

Beispiel 3

Die 11β-Hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure wird mit einer äquivalenten Menge von 1N Natriumhydroxyd in Methanol kombiniert und diese Lösung wird mit Äthyläther 100 mal verdünnt. Die so erhaltene Suspension wird eine Stunde lang abgekühlt. Dann werden die Kristalle abfiltriert, in einem evakuierten Exsiccator getrocknet und anschliessend in Hexamethylphosphoramide gelöst zu einer Lösung mit 10% Gewicht/Volumen. Derjenige Teil der erhaltenen Lösung, welche 1 mol des Säuresalzes, d.h. von Natrium 11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat, wird mit 4 mol Chlormethyljodid zusammengegeben. Die Reaktionsmischung wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur belassen und dann durch Zugabe von Athylacetat 10 mal verdünnt. Die verdünnte Reaktionsmischung wird dann sukzessiv mit 5%iger Natriumthiosulfatlösung, mit 3%iger Natriumbicarbonatlösung und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Filtrat wird in vacuo zu einem Rückstand schaumiger Konsistenz konzentriert. Der Schaum wird mittels Rekristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel (Äthyläther oder Tetrahydrofuran/hexan) gewonnen. So erhält man schliesslich Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat, welches nach der Rekristallisation bei 171 bis 173 °C schmilzt.

IR-Analysenwerte (KBr):

3000-28000 (C-H), 1760, 1748(C=O), 1650(C=C=O) cm⁻¹;

NMR-Analysenwerte:

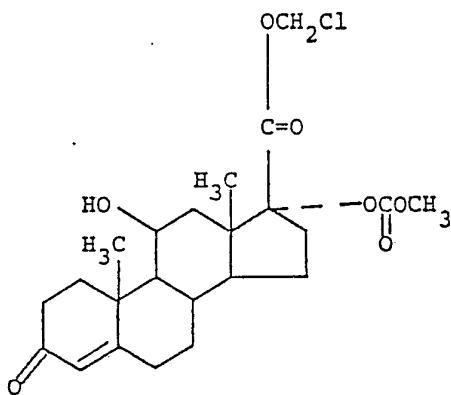
(CDCl₃) δ 5.67 (s, 1, C=CH), 5.82, 5.62 (ABq, J = 5.5Hz, 2, OCH₂Cl), 4.47 (b, 1, CHO);

Elementaranalyse:

Berechnet für C₂₂H₃₁ClO: C 60,72; H 6,87; Cl 7,79

Gefunden: C 60,50; H 7,06; Cl 7,50.

Das hergestellte Produkt ist durch die folgende Strukturformel charakterisiert.



Durch Substitution einer äquivalenten Menge von 17α -Äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylsäure für das oben eingesetzte steroidale Ausgangsprodukt, und durch die analoge Ausführung der entsprechenden Verfahrensschritte, wird als Zwischenverbindung das folgende Salz erhalten: Na- 17α -äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat und, als Endprodukt, das Chlormethyl- 17α -äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat, welches nach Rekristallisation bei 197 bis 200 °C schmilzt.

IR-Analysenwerte (KBr):
 $3600-3200$ (O-H), $3000-2800$ (C-H), 1763 , 1740 (C=O), 1650 (C=C-C=O) cm^{-1} ;

NMR-Analysenwerte:
 (CDCl_3) δ $5,7$ (s, 1, C=CH), $5,81$, $5,62$ (ABq, $J=5$ Hz, 2, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$);

Elementaranalyse für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClO}_7$: C 61,46; H 7,09.
Gefunden: C 61,58; H 7,08.

Auf ähnliche Art und Weise und durch Substitution einer äquivalenten Menge von 17α -Butoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylsäure anstelle der im ersten Absatz dieses Beispiels verwendeten steroidalen Säure und durch im wesentlichen analoge Wiederholung der Prozessschritte, wird als intermediäres Salz das Na- 17α -Butoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat und als Endprodukt das Chlormethyl- 17α -butoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat erhalten, welches, nach Rekristallisation, bei 89 bis 100 °C schmilzt.

IR-Analysenwerte (KBr):
 $3600-3300$ (O-H), $3000-2800$ (C-H), 1765 (O₂C=O), 1735 (OC=O), 1650 (C=C-C=O) cm^{-1} ;

NMR-Analysenwerte:
 (CDCl_3) δ $5,80$, $5,60$ (2,ABq, $J=4,5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$), $5,67$ (1, s, C=CH₂);

Elementaranalyse für $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{ClO}_7$: C 62,77; H 7,44; Cl 7,14
Gefunden: C 62,88; H 7,23; Cl 7,30.

Auf ähnliche Art und Weise wird durch Substitution einer äquivalenten Menge von 11β -Hydroxy- 17α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylsäure anstelle der steroidalen Säure im ersten Absatz dieses Beispiels und durch im wesentlichen analoge Ausführung der entsprechenden Prozessschritte wird, als intermediäres Salz erhalten, das Na- 11β -hydroxy- 17α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat, und, als Endprodukt, das Chlormethyl- 11β -hydroxy- 17α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat, welches nach Rekristallisation aus Tetrahydrofuran-hexan bei 183,5 bis 184,5 °C schmilzt.

Auf ähnliche Art und Weise wird vorgegangen, wenn anstelle der im ersten Absatz dieses Beispiels genannten steroidalen Säure die äquivalente Menge von 17α -Äthoxycarbo-

nyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17 -carboxylsäure und anstelle von Chlormethyliodid die entsprechende Menge von Butylchlorid eingesetzt wird. Die anschliessenden Verfahrensschritte werden ebenfalls im wesentlichen analog wiederholt mit der Ausnahme, dass das Waschen mit der 5%igen Natriumthiosulfatlösung wegfällt. Dergestalt wird erhalten, vorerst als intermediäres Salz, das Na- 17α -äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat und, schliesslich als Endprodukt, das Butyl- 17α -äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat. Das Endprodukt schmilzt, nach Rekristallisation aus Aceton, bei 148 bis 149 °C und zeigt, nach Kristallisation und Chromatographie, die folgenden Analysenwerte:

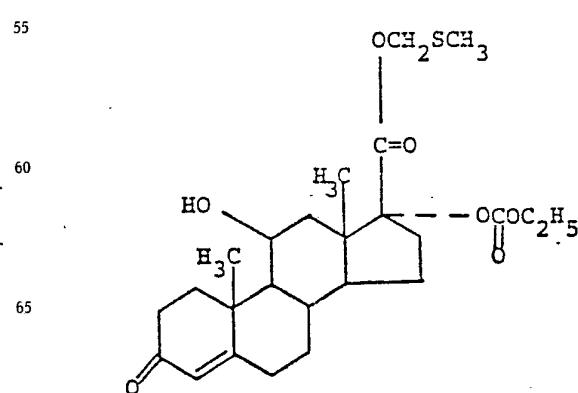
IR-Analysenwerte (KBr):
 $3600-3200$ (O-H), $3000-2800$ (C-H), 1750 (2 C=O), 1670 (C=C-C=O) cm^{-1} ;

NMR-Analysenwerte:
 (CDCl_3) δ $5,64$ (s, 1, $-\text{C}=\text{CH}$), $4,46$ (b, 1, CHOH), $4,32-4,95$ (m, 4, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2-$);

Elementaranalyse für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7$: C 67,99; H 8,39
Gefunden: C 67,76; H 7,74.

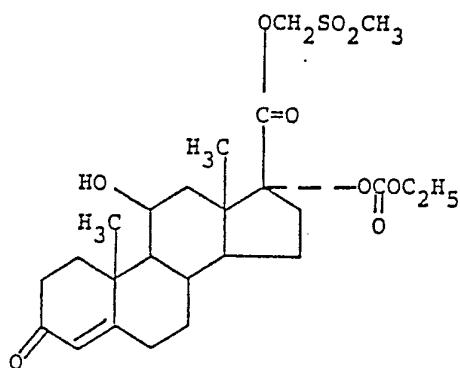
Beispiel 4

3 g 17α -Äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylsäure (8,13 mmol) wird mit 7,13 ml einer 1M methanolischen Natriumhydroxydlösung versetzt. Nach dem Ausfallen eines Feststoffes werden 500 ml Äthyläther zur Mischung gegeben. Der Feststoff wird abfiltriert und in einem evakuierten Exkator über Nacht getrocknet. Erhalten werden so 2,71 g des gesuchten Salzes, d.h. von Na- 17α -äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat (6,12 mmol), welches als gelbes Pulver vorliegt. Das Salz wird nun in 40 ml Hexamethylphosphoramid gelöst und dann mit 2,36 g Chlormethyl-methylsulfid (24,5 mmol) versetzt. In der Reaktionsmischung fällt innerhalb einer Minute ein Feststoff, bestehend aus Natriumchlorid, aus. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt und dann durch Zugabe von Äthylacetat auf ein totales Volumen von 200 ml gebracht. Nun wird die Mischung zuerst mit einer 3%igen Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann filtriert. Das Filtrat wird in vacuo zu einem Rückstand öliger Konsistenz konzentriert. Das Öl wird über Silicagel chromatographiert, wobei als Eluierungsmittel Äthylacetat, Chloroform und Essigsäure verwendet werden. Das chromatographierte Produkt wird aus einer Mischung von Äthyläther und Hexan rekrystallisiert und ergibt ein weisses kristallines Pulver, nämlich das Methylthiomethyl- 17α -äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat, das bei 133 bis 136 °C schmilzt. Die genannte Verbindung wird durch die folgende Strukturformel charakterisiert:



Zu einer Lösung von 0,48 g Methylthiomethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat (1 mmol) in 2 ml Dichlormethan werden 0,4 g *m*-Chlorperoxybenzolsäure (2 mmol, entsprechend 0,34 g der Persäure) gegeben. Es erfolgt eine exotherme Reaktion, welche aber rasch abklingt. Die Reaktionsmischung wird dann bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Der dabei ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat in *vacuo* konzentriert zu einem weissen Rückstand schaumiger Konsistenz, nämlich dem Methylsulfonylmethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat.

Diese Verbindung hat die folgende Strukturformel:



NMR-Analysenwerte:
(CDCl₃): δ 5,07 (s, 2, OCH₂SO₂), 2,97 (s, 3, SO₂CH₃).

Die Wiederholung des im vorangehenden Absatz beschriebenen Verfahrens unter Einsetzung von 1 mmol *m*-Chlorperoxybenzoisäure führt zu Methylsulfonylmethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat.

Beispiel 5A

Durch Substitution der äquivalenten Menge einer der oben aufgeführten Ausgangsverbindungen durch die weiter unten aufgelisteten Hydrocortisone und durch die im wesentlichen analoge Wiederholung der entsprechenden Verfahrensschritte, werden die ebenfalls in der folgenden Liste genannten Verbindungen erhalten:

Ausgangsverbindung	Produkte-Verbindung
Fludrocortison	9 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure, Schmelzpunkt 250–253 °C
Betamethason	9 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure, Schmelzpunkt 248–249 °C
Dexamethason	9 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure, Schmelzpunkt 275–278,5 °C

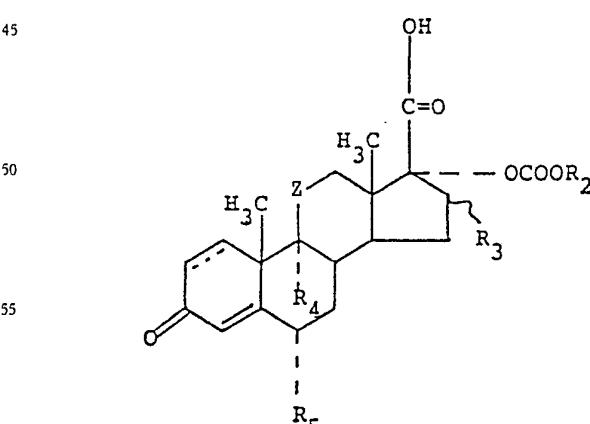
Beispiel 5B

Durch die Substitution einer äquivalenten Menge eines der im Beispiel 1 genannten Hydrocortisone durch die weiter unten aufgelisteten Ausgangsverbindungen und durch die im wesentlichen analoge Wiederholung der entsprechenden Verfahrensschritte, führt zu den ebenfalls in der folgenden Liste angegebenen Produkteverbindungen:

	Ausgangsverbindung	Produkte-Verbindung
10	Cortison	17 α -Hydroxyandrost-4-en-3,11-dion-17 β -carboxylsäure
15	Chloroprednison	6 α -Chlor-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17 β -carboxylsäure
	Flumethason	6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
20	Fluprednison	6 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
	Meprednison	17 α -Hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17 β -carboxylsäure
25	Methylprednisolon	11 β ,17 α -Dihydroxy-6 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
	Paramethason	6 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
30	Prednisolon	11 β ,17 α -Dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
	Prednison	17 α -Hydroxyandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17 β -carboxylsäure
35	Triamicinolon	9 α -Fluor-11 β ,16 α ,17 α -trihydroxyandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure

Beispiel 6A

Gemäß dem allgemeinen Vorgehen von Beispiel 2 und zur Substitution der dort genannten Reaktionsteilnehmer durch andere, analoge, führt zu den folgenden, neuen Zwischenverbindungen gemäß dieser Erfindung:



Verbindungs-No.	<u>R</u> ₂	<u>R</u> ₃	<u>R</u> ₄	<u>R</u> ₅	<u>Z</u>	<u>Δ</u>	Schmelzpunkt
6A-1	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H		4	183-184°C (Athanol)
6A-2	C ₂ H ₅	H	F	H		4	190-191°C (THF/Hexan)
6A-3	C ₂ H ₅	β-CH ₃	F	H		1,4	128-129°C (THF/Hexan)
6A-4	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1,4	143-144.5°C (THF/Hexan)
6A-5	iso-C ₃ H ₇	α-CH ₃	F	H		1,4	154.5-156°C (THF/Hexan)
6A-6	iso-C ₄ H ₉	H	H	H		4	125-126°C (THF/Hexan)
6A-7	iso-C ₃ H ₇	β-CH ₃	F	H		1,4	171.5-172.5°C (THF/Hexan)
6A-8	n-C ₃ H ₇	H	H	H		4	156-157°C (THF/Hexan)
6A-9	n-C ₃ H ₇	α-CH ₃	F	H		1,4	157-158°C (THF/Hexan)
6A-10		H	H	H		4	156-157.5°C Aether/Hexan
6A-11	CH ₃	α-CH ₃	F	H		1,4	180-182°C (Athylacetat)
6A-12	n-C ₅ H ₁₁	α-CH ₃	F	H		1,4	138.5-139.5°C (THF/Hexan)
6A-13	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	F		1,4	157-158°C (Zersetzung) (THF/Hexan)
6A-14	C ₆ H ₅	α-CH ₃	F	H		1,4	246-248°C (THF/Hexan)
6A-15	CH ₂ CH ₂ Cl	α-CH ₃	F	H		4	93-94°C (THF/Hexan)

Die oben aufgelisteten Verbindungen 6A-1 bis 6A-15 können wie folgt benannt werden:

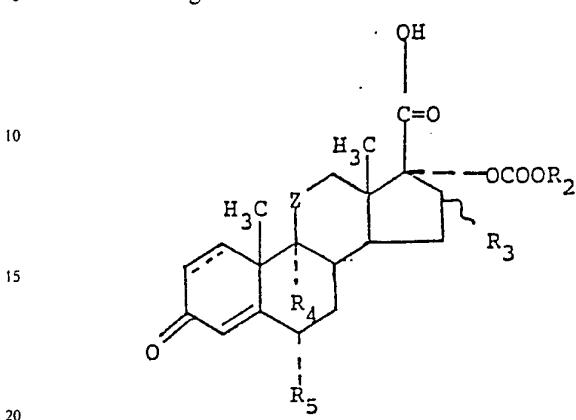
- 6A-1: 17α-Benzyloxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure
 6A-2: 17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure
 6A-3: 17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylsäure

- 6A-4: 17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylsäure
 6A-5: 9α-Fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylsäure
 6A-6: 11β-Hydroxy-17α-isobutoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylsäure
 6A-7: 9α-Fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylsäure

- 6A-8: 11 β -Hydroxy-17 α -propanoyloxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure
 6A-9: 9 α -Fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -propanoyloxyandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
 6A-10: 17 α -Cyclohexyloxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure
 6A-11: 9 α -Fluoro-11 β -hydroxy-17 α -methoxycarbonyloxy-16 α -methylandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
 6A-12: 17 α -n-Pentyloxycarbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
 6A-13: 17 α -Äthoxycarbonyloxy-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
 6A-14: 17 α -Phenoxy carbonyloxy-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure
 6A-15: 17 α -(2-Chloräthoxycarbonyloxy)-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 α -methylandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylsäure

Beispiel 6B

Gemäss der allgemeinen Methode von Beispiel 2 und mittels Substituierung der entsprechenden Reaktionsteilnehmer werden die folgenden neuen Zwischenverbindungen gemäss dieser Erfindung erhalten:



Die einzelnen Verbindungen zur eben genannten Formel werden in der folgenden Liste exemplifiziert:

Verbindungs-No.	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ
6B-1	C ₂ H ₅	H	H	H	>C = O	4
6B-2	CH ₃	H	H	H	>C = O	4
6B-3	CH ₃	H	F	H		4
6B-4	C ₂ H ₅	α -CH ₃	F	F		1,4
6B-5	C ₂ H ₅	H	H	F		1,4
6B-6	C ₂ H ₅	β -CH ₃	H	H	>C = O	1,4
6B-7	CH ₂ CCl ₃	H	H	H		4
6B-8	C ₂ H ₅	α -CH ₃	H	F		1,4
6B-9	C ₂ H ₅	H	H	H		1,4
6B-10	C ₂ H ₅	H	H	H	>C = O	1,4
6B-11	C ₂ H ₅	α -OCOOC ₂ H ₅	F	H		1,4
6B-12	CH ₂ Cl	α -CH ₃	F	H		1,4

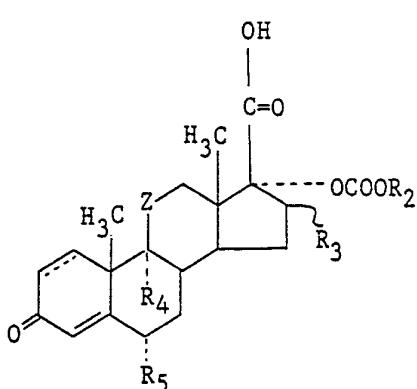
6B-13	CH ₂ CH ₂ Cl	α-CH ₃	F	H		1,4
6B-14	C ₂ H ₅	H	H	Cl		1,4
6B-15	C ₆ H ₅	H	H	H		4
6B-16		H	H	H		4
6B-17		H	H	H		4
6B-18	CH=CH ₂	H	H	H		4
6B-19	CH ₂ OCH ₃	H	H	H		4
6B-20	CH ₂ SCH ₃	H	H	H		4
6B-21	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	H		4
6B-22	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H		4
6B-23	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃		1,4
6B-24	CH ₂ SO ₂ CH ₃ *	H	H	H		4
6B-25	CH ₂ SOCH ₃ *	H	H	H		4

*Erhalten aus der Verbindung 6B-20 durch nachfolgende Umsetzung mit m-Chlorperbenzoisäure.

Beispiel 6C

Gemäss dem allgemeinen Vorgehen, wie es im Beispiel 2 beschrieben ist, und durch Ersetzen der geeigneten Ausgangs-

verbindungen, werden die folgenden, neuen Zwischenverbindungen gemäss der vorliegenden Erfindung erhalten:



Verbindung-Nr.	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	Schmelzpunkt
6C-1	-CH ₂ CH=CH ₂	α-CH ₃	F	H		1,4	227 - 229°C (THF/Hexan)
6C-2	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	α-CH ₃	F	F		1,4	148 - 155°C (Zers.) (Aethanol/Wasser)
6C-3		α-CH ₃	F	F		1,4	157-159°C (Aethanol/Wasser)

Die Verbindungen gemäss obiger Tabelle können wie folgt bezeichnet werden:

6C-1: 17α-Allyloxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsäure

6C-2: 17α-Propoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsäure

³⁰ 6C-3: 17α-Isopropoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsäure.

Verbindung Nr.	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	m.p.
6C-4	-C ₂ H ₅	α-CH ₃	H	F		1,4	105-108°C (THF/n-Hexan)
6C-5	-(CH ₂) ₂ CH ₃	α-CH ₃	H	F		1,4	150-152°C (THF/n-Hexan)
6C-6		α-CH ₃	H	F		1,4	124-127°C (THF/n-Hexan)
6C-7	-CH ₃	H	H	H		1,4	178-180°C (THF/n-Hexan)
6C-8	-CH ₃	α-CH ₃	H	F		1,4	182-183°C (THF/n-Hexan)
6C-9	-C ₂ H ₅	H	H	H		1,4	153-156°C (THF/n-Hexan)

Die vorstehend aufgeführten Verbindungen können wie folgt bezeichnet werden:

- 6C-4: 17 α -Äthoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carbonsäure
 6C-5: 17 α -n-Propoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carbonsäure
 6C-6: 17 α -Isopropoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carbonsäure

- 6C-7: 17 α -Methoxycarbonyloxy-11 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -carbonsäure
 6C-8: 17 α -Methoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carbonsäure
 6C-9: 17 α -Äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on-17 β -carbonsäure

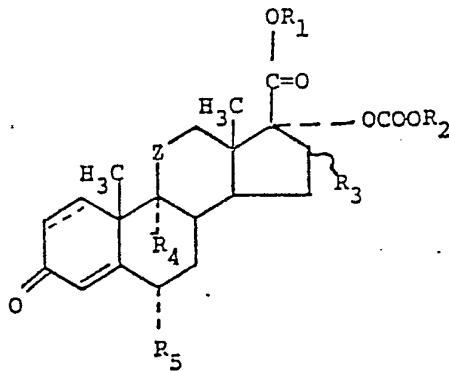
Verbindung Nr.	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	Schmelzpunkt
6C-10	-CH ₃	β -CH ₃	F	H		1,4	186-188°C (Zersetzung) (THF/n-Hexan.)
6C-11	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	β -CH ₃	F	H		1,4	143-144.5°C (THF/n-Hexan.)

Die Verbindungen gemäss vorangegangener Tabelle können wie folgt bezeichnet werden:

- 6C-10: 17 α -Methoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylsäure
 6C-11: 17 α -n-Propoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylsäure.

30

35



Beispiel 7A

Gemäss dem allgemeinen Vorgehen von Beispiel 3 und durch Einsetzen der entsprechenden Reaktionsteilnehmer werden Verbindungen gemäss der folgenden Formel erhalten:

Die einzelnen Verbindungen der genannten Formel sind in der folgenden Liste exemplifiziert:

Verbindung Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	m.p.
7A-1	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	F	H		4	228-229°C (THF/Hexan.)
7A-2	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	β -CH ₃	F	H		1,4	220-221°C (THF/Hexan.)
7A-3	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α -CH ₃	F	H		1,4	230-235°C (THF/Hexan.)
7A-4	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	H	H		1,4	220.5-223.5°C (THF/Hexan.)
7A-5	CH ₂ Cl	iso-C ₃ H ₇	H	H	H		1,4	197-198°C (THF/Hexan.)
7A-6	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	F	H		1,4	245-248°C (THF/Hexan.)
7A-7	CH ₂ Cl	iso-C ₃ H ₇	α -CH ₃	F	H		1,4	184.5-186°C (THF/Hexan.)
7A-8	CH ₂ Cl	iso-C ₃ H ₇	β -CH ₃	F	H		1,4	174-175.5°C (THF)

Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	m.p.
7A-9	CH ₂ Cl	iso-C ₄ H ₉	H	H	H		4	140-141°C (THF/Isopropyl aether)
7A-10	CH ₂ Cl		H	H	H		4	148-150°C (Isopropyl aether/Hexane)
7A-11	CH ₂ Cl	n-C ₃ H ₇	H	H	H		4	181-182°C (THF/Hexan)
7A-12	CH ₂ Cl	n-C ₃ H ₇	α-CH ₃	F	H		1,4	176-176.5°C (THF/Hexan)
7A-13	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	H	H	H		4	211.5-213.5°C (THF/Hexan)
7A-14	CH ₂ OC ₂ H ₅	iso-C ₃ H ₇	H	H	H		4	137-138°C (THF/Hexan)
7A-15	CH ₂ Cl		H	H	H		4	182-183°C (Aethanol)
7A-16*		iso-C ₃ H ₇	H	H	H		4	181-182.5°C (THF/Hexan)
		iso-C ₃ H ₇	H	H	H		4	199-200°C (THF/Hexan)
7A-17	CH ₂ OC ₂ H ₅	iso-C ₃ H ₇	H	H	H		4	73-74°C (Isopropyl-ether)
7A-18*		iso-C ₃ H ₇	β-CH ₃	F	H		1,4	167.5-169°C (THF/Hexan)
		iso-C ₃ H ₇	β-CH ₃	F	H		1,4	163-164°C (THF/Hexan)
7A-19	CH ₂ Cl	iso-C ₃ H ₇	β-CH ₃	F	H		1,4	200-201°C (THF/Iso-propyläther)
7A-20	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1,4	138-140°C (THF/Iso-propyläther)
7A-21	CH ₂ Cl	CH ₃	α-CH ₃	F	H		1,4	260-263°C (THF/Hexan)
7A-22	CH ₂ F	iso-C ₃ H ₇	H	H	H		4	207.5-210°C (THF/Hexan)
7A-23	CH ₂ Cl	n-C ₅ H ₁₁	α-CH ₃	F	H		1,4	176-177°C (THF/Hexan)
7A-24	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅		H	F		1,4	153-154°C (THF/Hexan)
7A-25	CH ₂ F	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1,4	239-240.5°C (THF/Hexan)

* Diastereoisomere

Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	m.p.
7A-26	CH ₂ COOC ₃	C ₂ H ₅	H	H	H		4	NMR (CDCl ₃) δ 5.76 (s, 2, OCH ₂ O), 2.01 (s, 3, COOCH ₃)
7A-27	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	F		1, 4	195-197°C (THF/Hexan)
7A-28	CH ₂ CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1, 4	243-245°C (THF/Hexan)
7A-29	CH ₃	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1, 4	258.5-262.5°C (THF/Hexan)
7A-30	CH ₂ CH ₂ Cl	iso-C ₃ H ₇	H	H	H		4	188.5-189.5°C (THF/Hexan)

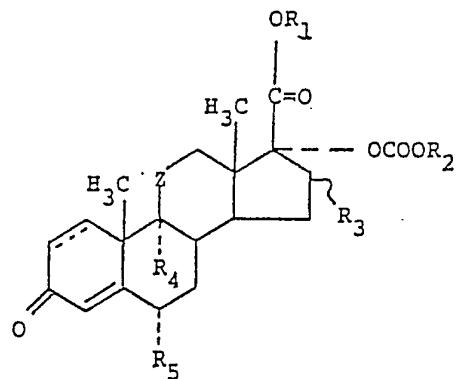
Die nachfolgenden Verbindungen können wie folgt benannt werden:

- 7A-1: Chloromethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-2: Chloromethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 7A-3: Chloromethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 7A-4: Chloromethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-5: Chloromethyl-11β-Hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-6: Chloromethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-7: Chloromethyl-9α-Fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 7A-8: Chloromethyl-9α-Fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 7A-9: Chloromethyl-11β-Hydroxy-17α-isobutoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-10: Chloromethyl-17α-Cyclohexyloxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-11: Chloromethyl-11β-Hydroxy-17α-propoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-12: Chloromethyl-9α-Fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-13: Methyl-11β-Hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-14: Äthoxymethyl-11β-Hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-15: Chloromethyl-17α-Benzylloxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-16: 1-Chloroethyl-11β-Hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-17: Äthoxycarbonylmethyl-11β-Hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat

- 7A-18: 1-Chloroethyl-9α-Fluoro-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 30 7A-19: Chloromethyl-9α-Fluoro-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dione-17-carboxylat
 7A-20: Chloromethyl-9α-Fluoro-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dione-17-carboxylat
 35 7A-21: Chloromethyl-9α-Fluoro-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 7A-22: Fluoromethyl-11β-Hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 40 7A-23: Chloromethyl-9α-Fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-pentyloxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-24: Chloromethyl-16α,17α-di(äthoxycarbonyloxy)-6α-fluoro-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 45 7A-25: Fluoromethyl-17α-äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 50 7A-26: Acetoxyethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat
 7A-27: Chloromethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-6α,9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 55 7A-28: 2-Chloroethyl-17α-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 7A-29: Methyl-17A-Äthoxycarbonyloxy-9α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-one-17β-carboxylat
 60 7A-30: 2-Chloroethyl-17α-Isopropoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-one-17β-carboxylat

Beispiel 7B

65 Gemäss dem allgemeinen Vorgehen von den Beispielen 3 oder 4 und durch Einsetzung der entsprechenden Reaktionsteilnehmer, werden die Verbindungen der folgenden Formel erhalten:



Die einzelnen Verbindungen der eben genannten Formel sind in der folgenden Liste exemplifiziert:

Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ
7B-1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H		4
7B-2	C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H		4
7B-3	CH ₂ OOOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H		4
7B-4	CH ₂ OOOCCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H		4
7B-5	CH ₂ Cl	C ₆ H ₅	H	H	H		4
7B-6	CH ₂ Cl		H	H	H		4
7B-7	CH ₂ Cl	CH ₂ SCH ₃	H	H	H		4
7B-8	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	H	H	H	>C = O	4
7B-9	CH ₂ Cl	CH ₃	H	H	H	>C = O	4
7B-10	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	H	H	>C = O	4
7B-11	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	>C = O	4
7B-12	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	>C = O	4
7B-13	CH ₂ SOCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	>C = O	4
7B-14	CH ₂ Cl	CH ₃	H	F	H		4
7B-15	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	H	F	H		4

Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ
7B-16	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	F	H		4
7B-17	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	β-CH ₃	F	H		1,4
7B-18	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	β-CH ₃	F	H		1,4
7B-19	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	H	Cl		1,4
7B-20	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	Cl		1,4
7B-21	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	Cl		1,4
7B-22	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1,4
7B-23	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1,4
7B-24	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	F		1,4
7B-25	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	F		1,4
7B-26	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	F		1,4
7B-27	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	H	F		1,4
7B-28	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	F		1,4
7B-29	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	F		1,4
7B-30	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	β-CH ₃	H	H		1,4
7B-31	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	β-CH ₃	H	H		1,4
7B-32	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	β-CH ₃	H	H		1,4
7B-33	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃		1,4
7B-34	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃		1,4
7B-35	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃		1,4
7B-36	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α-CH ₃	H	F		1,4
7B-37	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	α-CH ₃	H	F		1,4
7B-38	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	α-CH ₃	H	F		1,4

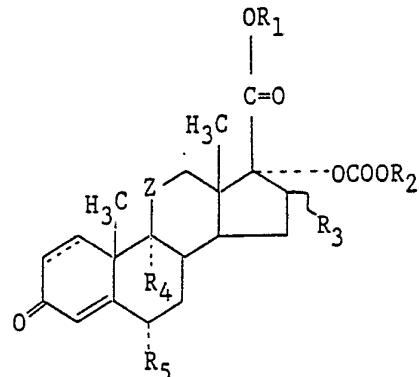
Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ
7B-39	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H		1,4
7B-40	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H		1,4
7B-41	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	H	H	H		1,4
7B-42	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H		1,4
7B-43	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H		1,4
7B-44	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α-OCOC ₂ H ₅	F	H		1,4
7B-45	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	α-OCOC ₂ H ₅	F	H		1,4
7B-46	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅	α-OCOC ₂ H ₅	F	H		1,4
7B-47	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	α-CH ₃	H	F		1,4
7B-48	CH ₂ Cl		α-CH ₃	F	H		1,4
7B-49	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	α-CH ₃	F	H		1,4
7B-50	CH ₃	CH ₂ Cl	α-CH ₃	F	H		1,4
7B-51	C ₄ H ₉	CH ₂ CCl ₃	H	H	H		4
7B-52	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	H	H	H		4
7B-53	CH ₂ CON 	CH ₃	H	H	H		4
7B-54	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H		4
7B-55	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	H		4
7B-56		C ₂ H ₅	H	H	H		4
7B-57	CH ₂ Cl		H	H	H		4
7B-58	CH ₂ Cl	CH=CH ₂	H	H	H		4
7B-59	CH ₂ Cl	CH ₂ OCH ₃	H	H	H		4
7B-60	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	H	H	H		4

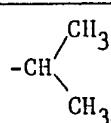
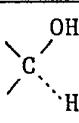
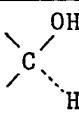
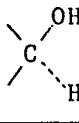
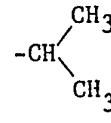
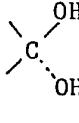
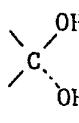
Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ
7B-61	CH ₂ Cl	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃		H	H		4
7B-62	CH ₂ CON 	C ₂ H ₅		H	H		4
7B-63	CH ₂ Cl	CH ₂ SO ₂ CH ₃ *		H	H		4
7B-64	CH ₂ Cl	CH ₂ SOCH ₃ *		H	H		4

*Die Verbindungen werden, ausgehend von den Verbindungen 6B-24 bzw. 6B-25 durch Umsetzung mit ClCH₂I, oder ausgehend von der Verbindung 7B-7 durch Umsetzung mit m-Chlorperbenzoisäure erhalten.

Beispiel 7C

Gemäss dem allgemeinen Vorgehen, wie es im Beispiel 3 beschrieben ist, und durch Einsetzen der geeigneten Ausgangsverbindungen, werden die folgenden Verbindungen erhalten:

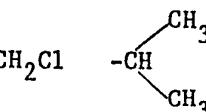


Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	Schmelzpunkt
7C-1	-CH ₂ Cl		α-CH ₃	F	F		1,4	222 - 224°C (THF/ Hexan)
7C-2	-CH ₂ Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	α-CH ₃	F	F		1,4	180.5 - 181.5°C (THF/ Hexan)
7C-3	-CH ₂ F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	α-CH ₃	F	H		1,4	165 - 165.5°C (THF/ Hexan)
7C-4	-CH ₂ CH ₂ Cl		H	H	H		1,4	188.5 - 189.5°C (THF/ Hexan)
7C-5	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Cl	α-CH ₃	F	H		1,4	223 - 227°C (Isopropanol)

Die Verbindungen gemäss der vorstehenden Tabelle können wie folgt bezeichnet werden:

- 7C-1: Chlormethyl-17 α -isopropoxycarbonyloxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
 7C-2: Chlormethyl-17 α -n-propoxycarbonyloxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat

- 7C-3: Fluormethyl-17 α -n-propoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
 7C-4: 2-Chloräthyl-17 α -isopropoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
 5 7C-5: Methyl-17 α -(2-chloräthoxy)carbonyloxy-9 α fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat.

Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Schmelzpunkt
7C-6	-CH ₂ Cl	-C ₂ H ₅	α -CH ₃	H	F		1,4 153.5-154.5°C (THF/n-Hexan)
7C-7	-CH ₂ Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	α -CH ₃	H	F		1,4 98.5-99.5°C (Aethylacetat /n-Hexan)
7C-8	-CH ₂ Cl		α -CH ₃	H	F		1,4 124.5-126°C (Aethylacetat/n-Hexan)
7C-9	-CH ₂ Cl	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H		1,4 180.5-181.5°C (THF/n-Hexan)
7C-10	-CH ₂ Cl	-CH ₃	H	H	H		1,4 235-237°C (THF/n-Hexan)
7C-11	-CH ₂ Cl	-CH ₃	α -CH ₃	H	F		1,4 244.5-245.5°C (THF/n-Hexan)

Die vorstehenden Verbindungen können wie folgt bezeichnet werden:

- 7C-6: Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
 7C-7: Chlormethyl-17 α -n-propoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat

- 7C-8: Chlormethyl-17 α -isopropoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
 50 7C-9: Chlormethyl-17 α -n-propoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
 7C-10: Chlormethyl-17 α -methoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
 55 7C-11: Chlormethyl-17 α -methoxycarbonyloxy-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat

Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	Schmelzpunkt
7C-12	-CH ₂ Cl	-CH ₃	β -CH ₃	F	H		1,4 236-236.5°C (THF/n-Hexan)	
7C-13	-CH ₂ Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	β -CH ₃	F	H		1,4 183.5-184°C (THF/n-Hexan)	

Die vorstehenden Verbindungen können wie folgt bezeichnet werden:

- 7C-12: Chlormethyl-17 α -methoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat
- 7C-13: Chlormethyl-17 α -n-propoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -carboxylat

Beispiel 8

Eine äquivalente Menge von 11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure wird eingesetzt anstelle der 11 β -Hydroxy-17 α -methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure als Ausgangsverbindung gemäss Beispiel 3. Der erste Absatz des genannten Beispiels wird analog wiederholt. So wird als intermediäres Salz erhalten Na-11 β ,17 α -dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat und, als Endprodukt, Chlormethyl 11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat. Das letztere schmilzt nach Rekristallisation aus Tetrahydrofuran-äther-hexan bei 184-186 °C.

Beispiel 9

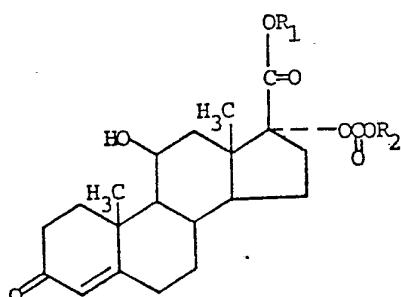
Eine äquivalente Menge an 11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure wird eingesetzt anstelle der 17 α -Äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure, wie sie in Beispiel 4 eingesetzt wird. Dann wird das Verfahren gemäss dem ersten Absatz des gleichen Beispiels im wesentlichen gleich wiederholt. So wird erhalten als intermediäres Salz das Na-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat und, als Endprodukt, das Methylthiomethyl 11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat.

Durch Einsetzen einer äquivalenten Menge von Methylthiomethyl 11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat anstelle des Methylthiomethyl-17 α -Äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat aus dem zweiten Absatz in Beispiel 4 und durch analoges Ausführen der im zweiten Absatz des genannten Beispiels ausgeführten Verfahrensschritte wird schliesslich das Methylsulfonylmethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat erhalten.

Beispiel 10A

Das Vorgehen gemäss aller Absätze von Beispiel 2 wird im wesentlichen wiederholt, wobei jedoch als Ausgangsverbindung eine äquivalente Menge der folgenden Steroide eingesetzt wird: Chlormethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat und Methylthiomethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat.

Die folgenden Soft-Steroide mit anti-inflammatoryischer Wirkung gemäss der Formel (I) werden erhalten:



Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂	m.p.
10A-1	CH ₂ Cl	CH ₃	171-173 °C
10A-2	CH ₂ Cl	C ₂ H ₅	197-200 °C (THF/Hexan)
10A-3	CH ₂ SCH ₃	C ₂ H ₅	137,5-138 °C (Äther/Hexan)
10A-4	CH ₂ Cl	C ₄ H ₉	99,5-102 °C (THF//Hexan)
10A-5	CH ₂ Cl	iso-C ₃ H ₇	183,5-184,5 °C (THF/Hexan)
10A-6*	CH ₂ Cl	iso-C ₄ H ₉	140-141 °C (THF/Isopropyläther)

*Diese Verbindung wird erhalten durch Einsatz von Isobutylchloroformat als Alkylchloroformat-Reaktionsteilnehmer.

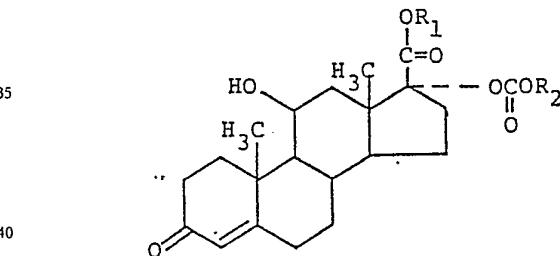
20

Beispiel 10B

Das Vorgehen gemäss aller Absätze von Beispiel 2 wird wiederholt, wobei als Ausgangsverbindung je eine äquivalente Menge der folgenden Steroide eingesetzt werden:

Methylthiomethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat und Methylsulfonylmethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat.

So werden die folgenden Soft-Steroide mit anti-inflammatoryischer Wirkung, d.h. Verbindungen der Formel (I), erhalten:



45

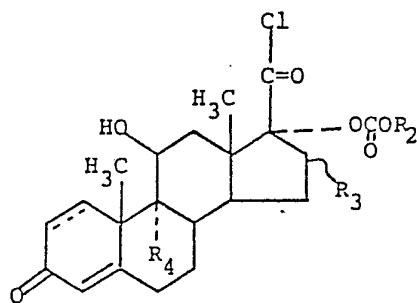
Verbindungs-Nr.	R ₁	R ₂
10B-1	CH ₂ SCH ₃	CH ₃
10B-2	CH ₂ SCH ₃	C ₄ H ₉
10B-3	CH ₂ SCH ₃	i-C ₃ H ₇
10B-4	CH ₂ SO ₂ CH ₃	CH ₃
10B-5	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₂ H ₅
10B-6	CH ₂ SO ₂ CH ₃	C ₄ H ₉
10B-7	CH ₂ SO ₂ CH ₃	i-C ₃ H ₇

Andere repräsentative Verbindungen, d.h. Verbindungen gemäss den Beispielen 7A und 7B, können auch gemäss den Verfahren der obigen Beispiele 8 bis 8 erhalten werden.

Beispiel 11

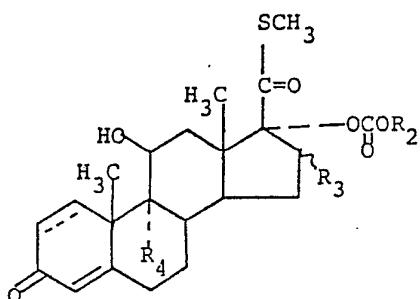
Die Produkteverbindungen aus den Beispielen 2 und 6A-4 wurden je zuerst mit Diäthylchlorophosphat und dann mit CH₃SSNa in Chloroform umgesetzt und dies ungefähr 6 Stunden lang. Die folgenden Zwischenverbindungen werden im ersten der genannten Reaktionsschritte erhalten:

In der obigen Formel sind die Reste R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und Z sowie die restlichen Strukturparameter wie die gestrichelte Linie im Ring A identisch denjenigen der Verbindungen 6A-1 bis 6A-3, 6A-5 bis 6A-11 und 6B-1 bis 6B-25 aus den Beispielen 6A und 6B.



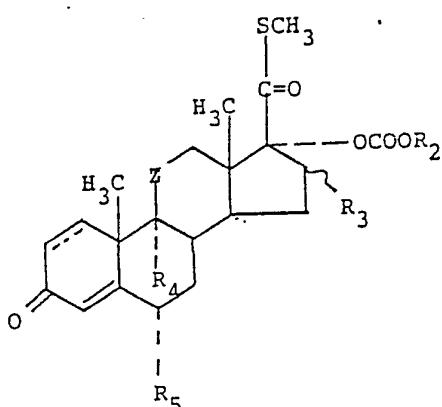
R_2	R_3	R_4	Δ
CH_3	H	H	4
C_2H_5	H	H	4
C_4H_9	H	H	4
$i-C_3H_7$	H	H	4
C_2H	$\alpha-CH_3$	F	1,4

Nach Abschluss des zweiten Reaktionsschrittes werden die folgenden Verbindungen der Formel (I) erhalten:



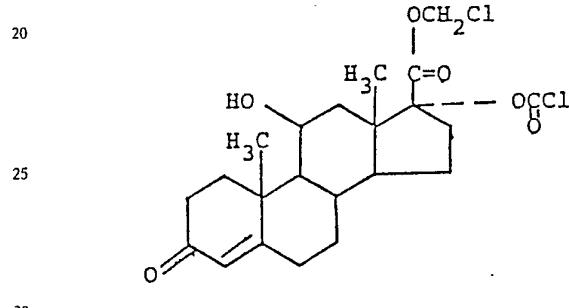
R_2	R_3	R_4	Δ
CH_3	H	H	4
C_2H_5	H	H	4
C_4H_9	H	H	4
$i-C_3H_7$	H	H	4
C_2H_5	$\alpha-CH_3$	F	1,4

Wenn die anderen Produkteverbindungen aus dem Beispiel 6A und diejenigen aus dem Beispiel 6B gemäss der oben beschriebenen Umsetzung behandelt werden, werden die Verbindungen der folgenden Formel erhalten:



Beispiel 12

0,01 mol Chlormethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat werden in 100 ml Toluol gelöst und die Lösung wird auf ungefähr 0 °C abgekühlt. Durch die Lösung wird nun Phosgengas geleitet, während die Reaktionsmischung auf tiefer Temperatur gehalten wird. Das Gasdurchleiten wird etwa 2 Stunden lang durchgeführt, wonach die Reaktion abgeschlossen ist. Das Lösungsmittel und das überschüssige Phosgen werden dann abdestilliert; es verbleibt die rohe 17 α -Chlorcarbonyloxyverbindung der Formel



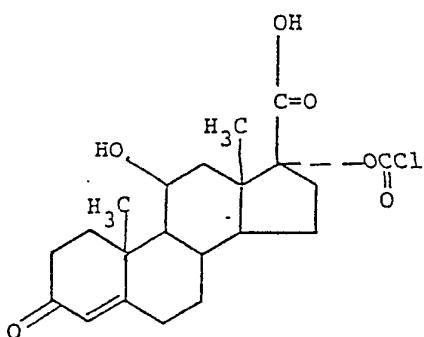
0,01 mole der so erhaltenen Zwischenverbindung werden mit 0,02 mole Äthanol, welches 0,01 mol 2,6-Dimethylpyridin enthält, versetzt. Die Reaktionsdauer beträgt etwa 6 Stunden. Anschliessend kann das gesuchte 17 α -Äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat aus der Reaktionsmischung isoliert werden. Die so erhaltene Verbindung schmilzt nach Kristallisation bei 197 bis 200 °C.

Durch die Substitution einer äquivalenten Menge von Methylthiomethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat für das weiter oben verwendete Chlormethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat und durch die im wesentlichen analogen Wiederholung der entsprechenden Verfahrensschritte, erhalten das Methylthiomethyl-17 α -Äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat, welches, nach Kristallisation, bei 133 bis 136 °C schmilzt. Diese Verbindung kann, falls dies gewünscht wird, zur entsprechenden Sulfonyl- oder Sulfinylverbindung umgesetzt werden, wie dies im obigen Beispiel 4 beschrieben ist.

Weitere, repräsentative Verbindungen, beispielsweise die Verbindungen aus dem Beispiel 3, Absätze 1, 3, 4 und 5 und die Verbindungen aus den Beispielen 7A und 7B können in analoger Art und Weise, ausgehend von den entsprechenden 55 Alkoholen hergestellt werden. Ebenso kann anschliessend, falls gewünscht, die Behandlung mit *m*-Chlorperoxybenzoisäure, wie im Beispiel 4, ausgeführt werden.

Beispiel 13

Gemäss dem Vorgehen im ersten Absatz des Beispiels 12 wird, ausgehend von einer äquivalenten Menge der Ausgangsverbindung 11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure anstelle des dort eingesetzten Chlormethyl-11 β ,17 α -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylats vorgegangen. Die rohe Zwischenverbindung, die so erhalten wird, hat die Formel:



Diese Zwischenverbindung wird dann gemäss dem Vorgehen des zweiten Absatzes von Beispiel 12 weiterbehandelt, um so schliesslich die 17α -Äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylsäure zu erhalten, d.h. das gleiche Produkt, wie das Produkt in Beispiel 2, Absatz 2.

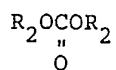
Die anderen Verbindungen aus dem Beispiel 2, sowie aus den Beispielen 6A und 6B, können ebenso hergestellt werden, in dem die oben genannte allgemeine Verfahrensmethode angewandt wird.

Beispiel 14

0,02 mole Chlormethyl- $11\beta,17\alpha$ -Dihydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat werden mit 0,2 mole Diäthylcarbonat, welches 20 mg p-Toluolsulfonsäure enthält, versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten, dann auf ungefähr 80 bis 85 °C erwärmt. Das gebildete Äthanol wird mittels Destillation unter reduziertem Druck entfernt. Als Rückstand erhält man rohes Chlormethyl- 17α -Äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat, welches, nach Kristallisation, bei 197 bis 200 °C schmilzt.

Durch Substitution einer äquivalenten Menge von Methylthiomethyl- $11\beta,17\alpha$ -Dihydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat anstelle des oben eingesetzten Chlormethyl- $11\beta,17\alpha$ -Dihydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat und durch im wesentlichen analoge Wiederholung der Verfahrensschritte erhält man Methylthiomethyl- 17α -Äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat, welches bei 133 bis 136 °C schmilzt. Diese Verbindung kann dann, falls gewünscht, zur entsprechenden Sulfonyl- oder Sulfinylverbindung umgesetzt werden, wie dies im Beispiel 4 beschrieben ist.

Weitere repräsentative Verbindungen, d.h. diejenigen des Beispiels 3, Absätze 1, 3, 4 und 5, und diejenigen der Beispiele 7A und 7B, können in analoger Art und Weise ausgehend von 17α -Hydroxy- 17β -carboxylaten mit den entsprechenden Carbonaten des Typs



erhalten werden.

Ebenso kann anschliessend die Umsetzung mit m-Chlороperoxybenzoisäure, wie im Beispiel 4, erfolgen.

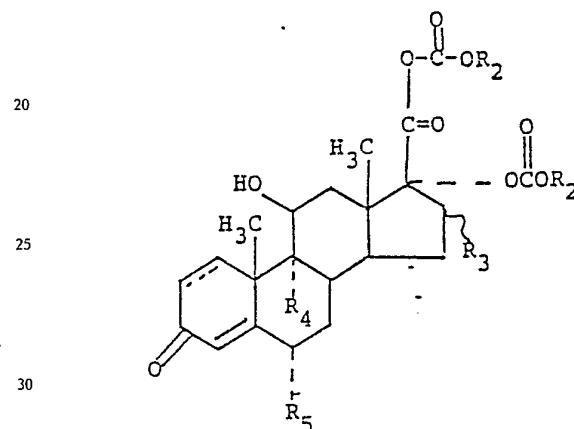
Beispiel 15

Zur einer Lösung von 8,7 g $11\beta,17\alpha$ -Dihydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylsäure und 9,6 ml Triäthylamin in 100 ml trockenem Dichlormethan werden 10 g Äthylchloroformat zugegeben. Die Zugabe geschieht tropfenweise bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C. Die Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und das unlösliche Material wird mittels Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird anschliessend vorerst mit 3%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung,

dann mit 1%iger Salzsäure und schliesslich mit Wasser gewaschen. Dann wird das Filtrat getrocknet, und zwar über wasserfreiem Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird kris- stallisiert. Erhalten werden so 10,5 g Äthoxycarbonyl- 17α -Äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat, welches bei 158 bis 159 °C schmilzt.

Beispiel 16

Gemäss der allgemeinen Methode von Beispiel 15 und durch Substituieren der dortigen Reaktionsteilnehmer durch entsprechende, analoge Verbindungen werden zusätzliche Verbindungen der folgenden Formel erhalten:



Verbindungs-Nr.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₅	Δ	Schmelzpunkt
16-A	-CH ₂ CH ₃	H	F	H	4	110-111 °C (THF-Isopropyläther)
16-B	iso-C ₃ H ₇	H	H	H	4	200-203 °C
16-C	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	4	142-143 °C (THF)

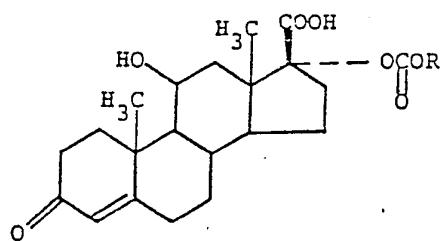
Beispiel 17

Zu einer Lösung von 9,8 g Äthoxycarbonyl- 17α -Äthoxycarbonyl- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylat in 100 ml Tetrahydrofuran und 120 ml Äthanol werden 42 ml einer 5%igen, wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 30 Stunden lang gerührt und dann, durch Zugabe von 1N-Salzsäure auf einen pH von 2 bis 3 gebracht. Das unlösliche Material wird abfiltriert. Durch Rekristallisation aus einer Mischung von Tetrahydrofuran und n-Hexan ergeben sich 6 g 17α -Äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one- 17β -carboxylsäure, mit einem Schmelzpunkt von 192 bis 195 °C.

Die Verbindung, welche im Beispiel 2, erster Absatz, erhalten worden war, und die Verbindungen des Beispiels 6A können ebenfalls durch die eben beschriebene Methode erhalten werden, wenn die entsprechenden Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Beispiel 18

Gemäss der allgemeinen Methode von Beispiel 17 und durch Einsetzen der geeigneten Ausgangsverbindungen werden Verbindungen der folgenden Formel erhalten:



Verbindungs-Nr. R	Schmelzpunkt
18-A	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 144,5–146,5 °C (THF/Hexan)
18-B	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 164–166 °C (THF/Hexan)

Beispiel 19

Zu einer Lösung von 8,7 g $11\beta,17\alpha$ -Dihydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure und 10 g Triäthylamin in 100 ml Dichlormethan wird eine Lösung von 13,2 g n-Propylchloroformat in 20 ml Dichlormethan gegeben. Die Zugabe geschieht tropfenweise und unter Kühlung mittels Eis; sie dauert 1 bis 1,5 Stunden. Die Reaktionsmischung wird dann stehengelassen, und erwärmt sich dabei innerhalb zweier Stunden auf Raumtemperatur. Die Mischung wird dann gewaschen, und zwar zuerst mit einer 3%igen, wässrigen Natriumbicarbonatlösung, dann mit 1N-Salzsäure und schliesslich mit Wasser. Die Mischung wird nun über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck abdestilliert und die Mischung so konzentriert. Mittels Kristallisation aus einer Mischung von Äther und n-Hexan werden 10,5 g Propoxycarbonyl- 11β -Hydroxy- 17α -propoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat erhalten, welches in 40 ml Pyridin aufgelöst wird. Zu dieser Lösung werden, über eine Periode von 1 bis 1,5 Stunden, tropfenweise 300 ml Wasser gegeben. Die Mischung wird dann eine Stunde lang gerührt und durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure und unter Kühlen mittels Eis auf einen pH von 2 bis 2,5 gebracht. Die Mischung wird dann mit Chloroform extrahiert und dann gewaschen, und zwar mit 1N-Salzsäure und Wasser und schliesslich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck abdestilliert, der Rest konzentriert und der Rückstand wird aus einer Mischung aus Aceton und Tetrahydrofuran rekristallisiert. Erhalten werden so 7,7 g $11\alpha\beta$ -Hydroxy- 17α -propoxy-carbonylandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylsäure mit einem Schmelzpunkt von 156 bis 157 °C.

Beispiel 20

Gemäss dem allgemeinen Vorgehen von Beispiel 19, und unter Einsetzung der geeigneten Ausgangsverbindungen, werden die restlichen Verbindungen von Beispiel 6A erhalten.

Beispiel 21

2 g Chlormethyl- 17α -Äthoxycarbonyloxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat werden in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Zur Lösung werden noch 3,5 g Pyridiniumchlorochromat gegeben. Die Zugabe geschieht bei Raumtemperatur und unter Rühren. Die resultierende Reaktionsmischung wird 24 Stunden lang gerührt und dann unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Abdestillieren geschieht bei Temperaturen zwischen 10 und 20 °C. Der Rückstand wird über Kolonnenchromatographie auf Silicagel (Kieselgel 60) aufgetrennt,

wobei als Elutionsmischung Chloroform verwendet wird. Anschliessend wird das Produkt aus einer Mischung von Tetrahydrofuran und Isopropyläther rekristallisiert; erhalten werden so 1,7 g Chlormethyl- 17α -Äthoxycarbonyloxy- 9α -fluor- 16α -methyl-androsta-1,4-dien-3,11-dione-17 β -carboxylat, welches einen Schmelzpunkt von 138 bis 140 °C aufweist.

Beispiel 22

10 Mittels einer Methode, die ähnlich ist derjenigen von Beispiel 21, wird die folgende Verbindung erhalten: Chlormethyl- 9α -Fluor- 17α -isopropoxycarbonyloxy- 16β -methylandrosta-1,4-dien-3,11-dione-17 β -carboxylat, mit einem Schmelzpunkt von 200 bis 201 °C.

Beispiel 23

Gemäss einer ähnlichen Verfahrensmethode, wie sie im Beispiel 3 beschrieben ist, aber durch Einsetzung der geeigneten Reaktionsteilnehmer, wird die folgende Verbindung 20 erhalten: 17α -(2-Chloräthoxy)carbonyloxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat. Das Produkt schmilzt, nach Rekristallisation aus Isopropanol, bei 223 bis 227 °C.

Beispiel 24

Unter Anwendung des Verfahrens gemäss Patentanspruch 3 wird erhalten: 2-Chloräthyl- 17α -äthoxycarbonyloxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat. Das Produkt schmilzt, nach Rekristallisation 30 aus Tetrahydrofuran-hexan, bei 243 bis 245 °C.

Beispiel 25

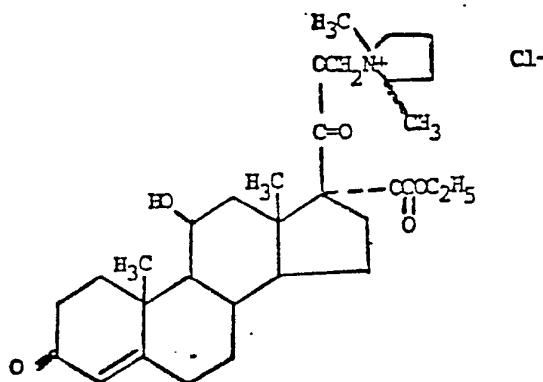
0,01 mol Chlormethyl- 17α -äthoxycarbonyloxy- 11β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat und 0,01 mol 35 1,2-Dimethylpyrrolidin werden in 80 ml Acetonitril gelöst. Die Mischung wird dann auf Rückflusstemperatur gebracht und etwa 4 Stunden lang unter Rühren auf dieser Temperatur gehalten. Dann werden ungefähr 65 ml Acetonitril abdestilliert, und die verbleibende Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Nun wird Äthyläther im Überschuss zugegeben, um so den Ausfall des Feststoffes zu verursachen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, gewaschen und in vacuo getrocknet. Erhalten wird so das gewünschte quaternäre Ammoniumsalz der folgenden Formel:

45

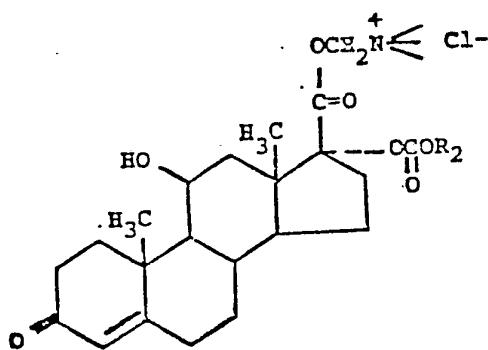
50

55

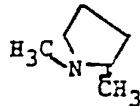
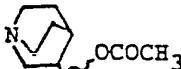
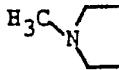
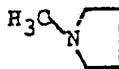
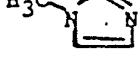
60



In analoger Art und Weise und unter Verwendung der 65 geeigneten Ausgangsverbindungen und Aminen wird, gemäss dem eben beschriebenen Verfahren, das quaternäre Ammoniumsalz, gemäss dieser Erfahrung, welches die folgende Formel aufweist, erhalten:



Die obige Formel wird durch die folgende Liste exemplifiziert:

R₂CH₃i-C₃H₇C₄H₉C₂H₅C₂H₅C₂H₅C₂H₅NN(C₂H₅)₃N(C₂H₅)₃

Beispiel 25a

Zu einer Lösung von 3 g Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat in 100 ml Acetonitril wurden 7,9 g AgF gegeben und die Mischung wurde anschliessend bei Raumtemperatur 12 Tage lang gerührt, wobei jeder Lichtzutritt verunmöglicht wurde.

Anschliessend wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und der Feststoff aus dem Filter mit Äthylacetat ausgewaschen. Das Filtrat und die Äthylacetatlösungen werden kombiniert und die Mischung wird mit Wasser und dann mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Anschliessend wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel werden abdestilliert, wodurch 2 g Rohprodukt in kristalliner Form erhalten wird. Das Produkt wird der präparativen Dünnschichtchromatographie über Silikagel 60F254, Merck, unterworfen, wobei als Eluierungsmittel eine Mischung von Chloroform und Methanol (15:1) verwendet wird. Anschliessend wird das Produkt aus einer Mischung von Tetrahydrofuran und n-Hexan rekristallisiert; erhalten werden schliesslich 180 mg Fluormethyl 11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat in Form von farblosen Nadeln. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 207,5 bis 210 °C.

25 Beispiel 25b

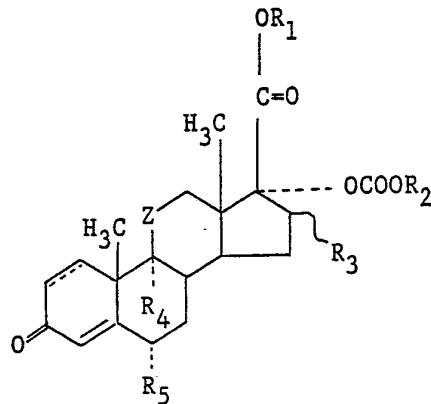
Gemäss der allgemeinen Verfahrensmethode des Beispiels 25a und durch Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

30

35

40

45



Verbindung No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Δ	Schmelzpunkt
25b-1-	-CH ₂ F	-C ₂ H ₅	α-CH ₃	F	H		1,4	239-240.5 °C (THF/Hexan)
25b-2	-CH ₂ F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	α-CH ₃	F	H		1,4	165-165.5 °C (THF/Hexan)

Die in der vorstehenden Tabelle aufgeführten Verbindungen können wie folgt bezeichnet werden:

- 25b-1: Fluormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat
 25b-2: Fluormethyl-17 α -n-propoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat

Im folgenden Beispiel 26 werden verschiedene pharmazeutische Präparate unter Anwendung der erfindungsgemässen Verbindungen beschrieben:

Beispiel 26

Salbe	
Verbindungen der Formel (I), beispielsweise	0,2 Gew.-%
Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-11 β -hydroxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat oder	
Chlormethyl-11 β -Hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-one-17 β -carboxylat	
Flüssiges Paraffin	10,0 Gew.-%
Weisses Weichparaffin	89,8 Gew.-%

Tabletten zur Behandlung von Ulcera in der Mundhöhle

Verbindungen der Formel (I) wie oben	0,25 mg
Lactose	69,90 mg
Acacia	3,00 mg
Magnesiumstearat	0,75 mg

Rektalinjektionslösung

Verbindungen der Formel (I) wie oben	0,001% Gew./Vol.
Tween 80	0,050% Gew./Vol.
Äthanol	0,015% Gew./Vol.
Propylparaben	0,020% Gew./Vol.
Methylparaben	0,080% Gew./Vol.
Destilliertes Wasser	q.s. 100 Volumenteile

Augentropfen

Verbindungen der Formel (I) wie oben	0,1% Gew.-/Vol.
Tween 80	2,5% Gew./Vol.
Äthanol	0,75% Gew./Vol.
Benzylkoniumchlorid	0,02% Gew./Vol.
Phenyläthanol	0,25% Gew./Vol.
Natriumchlorid	0,60% Gew./Vol.
Wasser (pro injectione)	q.s. 100 Volumenteile

Auch das folgende Beispiel 27 beschreibt pharmakologische Anwendungsbeispiele der erfindungsgemässen Verbindungen.

Beispiel 27

Salbe	
Verbindungen der Formel (I), beispielsweise	0,025 Gew.-%
Chlormethyl-17 α -Äthoxycarbonyloxy-9 α -fluor-	

11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat oder Chlormethyl-9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	
Flüssiges Paraffin	10,175 Gew.-%
Weisses Weichparaffin	89,800 Gew.-%
Tabletten zur Behandlung von Ulcera in der Mundhöhle	
Verbindungen der Formel (I), beispielsweise	0,1 mg
Chlormethyl-9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxy-16 β -methyl-androsta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat oder	
Chlormethyl-17 α -äthoxycarbonyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	
Lactose	69,90 mg
Acacia	3,00 mg
Magnesiumstearat	0,75 mg
Rektalinjektionslösung	
Verbindungen der Formel (I), beispielsweise	0,001% Gew./Vol.
Chlormethyl-11 β -Hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxyandrost-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat oder	
Chlormethyl-9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -isopropoxycarbonyloxy-16 β -methyl-androsta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	
Tween 80	0,05% Gew./Vol.
Äthanol	0,015% Gew./Vol.
Propylparaben	0,02% Gew./Vol.
Methylparaben	0,08% Gew./Vol.
Destilliertes Wasser	q.s. 100 Volumenteile
Augentropfen	
Verbindungen der Formel (I), beispielsweise	0,025% Gew./Vol.
Chlormethyl-9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -propoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat oder	
Chlormethyl-9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -methoxycarbonyloxy-16 α -methylandrosta-1,4-dien-3-one-17 β -carboxylat	
Tween 80	2,500% Gew./Vol.
Äthanol	0,750% Gew./Vol.
Benzalkoniumchlorid	0,020% Gew./Vol.
Phenyläthanol	0,250% Gew./Vol.
Natriumchlorid	0,600% Gew./Vol.
Wasser (pro injectione)	q.s. 100 Volumenteile

Der Fachmann kann selbstverständlich aufgrund der vorangehenden Beschreibung Änderungen und Modifikationen zu dieser Erfindung einführen. Diese sollen aber in den Schmelzbereich dieses Patentes fallen.