



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 135 476**
B1

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

④⑤ Veröffentlichungstag der Patentschrift:
14.09.88

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 J 3/00, A 61 K 31/56 //**
C07J71/00

②① Anmeldenummer: **84810397.4**

②② Anmeldetag: **13.08.84**

⑤④ **Steroid Carbonsäureester.**

③① Priorität: **18.08.83 CH 4512/83**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.03.85 Patentblatt 85/13

④⑤ Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
14.09.88 Patentblatt 88/37

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
CH - A - 634 081
FR - A - 2 122 539
FR - A - 2 282 899
US - A - 4 285 937

⑦③ Patentinhaber: **CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141,**
CH-4002 Basel (CH)

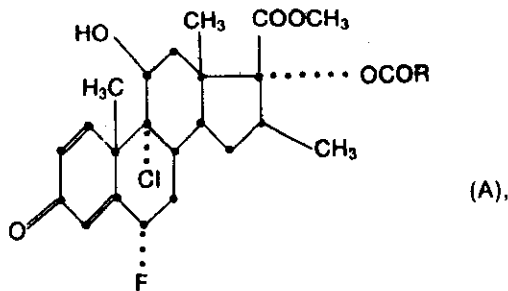
⑦② Erfinder: **Schmidlin, Julius, Dr., Leimenstrasse 39,**
CH-4051 Basel (CH)

EP 0 135 476 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue steroidale Carbonsäureester, insbesondere Methyl-ester von 17 β -Carbonsäuren der Androstan-Reihe, entsprechend der Formel



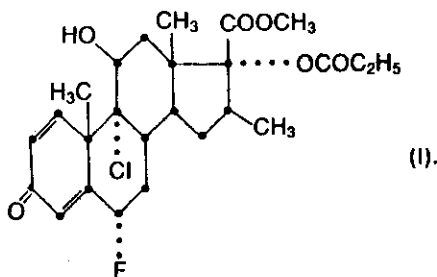
worin R ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie auch pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend diese Verbindungen und Verfahren zur Herstellung derselben.

Das durch das Symbol R charakterisierte Alkyl ist vorzugsweise linear, wie Methyl, Propyl, Butyl und vor allem Ethyl.

Besonders hervorzuheben unter diesen Verbindungen sind Methylester der 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -acetoxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure,

der 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -valeryloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure und vor allem der

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester der Formel



Ester mehrfach halogenierter Androsta-1,4-dien-3-on-17 β -carbonsäuren sind beschrieben worden. So betrifft z.B. die U.S. Patentschrift Nr. 4 285 937 Ester ein-, zwei- und dreiwertiger aliphatischer Alkohole mit 11 β ,17 α -Dihydroxy-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäuren,

deren 17 α -Hydroxyl durch eine aliphatische Carbonsäure mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen acyliert ist und worin sich in 2-Stellung Chlor oder Wasserstoff, in 6 α - und/oder 9 α -Stellung unabhängig voneinander Chlor oder Fluor und in 16-Stellung ein α - oder β -orientiertes Methyl oder aber Methylen befindet. Unter diesen breiten allgemeinen Umfang kann man auch die Verbindungen der vorliegenden Erfindung subsummieren, obwohl sie sonst in keiner Weise näher berücksichtigt

worden sind und das Hauptgewicht der Patentschrift bei einer anders substituierter Verbindungsgruppe liegt. Besonders hervorgehoben sind dort (vgl. Ansprüche 15 und 16) Niederalkyl-ester von Säuren, die als spezifisches Merkmal das 16 α -Methyl aufweisen und als weitere Merkmale eine durch Niederalkanoyl acylierte 17 α -Hydroxygruppe, 6 α -Fluor und 9 α -Chlor tragen und worin die 2-Stellung unsubstituiert ist. Ihrer besonderen Wirksamkeit wegen werden die folgenden Verbindungen spezifisch genannt (siehe Spalte 2, Zeilen 32-41 der obengenannten Patentschrift):

2-Chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester,

2,9 α -Dichlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester,

sowie auch der in 2-Stellung chlorfreie 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester (O).

Bei den übrigen 2 in der Patentschrift erwähnten Verbindungen, und zwar

2-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester und

2,9 α -Dichlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-chlormethylester,

wurden keine besonderen Vorteile angegeben. – In der erwähnten Patentschrift wird berichtet, dass die dort offenbarten Ester eine hohe antiinflammatorische Wirksamkeit besitzen (z.B. weisen sie im Fremdkörpergranulom-Test an der Ratte eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung im Dosisbereich von ca. 0,001–0,03 mg pro Rohwattepressling auf); bei derselben Verabreichung tritt aber auch ihre Wirkung auf Thymus, Nebennieren und das Körpergewicht auf, allerdings erst ab Dosen von 0,3 mg pro Rohwattepressling. Auch im Rattenohr-Test nach Tonelli erwiesen sich die Verbindungen der genannten Patentschrift als besonders wirksam.

Trotz der wesentlich geringeren systemischen Wirkung, die bei den getesteten Verbindungen der genannten Patentschrift im Vergleich zu bekannten Wirkstoffen erreicht worden ist, verblieb die Suche nach topisch hochwirksamen Corticoiden, welche dabei aber eine möglichst geringe oder sogar ausbleibende systemische Wirksamkeit, und zwar auch bei längerer Verabreichung besäßen, eine der vordringlichsten Aufgaben auf diesem Gebiet. Obwohl sich die hervorgehobenen 16 α -Methyl-Verbindungen in der angewendeten Testanordnung als zufriedenstellend erweisen, vermögen sie härteren Ansprüchen, insbesondere bei direkter Prüfung ihrer systemischer Effekte, nicht zu genügen.

Überraschenderweise hat sich nun aber gezeigt, dass sich aus der allgemein umfassten, breiten Verbindungsklasse der diskutierten Patentschrift eine bisher nicht beachtete enge Auswahl von Verbindungen heraushebt, die vor allem

durch die β -Orientierung des 16-Methyls charakterisiert ist und sich durch eine erstaunlich niedrige systemische Wirksamkeit auszeichnet, wie es an-

hand der folgenden Datenzusammenstellung gezeigt werden kann:

Tabelle 1: Rohwattgranulom-Test (Ratte) lokal

Verbindung	Hemmung bzw. Reduktion (ED ₂₀₋₃₀ in μ g pro Pressling)				
	Granulom	kontralaterales Granulom	Nebennieren	Thymus	Körpergewicht
I	0,2	125 $\emptyset$ *	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$
O	0,2	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$

* $\emptyset$ = ohne Effekt in der angegebenen Dosis

Tabelle 2: Rohwattgranulom-Test (Ratte) peroral

Verbindung	Hemmung bzw. Reduktion (ED ₂₀₋₃₀ in mg pro kg Tier)			
	Granulom	Nebennieren	Thymus	Körpergewicht
I	3 $\emptyset$ *	3 $\emptyset$	3 $\emptyset$	3 $\emptyset$
O	3	3	1	3

* $\emptyset$ = ohne Effekt in der angegebenen Dosis

Tabelle 3: Leberglykogen-Test (Ratte) subcutan
Tryptophanpyrrolase-Test (Ratte) subcutan

Verbindung	Induktion der Tryptophanpyrrolase (ED ₂₀ in mg pro kg Tier)	
	Glykogenbildung (ED ₂₀₋₃₀ in mg pro kg Tier)	
I	> 10	> 3
O	1	0,1-0,3

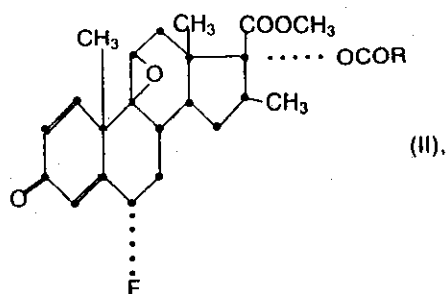
Gemäss Tabelle 1 weist die 16 β -Methyl-Verbindung (I) topisch eine starke antiinflammatorische Wirkung auf, die derjenigen der entsprechenden 16 α -Methyl-Verbindung (O) gleichkommt. Die genannte 16 β -Methyl-Verbindung (I) unterscheidet sich jedoch, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, vorteilhaft von der 16 α -Methyl-Verbindung (O), indem sie bei peroraler Applikation den Thymus, die Nebennieren und das Körpergewicht in der geprüften Dosierung nicht beeinflusst. Für das weitgehende Fehlen corticosteroid-spezifischer Nebenwirkungen spricht vor allem der aus der Tabelle 3 ersichtliche Befund, wonach die erfindungsgemässe 16 β -Methyl-Verbindung (I) nach subcutaner Verabreichung an der Ratte, im Unterschied zur 16 α -Methyl-Verbindung (O), selbst in hohen Dosen keine signifikante Vermehrung des Leberglykogens bewirkt. In Übereinstimmung damit ist der ebenfalls in Tabelle 3 ausgewiesene markante Unterschied, welcher für das vorerwähnte Verbindungspaar (I) und (O) bezüglich der Induktion der Tryptophanpyrrolase gefunden wird. In diesem Test zeigt die erfindungsgemässe 16 β -Methyl-Verbindung (I) im Vergleich zur 16 α -Methyl-Verbindung (O) selbst bei einer 10 bis 30 mal

höheren Dosierung den für systemisch wirksame Glucocorticoide spezifischen Effekt nicht.

Dank diesem überraschenden, experimentell nachgewiesenen Ausbleiben jeglicher systemischer Nebenwirkungen bei vollem Beibehalten der ausserordentlich hohen lokalen antiinflammatorischen Wirksamkeit sind die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (A) einwandfrei geeignet nicht nur als lokal, vor allem topisch, anwendbare entzündungshemmende Heilmittel für alle Indikationen, welche bei Corticoiden üblich sind, sondern überdies hinaus auch für spezielle Anwendungsgebiete, in welchen bekannte Corticoide oft schwerwiegende Nachteile aufweisen, beispielsweise für langdauernde Therapie hartnäckiger und/oder rezidivierender Hauterkrankungen, wie Psoriasis. Ausserdem können die erfindungsgemässen Verbindungen für Verabreichung durch Inhalation zur therapeutischen Behandlung asthmatischer Zustände und Symptome verwendet werden.

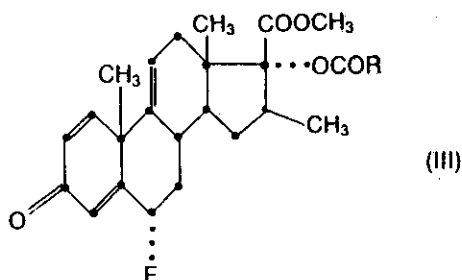
Die neuen erfindungsgemässen Ester der oben charakterisierten Formel (A) können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, insbesondere dadurch, dass man

a) eine 9 β ,11 β -Oxoverbindung der Formel



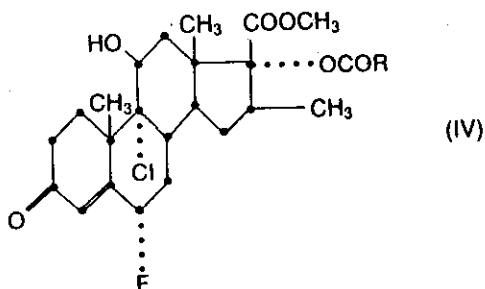
worin R die oben genannte Bedeutung hat, mit Chlorwasserstoff oder einem Chlorwasserstoff-abgebenden Mittel behandelt, oder

b) an eine 9(11)-ungesättigte Verbindung der Formel



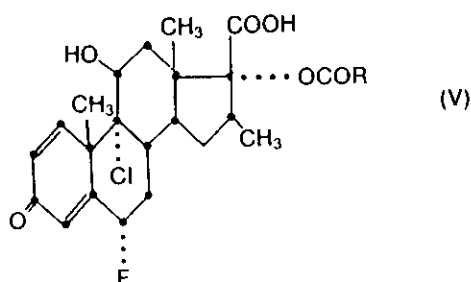
worin R die oben genannte Bedeutung hat, Elemente der Hypochlorigen Säure anlagert, oder

c) eine 1,2-gesättigte Verbindung der Formel



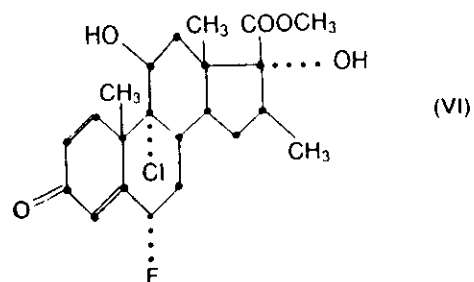
worin R die oben genannte Bedeutung hat, in 1,2-Stellung dehydriert, oder

d) eine Carbonsäure der Formel



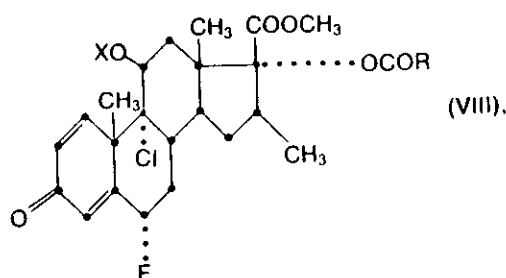
worin R die oben genannte Bedeutung hat, oder ein Salz oder ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat davon, mit Hilfe eines methylierenden Mittels verestert, oder

e) den 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester der Formel



mit einer Carbonsäure der Formel R-COOH (VII), worin R die oben genannte Bedeutung hat, oder einem reaktiven funktionellen Derivat davon, gegebenenfalls unter vorübergehendem Schutz des 11 β -Hydroxyls, acyliert, oder

f) in einer dem oben definierten Methylester der Formel (A) entsprechenden Verbindung mit geschütztem 11 β -Hydroxyl der Formel



worin X eine Hydroxyl-Schutzgruppe darstellt und R die oben genannte Bedeutung hat, die Schutzgruppe X abspaltet.

Die erfindungsgemäße Aufspaltung der 9 β ,11 β -Oxidogruppe in einem Ausgangsmaterial der Formel (II) gemäss Verfahrensvariante a) durch Behandeln mit Chlorwasserstoff wird in an sich bekannter Weise vorgenommen, wobei man zweckmässig wasserfreien Chlorwasserstoff, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Chloroform, Tetrahydrofuran oder insbesondere Dimethylformamid, verwendet.

Anstelle des Halogenwasserstoffs selber kann man auch ein Chlorwasserstoff-abgebendes Mittel, wie dessen Salz mit einer tertiären organischen Base, z.B. Pyridin, verwenden.

Die Ausgangsstoffe der Formel II können in an sich bekannter Weise erhalten werden, z.B. durch Abspalten von Wasser aus einem 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester,

z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Dehydratisierungsmittel, z.B. einem Säurechlorid, wie Phosphoroxychlorid oder Methansulfonsäurechlorid, in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin, Anlagern von unterbromiger Säure (die z.B. in Form von N-Bromacetamid oder N-Bromsuccinimid in saurem Milieu eingesetzt wird) an die 9,11-Doppelbindung des so gebildeten 6 α -Fluor-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androsta-1,4,9(11)-trien-17 β -carbonsäure-methylesters und Abspalten von Bromwasserstoff aus dem entstandenen 9 α -Brom-11 β -hydrin durch Behandeln

mit einer Base, insbesondere einem Alkalimetallsalz einer Carbonsäure, z.B. Kaliumacetat, oder einer aprotischen organischen Base, vornehmlich z.B. mit 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undec-5-en, unter Bildung des gewünschten Ausgangsmaterials der Formel II. Man kann zur Abspaltung von Bromwasserstoff anorganische Basen, wie Alkalimetallhydroxide oder -carbonate, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, oder aber Alkalimetallalkanolate, wie Natriummethylat oder Kalium-tert-butylat, einsetzen; in diesem Fall werden jedoch, mindestens teilweise, die 17 α -Alkanoyloxygruppe und die 17 β -Methoxycarbonylgruppe zur freien Hydroxyl- bzw. Carboxylgruppe verseift und müssen nachträglich, z.B. unter Bedingungen der weiter unten beschriebenen Verfahrensvarianten d) und e) verestert werden. In den obigen Zwischenprodukten hat R die vorstehend gegebene Bedeutung. Analog können auch die entsprechenden 1,2-gesättigten Ausgangsstoffe erhalten werden.

Die erfindungsgemässe Anlagerung der Elemente der Hypochlorigen Säure an die 9(11)-Doppelbindung des Ausgangsstoffes der Formel III gemäss Verfahrensvariante b) erfolgt in an sich bekannter Weise. Dabei arbeitet man z.B. mit wässriger Hypochloriger Säure, oder man kann ein die Hypochlorige Säure abgebendes Mittel, wie ein N-Chlor-carbonsäureamid oder -imid, z.B. N-Chlorsuccinimid, (vgl. US-Patentschrift 3 057 886), verwenden. Die Reaktion führt man in einem inerten Lösungsmittel, wie einem tertiären Alkohol, z.B. tert-Butylalkohol, einem Ether, z.B. Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder einem Keton, z.B. Aceton, in Gegenwart von Wasser und gegebenenfalls einer Säure durch. – Die Anlagerung kann aber auch in nicht-wässrigem Medium erfolgen. Eine besonders vorteilhafte Ausführungsform stellt dabei die Verwendung von Niederalkylhypochloriten, in erster Linie von tert-Butylhypochlorit, in tert-Butylalkohol oder einem inerten, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie einem Nitrokohlenwasserstoff, z.B. Nitromethan, üblicherweise in Gegenwart von Perchlorsäure dar (vgl. Deutsche Patentschrift 2 011 559).

Die Ausgangsstoffe der Formel III bzw. ihre 1,2-Dihydroanalogen, können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. durch Abspalten von Wasser aus einem 6 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-(androst-1,4-dien

bzw. androst-4-en)-17 β -carbonsäure-methylester z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Dehydratisierungsmittel, wie einem Säurechlorid, z.B. Phosphoroxychlorid oder Methansulfonsäurechlorid, in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin. (Im obigen Ausgangsstoff hat R die eingangs angegebene Bedeutung.)

Die erfindungsgemässe 1,2-Dehydrierung gemäss Verfahrensvariante c) kann in an sich bekannter Weise z.B. durch biologische Dehydrierungsverfahren erfolgen, z.B. mittels der Mikroorganismen *Corynebacterium simplex* oder *Septomyxa affinis* oder ihrer Enzymsysteme, oder mit Selendioxyd in einem organischen Lösungsmittel,

z.B. tert-Butylalkohol. Vorzugsweise lässt man jedoch 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon, zweckmässig bei Temperaturen von etwa 40°C bis Siedehitze während mehreren, z.B. 6–24 Stunden einwirken; als Reaktionsmedium verwendet man übliche organische Lösungsmittel, z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Xylol, niederaliphatische Alkohole, wie Ethanol, Propylalkohol oder tert-Butylalkohol, niederaliphatische Ketone, wie Aceton oder 2-Butanon, aliphatische Ester, wie Ethylacetat, oder cyclische Ether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran. Alle diese Varianten sind Standardverfahren der Steroidchemie und sind mithin allgemein bekannt.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV können z.B. erhalten werden, indem man an einen 6 α -Fluor-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androst-4,9(11)-dien-17 β -carbonsäure-methylester (welcher z.B. durch Dehydratisieren eines entsprechenden 6 α -Fluor-(11 α oder 11 β)-hydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androst-4-en-17 β -carbonsäure-methylesters

mit Methansulfonylchlorid erhältlich ist) die Elemente der Hypochlorigen Säure in der unter Verfahrensvariante b) angegebenen Weise anlagert. (In diesen Zwischenprodukten hat R die eingangs angegebene Bedeutung).

Die erfindungsgemässe Veresterung (d.h. Umwandlung in den Methylester) gemäss der Verfahrensvariante d) kann in an sich bekannter Weise vorteilhaft so durchgeführt werden, dass man die freie Säure der Formel V mit Diazomethan behandelt. Die Reaktion wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol oder Toluol, einem Niederalkanol, z.B. vorzugsweise Methanol, einem Ether, z.B. Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem halogenierten Niederalkan, z.B. Dichlormethan oder Chloroform, oder einem Gemisch mehrerer solcher Lösungsmittel, bei einer Temperatur zwischen etwa –10 und etwa +30° durchgeführt, wobei vornehmlich Diazomethan entweder in gasförmigem Zustand (gegebenenfalls mittels eines inerten Treibgases, wie Argon oder Stickstoff) oder in Lösung, z.B. in einem der genannten Lösungsmittel, portionsweise einer Lösung der Säure (V) zugeführt wird. – Eine alternative Veresterungsmethode besteht im Behandeln der freien Säure in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einem N,N'-disubstituierten O-Methylisoharnstoff, bei Temperaturen zwischen etwa 20° und etwa 100°C. Man kann dabei auch das Reagens direkt im Reaktionsmedium bilden, indem man z.B. eine methanolische Lösung der freien Säure (V) mit einem N,N'-disubstituierten Carbodiimid, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, behandelt. Ferner kann man auch konventionelle Veresterungsmethoden anwenden, wie Behandeln der freien Säure (V) mit überschüssigem Methanol unter Säurekatalyse (z.B. durch Schwefelsäure), Behandeln eines Alkalimetallsalzes, wie des Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalzes, der Säure (V) mit einem Methylester einer starken Säure, z.B.

mit einem Methylhalogenid (wie Methyljodid oder Methylbromid), Dimethylsulfat oder einem organischen Sulfonat (wie Methyl-methansulfonat oder Methyl-p-toluolsulfonat), oder aber Behandeln eines gemischten Anhydrids der Säure V mit Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, insbesondere einer tertiären organischen Base, wie eines tertiärenamins (z. B. Triethylamin oder N-Methylmorpholin) oder insbesondere des Pyridin oder eines seiner Homologen oder von Chinolin. Die zweite Säurekomponente des gemischten Anhydrids der Säure (V) kann entweder eine anorganische Säure, wie insbesondere Chlorwasserstoffsäure, sein (in welchem Falle das Chlorid der Säure V vorliegt), oder aber eine organische Säure, wie insbesondere Trifluoressigsäure oder auch eine Niederalcancarbonsäure, speziell eine der Formel RCOOH , worin R die eingangs angegebene Bedeutung hat. Derartige gemischte Anhydride der Säure (V) mit den genannten organischen Säuren können gegebenenfalls als Primärprodukte im Reaktionsgemisch vorliegen, welches z. B. beim Acylieren der

6 α -Fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure (VIA) (oder eines am 11 β -Hydroxyl geschützten Derivats davon) mit einem Anhydrid der Formel $(\text{R}-\text{CO})_2\text{O}$ (VIIA) oder $\text{R}-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-\text{CF}_3$ (VIIB), worin R die eingangs angegebene Bedeutung hat, analog Verfahrensvariante e) erhalten wird. Die erfindungsgemässe Veresterung gemäss Verfahrensvariante d) erfolgt dann anschliessend durch die Behandlung des rohen Reaktionsgemisches mit Methanol, welches vorzugsweise in einem solchen Überschuss angewendet wird, der zugleich auch das unverbrauchte Acylierungsreagens (VIIA bzw. VIIB) zu zersetzen vermag. Diese Veresterungsvariante kann man sowohl unter saurer wie auch basischer Katalyse durchführen.

Ausgangsstoffe der Formel V können in an sich bekannter Weise erhalten werden, z. B. durch den oxidativen Seitenketten-Abbau eines entsprechenden 21-Hydroxy-20-ketons der Pregna-Reihe, d. h. eines

6 α -Fluor-9 α -chlor-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-pregna-1,4-dien-3,20-dions (IX), worin R die oben genannte Bedeutung hat. Die letztgenannten Verbindungen wiederum, sofern sie nicht bekannt sind, können in bekannter Weise ausgehend von

6 α -Fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 β -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion (IXA) erhalten werden, indem man dieses mittels eines Niederalkyl-Orthoesters einer Carbonsäure $\text{R}-\text{COOH}$ (VII) in den entsprechenden 17 α ,21-Orthoester des letztgenannten Triols (in welchem das dritte Sauerstoffatom dieses Orthoesters das ursprüngliche Niederalkyl trägt) umwandelt und diesen durch eine vorsichtige Hydrolyse gemäss einem herkömmlichen allgemeinen Verfahren in den gewünschten 17-Monoester überführt. – Der oxidative Abbau der Hydroxyacetyl-Seitenkette der Verbindungen der Formel (IX) erfolgt in an sich bekannter, methodisch optimierter Weise mit dazu geeigneten glykolsplattendenden Oxidationsmit-

teilen, wie insbesondere mit Perjodsäure oder ihren Salzen, vorteilhaft organischen Salzen, welche im Reaktionsgemisch durch Zugabe einer Base, wie Pyridin, gebildet werden. Die Umsetzung erfolgt zweckmässig in Gegenwart von Wasser in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie einem Niederalkanol, z. B. Methanol, Ethanol, tert-Butylalkohol oder Ethylenglykol-mono-(methyl oder ethyl)-ether, oder einem cyclischen Ether, z. B. Tetrahydrofuran. Ebenso kann man auch mit einem Derivat des Wismutpentoxids, wie einem Alkalimetall-, z. B. Natrium- oder Kalium-, -wismutat, vorzugsweise in Essigsäure und insbesondere in wässriger Essigsäure, oxidieren.

Diesen oxidativen Abbau der Hydroxyacetyl-Seitenkette kann man auch für die Herstellung von Ausgangsstoffen anderer Verfahrensvarianten (z. B. der a, b, c und e) anwenden, indem man jeweils in einem im Ring A oder C geeignet substituierten, der Verbindung der Formel (IX) analogen 21-Hydroxy-20-oxo-Derivat die Seitenkette spaltet und die erhaltene freie 17 β -Carbonsäure unter den oben geschilderten Bedingungen der erfindungsgemässen Verfahrensvariante d) in den Methyl-ester umwandelt. Besonders zu erwähnen sind z. B. Derivate, die sich im Ring C durch die 9 β ,11 β -Oxidogruppe, 9(11)-Doppelbindung oder geschützte 11 β -Hydroxylgruppe und/oder im Ring A durch die gesättigte 1,2-Bindung von Pregnan-Verbindungen der Formel (IX) unterscheiden. – Mit Perjodsäure oder ihren Salzen kann man in analoger Weise auch das Triol (IXA) oder ein am 11 β -Hydroxyl geschütztes Analoges davon zur 6 α -Fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure (VIA) bzw. ihrem 11-O-geschützten Derivat oxidieren, welche als Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte in Verfahrensvarianten e) bzw. f) Anwendung finden können.

Das erfindungsgemässe Acylieren des 17 α -Hydroxyls gemäss Verfahrensvariante e) geschieht in an sich bekannter Weise durch Umsetzen des Esters VI mit der betreffenden Säure $\text{R}-\text{COOH}$ (VII) oder vorzugsweise mit einem funktionellen Derivat davon, wie einem Halogenid, z. B. Chlorid, oder insbesondere einem Anhydrid, z. B. einem symmetrischen Anhydrid der Formel $(\text{R}-\text{CO})_2\text{O}$ (VIIA) oder einem gemischten Anhydrid vom Typ $\text{R}-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-\text{CF}_3$ (VIIB), wobei R die oben genannte Bedeutung hat. Man kann auch in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie p-Toluolsulfonsäure, Sulfosalicylsäure, Perchlorsäure oder eines sauren Ionenaustauschers vom Typ Amberlite[®] IR 120, acylieren; als Reaktionsmedium dient dabei üblicherweise ein cyclischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol, oder ein chlorierter aliphatischer Kohlenwasserstoff, wie Methylchlorid oder Chloroform. Zweckmässig arbeitet man mit überschüssigem Anhydrid bei Temperaturen zwischen etwa 20° bis etwa 100°C. Vornehmlich acyliert man unter basischer Katalyse, insbesondere in Gegenwart einer starken organischen Base, wie vorzugsweise 4-Dimethylamino-pyridin; als Acylierungsmittel verwendet man zweckmässig ein symmetrisches Anhydrid

(VIIA) und als Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel z.B. eine heteroaromatische Base, wie Chinolin oder Pyridin oder vorzugsweise dessen Homologe, sowie auch cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran, oder chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid; die Reaktionstemperatur liegt üblicherweise zwischen etwa 0° bis etwa 50°C, zweckmässig bei Zimmertemperatur oder leicht darunter.

Der Ausgangsstoff der Formel VI ist erhältlich z.B. durch herkömmliches Methylieren (z.B. durch die Veresterung gemäss der Verfahrensvariante d) der freien Säure (VIA), welche durch die oben beschriebene Oxidation aus dem Triol (IXA) der Pregnan-Reihe zugänglich ist.

Das erfindungsgemässe Abspalten einer Schutzgruppe vom 11 β -Hydroxyl gemäss Verfahrensvariante f) erfolgt in an sich bekannter Weise unter Berücksichtigung der spezifischen Belange der jeweiligen Schutzgruppe. Zum Schutz der 11 β -Hydroxylgruppe im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung eignen sich z.B. leicht abspaltbare Estergruppen (Acylgruppen), wie Formyl, Chloracetyl und in erster Linie Trifluoracetyl, oder, in erster Linie, leicht abspaltbare Ethergruppen, insbesondere eine Tri(alkyl oder aryl)silyl-, vorzugsweise Tri(niederalkyl)silyl-, wie die Trimethylsilyl- oder die tert-Butyldimethylsilylgruppe.

Bekanntlich erfolgt die Abspaltung der Estergruppen besonders leicht unter solvolytischen, z.B. alkoholytischen oder hydrolytischen, Bedingungen mit milden basischen Mitteln, wie mit Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-salzen schwacher anorganischer Säuren (z.B. mit Hydrocarbonaten, insbesondere Natrium- oder Kaliumhydrocarbonat) oder organischer Carbonsäuren (z.B. mit Formiaten oder Acetaten, insbesondere Kaliumformiat oder Kaliumacetat), oder aber mit heteroaromatischen Basen, z.B. Pyridin oder Collidin, in einem geeigneten, z.B. alkoholischen, wie methanolischen, oder wässrig-alkoholischen Medium. Eine bevorzugte Ausführungsart der Solvolyse der 11-Trifluoracetyloxygruppe ist z.B. in der Deutschen Patentschrift 1 593 519 beschrieben, bei welcher die veresterte Hydroxygruppe in 17 α -Stellung unversehrt bleibt; man geht dabei so vor, dass man die 11 β -Trifluoracetyloxy-Verbindung in einem Niederalkanol mit dem Salz einer Säure, deren pK_a-Wert im Bereich von etwa 2,3 bis etwa 7,3 liegt, wie mit einem Alkalimetallazid (z.B. Natrium- oder Kaliumazid) oder Alkalimetallformiat (z.B. Natrium- oder Kaliumformiat) behandelt, wobei dieses Salz nur in katalytischen Mengen vorliegen kann. Ferner kann man die 11 β -Trifluoracetylgruppe auch durch Behandeln mit Silikagel gemäss dem in der Deutschen OLS 2 144 405 beschriebenen Verfahren abspalten.

Diese leicht abspaltbaren Estergruppen werden zweckmässig schon in früheren Vorstufen der Synthese in die Ausgangsstoffe, insbesondere in Verbindungen der Pregnan-Reihe vor dem oxidativen Abbau der Hydroxyacetyl-Seitenkette, eingeführt; die Einführung wird in an sich bekannter Weise, insbesondere durch Acylieren mit einem entsprechenden Anhydrid, wie Trifluoressiganhy-

drid, Chloressiganhydrid oder gemischtem Anhydrid der Ameisensäure und Essigsäure, vorzugsweise in einer heteroaromatischen Base, wie Pyridin, und vorteilhaft bei einer Temperatur, welche die Raumtemperatur nicht übersteigt, vorgenommen.

Die erfindungsgemässe Abspaltung der 11-O-Trialkylsilyl-gruppen erfolgt auch in an sich bekannter Weise, z.B. durch Hydrolyse unter Katalyse mit schwach sauren Mitteln und Bedingungen, unter welchen die 17 α -ständige veresterte Hydroxylgruppe, sowie die 17 β -ständige Methoxycarbonylgruppe unversehrt bleiben, z.B. durch Einwirkung von Trifluoressigsäure in Gegenwart von Wasser in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie einem Niederalkanol, z.B. Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol oder tert-Butylalkohol, oder einem Ether, z.B. 2-(Methoxy- oder Ethoxy)-ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, ferner auch durch die Einwirkung wässriger Oxalsäure in diesen Lösungsmitteln oder aber wässriger Ameisen- oder Essigsäure allein, bei Temperaturen von etwa 0–50°, vorzugsweise in der Nähe der Raumtemperatur. – Vornehmlich kann diese Abspaltung auch mit Fluoridionen, bzw. mit Fluorid-ionen-abgebenden Mitteln, mit hoher Selektivität erfolgen, beispielsweise mit Fluoriden quaternärer Basen, wie insbesondere Tetraethylammoniumfluorid gemäss einem herkömmlichen allgemeinen Verfahren; als Lösungsmittel können z.B. die oben erwähnten Niederalkanele und Ether, aber auch Dimethylformamid und heteroaromatische Basen vom Typ Pyridin dienen; die Reaktionstemperatur liegt üblicherweise bei etwa 0–50°C, vornehmlich im Bereich der Raumtemperatur.

Zweckmässig wird das 11 β -Hydroxyl durch eine Trialkylsilylgruppe in einem früheren Synthesestadium geschützt, um Umwandlungen vornehmen zu können, welche gegebenenfalls das freie 11 β -Hydroxyl beeinträchtigen könnten, wie z.B. die Acylierung des 17 α -Hydroxyls, insbesondere unter energischeren Bedingungen. Die Einführung der Schutzgruppe erfolgt z.B. durch Behandeln einer geeigneten Verbindung mit freiem 11 β -Hydroxyl mit einem Trialkylsilylhalogenid, wie insbesondere Trimethylsilylchlorid oder tert-Butyldimethylsilylchlorid, vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Base, wie insbesondere Diethylamin oder Piperidin, und in einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Di-(methoxy oder ethoxy)-ethan oder Diethylether, oder einer heteroaromatischen Base, z.B. Pyridin oder dessen Homologen, als Reaktionsmedium bei Temperaturen von etwa 0–50°C, vorzugsweise bei oder unterhalb der Raumtemperatur. Anschliessend an diese Einführung der Schutzgruppe können die gewünschten Umwandlungen erfolgen, wie insbesondere die Acylierung des 17 α -Hydroxyls, aber auch die hydrolytische Freisetzung einer acylierten 21-Hydroxylgruppe, oxidativer Abbau der Hydroxyacetyl-Seitenkette, 1,2-Dehydrierung und/oder Veresterung des 17 β -Carboxyls, die alle unter solchen Bedingungen durchführbar sind, welche die Schutzgruppe unversehrt lassen; bekannt-

lich ist diese Gruppe unter basischen Bedingungen besonders beständig.

Zum unmittelbaren Ausgangsstoff der vorliegenden Verfahrensvariante f), einem 11 β -Trialkylsilyloxy-6 α -fluor-9 α -chlor-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester (VIIIa), worin R die oben angegebene Bedeutung hat, kann man auf verschiedenen Wegen gelangen, z.B. in einer typischen Sequenz folgendermassen:

21-Acetoxy-6 α -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion

wird mit einem Trialkylsilylchlorid unter basischen Bedingungen behandelt (wobei selektiv nur das 11 β -Hydroxyl verethert wird), und im erhaltenen geschützten Zwischenprodukt wird nacheinander das acetylierte 21-Hydroxyl durch milde basische Hydrolyse freigesetzt, die Hydroxyacetyl-Seitenkette mit Perjodsäure gespalten, das freie 17 α -Hydroxyl (vorzugsweise unter basischer Katalyse) acyliert und das 17 β -Carboxyl (z.B. mit Diazomethan) verestert. Derselbe Ausgangsstoff (VIIIa) ist erhältlich auch auf einem anderen vorteilhaften Zugangswege, der zugleich eine ergänzende Alternative zur Verfahrensvariante e) darstellt, und zwar dadurch, dass man in 6 α -Fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester

(VI) zunächst eine Trialkylsilyl-Schutzgruppe unter den oben geschilderten Bedingungen einführt, anschliessend gemäss Verfahrensvariante e) das 17 α -Hydroxyl acyliert und zuletzt gemäss der vorliegenden Verfahrensvariante f) die Schutzgruppe abspaltet.

Die unmittelbaren Ausgangsstoffe für alle Verfahrensvarianten a-f, d.h. Verbindungen II bis VI und VIII, sind aus bekannten analog substituierten Vorstufen der Pregnan-Reihe nicht nur durch die oben spezifisch beschriebenen synthetischen Sequenzen, sondern auch durch andere zweckmässige Kombinationen des oxidativen Abbaus der Hydroxyacetyl-Seitenkette und der unter a-f beschriebenen allgemeinen Verfahren zugänglich. Bei allen diesen Umwandlungen, sowie bei den oben geschilderten erfindungsgemässen Verfahren als solchen, werden vorzugsweise Reaktionsmittel und Zwischenprodukte verwendet, die zu den besonders hervorgehobenen, insbesondere den spezifisch genannten, Endstoffen und Zwischenprodukten führen.

Sofern nicht spezifisch definiert wird, bezieht sich in der ganzen Beschreibung die Bezeichnung «nieder» im Zusammenhang mit einem Kohlenwasserstoffrest auf einen solchen mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen der obigen Verfahren, bei denen man von einer auf irgendeiner Stufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt, oder bei denen ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen und Präparate für

Menschen und Säugetiere, welche die neuen oben beschriebenen Verbindungen der Formel A in einer therapeutisch wirksamen Menge als aktive Substanz zusammen mit einem pharmazeutischen Trägermittel enthalten, sowie ihre Herstellung. Als Träger verwendet man organische oder anorganische Stoffe, die vor allem für die topische oder die Inhalationsverabreichung, z.B. in Form eines Aerosols, mikropulverisierten Pulvers oder einer feinversprühten Lösung, geeignet sind. Für die Bildung derselben kommen solche Stoffe in Frage, die mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, wie z.B. Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Benzylalkohol, Gummi, Polyalkylenglykole, Vaseline, Cholesterin und andere bekannte Arzneimittelträger. Die pharmazeutischen Präparate und Zusammensetzungen können insbesondere in flüssiger oder halbflüssiger Form als Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Salben oder Cremes vorliegen. Gegebenenfalls sind diese pharmazeutischen Präparate sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle oder biologisch wirksame Stoffe enthalten.

Erfindungsgemäss kommen in erster Linie topisch anwendbare pharmazeutische Präparate, wie Cremes, Salben, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen, in Frage, die von etwa 0,001% bis etwa 0,5%, vorzugsweise etwa 0,005 bis etwa 0,05%, des Wirkstoffs enthalten.

Crèmes sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, die mehr als 50% Wasser aufweisen. Als ölige Grundlage verwendet man in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, Fettsäuren, z.B. Palmitin- oder Stearinsäure, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Wollwachs oder Bienenwachs, und/oder Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinöl. Als Emulgatoren kommen oberflächenaktive Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften in Frage, wie entsprechende nichtionische Emulgatoren, z.B. Fettsäureester von Polyalkoholen oder Ethylenoxidaddukte davon, wie Polyglycerinfettsäureester oder Polyoxyethylensorbitan-fettsäureester (Tweens), ferner Polyoxyethylen-fettalkoholether oder -fettsäureester, oder entsprechende ionische Emulgatoren, wie Alkalimetallsalze von Fettalkoholsulfaten, z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylsulfat oder Natriumstearylsulfat, die man üblicherweise in Gegenwart von Fettalkoholen, z.B. Cetylalkohol oder Stearylalkohol, verwendet. Zusätze von Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Crème vermindern, z.B. Polyalkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyethylenglykole, ferner Konservierungsmittel und Riechstoffe.

Salben sind Wasser-in-Öl-Emulsionen, die bis zu 70%, vorzugsweise jedoch von etwa 20% bis etwa 50% Wasser oder wässrige Phase enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinöl und/oder Hartparaffine in Frage, die zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens vorzugsweise geeignete

Hydroxyverbindungen, wie Fettalkohole oder Ester davon, z.B. Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, bzw. Wollwachs, enthalten. Emulgatoren sind entsprechende lipophile Substanzen, wie Sorbitan-fettsäureester (Spans), z.B. Sorbitanoleat und/oder Sorbitanisostearat. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole, z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyethylenglykol, sowie Konservierungsmittel und Riechstoffe.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage insbesondere Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine, ferner natürliche oder partial-synthetische Fette, z.B. Kokosfettsäuretriglycerid, oder vorzugsweise gehärtete Öle, z.B. hydriertes Erdnuss- oder Rizinusöl, ferner Fettsäurepartialester des Glycerins, z.B. Glycerinmono- und -distearat, sowie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasseraufnahmefähigkeit steigenden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Crèmen und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie Metalloxiden (z.B. Titandioxid oder Zinkoxid), ferner Talk und/oder Aluminiumsilikaten, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Tinkturen und Lösungen weisen meistens eine wässrige-ethanolische Grundlage auf, der u.a. Polyalkohole, z.B. Glycerin, Glykole, und/oder Polyethylenglykol, als Feuchthaltemittel zur Herabsetzung der Verdunstung, und rückfettende Substanzen, wie Fettsäureester mit niedrigen Polyethylenglykolen, d.h. im wässrigen Gemisch lösliche, lipophile Substanzen als Ersatz für die der Haut mit dem Ethanol entzogenen Fettsubstanzen, und, falls notwendig, andere Hilfs- und Zusatzmittel beigegeben sind.

Als pharmazeutische Zusammensetzungen für die Verabreichung durch Inhalation von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des erfindungsgemässen Wirkstoffes der Formel A mit einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol und Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Sie können nach Bedarf auch andere pharmazeutische Hilfsstoffe, wie nicht-ionische oder anionische oberflächenaktive Mittel, Emulgatoren und Stabilisatoren, sowie Wirkstoffe anderer Art enthalten und vor allem zweckmässig mit einem Treibgas, wie einem inerten Gas unter erhöhtem Druck oder insbesondere mit einer leicht flüchtigen, vorzugsweise unter normalem atmosphärischem Druck unterhalb der üblichen Raumtemperatur (z.B. zwischen etwa -30 und $+10^{\circ}\text{C}$) siedenden Flüssigkeit, wie einem mindestens teilweise fluorierten polyhalogenierten Niederalkan, oder einem Gemisch solcher Flüssigkeiten, vermischt werden. Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen, welche vorwiegend als Zwischenprodukte oder Vorratsgemische für die Herstellung der entsprechenden Arzneimittel in fertiger Form verwendet werden, enthalten den Wirkstoff üblicher-

weise in einer Konzentration von etwa 0,01 bis etwa 5, insbesondere von etwa 0,1 bis etwa 1 Gewichts-%. – Zur Herstellung von Arzneimitteln in fertiger Form wird eine solche pharmazeutische Zusammensetzung in geeignete Behälter, wie Flacons und Druckflaschen, abgefüllt, welche mit einer für solche Zwecke geeigneten Versprühungseinrichtung bzw. Ventil versehen sind. Das Ventil ist vorzugsweise als ein Dosierungsventil konstruiert, welches bei der Betätigung eine vorbestimmte Menge der Flüssigkeit, entsprechend einer vorbestimmten Dosis des Wirkstoffs, freigibt. Bei Herstellung der fertigen Arzneimittelform kann man auch so vorgehen, dass man entsprechende Mengen der als Vorratslösung vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung und des Treibmittels separat in die Behälter abfüllt.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende flüssige Öl-in-Wasser-Emulsionen, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorfluorniederalkane (z.B. Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluorethan) als Treibmittel verwendet werden. Als Ölphase verwendet man u.a. Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffinöl, Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Fettsäureester, z.B. Isopropylmyristat, und/oder andere Wachse. Als Emulgatoren verwendet man u.a. Gemische von solchen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie Polyoxyethylen-sorbitan-fettsäureester (Tweens), und solchen mit vorwiegend lipophilen Eigenschaften, wie Sorbitan-fettsäureester (Spans). Dazu kommen die üblichen Zusätze, wie Konservierungsmittel.

Die Herstellung der topisch verwendbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen und Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs in der Grundlage oder in einem Teil davon, falls notwendig. Bei Verarbeitung des Wirkstoffs als Lösung wird dieser in der Regel vor der Emulgierung in einer der beiden Phasen gelöst; bei Verarbeitung als Suspension wird er nach der Emulgierung mit einem Teil der Grundlage vermischt und dann dem Rest der Formulierung beigegeben.

Die Dosierung des Wirkstoffs, z.B. der oben besonders hervorgehobenen Verbindungen, erfolgt im Prinzip analog derjenigen von anerkannten topischen Antiinflammatorika vom Corticoid-Typ, einschliesslich der Inhalationspräparate; sie hängt jedoch auch einerseits von Spezies, Körpergewicht, Alter und individuellem Zustand des Warmblüters, andererseits von der Applikationsweise ab; eine geeignete Dosis kann im Routine-Test in bekannter Weise für jeden individuellen Fall festgestellt werden.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der Formel A zur Herstellung von Mitteln zur Linderung oder Behebung von krankhaften entzündlichen Zuständen des Körpers, und insbesondere der Haut, eines Warmblüters, vor allem des Menschen, welche durch die Behandlung dieses Körpers oder Körperteils, vorzugsweise in topischer Applikation, mit einer antiinflammatorisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel A, allein oder in Form eines

pharmazeutischen Präparats, charakterisiert ist. – Unter der Bezeichnung «eine antiinflammatorisch wirksame Menge» ist eine solche Menge des Wirkstoffs zu verstehen, die zu einer signifikanten Inhibition der Entzündung ausreicht.

Ebenfalls betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel A zur Herstellung von Mitteln zur Linderung oder Behebung krankhafter allergischer Zustände und/oder Symptome des Körpers eines Säugers, insbesondere des Menschen, welche insbesondere bei Asthma vorkommen. Diese Anwendung bzw. die entsprechende Heilmethode, ist durch die Behandlung des leidenden Körpers bzw. Körperteils mit einer antiallergisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel A allein oder in Form eines Arzneimittels, insbesondere einer zur Inhalation bestimmten pharmazeutischen Zusammensetzung, charakterisiert. Unter der Bezeichnung «eine anti-allergisch wirksame Menge» ist eine solche Menge des Wirkstoffes zu verstehen, die zu einer signifikanten Behebung der allergischen Reaktion, wie Bronchokontraktion, ausreicht.

In den nachfolgenden Beispielen wird die praktische Durchführung der vorliegenden Erfindung noch näher illustriert, ohne sie dadurch in ihrem Umfang einzuschränken. Die Temperaturen werden vor- und nachstehend in Celsiusgraden angegeben; wenn nicht spezifisch bezeichnet, sind Lösungsmittelgemische in Vol.% oder in Vol.:Vol.-Verhältnis, Feststofflösungen in Gew.%, d.h. als Gewicht des Feststoffs (in g) in Volumenteilen (in ml) der Lösung angegeben.

Beispiel 1

Eine Lösung von 1,340 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat

in 66 ml Chloroform wird bei gewöhnlicher Temperatur unter Rühren mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 4-stündiger Einwirkung verdünnt man mit 200 ml Methylenchlorid und schüttelt nacheinander mit 100 ml frisch bereiteter 1M Ammoniumhydrogencarbonatlösung, 2 mal mit 40 ml 0,5M Ammoniumhydrogencarbonatlösung und 5 mal mit 40 ml Wasser aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum, zuletzt unter mehrmaligem Zusetzen von Ether, eingedampft. Man erhält ca. 1,5 g kristallines Rohprodukt, welches in 50 ml Methylenchlorid gelöst und an einer in Methylenchlorid bereiteten Säule von 250 g Kieselgel (0,063–0,200 mm, entaktiviert mit 10% Wasser) unter Verwendung von Methylenchlorid-Ethylacetat-Gemischen von steigendem Ethylacetat-Gehalt gereinigt wird. Aus den mit Methylenchlorid-Ethylacetat (95:5) eluierten, dünn-schicht-chromatographisch einheitlichen Anteilen erhält man durch Kristallisation aus Ether 1,12 g reines 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat vom F. 222–224°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat kann wie folgt hergestellt werden:

a) Eine Lösung von 19,50 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion

[siehe C.A. 97 (11), 092636, Registry-No. 82662-44-0, erhältlich auch aus dem entsprechenden 17,21-Diacetat, siehe U.S. Patent 4 346 037 durch Hydrolyse mit Kaliumcarbonat in wässrigem Methanol] und 1,0 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Dimethylformamid und 25 ml Orthopropionsäure-triethylester rührt man 4 Stunden bei 20–23°, versetzt die Lösung hierauf mit 8,2 ml Pyridin, verdünnt das Reaktionsgemisch mit 3000 ml Methylenchlorid und schüttelt mit 5 $\times$ 200 ml Wasser, unter Rückextraktion mit 5 $\times$ 400 ml Methylenchlorid, aus. Die gesammelte Methylenchloridlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei gegen den Schluss mehrfach Ether zugesetzt wird. Der nahezu farblose, kristalline Rückstand vom

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-(ethyl-orthopropionat)

wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

b) Das erhaltene Rohprodukt (23,4 g) wird in

3600 ml Ethanol aufgenommen, eine Lösung von 12,60 g Oxalsäure-dihydrat in 200 ml Ethanol und 200 ml Wasser zugesetzt, und das Ganze 20 Stunden bei 20–23° gerührt. Hierauf kühlt man die Reaktionslösung auf 0–3° ab und tropft unter Rühren 1700–1750 ml 0,1N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung zu, bis der pH-Wert 5,0–5,5 beträgt. Man

engt das Reaktionsgut alsdann im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 1000 ml ein und nimmt das

ausgeschiedene Hydrolyseprodukt in total 3600 ml Methylenchlorid auf. Der mit total 1200 ml 0,1N Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung und

1200 ml Wasser gewaschene Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird zur Abtrennung

des mitentstandenen 21-Monopropionats in 62,5 ml Methylenchlorid gelöst und nach Aufziehen auf eine in Methylenchlorid bereitete Säule

von 2500 g Kieselgel (0,063–0,200 mm, entaktiviert mit 10% Wasser) chromatographiert. Durch Eluieren mit je 3750 ml Toluol-Ethylacetat-Gemisch (75:25), (70:30), (65:35) und (60:40) werden insgesamt 19,3 g der stärker polaren Komponente erhalten. Durch Umkristallisieren aus Ether, unter

Verwendung von Methylenchlorid als Lösungsvermittler, erhält man 18,15 g reines

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat vom F. 180–182°.

c) Eine Lösung von 4,465 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat

in 160 ml Methanol werden mit 40 ml gesättigter methanolischer Kupfer(II)-acetat-Lösung versetzt und unter Rühren Sauerstoff übergeleitet. Nach 2¼ Stunden gibt man 80 ml 0,05M Lösung des

Di-Natriumsalzes der Ethylendiamin-tetraessigsäure in Wasser zu und engt das Ganze im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 80 ml ein. Unter Zusetzen von insgesamt 180 ml Wasser wird das Methanol im Vakuum bei 45–50° Badtemperatur unter schliesslichem Konzentrieren auf ca. 50 ml restlos entfernt. Nach Stehen bei 0° und Zerstossen mit einem Glasstab wird das kristalline Produkt auf einer Nutsche gesammelt, mit eiskaltem Wasser ausgewaschen und bei gewöhnlicher Temperatur über Calciumchlorid getrocknet. Man erhält so 4,60 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxo-pregna-1,4-dien-21-al-17-propionat vom F. 94–96°.

d) 4,60 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxo-pregna-1,4-dien-21-al-17-propionat

übergiesst man mit 100 ml Methylenchlorid und gibt unter Feuchtigkeitsausschluss in Argonatmosphäre 10 g 3-Chlor-perbenzoesäure hinzu. Nach 8-stündigem Rühren bei gewöhnlicher Temperatur ist mittels Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachweisbar. Die gelbe Lösung wird mit 400 ml Ether und 1500 ml Methylenchlorid-Ether (1:4) verdünnt, mit ca. 100 g Eis versetzt, und hierauf das überschüssige Oxydationsmittel durch Schütteln mit 600 ml eiskalter 0,2M Natriumjodidlösung, 120 ml 1N Essigsäure und 600 ml 0,2M Natriumthiosulfatlösung zerstört. Anschliessend wird mit gesättigter Natriumsulfatlösung gewaschen. Die wässrigen Auszüge werden mit Methylenchlorid-Ether (1:4)-Gemisch nachextrahiert und die organische Phase wird mit der Hauptlösung vereinigt. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Filtrieren engt man auf ein Restvolumen von ca. 400 ml ein, kühlt das Konzentrat auf 0–3° ab und versetzt mit eiskalter ca. 0,5M ätherischer Diazomethanolösung (total ca. 140 ml), bis die blasse Gelbfärbung während 30 Minuten bestehen bleibt. Beim Eindampfen unter vermindertem Druck erhält man einen öligen Rückstand, der in 125 ml Toluol gelöst und an einer in Toluol bereiteten Säule von 500 g Kieselgel (0,063–0,200 mm, entaktiviert mit 10% Wasser) chromatographiert wird. Durch Eluieren mit Toluol-Ethylacetat (97,5:2,5)- und (90:10)-Gemisch und Kristallisation der mit Methylenchlorid-Ether-Gemischen gesammelten reinen Anteile aus Ether, erhält man total 2,70 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat

von F. 203–205°. In analoger Weise können auch 17-Acetate und 17-Pivalate der unter a-e erwähnten Zwischenprodukte erhalten werden.

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 3,00 g

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-17-propionat

[Rohprodukt enthaltend 3-Chlorbenzoesäure; siehe weiter unten] in 250 ml Ether gibt man bei 0–3°

langsam 75 ml ca. 0,5M-Lösung von Diazomethan in Ether zu, wobei die gelbe Farbe zum Schluss bestehen bleibt. Nach einer weiteren halben Stunde wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der ölige Rückstand in wenig Methylenchlorid-Toluol (1:1) gelöst und unter Nachspülen mit Toluol auf eine in Toluol bereitete Säule von 180 g Kieselgel 0,063–0,200 mm aufgezogen, und die Säule mit Toluol-Ethylacetat (4:1) eluiert. Nach einem kleinen Vorlauf, welcher 60 mg des in 6-Stellung epimeren

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat,

F. 214–218° (aus Ether-Petrolether) enthält, folgen Fraktionen der Hauptkomponente. Durch Eindampfen und Kristallisieren des Rückstandes aus Methylenchlorid-Ether erhält man das gewünschte

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäuremethylester-17-propionat

vom F. 220–222°, welches mit dem Produkt des Beispiels 1 identisch ist.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-17-propionat

kann wie folgt hergestellt werden:

a) 1,16 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxo-pregna-1,4-dien-21-al-17-propionat

(siehe Beispiel 1c) werden in trockener Argon-Atmosphäre in 25 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2,5 g 3-Chlor-perbenzoesäure behandelt. Nach 8-stündigem Rühren bei gewöhnlicher Temperatur wird die Lösung mit 200 ml Ether und 50 ml Methylenchlorid verdünnt, unter Zugabe von Eis nacheinander mit 150 ml 0,2M-Natriumjodidlösung, 30 ml 1N Essigsäure und 150 ml 0,2M-Natriumthiosulfatlösung ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen wird ein kristalliner Rückstand erhalten, der neben 3-Chlorbenzoesäure im wesentlichen aus 9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-17-propionat besteht.

b) Auf die Oberfläche der Lösung von 3,4 g des obigen Produktgemisches in 300 ml Chloroform leitet man unter Kühlung auf 0–3° und unter Rühren trockenen Chlorwasserstoff. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelplatten unter Verwendung von Chloroform-Methanol-Wasser (89:10:1) verfolgt und ist in der Regel nach ca. 5 Std. beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Chloroform verdünnt, eiskalt mit 2N-Ammoniumhydrogencarbonatlösung auf pH von etwa 6 gebracht, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, gegen Schluss unter mehrfachem Zusetzen von Ether. Der erhaltene kristalline Rückstand besteht gemäss Dünnschichtanalyse zu mehr als 90% aus

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-17-propionat

neben 3-Chlorbenzoesäure aus der vorangehenden Stufe. Dieses Produkt kann ohne Reinigung in der Veresterungsstufe eingesetzt werden.

Beispiel 3

Zu einer gerührten Lösung von 15 mg p-Toluolsulfonsäure in 16,4 ml Propionsäure wird bei etwa 15° unter Feuchtigkeitsausschluss 3,6 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft und das Gemisch weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mit dieser frisch zubereiteten Reagenzlösung wird in trockener Argon-Atmosphäre 109 mg 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester

übergossen und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. (Dabei geht das Ausgangsmaterial allmählich in Lösung und das Produkt beginnt sich kristallin auszuscheiden). Das Reaktionsgemisch wird mit 80 ml Ethylacetat verdünnt und eiskalt nacheinander mit 100 ml Wasser, 30 ml 1,25M-Natriumhydrogencarbonatlösung und 100 ml Wasser gewaschen, und die wässrigen Anteile werden zweimal mit je 50 ml Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird in etwa 10 ml Methylenchlorid gelöst und auf eine Säule von 25 g Kieselgel aufgetragen. Durch Eluieren mit Methylenchlorid-Ethylacetat (4:1) erhaltene Fraktionen ergeben nach Entfernung der Lösungsmittel und Umkristallisieren aus Ether-Petrolether das gewünschte

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat,

F. 222–223°, welches mit dem Produkt des Beispiels 1 identisch ist.

Der Ausgangsstoff kann wie folgt hergestellt werden:

a) Eine Lösung von 9,76 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion

in 1000 ml Tetrahydrofuran versetzt man unter Rühren mit einem Oxidationsreagenz, welches durch Lösen von 51,7 g Perjodsäure-dihydrat in 150 ml Wasser und 20 ml Pyridin und Auffüllen mit Wasser auf ein Endvolumen von total 225 ml separat bereit wird. Nach 17-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 600 ml Wasser verdünnt und im Wasserstrahlvakuum auf etwa 400 ml eingeeengt. Der ausgefallene Feststoff wird auf einer Nutsche gesammelt, mit eiskaltem Wasser ausgewaschen und im Hochvakuum bei 20° getrocknet. Die erhaltene kristalline 9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure kann ohne zusätzliche Reinigung weiterverarbeitet werden.

b) Eine Lösung von 5,80 g dieser Säure in 500 ml Methanol versetzt man portionsweise bei 0–3° mit insgesamt 350 ml ca. 0,6M-Lösung von Diazome-

than in Ether, bis die Lösung gelb gefärbt bleibt. Nach weiterem einstündigen Rühren bei 0–3° wird die Reaktionslösung im Wasserstrahlvakuum stark eingeeengt, das Kristallinat in wenig Ether aufgeschlämmt und genutscht. Durch Trocknen erhält man

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester

in schwach beige-stichigen Kristallen, F. 207–209°.

c) 5,20 g dieser Verbindung werden in Argon-Atmosphäre unter Rühren in 400 ml Chloroform gelöst, und auf die Oberfläche der Lösung wird bei 0–3° trockener Chlorwasserstoff unter Rühren aufgeleitet. Der Fortschritt der Reaktion wird dünn-schichtchromatographisch [Kieselgelplatte; Fließmittel: Toluol-Ethylacetat (1:9)] verfolgt, bis die Umsetzung nach etwa 3–3,5 Stunden beendet ist. Das Reaktionsgemisch wäscht man nacheinander zweimal mit je 400 ml eiskaltem Wasser, 200 ml 1,25M-Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal je 300 ml eiskaltem Wasser, und die wässrigen Auszüge werden auch mit je 200 ml Chloroform nachextrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, auf ca. 300 ml eingeeengt und unter Nachspülen mit Methylenchlorid auf eine Säule von 700 ml Kieselgel aufgetragen. Durch Elution mit Toluol-Ethylacetat (1:3), konventionelle Aufarbeitung der Fraktionen und Umkristallisieren aus Hexan-Ether wird

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester

erhalten, F. 228–229° (nach Umwandlung der Kristallform bei 199–203°).

Beispiel 4

Eine unter Argon bereitete und auf –10 bis –12° gekühlte Lösung von 107,7 mg

6 α -Fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4,9(11)-trien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat

in 2,3 ml Aceton wird nacheinander mit 0,25 ml 0,5N wässriger Perchlorsäure und tropfenweise mit 0,13 ml tert-Butylhypochlorit unter Rühren versetzt, 1 Stunde bei 0–3° gerührt, in ein eiskaltes Gemisch von 0,30 ml 0,5M-Natriumhydrogencarbonatlösung und 20 ml Wasser gegossen und bei etwa 2,5 mbar auf ca. 5 ml eingeeengt. Das Reaktionsprodukt wird in ein Gemisch von Methylenchlorid-Ether (1:2) aufgenommen, die Lösung eiskalt mit 10 ml einer (0,1M-Natriumjodid + 0,1N-Schwefelsäure)-Lösung, mit 10 ml 0,1N-Natriumthiosulfat, zweimal mit je 10 ml Ammoniumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, und die wässrigen Auszüge mit demselben Lösungsmittelgemisch nachextrahiert. Die gesammelte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Ether erhält man

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat, F. 219–222°, welches mit dem Produkt des Beispiels 1 identisch ist.

Der Ausgangsstoff kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 1,90 g

9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat

[siehe Beispiel 1d)] in 75 ml Tetrahydrofuran und 8,5 ml 65-proz. Jodwasserstoffsäure wird 12 Std. bei 40–43° gerührt, auf ca. 5° abgekühlt und mit 500 ml Ethylacetat verdünnt. Zur Entfernung des ausgeschiedenen Jods wird das Reaktionsgemisch mit einem eiskalten Gemisch von 400 ml 0,4N-Natriumthiosulfatlösung und 80 ml 2N Essigsäure ausgeschüttelt und danach noch mit 400 ml eiskaltem Wasser, 160 ml eiskalter 1,25M-Natriumhydrogencarbonatlösung und erneut mit 400 ml eiskaltem Wasser gewaschen, wobei die Auszüge der Reihe nach zweimal mit je 200 ml Ethylacetat nachextrahiert werden. Die vereinigte und mit Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt auf einer Säule von 250 g Kieselgel chromatographiert; durch Eluieren mit Gemischen von Toluol-Ethylacetat (95:5) und (80:20), die konventionelle Aufarbeitung der Fraktionen und Umkristallisieren aus Ether-Petrolether gewinnt man das gewünschte

6 α -Fluor-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4,9(11)-trien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat, F. 164–165°.

Beispiel 5

Eine Lösung von 607 mg

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androst-4-en-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat

und 1,58 g

2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in 15 ml peroxidfreiem Dioxan wird in einem Druckgefäß unter Argon unter Rühren während 60 Std. auf 100° erwärmt. Nach Abkühlen wird das Gemisch in 125 ml Wasser gegossen, mit ca. 35 ml Dioxan nachgespült und durch Einengen im Hochvakuum bei 27–30° Badtemperatur auf ein Restvolumen von ca. 20 ml vom Dioxan befreit. Das Gemisch wird in 100 ml Wasser aufgeschwämmt und nacheinander mit 250, 100 und 100 ml eines Gemisches von Methylchlorid-Ether (1:2) extrahiert. Die Auszüge werden dreimal mit je 50 ml eiskalter 2N-Natriumcarbonatlösung, fünfmal mit je 50 ml Wasser gewaschen, die vereinigten organischen Lösungen mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch konventionelle präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan-Ethylacetat (1:1) als Fließmittel gereinigt und aus Ether kristallisiert. Es resultiert

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-propionat,

F. 221–224°, welches mit dem Produkt des Beispiels 1 identisch ist.

Der Ausgangsstoff kann in analoger Weise, wie für die entsprechenden 1,4-Diene im Beispiel 1 ausführlich beschrieben wird, ausgehend vom 9 β ,11 β -Epoxy-6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methyl-pregn-4-en-3,20-dion über die entsprechenden 1,2-gesättigten Zwischenprodukte hergestellt werden.

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 17 mg p-Toluolsulfonsäure in 6,0 ml Eisessig wird bei 15° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 2,3 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft und das Gemisch über Nacht stehengelassen. Mit 5,0 ml dieser Reagenzlösung wird in trockener Argonatmosphäre eine Lösung von 533 mg

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester

(für Herstellung siehe Beispiel 3a–c) in 5,0 ml Methylchlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 60 ml eiskaltes Wasser gegossen und mit zwei Portionen von je 80 ml Ethylacetat extrahiert. Diese Extrakte werden separat nacheinander mit 80 ml Wasser, zweimal mit je 50 ml 1,25M-Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit je 50 ml Wasser eiskalt gewaschen, vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisieren des Rückstandes aus Aceton wird

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-acetat,

F. 242–243°, erhalten. Eine weitere Menge des Produkts kann durch konventionelle Chromatographie der Mutterlaugen, z.B. an Kieselgel mit Toluol-Ethylacetat (9:1) als Eluiermittel, gewonnen werden.

Beispiel 7

Zu einer Lösung von 17 mg p-Toluolsulfonsäure in 10,8 ml Valeriansäure wird bei 15° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 2,3 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft und das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Mit 5,0 ml dieser Reagenzlösung wird in trockener Argonatmosphäre eine Lösung von 533 mg 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester

(für Herstellung siehe Beispiel 3a–c) in 5,0 ml Methylchlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 125 ml Ethylacetat extrahiert, auf 0–3° abgekühlt und nacheinander dreimal mit je 50 ml 2N-Natriumcarbonatlösung und dreimal mit je 50 ml Wasser eiskalt gewaschen. Die wässrigen Auszüge werden mit 75 ml Ethylacetat nachextrahiert, und die vereinigten organischen Auszüge mit Na-

triumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie an einer Säule von 130 g Kieselgel, Elution mit Toluol-Ethylacetat (2:1), konventionelle Aufarbeitung der Eluate und Kristallisation des Produkts aus Methylenchlorid-Ether wird

9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester-17-valerianat, F. 201–202°, erhalten.

Beispiel 8

Eine Salbe, enthaltend 0,1%

6 α -Chlor-9 α -chlor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxy-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester

kann wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung

6 α -Fluor-9 α -chlor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxy-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester	0,1%
Vaseline	45,0%
Paraffinöl	19,6%
Cetylalkohol	5,0%
Bienenwachs	5,0%
Sorbitan-sesquioleat	5,0%
p-Hydroxybenzoesäureester	0,2%
Riechstoff	0,1%
Wasser	20,0%

Die Fettstoffe und Emulgatoren werden zusammengeschmolzen. Das Konservierungsmittel wird in Wasser gelöst, und die Lösung in die Fettschmelze bei erhöhter Temperatur einemulgiert. Nach dem Erkalten wird eine Suspension des Wirkstoffs in einem Teil der Fettschmelze in die Emulsion eingearbeitet und schliesslich Riechstoff zugegeben.

Beispiel 9

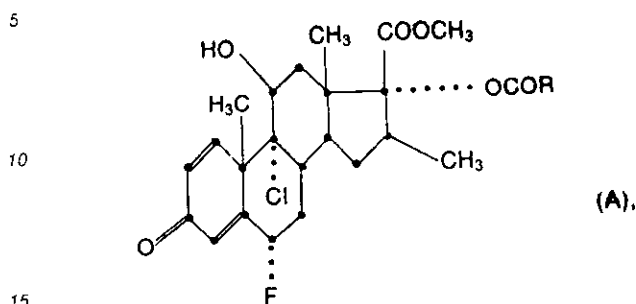
Eine treibmittelhaltige, feststoffaerosolbildende Inhalationslösung enthaltend 0,1 Gew.-% Wirkstoff (z.B. des 17-Propionats gemäss Beispiel 1).

Zusammensetzung:	Gew.-%
Wirkstoff, mikronisiert	0,1
Sorbitantriöleat	0,5
Treibmittel A (Trichlortrifluorethan)	4,4
Treibmittel B (Dichlordifluormethan und 1,2-Dichlortetrafluorethan)	15,0 80,0

Herstellung: Der Wirkstoff wird unter Feuchtheitsausschluss mit Hilfe eines üblichen Homogenisators unter Zusatz des Sorbitantriöleats im Trichlortrifluorethan gelöst und in einen mit Dosierventil versehenen Aerosolbehälter abgefüllt; dieser wird verschlossen und unter Druck mit dem Treibmittel B aufgefüllt.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Verbindungen der Formel



worin R ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

2. Eine Verbindung der Formel (A) gemäss Anspruch 1, worin R ein lineares Alkyl ist.

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1, die der 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester ist.

4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1, die der 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -acetoxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester ist.

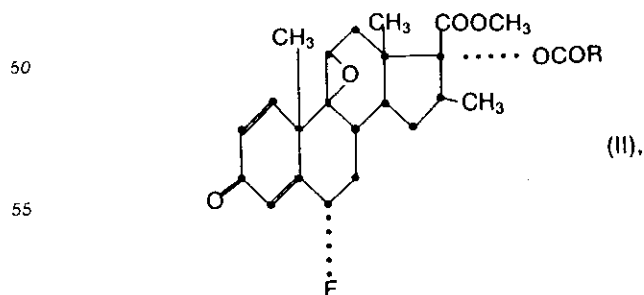
5. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1, die der 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -valeryloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester ist.

6. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1–5 zur therapeutischen Anwendung.

7. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1–5 zur Behandlung von Hautkrankheiten und Asthma.

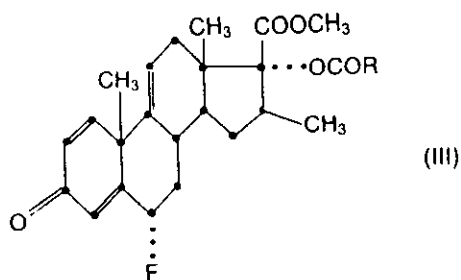
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (A) gemäss einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine 9 β ,11 β -Oxidoverbindung der Formel

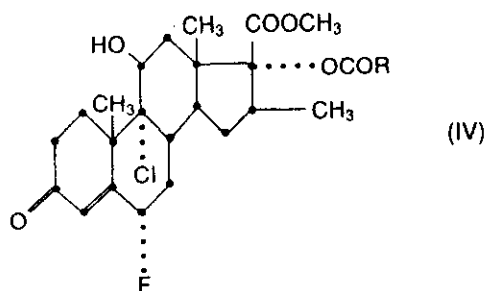


worin R die in einem der Ansprüche 1–5 genannte Bedeutung hat, mit Chlorwasserstoff oder einem Chlorwasserstoff-abgebenden Mittel behandelt, oder

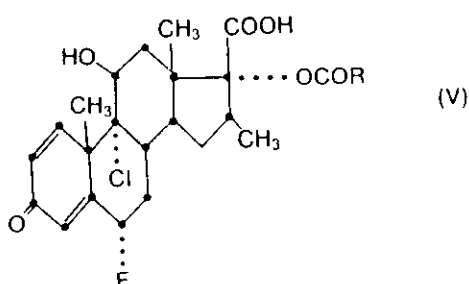
b) an eine 9(11)-ungesättigte Verbindung der Formel



worin R die oben genannte Bedeutung hat, Elemente der Hypochlorigen Säure anlagert, oder
c) eine 1,2-gesättigte Verbindung der Formel

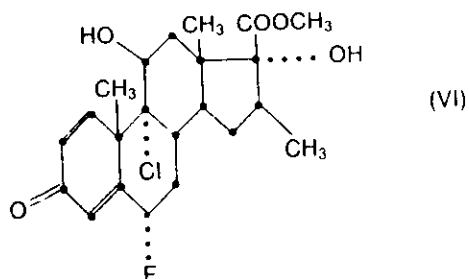


worin R die oben genannte Bedeutung hat, in 1,2-Stellung dehydriert, oder
d) eine Carbonsäure der Formel



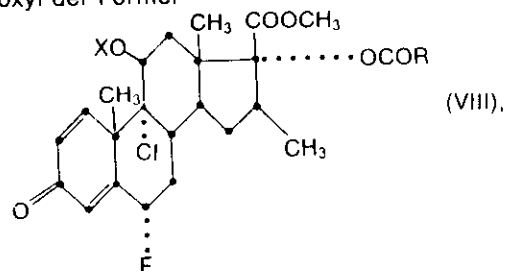
worin R die oben genannte Bedeutung hat, oder ein Salz oder ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat davon, mit Hilfe eines methylierenden Mittels verestert, oder

e) den
9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure-methylester der Formel



mit einer Carbonsäure der Formel R-COOH (VII), worin R die oben genannte Bedeutung hat, oder einem reaktiven funktionellen Derivat davon, gegebenenfalls unter vorübergehendem Schutz des 11 β -Hydroxyls, acyliert, oder

f) in einer Verbindung mit geschütztem 11 β -Hydroxyl der Formel



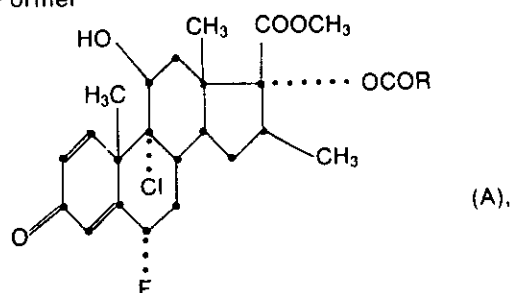
worin X eine Hydroxyl-Schutzgruppe darstellt und R die oben genannte Bedeutung hat, die Schutzgruppe X abspaltet.

9. Eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine der in Ansprüchen 1-7 genannte Verbindung.

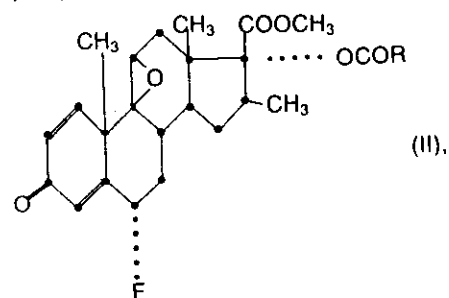
10. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-7 zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Entzündungen oder Allergien.

Patentansprüche für den Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

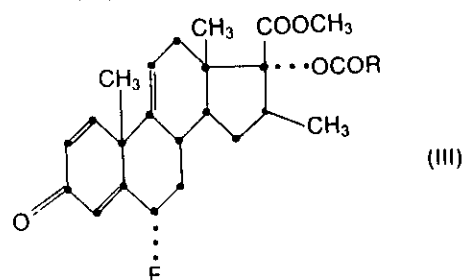


worin R ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man
a) eine 9 β ,11 β -Oxidoverbindung der Formel



worin R die oben genannte Bedeutung hat, mit Chlorwasserstoff oder einem Chlorwasserstoff-abgebenden Mittel behandelt, oder

b) an eine 9(11)-ungesättigte Verbindung der Formel

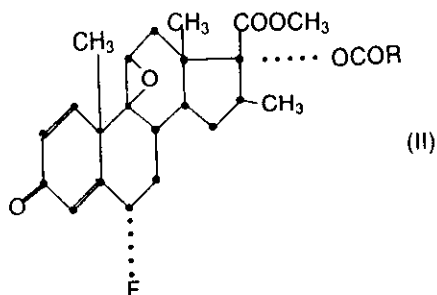


6. A compound according to any one of claims 1 to 5 for therapeutic use.

7. A compound according to any one of claims 1 to 5 for treating skin disorders and asthma.

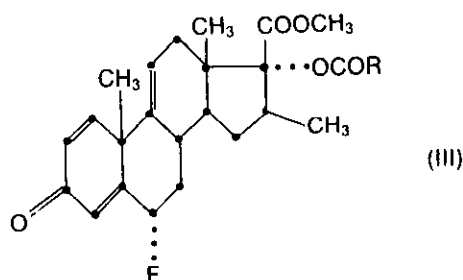
8. Process for the manufacture of a compound of the formula (A) according to any one of claims 1 to 5, characterised in that

a) a 9 β ,11 β -oxido compound of the formula

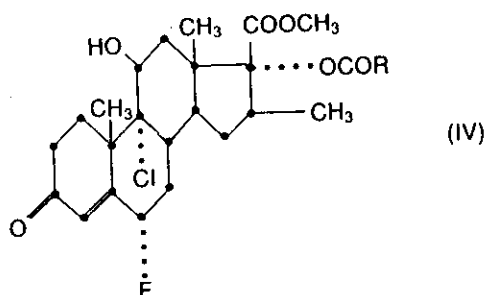


in which R has the meaning given in any one of claims 1 to 5 is treated with hydrogen chloride or with an agent yielding hydrogen chloride, or

b) elements of hypochlorous acid are added to a 9(11)-unsaturated compound of the formula

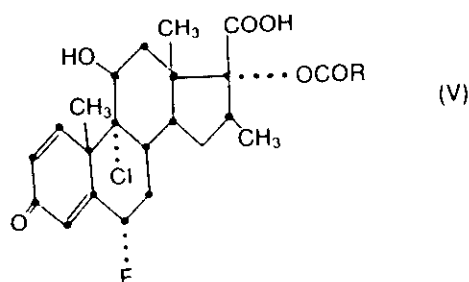


in which R has the meaning given above, or
c) a 1,2-saturated compound of the formula



in which R has the meaning given above is dehydrogenated in the 1,2-position, or

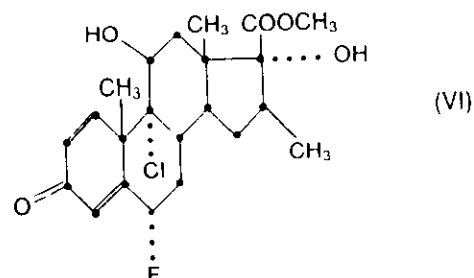
d) a carboxylic acid of the formula



in which R has the meaning given above or a salt

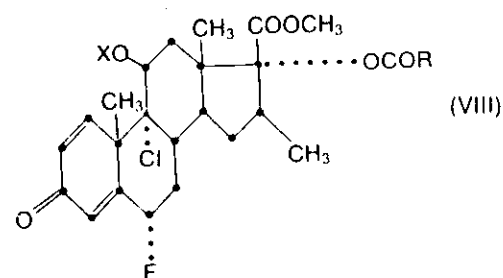
or a reactive functional derivative thereof is esterified using a methylating agent, or

e) 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester of the formula



is acylated with a carboxylic acid of the formula R-COOH (VII) in which R has the meaning given above, or with a reactive functional derivative thereof, optionally while temporarily protecting the 11 β -hydroxy, or

f) in a compound of the formula



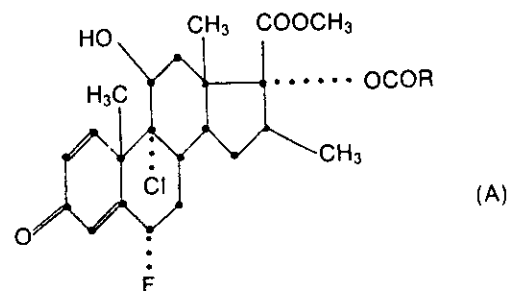
in which the 11 β -hydroxy is protected and in which X represents a hydroxy-protecting group and R has the meaning given above, the protecting group X is removed.

9. A pharmaceutical composition containing at least one of the compounds mentioned in claims 1 to 7.

10. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 for the manufacture of an agent for the treatment of inflammations or allergies.

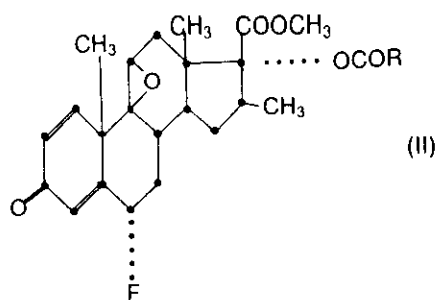
Claims for the Contracting State: AT

1. Process for the manufacture of a compound of the formula



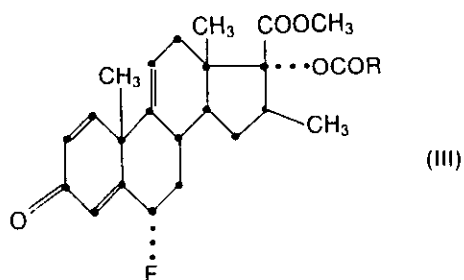
in which R represents alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, characterised in that

a) a 9 β ,11 β -oxido compound of the formula

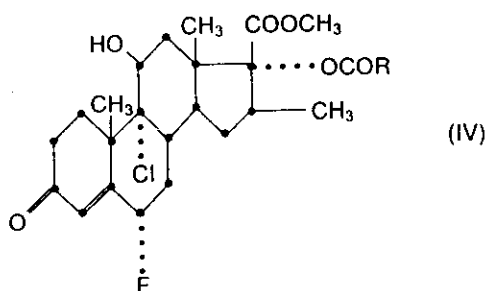


in which R has the meaning given above is treated with hydrogen chloride or with an agent yielding hydrogen chloride, or

b) elements of hypochlorous acid are added to a 9(11)-unsaturated compound of the formula

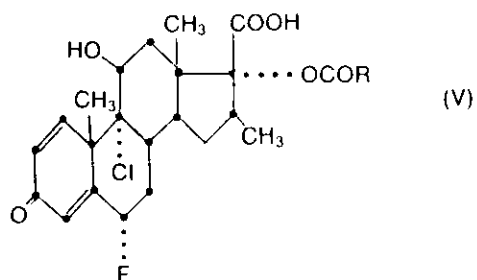


in which R has the meaning given above, or c) a 1,2-saturated compound of the formula



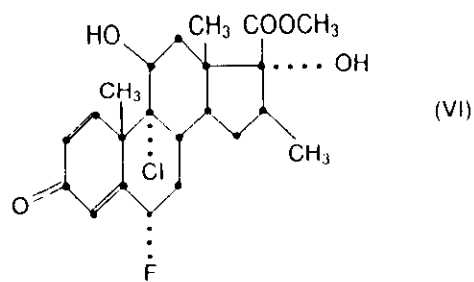
in which R has the meaning given above is dehydrogenated in the 1,2-position, or

d) a carboxylic acid of the formula



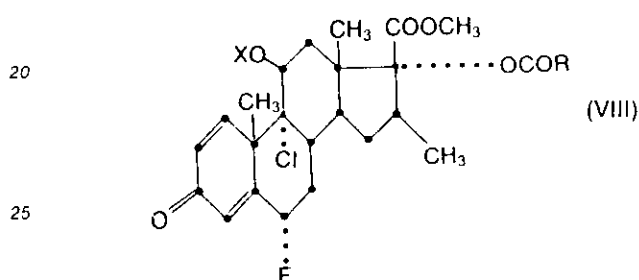
in which R has the meaning given above or a salt or a reactive functional derivative thereof is esterified using a methylating agent, or

e) 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester of the formula



is acylated with a carboxylic acid of the formula R-COOH (VII) in which R has the meaning given above, or with a reactive functional derivative thereof, optionally while temporarily protecting the 11 β -hydroxy, or

f) in a compound of the formula



in which the 11 β -hydroxy is protected and in which X represents a hydroxy-protecting group and R has the meaning given above, the protecting group X is removed.

2. Process according to claim 1, characterised in that there is manufactured a compound of the formula A in which R is a linear alkyl radical.

3. Process according to claim 1, characterised in that

9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester is manufactured.

4. Process according to claim 1, characterised in that

9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -acetoxyandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester is manufactured.

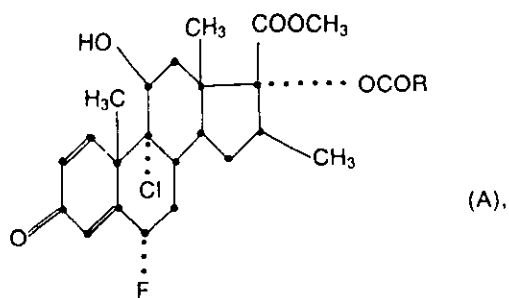
5. Process according to claim 1, characterised in that

9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -valeryloxyandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester is manufactured.

6. Process for the manufacture of pharmaceutical compositions containing at least one of the compounds mentioned in claims 1 to 5, characterised in that such a compound is mixed with at least one pharmaceutically acceptable adjunct.

Revendications pour les états contractants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Composés de formule



dans laquelle R représente un groupe alkyle en C 1-C 4.

2. Un composé de formule (A) selon la revendication 1, dans laquelle R représente un groupe alkyle linéaire.

3. Un composé selon la revendication 1, qui consiste en le 9 alpha-chloro-6 alpha-fluoro-11 bêta-hydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-17 alpha-propionyloxy-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle.

4. Un composé selon la revendication 1, qui consiste en le 9 alpha-chloro-6 alpha-fluoro-11 bêta-hydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-17 alpha-acétoxy-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle.

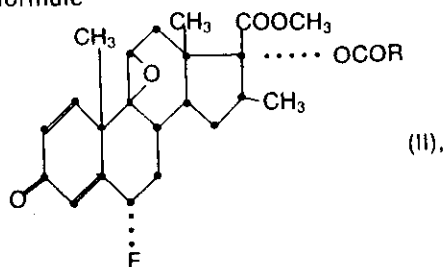
5. Un composé selon la revendication 1, qui consiste en le 9 alpha-chloro-6 alpha-fluoro-11 bêta-hydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-17 alpha-valéryloxy-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle.

6. Un composé selon l'une des revendications 1 à 5, pour l'utilisation thérapeutique.

7. Un composé selon l'une des revendications 1 à 5, pour le traitement des maladies de la peau et de l'asthme.

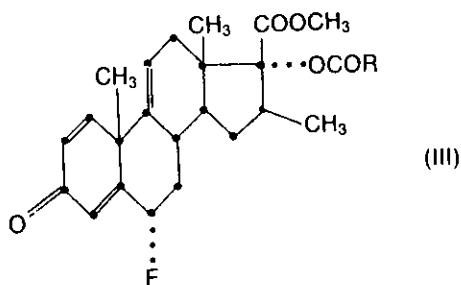
8. Procédé de préparation d'un composé de formule (A) selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que:

a) on traite un composé en 9 bêta, 11 bêta-oxydo, de formule



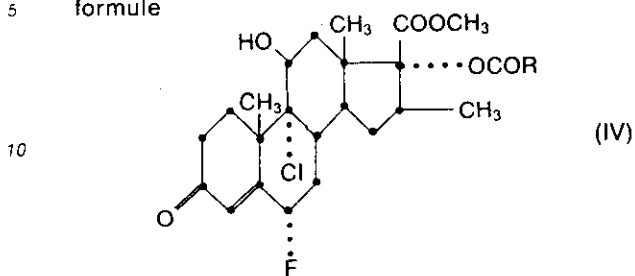
dans laquelle R a la signification indiquée dans l'une des revendications 1 à 5, par le chlorure d'hydrogène ou un agent libérant du chlorure d'hydrogène, ou bien

b) sur un composé à insaturation en 9(11), de formule $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOCH}_3$



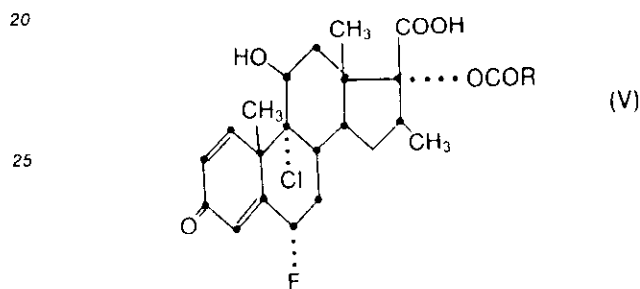
dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, on fixe par addition les éléments de l'acide hypochloreux, ou bien

c) on soumet un composé saturé en 1,2, de formule



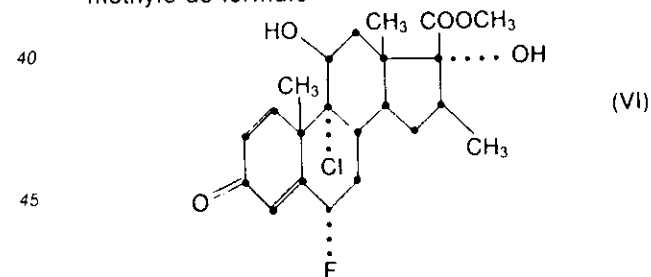
dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, à déshydrogénation en position 1,2, ou bien

d) on estérifie un acide carboxylique de formule



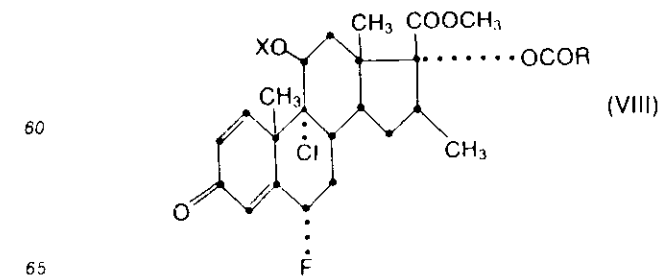
dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, ou un sel ou un dérivé fonctionnel réactif d'un tel acide, à l'aide d'un agent méthylyant, ou bien

e) on acyle le 9 alpha-chloro-6 alpha-fluoro-11 bêta, 17 alpha-dihydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle de formule



par un acide carboxylique de formule $R-COOH$ (VII) dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, ou un dérivé réactif fonctionnel d'un tel acide, éventuellement en protégeant transitoirement le groupe 11 bêta-hydroxy, ou bien

f) dans un composé dans lequel le groupe 11 bêta-hydroxy est protégé, répondant à la formule



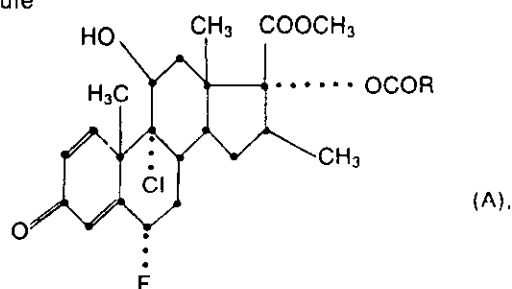
dans laquelle X représente un groupe protecteur du groupe hydroxy et R a la signification indiquée ci-dessus, on élimine le groupe protecteur X.

9. Une composition pharmaceutique contenant au moins un des composés mentionnés dans les revendications 1 à 7.

10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un produit pour le traitement des inflammations ou des allergies.

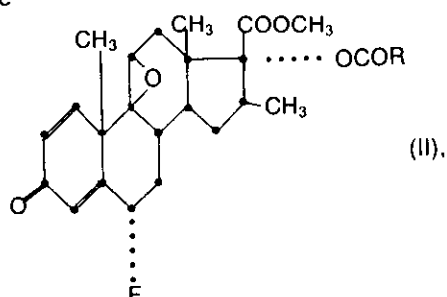
Revendications pour l'état contractant: AT

1. Procédé de préparation d'un composé de formule



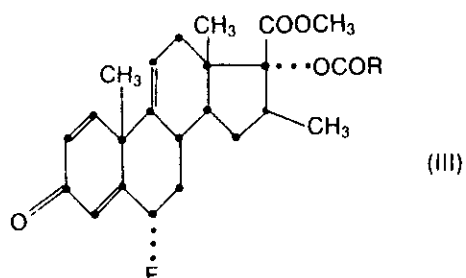
dans laquelle R représente un groupe alkyle en C 1-C 4, caractérisé en ce que:

a) on traite un composé en 9 bêta, 11 bêta-oxido de formule



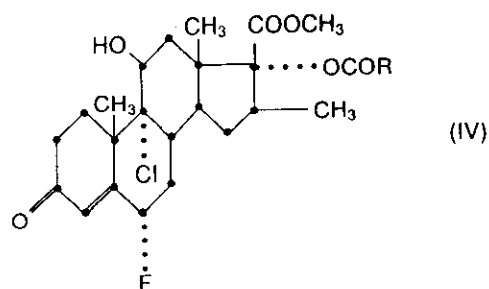
dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, par le chlorure d'hydrogène ou un agent libérant du chlorure d'hydrogène, ou bien

b) sur un composé insaturé en 9(11) de formule



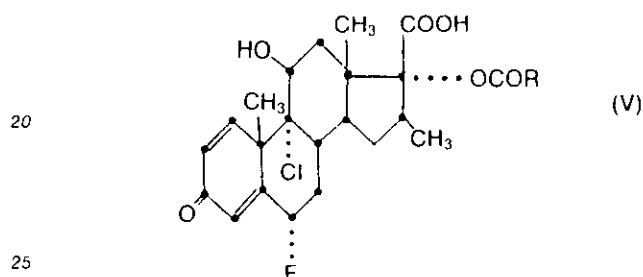
dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, on fixe par addition les éléments de l'acide hypochloreux, ou bien

c) on soumet un composé saturé en 1,2, de formule



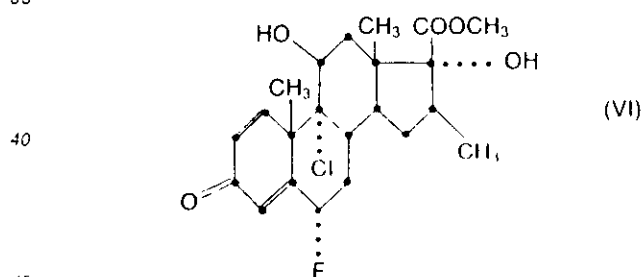
dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, à déshydrogénation en position 1,2, ou bien

d) on estérifie un acide carboxylique de formule



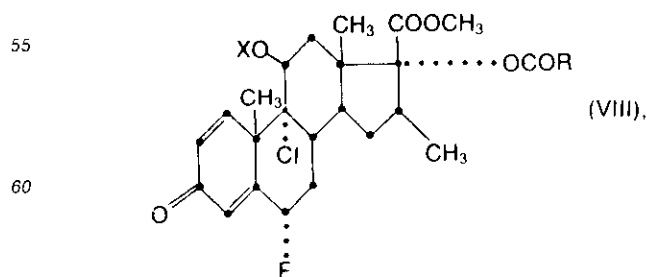
dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, ou un sel ou un dérivé fonctionnel réactif d'un tel acide, à l'aide d'un agent méthylant, ou bien

e) on acyle le 9 alpha-chloro-6 alpha-fluoro-11 bêta, 17 alpha-dihydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle de formule



à l'aide d'un acide carboxylique de formule R-COOH (VII) dans laquelle R a la signification indiquée ci-dessus, ou d'un dérivé fonctionnel réactif d'un tel acide, éventuellement en protégeant transitoirement le groupe 11 bêta-hydroxy, ou bien

f) dans un composé dans lequel le groupe 11 bêta-hydroxy est protégé, répondant à la formule



dans laquelle X représente un groupe protecteur

du groupe hydroxy et R a la signification indiquée ci-dessus, on élimine le groupe protecteur X.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare un composé de formule (A) dans laquelle R représente un groupe alkyle linéaire.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare le 9 alpha-chloro-6 alpha-fluoro-11 bêta-hydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-17 alpha-propionyloxy-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare le 9 alpha-chloro-6 alpha-

fluoro-11 bêta-hydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-17 alpha-acétoxy-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare le 9 alpha-chloro-6 alpha-fluoro-11 bêta-hydroxy-16 bêta-méthyl-3-oxo-17 alpha-valéryloxy-androsta-1,4-diène-17 bêta-carboxylate de méthyle.

6. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant au moins un des composés mentionnés dans les revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on mélange un tel composé avec au moins un produit auxiliaire acceptable pour l'usage pharmaceutique.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

21

REGISTER ENTRY FOR EP0135476

European Application No EP84810397.4 filing date 13.08.1984

Application in German

Priority claimed:

18.08.1983 in Switzerland - doc: 451283

Designated States BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE AT

Title

Applicant/Proprietor

CIBA-GEIGY AG, Klybeckstrasse 141, CH-4002 Basel, Switzerland

[ADP No. 50706951002]

Inventor

DR. JULIUS SCHMIDLIN, Leimenstrasse 39, CH-4051 Basel, Switzerland

[ADP No. 53229217001]

Classified to

C2U U1S

C07J A61K

Publication No EP0135476 dated 27.03.1985 and granted by EPO 14.09.1988.

Publication in German

Examination requested 13.08.1984

Patent Granted with effect from 14.09.1988 (Section 25(1)) with title
CARBOXYLIC ACID ESTERS OF STEROIDS

17.12.1985 EPO: Search report published on 18.12.1985

Entry Type 25.11 Staff ID.

Auth ID. EPT

23.08.1988 File raised

Entry Type 10.1

Staff ID. ABAC

Auth ID. BACK

05.12.1988 Translation filed S77 (6) (A)

Entry Type 10.1

Staff ID. ABAC

Auth ID. BACK

**** END OF REGISTER ENTRY ****

(19) European Patent Office

(11) Publication Number 0 135 476
B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication of patent specification: 14.09.88 (51) Int. Cl.⁴: C 07 J 3/00,
A 61 K 31/56// C07J71/00

(21) Application Number: 84810397.4

(22) Date of filing: 13.08.84

(54) Carboxylic acid esters of steroids*

(30) Priority: 18.08.83
CH 4512/83

(43) Date of publication of application: 27.03.85
Patent Bulletin 85/13

(45) Publication of the mention of the grant of the patent:
14.09.88
Patent Bulletin 88/37

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB
IT LI LU NL SE

(56) Citations:
CH-A-634 081
FR-A-2 122 539
FR-A-2 282 899
US-A-4 285 937

(73) Patent proprietor:
CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basle (CH)

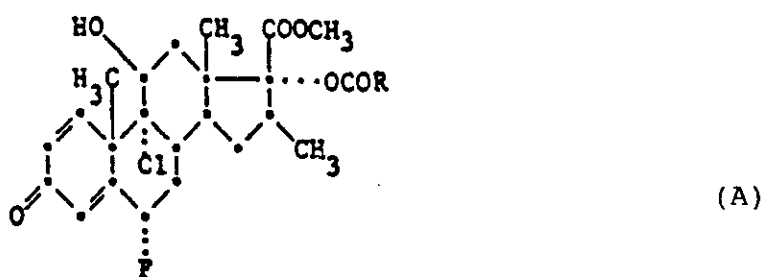
(72) Inventor: Schmidlin,
Julius, Dr.,
Leimenstrasse 39,
CH-4051 Basle (CH)

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European Patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European Patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) of the European Patent Convention).

ACTORUM AG

*Translator's note: The title is taken from the UK Register and is not the responsibility of the Applicant.

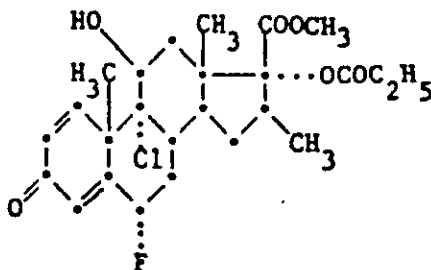
The present invention relates to novel steroidal carboxylic acid esters, especially methyl esters of 17 β -carboxylic acids of the androstane series, corresponding to the formula



in which R represents alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, and to processes for the manufacture thereof, also to pharmaceutical compositions containing those compounds and to processes for the manufacture thereof.

The alkyl identified by the symbol R is preferably linear, such as methyl, propyl, butyl and, above all, ethyl.

Among these compounds, special emphasis is to be given to methyl esters of 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -acetoxysteroid-1,4-diene-17 β -carboxylic acid and 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -valeryloxyandrost-1,4-diene-17 β -carboxylic acid, and, above all, the 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester of the formula



(I).

Esters of poly-halogenated androsta-1,4-dien-3-one-17 α -carboxylic acids have been described. For example, U.S. Patent Specification No. 4,285,937 relates to esters of mono-, di- and tri-hydric aliphatic alcohols with 11 β ,17 α -dihydroxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acids in which the 17 α -hydroxy is acylated by an aliphatic carboxylic acid having not more than 7 carbon atoms and in which chlorine or hydrogen is in the 2-position, chlorine or fluorine, independently of one another, is in the 6 α - and/or 9 α -position and α - or β -oriented methyl or, alternatively, methylene is in the 16-position. The compounds of the present invention can also be classified under this broad general scope, although they have not been considered in detail in any other respect and the patent specification relates primarily to a differently substituted group of compounds. In the case of the above U.S. Patent Specification (see claims 15 and 16) special emphasis is given to lower alkyl esters of acids that have as specific feature 16 α -methyl and as further features a 17 α -hydroxy group acylated by lower alkanoyl, and a 6 α -fluorine and a 9 α -chlorine and in which the 2-position is unsubstituted. Owing to their special activity, the following

compounds are specifically mentioned (see column 2, lines 32-41 of the above-mentioned Patent Specification): 2-chloro-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester, 2,9 α -dichloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester and also 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester (0) which is free of chlorine in the 2-position. No special advantages were indicated for the remaining two compounds mentioned in the Patent Specification, that is 2-chloro-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester and 2,9 α -dichloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid chloromethyl ester. It is reported in the Patent Specification mentioned that the esters disclosed therein have a high anti-inflammatory activity (for example in the foreign body granuloma test in rats they exhibit a pronounced anti-inflammatory action in a dosage range of approximately 0.001-0.03 mg per cotton wool pellet); with the same administration, however, they also act on the thymus, adrenal glands and body weight, but only at doses of 0.3 mg and above per cotton wool pellet. The compounds of the Patent Specification mentioned also proved especially effective in the rat-ear test according to Tonelli.

Despite the substantially lower systemic activity achieved with the tested compounds of the Patent Specification mentioned in comparison with the known active substances, the search for corticoids that are topically highly active but have the slightest possible systemic activity or even no systemic activity, even in

the case of administration over a relatively long period, has remained one of the most pressing tasks in this field. Although the 16 α -methyl compounds given special emphasis prove satisfactory in the test procedure used, they are unable to satisfy more stringent demands, especially in the case of direct testing of their systemic effects.

Surprisingly, it has now been found that a small selection of compounds that has not previously been considered stands out from the generally categorised, broad class of compounds of the Patent Specification discussed. This selection of compounds is characterised above all by β -orientation of the 16-methyl and is distinguished by a surprisingly low systemic activity, as can be demonstrated by the following tables of data:

Table 1: Cotton wool granuloma test (rat) local

compound	inhibition or reduction (ED ₂₀₋₃₀ in μ g per pellet)				
	granuloma	contralateral granuloma	adrenal glands	thymus	body weight
I	0.2	125 $\emptyset^*$)	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$
0	0.2	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$	125 $\emptyset$

$\emptyset^*$) $\emptyset$ = without effect at the dose indicated

Table 2: Cotton wool granuloma test (rat) peroral

compound	inhibition or reduction (ED ₂₀₋₃₀ in mg per kg animal)			
	granuloma	adrenal glands	thymus	body weight
I	3 Ø*)	3 Ø	3 Ø	3 Ø
0	3	3	1	3

*) Ø = without effect at the dose indicated

Table 3: Liver glycogen test (rat) subcutaneous
Tryptophanpyrrolase test (rat) subcutaneous

compound	glycogen formation (ED ₂₀₋₃₀ in mg per kg animal)	induction of tryptophanpyrrolase (ED ₂₀ in mg per kg animal)
I	> 10	> 3
0	1	0.1-0.3

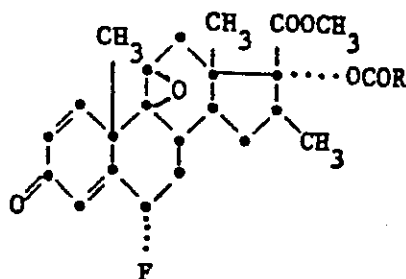
According to Table 1, when administered topically, the 16 β -methyl compound (I) has a strong anti-inflammatory action which equals that of the corresponding 16 α -methyl compound (0). The 16 β -methyl

compound (I) mentioned differs, however, as can be seen from Table 2, advantageously from the 16 α -methyl compound (0) in that it does not influence the thymus, adrenal glands and body weight when administered perorally at the tested dosage. The finding to be seen in Table 3 according to which after subcutaneous administration to rats the 16 β -methyl compound (I) according to the invention brings about no significant increase in liver glycogen, even at high doses, in contrast to the 16 α -methyl compound (0), would seem to demonstrate that there are largely no corticosteroid-specific side effects. In keeping with this is the pronounced difference, also shown in Table 3, which is found for the above-mentioned pair of compounds (I) and (0) with regard to the induction of tryptophanpyrrolase. In this test, in comparison with the 16 α -methyl compound (0), the 16 β -methyl compound (I) according to the invention does not exhibit the effect specific to systemically active glucocorticoids, even at a dose that is from 10 to 30 times higher.

Owing to this surprising, experimentally proven absence of any systemic side effects together with full retention of the extraordinarily high local anti-inflammatory activity, the compounds of the formula (A) according to the invention are excellently suitable not only as locally, above all topically, administrable antiphlogistic therapeutic agents for all indications for which corticoids are customary but, in addition, also for specific areas of use in which known corticoids often have serious disadvantages, for example for long-term therapy of refractory and/or recurrent skin disorders, such as psoriasis. Furthermore, the compounds according to the invention can be used for administration by inhalation for the therapeutic treatment of asthmatic conditions and symptoms.

The novel esters according to the invention of the formula (A) characterised above can be manufactured in a manner known per se, especially by

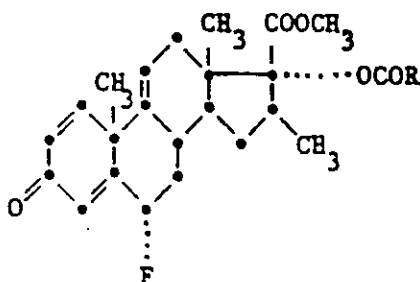
a) treating a 98,118-oxo compound of the formula



(II)

in which R has the meaning given above with hydrogen chloride or with an agent yielding hydrogen chloride, or

b) adding elements of hypochlorous acid to a 9(11)-unsaturated compound of the formula

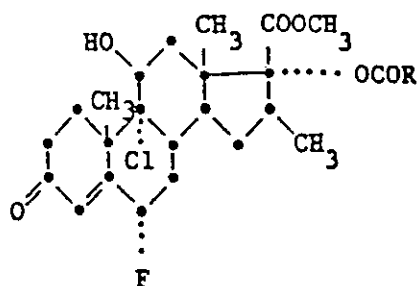


(III)

in which R has the meaning given above, or

c) dehydrogenating in the 1,2-position a 1,2-saturated

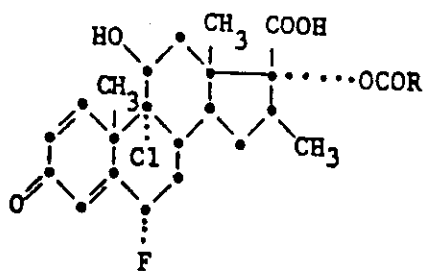
compound of the formula



(IV)

in which P has the meaning given above, or

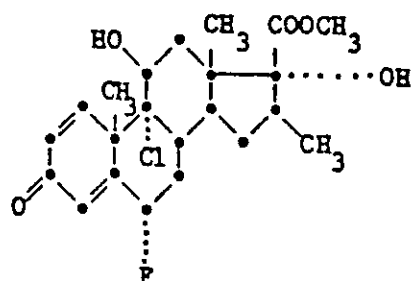
d) esterifying a carboxylic acid of the formula



(V)

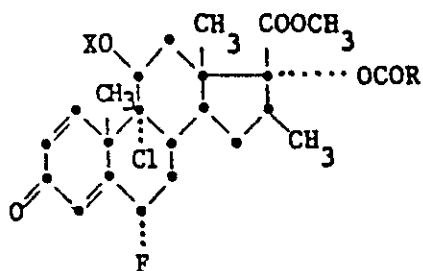
in which R has the meaning given above or a salt or a reactive functional derivative thereof using a methylating agent, or

e) acylating 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester of the formula



(VI)

with a carboxylic acid of the formula $R\text{-COOH}$ (VII) in which R has the meaning given above, or with a reactive functional derivative thereof, optionally while temporarily protecting the 11 β -hydroxy, or
f) in a compound of the formula



(VIII)

corresponding to the methyl ester of the formula (A) defined above and in which the 11 β -hydroxy is protected and in which X represents a hydroxy-protecting group and R has the meaning given above, removing the protecting group X.

The cleaving according to the invention of the 9 β ,11 β -oxido group in a starting material of the

formula (II) according to process variant a) by treatment with hydrogen chloride is carried out in a manner known per se, it being advantageous to use anhydrous hydrogen chloride, optionally in the presence of an inert solvent, such as chloroform, tetrahydrofuran or, especially, dimethylformamide.

Instead of the hydrogen halide itself, it is also possible to use an agent yielding hydrogen chloride, such as a salt thereof with a tertiary organic base, for example pyridine.

The starting materials of the formula II can be obtained in a manner known per se, for example by removing water from a 6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester, for example by treatment with a suitable dehydrating agent, for example an acid chloride, such as phosphorus oxychloride or methanesulphonic acid chloride, in the presence of a base, for example pyridine, adding hypobromous acid (which, for example, is used in the form of N-bromoacetamide or N-bromo-succinimide in acidic medium) to the 9,11-double bond of the 6 α -fluoro-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androsta-1,4,9(11)-triene-17 β -carboxylic acid methyl ester so formed and removing hydrogen bromide from the resulting 9 α -bromo-11 β -hydrine by treatment with a base, especially an alkali metal salt of a carboxylic acid, for example potassium acetate, or with an aprotic organic base, especially, for example, with 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-ene, with formation of the desired starting material of the formula II. Inorganic bases, such as alkali metal hydroxides or carbonates, for example sodium hydroxide or potassium carbonate, or alternatively alkali metal alkoxides, such as sodium methoxide or potassium tert.-butoxide, can be used to remove the hydrogen bromide; in that case, however, the

17 α -alkanoyloxy group and the 17 β -methoxycarbonyl group are at least partially hydrolysed to form the free hydroxy and carboxy group, respectively, and must subsequently be esterified, for example under the conditions of process variants d) and e) described below. In the above intermediates, R has the meaning given above. In an analogous manner, it is also possible to obtain the corresponding 1,2-saturated starting materials.

The addition according to the invention of elements of hypochlorous acid to the 9(11)-double bond of the starting material of the formula III according to process variant b) is carried out in a manner known per se. The operation is carried out, for example, with aqueous hypochlorous acid, or an agent yielding hypochlorous acid, such as an N-chlorocarboxylic acid amide or imide, for example N-chlorosuccinimide (see U.S. Patent Specification 3 057 886), can be used. The reaction is carried out in an inert solvent, such as a tertiary alcohol, for example tert.-butyl alcohol, an ether, for example diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, dioxan or tetrahydrofuran, or a ketone, for example acetone, in the presence of water and, optionally, an acid. It is also possible, however, to carry out the addition in a non-aqueous medium. In an especially advantageous embodiment, lower alkyl hypochlorites, especially tert.-butyl hypochlorite, are used in tert.-butyl alcohol or in an inert water-immiscible solvent, such as a nitrohydrocarbon, for example nitromethane, customarily in the presence of perchloric acid (see German Patent Specification 2 011 559).

The starting materials of the formula III or their 1,2-dihydro analogues can be manufactured in a manner known per se, for example by removing water from a 6 α -

fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-(androsta-1,4-diene or androst-4-ene)-17 β -carboxylic acid methyl ester, for example by treatment with a suitable dehydrating agent, such as an acid chloride, for example phosphorus oxychloride or methanesulphonic acid chloride, in the presence of a base, for example pyridine. (In the above starting material R has the meaning given in the introduction).

The 1,2-dehydrogenation according to the invention in accordance with process variant c) can be carried out in a manner known per se, for example by biological dehydrogenation processes, for example using the microorganisms Corynebacterium simplex or Septomyxa affinis or their enzyme systems, or using selenium dioxide in an organic solvent, for example tert.-butyl alcohol. Preferably, however, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone is left to act, advantageously at temperatures of approximately from 40°C to boiling heat, for several, for example 6-24, hours; there are used as reaction medium customary organic solvents, for example aromatic hydrocarbons, such as benzene or xylene, lower aliphatic alcohols, such as ethanol, propyl alcohol or tert.-butyl alcohol, lower aliphatic ketones, such as acetone or 2-butanone, aliphatic esters, such as ethyl acetate, or cyclic ethers, such as dioxan or tetrahydrofuran. All these variants are standard processes in steroid chemistry and are therefore generally known.

The starting materials of the formula IV can be obtained, for example, by adding elements of hypochlorous acid in the manner given under process variant b) to a 6 α -fluoro-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androsta-4,9(11)-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester (which can be obtained, for example, by removing the elements of water from a corresponding 6 α -fluoro-(11 α

or 118)-hydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androst-4-ene-17 β -carboxylic acid methyl ester using methanesulphonyl chloride). (In these intermediates, R has the meaning given in the introduction).

The esterification according to the invention (that is to say the conversion into the methyl ester) in accordance with process variant d) can be carried out in a manner known per se, advantageously by treating the free acid of the formula V with diazomethane. The reaction is carried out in an inert organic solvent, such as an aromatic hydrocarbon, for example benzene or toluene, a lower alkanol, for example preferably methanol, an ether, for example diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran or dioxan, or a halogenated lower alkane, for example dichloromethane or chloroform, or a mixture of several such solvents, at a temperature of between approximately -10 and approximately +30°, diazomethane especially being added in portions to a solution of the acid (V) either in gaseous state (optionally using an inert propellant gas, such as argon or nitrogen) or in solution, for example in one of the solvents mentioned. An alternative method of esterification comprises treating the free acid in an inert organic solvent with an N,N'-disubstituted O-methylisourea at temperatures of between approximately 20° and approximately 100°C. In this operation the reagent can also be formed directly in the reaction medium by, for example, treating a methanolic solution of the free acid (V) with an N,N'-disubstituted carbodiimide, such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. It is also possible to use conventional methods of esterification, such as treatment of the free acid (V) with an excess of methanol with acid catalysis (for example by sulphuric acid), treatment of an alkali metal salt, such as the

sodium, potassium or lithium salt, of the acid (V) with a methyl ester of a strong acid, for example a methyl halide (such as methyl iodide or methyl bromide), dimethyl sulphate or an organic sulphonate (such as methyl-methanesulphonate or methyl-p-toluenesulphonate) or, alternatively, treatment of a mixed anhydride of the acid (V) with methanol optionally in the presence of a base, especially a tertiary organic base, such as a tertiary amine (for example triethylamine or N-methylmorpholine) or, especially, in the presence of pyridine or one of its homologues or in the presence of quinoline. The second acid component of the mixed anhydride of the acid (V) can be either an inorganic acid, such as, especially, hydrochloric acid (in which case the chloride of the acid V is present) or an organic acid, such as, especially, trifluoroacetic acid, or also a lower alkanecarboxylic acid, specifically one of the formula RCOOH in which R has the meaning given in the introduction. Such mixed anhydrides of the acid (V) with the organic acids mentioned can optionally be in the form of primary products in the reaction mixture which is obtained, for example, analogously to process variant e) by acylating 6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid (VIA) (or a derivative thereof that is protected at the 11 β -hydroxy) with an anhydride of the formula $(\text{R-CO})_2\text{O}$ (VIIA) or R-CO-O-CO-CF_3 (VIIB) in which R has the meaning given in the introduction. The esterification according to the invention in accordance with process variant d) is carried out subsequently by treating the crude reaction mixture with methanol which is preferably used in such an excess that the unused acylation reagent (VIIA or VIIB) can be destroyed at the same time. This esterification variant can be

carried out with either acidic or basic catalysis.

Starting materials of the formula V can be obtained in a manner known per se, for example by oxidative side-chain degradation of a corresponding 21-hydroxy-20-ketone of the pregna series, that is to say a 6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-17 α -OCOR-pregna-1,4-diene-3,20-dione (IX) in which R has the meaning given above. The latter compounds, for their part, can, insofar as they are not known, be obtained in known manner from 6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione (IXA) by converting the latter using a lower alkyl-orthoester of a carboxylic acid R-COOH (VII) into the corresponding 17 α ,21-orthoester of the last-mentioned triol (in which the third oxygen atom of this orthoester carries the original lower alkyl) and converting this orthoester into the desired 17-monoester by careful hydrolysis according to a conventional general process. The oxidative degradation of the hydroxyacetyl side chain of the compounds of the formula (IX) is carried out by the optimum method known per se using glycol-cleaving oxidising agents that are suitable for the purpose, such as, especially, periodic acid or salts thereof, advantageously organic salts that are formed in the reaction mixture by adding a base, such as pyridine. The reaction is advantageously carried out in the presence of water in a water-miscible organic solvent, such as a lower alkanol, for example methanol, ethanol, tert.-butyl alcohol or ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether, or a cyclic ether, for example tetrahydrofuran. It is also possible to carry out the oxidation using a derivative of bismuth pentoxide, such as an alkali metal bismuthate, for example sodium or potassium bismuthate, preferably in acetic acid, and especially

in aqueous acetic acid.

This oxidative degradation of the hydroxyacetyl side chain can also be used for the manufacture of starting materials of other process variants (for example a, b, c and e) by cleaving the side chain in a 21-hydroxy-20-oxo derivative that is analogous to the compound of the formula (IX) and is suitably substituted in the ring A or C and converting the resulting free 17 β -carboxylic acid into the methyl ester under the conditions described above for process variant d) according to the invention. Special mention should be made, for example, of derivatives that differ from pregnane compounds of the formula (IX) in the ring C by the 9 β ,11 β -oxido group, the 9(11)-double bond or the protected 11 β -hydroxy group and/or in the ring A by the saturated 1,2-bond. Using periodic acid or salts thereof it is also possible to oxidise in analogous manner the triol (IXA), or an analogue thereof that is protected at the 11 β -hydroxy, to form 6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid (VIA), or the 11-O-protected derivative thereof, which can be used as starting materials or intermediates in process variants e) or f) respectively.

The acylation according to the invention of the 17 α -hydroxy in accordance with process variant e) is carried out in a manner known per se by reacting the ester VI with the particular acid R-COOH (VII) or, preferably, with a functional derivative thereof, such as a halide, for example chloride, or especially an anhydride, for example a symmetrical anhydride of the formula (R-CO) $_2$ O (VIIA) or a mixed anhydride of the type R-CO-O-COCF $_3$ (VIIB), R having the meaning given above. The acylation can also be carried out in the presence of an acidic catalyst, such as p-toluene-

sulphonic acid, sulphosalicylic acid, perchloric acid or an acidic ion exchanger of the type Amberlite^R IR 120; there is customarily used as reaction medium in that operation a cyclic hydrocarbon, such as benzene or toluene, or a chlorinated aliphatic hydrocarbon, such as methylene chloride or chloroform. Advantageously, the operation is carried out with an excess of anhydride at temperatures of from approximately 20° to approximately 100°C. Acylation is carried out especially with basic catalysis, especially in the presence of a strong organic base, such as, preferably, 4-dimethylaminopyridine; it is advantageous to use as acylation agent a symmetrical anhydride (VIIA) and as solvent or diluent, for example, a heteroaromatic base, such as quinoline or pyridine or, preferably, the homologues thereof, and also cyclic ethers, such as tetrahydrofuran, or chlorinated aliphatic hydrocarbons, such as chloroform or methylene chloride; the reaction temperature is customarily in the range of from approximately 0° to approximately 50°C, advantageously room temperature or slightly below.

The starting material of the formula VI can be obtained, for example, by conventional methylation (for example by esterification according to process variant d) of the free acid (VIA) which can be obtained by the oxidation process described above from the triol (IXA) of the pregnane series.

The removal according to the invention of a protecting group from the 11β-hydroxy in accordance with process variant f) is carried out in a manner known per se, taking into account the specific requirements of the particular protecting group. Suitable for the protection of the 11β-hydroxy group in the context of the present invention are, for example, ester groups (acyl groups) that can be readily removed,

such as formyl, chloroacetyl and, especially, tri-fluoroacetyl, or, especially, ether groups that can be readily removed, especially a tri(alkyl or aryl)silyl group, preferably a tri(lower alkyl)silyl group, such as the trimethylsilyl or tert.-butyldimethylsilyl group.

As is known, the removal of the ester groups takes place especially readily under solvolytic, for example alcoholytic or hydrolytic, conditions using mild basic agents, such as alkali metal or alkaline earth metal salts of weak inorganic acids (for example bicarbonates, especially sodium or potassium bicarbonate) or organic carboxylic acids (for example formates or acetates, especially potassium formate or potassium acetate), or, alternatively, using heteroaromatic bases, for example pyridine or collidine, in a suitable medium, for example an alcoholic medium, such as a methanolic medium, or an aqueous-alcoholic medium. A preferred method for solvolysis of the 11-trifluoroacetoxy group is described, for example, in German Patent Specification 1 593 519 in which the esterified hydroxy group in the 17 α -position remains intact; the operation is carried out as follows: the 113-trifluoroacetoxy compound is treated in a lower alkanol with the salt of an acid having a pK_a value in the range of from approximately 2.3 to approximately 7.3, such as an alkali metal azide (for example sodium or potassium azide) or an alkali metal formate (for example sodium or potassium formate), it being possible for this salt to be present only in catalytic amounts. It is also possible to remove the 113-trifluoroacetyl group by treatment with silica gel according to the process described in German Offenlegungsschrift 2 144 405.

These ester groups that can be readily removed

are advantageously introduced into the starting materials in the relatively early preliminary stages of synthesis, especially into compounds of the pregnane series before the oxidative degradation of the hydroxyacetyl side chain; the introduction is carried out in a manner known per se, especially by acylation with a corresponding anhydride, such as trifluoroacetic anhydride, chloroacetic anhydride or a mixed anhydride of formic acid and acetic acid, preferably in a heteroaromatic base, such as pyridine, and advantageously at a temperature that does not exceed room temperature.

The removal according to the invention of the 11-O-trialkylsilyl groups is also carried out in a manner known per se, for example by hydrolysis with catalysis using slightly acidic agents and conditions under which the esterified hydroxy group in the 17 α -position and the methoxycarbonyl group in the 17 β -position remain intact, for example by the action of trifluoroacetic acid in the presence of water in a water-miscible organic solvent, such as a lower alkanol, for example methanol, ethanol, isopropyl alcohol or tert.-butyl alcohol, or an ether, for example 2-methoxyethanol or 2-ethoxyethanol, tetrahydrofuran or dioxan, also by the action of aqueous oxalic acid in these solvents or, alternatively, of aqueous formic or acetic acid alone, at temperatures of approximately from 0 to 50°, preferably in the region of room temperature. This removal can also be carried out especially with fluoride ions, or with agents yielding fluoride ions, with high selectivity, for example with fluorides of quaternary bases, such as, especially, tetraethylammonium fluoride, according to a conventional general process; there may be used as solvents, for example, the above-mentioned lower

alkanols and ethers, also, however, dimethylformamide and heteroaromatic bases of the pyridine type; the reaction temperature is customarily approximately from 0 to 50°C, especially in the region of room temperature.

Advantageously the 11β-hydroxy is protected by a trialkylsilyl group in an earlier stage of synthesis so that it is possible to carry out conversions that might affect the free 11β-hydroxy group, such as, for example, acylation of the 17α-hydroxy, especially under relatively energetic conditions. The introduction of the protecting group is carried out, for example, by treating a suitable compound containing free 11β-hydroxy with a trialkylsilyl halide, such as, especially, trimethylsilyl chloride or tert.-butyl-dimethylsilyl chloride, preferably in the presence of an organic base, such as, especially, diethylamine or piperidine, and, as reaction medium, in an ether, for example tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethane or 1,2-diethoxyethane or diethyl ether, or in a heteroaromatic base, for example pyridine or homologues thereof, at temperatures of approximately from 0 to 50°C, preferably at or below room temperature. After the introduction of the protecting group, the desired conversions can be carried out, such as, especially, the acylation of the 17α-hydroxy, but also the hydrolytic freeing of an acylated 21-hydroxy group, the oxidative degradation of the hydroxyacetyl side chain, 1,2-dehydrogenation and/or esterification of the 17β-carboxy, all of which conversions can be carried out under conditions that leave the protecting group intact; as is known, this group is especially stable under basic conditions.

The direct starting material of the present process variant f), an 11β-trialkylsilyloxy-6α-fluoro-

9 α -chloro-16 β -methyl-17 α -OCOR-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester (VIII A) in which R has the meaning given above, can be obtained by various routes, for example, in a typical sequence, as follows: 21-acetoxy-6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione is treated with a trialkylsilyl chloride under basic conditions (with, selectively, only the 11 β -hydroxy being etherified) and in the resulting protected intermediate, in succession, the acetylated 21-hydroxy is freed by mild basic hydrolysis, the hydroxyacetyl side chain is cleaved with periodic acid, the free 17 α -hydroxy is acylated (preferably with basic catalysis) and the 17 β -carboxy is esterified (for example with diazomethane). The same starting material (VIII A) can be obtained also by a different advantageous route, which, at the same time, is a supplementary alternative to process variant e), as follows: first of all a trialkylsilyl protecting group is introduced into 6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester (VI) under the conditions described above, then the 17 α -hydroxy is acylated in accordance with process variant e) and finally the protecting group is removed in accordance with the present process variant f).

The direct starting materials for all the process variants a-f, that is to say compounds II to VI and VIII, can be obtained from known, analogously substituted precursors of the pregnane series not only by the synthesis sequences specifically described above but also by other advantageous combinations of the oxidative degradation of the hydroxyacetyl side chain and the general processes described under a-f. In all these conversions and in the above described processes according to the invention as such, it is preferable to

use reagents and intermediates that result in the end products and intermediates given special emphasis, especially the end products and intermediates that are specifically mentioned.

Throughout the entire description, unless specifically defined, the term "lower" in connection with a hydrocarbon radical refers to a hydrocarbon radical having not more than 7 carbon atoms.

The invention relates also to those forms of the above processes in which a compound obtainable as an intermediate at any stage is used as starting material and the remaining steps are carried out or in which a starting material is formed under the reaction conditions.

The present invention relates also to pharmaceutical compositions and preparations for humans and mammals, which contain as active ingredient a therapeutically effective amount of the novel compounds of the formula A described above together with a pharmaceutical carrier and to their manufacture. There are used as carriers organic or inorganic substances that are suitable above all for topical administration or administration by inhalation, for example in the form of an aerosol, micropulverised powder or a finely sprayed solution. Suitable for the formation thereof are substances that do not react with the novel compounds, such as, for example, water, gelatine, lactose, starch, magnesium stearate, talc, vegetable oils, benzyl alcohol, gums, polyalkylene glycols, petroleum jelly, cholesterol and other known carriers for medicaments. The pharmaceutical preparations and compositions can be especially in liquid or semi-liquid form: as solutions, suspensions, emulsions, ointments or creams. If desired, these pharmaceutical preparations are sterilised and/or contain adjuncts,

such as preservatives, stabilisers, wetting agents or emulsifiers. They may also contain other therapeutically valuable or biologically active substances.

According to the invention, there come into consideration especially topically administrable pharmaceutical preparations, such as creams, ointments, pastes, foams, tinctures and solutions that contain from approximately 0.001 to approximately 0.5 %, preferably from approximately 0.005 to approximately 0.05 %, active ingredient.

Creams are oil-in-water emulsions that contain more than 50% water. There are used as oily base especially fatty alcohols, for example lauryl, cetyl or stearyl alcohol, fatty acids, for example palmitic or stearic acid, liquid to solid waxes, for example isopropyl myristate, wool wax or beeswax, and/or hydrocarbons, for example petroleum jelly (petrolatum) or paraffin oil. Suitable as emulsifiers are surface-active substances having predominantly hydrophilic properties, such as corresponding non-ionic emulsifiers, for example fatty acid esters of polyalcohols or ethylene oxide adducts thereof, such as polyglycerine fatty acid esters or polyoxyethylene-sorbitan fatty acid esters (Tweens), also polyoxyethylene fatty alcohol ethers or polyoxyethylene fatty acid esters, or corresponding ionic emulsifiers, such as alkali metal salts of fatty alcohol sulphates, for example sodium lauryl sulphate, sodium cetyl sulphate or sodium stearyl sulphate, which are usually used in the presence of fatty alcohols, for example cetyl alcohol or stearyl alcohol. Additives to the aqueous phase are, inter alia, agents that reduce the drying-out of the cream, for example polyalcohols, such as glycerine, sorbitol, propylene glycol and/or polyethylene glycols, also preservatives and perfumes.

Ointments are water-in-oil emulsions that contain up to 70%, but preferably from approximately 20% to approximately 50%, water or aqueous phase. Suitable as the fatty phase are especially hydrocarbons, for example petroleum jelly, paraffin oil and/or hard paraffins, which, in order to improve the water-binding capacity, preferably contain suitable hydroxy compounds, such as fatty alcohols or esters thereof, for example cetyl alcohol or wool wax alcohols, or wool wax. Emulsifiers are corresponding lipophilic substances, such as sorbitan fatty acid esters (Spans), for example sorbitan oleate and/or sorbitan isostearate. Additives to the aqueous phase are, inter alia, humectants, such as polyalcohols, for example glycerine, propylene glycol, sorbitol and/or polyethylene glycol, and also preservatives and perfumes.

Fatty ointments are anhydrous and contain as base especially hydrocarbons, for example paraffin, petroleum jelly and/or liquid paraffins, also natural or partially synthetic fats, for example coconut fatty acid triglyceride, or preferably hardened oils, for example hydrogenated groundnut or castor oil, also fatty acid partial esters of glycerine, for example glycerine mono- and di-stearate, and also, for example, the fatty alcohols increasing the water-absorption capacity, emulsifiers and/or additives mentioned in connection with the ointments.

Pastes are creams and ointments having secretion-absorbing powder constituents, such as metal oxides, (for example titanium dioxide or zinc oxide), also talc and/or aluminium silicates, the purpose of which is to bind any moisture or secretions present.

Tinctures and solutions generally have an aqueous-ethanolic base to which are added, inter alia,

polyalcohols, for example glycerine, glycols and/or polyethylene glycol, as humectants for reducing evaporation, and fat-restoring substances, such as fatty acid esters with lower polyethylene glycols, that is to say lipophilic substances that are soluble in the aqueous mixture, as a replacement for the fatty substances removed from the skin by the ethanol, and, if necessary, other adjuncts and additives.

Suitable pharmaceutical compositions for administration by inhalation of aerosols or sprays are, for example, solutions, suspensions or emulsions of the active ingredient of the formula A according to the invention with a suitable pharmaceutically acceptable solvent, such as, especially, ethanol and water, or a mixture of such solvents. They may, if necessary, also contain other pharmaceutical adjuncts, such as non-ionic or anionic surface-active agents, emulsifiers and stabilisers, and also active ingredients of a different type, and, especially, are advantageously mixed with a propellant gas, such as an inert gas under elevated pressure or, especially, with a readily volatile liquid that boils preferably under normal atmospheric pressure below customary room temperature (for example approximately between -30 and $+10^{\circ}\text{C}$), such as a polyhalogenated lower alkane that is at least partially fluorinated, or with a mixture of such liquids. Such pharmaceutical compositions, which are used for the most part as intermediates or supply mixtures for the manufacture of corresponding medicaments in finished form, contain the active ingredient customarily in a concentration of from approximately 0.01 to approximately 5, especially from approximately 0.1 to approximately 1, % by weight. For the manufacture of medicaments in finished form, such a pharmaceutical composition is introduced into suitable containers,

such as phials and pressurised bottles, which are provided with a spraying device or valve suitable for this purpose. The valve is preferably designed as a dosing valve which, when actuated, releases a pre-determined amount of the liquid corresponding to a pre-determined dose of the active ingredient. When manufacturing the finished form of medicament, it is also possible to introduce corresponding amounts of the pharmaceutical composition, which is in the form of the supply solution, and of the propellant separately into the containers.

Foams are administered from pressurised containers and are liquid oil-in-water emulsions in aerosol form; halogenated hydrocarbons, such as chlorofluoro-lower alkanes (for example dichlorodifluoromethane and dichlorotetrafluoroethane) are used as propellants. There are used as the oily phase, inter alia hydrocarbons, for example paraffin oil, fatty alcohols, for example cetyl alcohol, fatty acid esters, for example isopropyl myristate, and/or other waxes. There are used as emulsifiers, inter alia mixtures of emulsifiers having predominantly hydrophilic properties, such as polyoxyethylenesorbitan fatty acid esters (Tweens), and emulsifiers with predominantly lipophilic properties, such as sorbitan fatty acid esters (Spans). The customary additives, such as preservatives, are also added.

The manufacture of the topically administrable pharmaceutical compositions and preparations is carried out in a manner known per se, for example by dissolving or suspending the active ingredient in the base or, if necessary, in a part thereof. When processing the active ingredient as a solution, it is generally dissolved in one of the two phases before emulsification; when processing the active ingredient

as a suspension it is mixed with part of the base after emulsification and then added to the rest of the formulation.

The dosage of the active ingredient, for example of the compounds given special emphasis above, is in principle determined in a manner analogous to that for recognised topical anti-inflammatory agents of the corticoid type, including inhalation preparations; it also depends, however, on the one hand on the species, body weight, age and individual condition of the warm-blooded animal and, on the other hand, on the method of administration; a suitable dose for each individual case can be determined in known manner in a routine test.

The invention relates also to the use of a compound of the formula A for the manufacture of agents for alleviating or relieving pathological inflammatory conditions of the body and, especially, of the skin of a warm-blooded animal, especially humans, which is characterised by treating the body or part of the body, preferably by topical administration, with an anti-inflammatorily effective amount of a compound of the formula A alone or in the form of a pharmaceutical preparation. The term "an anti-inflammatorily effective amount" is to be understood as meaning an amount of the active ingredient that is sufficient to bring about significant inhibition of the inflammation.

The invention relates also to the use of a compound of the formula A for the manufacture of agents for alleviating or relieving pathological allergic conditions and/or symptoms of the body of mammals, especially humans, which occur especially in the case of asthma. This use or the corresponding therapeutic method is characterised by treating the affected body

or part of the body with an anti-allergically effective amount of a compound of the formula A alone or in the form of a medicament, especially in the form of a pharmaceutical composition intended for inhalation. The term "an anti-allergically effective amount" is to be understood as meaning an amount of the active ingredient that is sufficient to bring about significant relief of the allergic reaction, such as bronchocontraction.

The following Examples illustrate in more detail the practical implementation of the present invention, without limiting the scope thereof. Hereinbefore and hereinafter, the temperatures are given in degrees Centigrade; unless specifically indicated, solvent mixtures are given in % by volume or in volume:volume ratio, and solutions of solids are given in % by weight, that is to say as weight of the solid (in g) in parts by volume (in ml) of the solution.

Example 1:

While stirring, a solution of 1.340 g of 98,113-epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate in 66 ml of chloroform is saturated at usual temperature with dry hydrogen chloride. After the mixture has been left to act for 4 hours, it is diluted with 200 ml of methylene chloride and extracted by shaking in succession with 100 ml of freshly prepared 1M ammonium bicarbonate solution, twice with 40 ml of 0.5M ammonium bicarbonate solution and 5 times with 40 ml of water. The organic phases are combined, dried with sodium sulphate, filtered, and concentrated by evaporation in vacuo, while adding ether several times towards the end. Approximately 1.5 g of crystalline crude product are obtained which are dissolved in 50 ml of methylene chloride and purified over a column, prepared in methylene chloride, of 250 g of silica gel (0.063-0.200 mm, deactivated with 10 % water) using methylene chloride/ethyl acetate mixtures having an increasing ethyl acetate content. From the portions which have been eluted with methylene chloride/ethyl acetate (95:5) and are uniform in thin-layer chromatography there are obtained, by crystallisation from ether, 1.12 g of pure 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate having a melting point of 222-224 $^{\circ}$.

The 98,113-epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate used as starting material can be manufactured as follows:

- a) A solution of 19.50 g of 98,113-epoxy-6 α -fluoro-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

[see C.A. 97 (11), 092636, Registry No. 82662-44-0, obtainable also from the corresponding 17,21-diacetate, see U.S. Patent 4,346,037, by hydrolysis with potassium carbonate in aqueous methanol] and 1.0 g of p-toluene-sulphonic acid in 100 ml of dimethylformamide and 25 ml of ortho-propionic acid triethyl ester is stirred for 4 hours at 20-23°; 8.2 ml of pyridine are then added to the solution and the reaction mixture is diluted with 3000 ml of methylene chloride and extracted by shaking with 5 x 200 ml of water and, with back extraction, with 5 x 400 ml of methylene chloride. The methylene chloride solution collected is dried with sodium sulphate, filtered and concentrated by evaporation, ether being added several times towards the end. The almost colourless crystalline residue of 98,118-epoxy-6 α -fluoro-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-(ethyl ortho-propionate) is further processed without being purified.

b) The crude product obtained (23.4 g) is taken up in 3600 ml of ethanol; a solution of 12.60 g of oxalic acid dihydrate in 200 ml of ethanol and 200 ml of water is added and the whole is stirred for 20 hours at 20-23°. The reaction solution is then cooled to 0-3° and, while stirring, 1700-1750 ml of 0.1N potassium bicarbonate solution are added dropwise until the pH is 5.0-5.5. The reaction mixture is then concentrated in vacuo to a residual volume of approximately 1000 ml and the hydrolysis product that has separated out is taken up in a total of 3600 ml of methylene chloride. The extract, washed with a total of 1200 ml of 0.1N ammonium bicarbonate solution and 1200 ml of water, is dried with sodium sulphate, filtered and concentrated by evaporation. The resulting crude product is dissolved in 62.5 ml of

methylene chloride to separate off the 21-mono-propionate that has also formed and after absorption onto a column, prepared in methylene chloride, of 2500 g of silica gel (0.063-0.200 mm, deactivated with 10 % water) is chromatographed. Elution with in each case 3750 ml of toluene/ethyl acetate mixture (75:25), (70:30), (65:35) and (60:40) yields a total of 19.3 g of the more strongly polar component. Recrystallisation from ether using methylene chloride as solubiliser yields 18.15 g of pure 98,118-epoxy-6 α -fluoro-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-propionate having a melting point of 180-182°.

c) 40 ml of saturated methanolic copper(II) acetate solution are added to a solution of 4.465 g of 98,118-epoxy-6 α -fluoro-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-propionate in 160 ml of methanol and, while stirring, oxygen is passed over the solution. After 2 1/4 hours, 80 ml of a 0.05M solution of the disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid in water are added and the whole is concentrated in vacuo to a residual volume of approximately 80 ml. While adding a total of 180 ml of water, the methanol is removed in vacuo at a bath temperature of 45-50° so that no residue remains, with final concentration of the mixture to approximately 50 ml. After standing at 0° and after being crushed with a glass rod, the crystalline product is collected on a suction filter, washed with ice-cold water and dried at usual temperature over calcium chloride. In this manner, 4.60 g of 98,118-epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al-17-propionate are obtained having a melting point of 94-96°.

d) 100 ml of methylene chloride are poured over 4.60 g of 98,118-epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al-17-propionate and, while excluding moisture, under an argon atmosphere 10 g of 3-chloroperbenzoic acid are added. After stirring for 8 hours at usual temperature, thin-layer chromatography reveals no further educts. The yellow solution is diluted with 400 ml of ether and 1500 ml of methylene chloride/ether (1:4); approximately 100 g of ice are added and then the excess oxidising agent is destroyed by shaking with 600 ml of ice-cold 0.2M sodium iodide solution, 120 ml of 1N acetic acid and 600 ml of 0.2M sodium thiosulphate solution. The whole is then washed with saturated sodium sulphate solution. The aqueous extracts are subsequently extracted with a (1:4) mixture of methylene chloride/ether and the organic phase is combined with the main solution. After drying with sodium sulphate and filtration, the whole is concentrated to a residual volume of approximately 400 ml, the concentrate is cooled to 0-3° and an ice-cold approximately 0.5M ethereal diazomethane solution (total approximately 140 ml) is added until the pale yellow colouring remains constant for 30 minutes. Concentration by evaporation under reduced pressure yields an oily residue which is dissolved in 125 ml of toluene and chromatographed over a column, prepared in toluene, of 500 g of silica gel (0.063-0.200 mm, deactivated with 10 % water). Elution with (97.5:2.5) and (90:10) mixtures of toluene/ethyl acetate and crystallisation from ether of the pure portions collected with methylene chloride/ether mixtures yield a total of 2.70 g of 98,118-epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate having a melting point of 203-205°. In

analogous manner, it is also possible to obtain 17-acetates and 17-pivalates of the intermediates mentioned under a-e.

Example 2:

75 ml of an approximately 0.5M solution of diazomethane in ether are added slowly at 0-3° to a solution of 3.00 g of 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid 17-propionate [crude product containing 3-chlorobenzoic acid; see below] in 250 ml of ether, the yellow colour remaining constant at the end. After a further 1/2 hour, the solution is concentrated by evaporation under reduced pressure, the oily residue is dissolved in a small amount of methylene chloride/-toluene (1:1) and, while rinsing with toluene, is absorbed onto a column, prepared in toluene, of 180 g of silica gel (0.063-0.200 mm) and the column is eluted with toluene/ethyl acetate (4:1). A small first running which contains 60 mg of 9 α -chloro-6 β -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate which is epimeric in the 6-position and has a melting point of 214-218° (from ether/petroleum ether) is followed by fractions of the main component. Concentration by evaporation and crystallisation of the residue from methylene chloride/ether yield the desired 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate having a melting point of 220-222°, which is identical with the product of Example 1.

The 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid 17-propionate used as starting material can be manufactured as follows:

a) 1.16 g of 9 β ,11 β -epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al-17-propionate (see Example 1c) are dissolved in 25 ml of methylene chloride under a dry argon atmosphere and treated with 2.5 g of 3-chloroperbenzoic acid. After stirring for 8 hours at usual temperature, the solution is diluted with 200 ml of ether and 50 ml of methylene chloride, extracted, while adding ice, by shaking in succession with 150 ml of 0.2M sodium iodide solution, 30 ml of 1N acetic acid and 150 ml of 0.2M sodium thiosulphate solution and dried with sodium sulphate. Concentration by evaporation yields a crystalline residue which, apart from 3-chlorobenzoic acid, consists essentially of 9 β ,11 β -epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid 17-propionate.

b) While stirring and while cooling to 0-3°, dry hydrogen chloride is introduced over the surface of a solution of 3.4 g of the above product mixture in 300 ml of chloroform. The reaction is monitored by thin-layer chromatography on silica gel plates using chloroform/methanol/water (89:10:1) and is generally complete after approximately 5 hours. The reaction mixture is diluted with 100 ml of chloroform, cooled with ice, adjusted to a pH of approximately 6 using 2N ammonium bicarbonate solution, washed with water, dried with sodium sulphate and concentrated by evaporation, ether being added several times towards the end. The resulting crystalline residue comprises, according to thin-layer analysis, more than 90 % 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid 17-propionate together with 3-chlorobenzoic acid from the preceding stage. This product can be used in the esterification stage without being purified.

Example 3:

While excluding moisture, 3.6 ml of trifluoroacetic acid anhydride are added dropwise at approximately 15° to a stirred solution of 15 mg of *p*-toluenesulphonic acid in 16.4 ml of propionic acid and the mixture is stirred for a further 4 hours at room temperature. Under a dry argon atmosphere, this freshly prepared reagent solution is poured over 109 mg of 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester and the whole is stirred for 4 hours at room temperature. (In this operation the starting material gradually dissolves and the product begins to separate out in the form of crystals). The reaction mixture is diluted with 80 ml of ethyl acetate and, while ice-cold, is washed in succession with 100 ml of water, 30 ml of 1.25M sodium bicarbonate solution and 100 ml of water and the aqueous portions are subsequently extracted twice with 50 ml of ethyl acetate each time. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo, and the residue is dissolved in approximately 10 ml of methylene chloride and introduced into a column of 25 g of silica gel. Fractions obtained by elution with methylene chloride/ethyl acetate (4:1) yield, after removal of the solvents and recrystallisation from ether/petroleum ether, the desired 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate, m.p. 222-223°, which is identical with the product of Example 1.

The starting material can be manufactured as follows:

- a) An oxidation reagent, which is prepared separately

by dissolving 51.7 g of periodic acid dihydrate in 150 ml of water and 20 ml of pyridine and making up with water to a final total volume of 225 ml, is added while stirring to a solution of 9.76 g of 9 β ,11 β -epoxy-6 α -fluoro-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione in 1000 ml of tetrahydrofuran. After being stirred for 17 hours at room temperature, the reaction mixture is diluted with 600 ml of water and concentrated to approximately 400 ml under a water-jet vacuum. The solid that has precipitated is collected on a suction filter, washed with ice-cold water and dried at 20 $^{\circ}$ under a high vacuum. The resulting crystalline 9 β ,11 β -epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid can be further processed without being additionally purified.

b) A total of 350 ml of an approximately 0.6M solution of diazomethane in ether is added in portions at 0-3 $^{\circ}$ to a solution of 5.80 g of the above acid in 500 ml of methanol until the solution remains yellow-coloured. After being stirred for a further hour at 0-3 $^{\circ}$, the reaction solution is highly concentrated under a water-jet vacuum and the crystallisate is suspended in a small amount of ether and filtered with suction. Drying yields 9 β ,11 β -epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methylandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester in the form of slightly beige-tinged crystals, m.p. 207-209 $^{\circ}$.

c) While stirring under an argon atmosphere, 5.20 g of the above compound are dissolved in 400 ml of chloroform and, while stirring, dry hydrogen chloride is introduced over the surface of the solution at 0-3 $^{\circ}$. The progress of the reaction is monitored by thin-layer chromatography [silica gel plate; eluant:

toluene/ethyl acetate (1:9)] until the reaction is complete after approximately 3-3.5 hours. The reaction mixture is washed in succession twice with 400 ml of ice-cold water each time, once with 200 ml of 1.25M sodium bicarbonate solution and twice with 300 ml of ice-cold water each time and each of the aqueous extracts is subsequently extracted with 200 ml of chloroform. The combined organic phase is dried over sodium sulphate, concentrated to approximately 300 ml and, while rinsing with methylene chloride, is introduced into a column of 700 ml of silica gel. Elution with toluene/ethyl acetate (1:3), conventional working up of the fractions and recrystallisation from hexane/ether yield 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester, m.p. 228-229 $^{\circ}$ (after conversion of the crystalline form at 199-203 $^{\circ}$).

Example 4:

While stirring, 0.25 ml of 0.5N aqueous perchloric acid and, dropwise, 0.13 ml of tert.-butyl hypochlorite are added in succession to a solution, prepared under argon and cooled to -10 to -12 $^{\circ}$, of 107.7 mg of 6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4,9(11)-triene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate in 2.3 ml of acetone and the whole is stirred for 1 hour at 0-3 $^{\circ}$, poured into an ice-cold mixture of 0.30 ml of 0.5M sodium bicarbonate solution and 20 ml of water and concentrated to approximately 5 ml at approximately 2.5 mbar. The reaction product is taken up in a mixture of methylene chloride/ether (1:2), the solution is washed while ice-cold with 10 ml of a (0.1M sodium iodide + 0.1N sulphuric acid) solution, with 10 ml of 0.1N sodium thiosulphate, twice with 10 ml of ammonium bicarbonate solution each

time and with water and the aqueous extracts are then extracted with the same mixture of solvents. The organic phase collected is dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. Recrystallisation from methylene chloride/ether yields 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate, m.p. 219-222 $^{\circ}$, which is identical with the product of Example 1.

The starting material can be manufactured, for example, as follows:

A solution of 1.90 g of 9 β ,11 β -epoxy-6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate [see Example 1d)] in 75 ml of tetrahydrofuran and 8.5 ml of 65 % hydriodic acid is stirred for 12 hours at 40-43 $^{\circ}$, cooled to approximately 5 $^{\circ}$ and diluted with 500 ml of ethyl acetate. To remove the iodine that has separated out, the reaction mixture is extracted by shaking with an ice-cold mixture of 400 ml of 0.4N sodium thio-sulphate solution and 80 ml of 2N acetic acid and then washed with 400 ml of ice-cold water, 160 ml of ice-cold 1.25M sodium bicarbonate solution and again with 400 ml of ice-cold water, the extracts subsequently being extracted in sequence twice with 200 ml of ethyl acetate each time. The combined organic phase, dried with sodium sulphate, is concentrated by evaporation in vacuo and the crude product is chromatographed on a column of 250 g of silica gel; elution with mixtures of toluene/ethyl acetate (95:5) and (80:20), conventional working up of the fractions and recrystallisation from ether/petroleum ether yields the desired 6 α -fluoro-17 α -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4,9(11)-triene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate, m.p. 164-165 $^{\circ}$.

Example 5:

While stirring under argon, a solution of 607 mg of 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androst-4-ene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate and 1.58 g of 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone in 15 ml of peroxide-free dioxan is heated at 100° for 60 hours in a pressure vessel. After cooling, the mixture is poured into 125 ml of water, rinsed with approximately 35 ml of dioxan and freed of dioxan by concentration under a high vacuum at a bath temperature of 27-30° to a residual volume of approximately 20 ml. The mixture is made into a slurry in 100 ml of water and extracted in succession with 250, 100 and 100 ml of a mixture of methylene chloride/ether (1:2). The extracts are washed three times with 50 ml of ice-cold 2N sodium carbonate solution each time and five times with 50 ml of water each time and the combined organic solutions are dried with sodium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo. The residue is purified by conventional preparative layer chromatography over silica gel using cyclohexane/ethyl acetate (1:1) as eluant and crystallised from ether. 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-propionate is obtained, m.p. 221-224°, which is identical with the product of Example 1.

The starting material can be manufactured in a manner analogous to that described in detail in Example 1 for the corresponding 1,4-dienes, starting from 9 β ,11 β -epoxy-6 α -fluoro-17 α ,21-dihydroxy-16 β -methyl-pregn-4-ene-3,20-dione and via the corresponding 1,2-saturated intermediates.

Example 6:

While stirring and excluding moisture, 2.3 ml of trifluoroacetic acid anhydride are added dropwise at 15° to a solution of 17 mg of *p*-toluenesulphonic acid in 6.0 ml of glacial acetic acid and the mixture is left to stand overnight. 5.0 ml of this reagent solution are added under a dry argon atmosphere to a solution of 533 mg of 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester (for manufacture see Example 3a-c) in 5.0 ml of methylene chloride and the whole is stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture is poured into 60 ml of ice-cold water and extracted with two 80 ml portions of ethyl acetate. While ice-cold, these extracts are washed separately in succession with 80 ml of water, twice with 50 ml of 1.25M sodium bicarbonate solution each time and twice with 50 ml of water each time, combined, dried with sodium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo. Crystallisation of the residue from acetone yields 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-acetate, m.p. 242-243°. A further amount of the product can be obtained by conventional chromatography of the mother liquors, for example over silica gel using toluene/ethyl acetate (9:1) as eluant.

Example 7:

While stirring and excluding moisture, 2.3 ml of trifluoroacetic acid anhydride are added dropwise at 15° to a solution of 17 mg of *p*-toluenesulphonic acid in 10.8 ml of valeric acid and the mixture is left to stand for 24 hours at room temperature. Under a dry argon atmosphere, 5.0 ml of this reagent solution are

added to a solution of 533 mg of 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester (for manufacture see Example 3a-c) in 5.0 ml of methylene chloride and the whole is stirred for 3 hours at room temperature. The reaction mixture is extracted with 125 ml of ethyl acetate, cooled to 0-3 $^{\circ}$ and, while ice-cold, is washed in succession three times with 50 ml of 2N sodium carbonate solution each time and three times with 50 ml of water each time. The aqueous extracts are then extracted with 75 ml of ethyl acetate and the combined organic extracts are dried with sodium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo. Chromatography over a column of 130 g of silica gel, elution with toluene/ethyl acetate (2:1), conventional working up of the eluates and crystallisation of the product from methylene chloride/ether yield 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester 17-valerate, m.p. 201-202 $^{\circ}$.

Example 8:

An ointment containing 0.1 % 6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17 α -propionyloxy-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester can be manufactured as follows:

Composition:

6 α -fluoro-9 α -chloro-11 β -hydroxy-16 β -methyl- 17 α -propionyloxy-3-oxo-androsta-1,4-diene- 17 β -carboxylic acid methyl ester	0.1 %
petroleum jelly	45.0 %
paraffin oil	19.6 %
cetyl alcohol	5.0 %
beeswax	5.0 %
sorbitan sesquioleate	5.0 %
p-hydroxybenzoic acid ester	0.2 %
perfume	0.1 %
water	20.0 %

The fatty substances and the emulsifiers are melted together. The preservative is dissolved in water and the solution is incorporated by emulsification into the fatty melt at elevated temperature. After cooling, a suspension of the active ingredient in a portion of the fatty melt is worked into the emulsion and finally the perfume is added.

Example 9:

An inhalation solution containing a propellant, forming an aerosol of solid matter and containing 0.1 % by weight active ingredient (for example the 17-propionate according to Example 1).

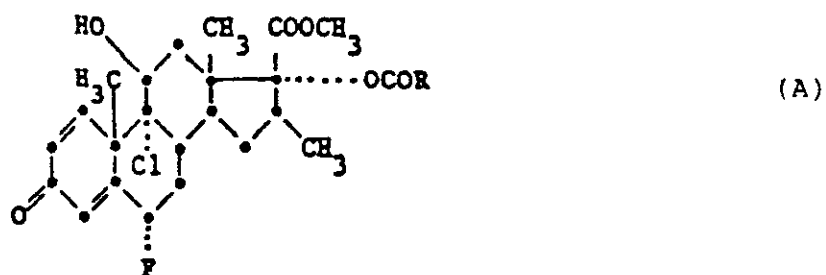
<u>Composition:</u>	% by weight
active ingredient, micronised	0.1
sorbitan trioleate	0.5
propellant A (trichlorotrifluoroethane)	4.4
propellant B (dichlorodifluoromethane and 1,2-dichlorotetrafluoroethane)	15.0 80.0

Manufacture:

While excluding moisture and using a customary homogeniser, the active ingredient is dissolved in the trichlorotrifluoroethane while adding the sorbitan trioleate and introduced into an aerosol container provided with a dosing valve; the container is sealed and filled under pressure with propellant B.

Patent claims for the Contracting States: BE, CH, DE,
FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Compounds of the formula



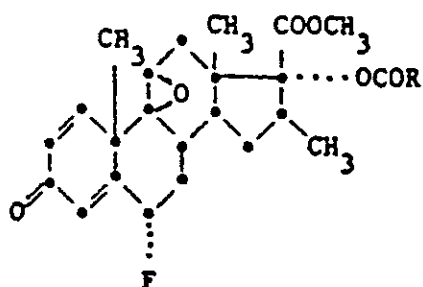
in which R represents alkyl having from 1 to 4 carbon atoms.

2. A compound of the formula (A) according to claim 1 in which R is a linear alkyl radical.
3. A compound according to claim 1 which is 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester.
4. A compound according to claim 1 which is 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -acetoxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester.
5. A compound according to claim 1 which is 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -valeryloxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5 for therapeutic use.

7. A compound according to any one of claims 1 to 5 for treating skin disorders and asthma.

8. Process for the manufacture of a compound of the formula (A) according to any one of claims 1 to 5, characterised in that

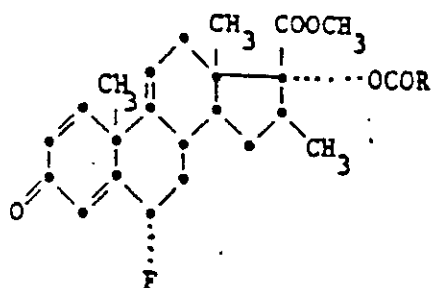
a) a 98,118-oxido compound of the formula



(II)

in which R has the meaning given in any one of claims 1 to 5 is treated with hydrogen chloride or with an agent yielding hydrogen chloride, or

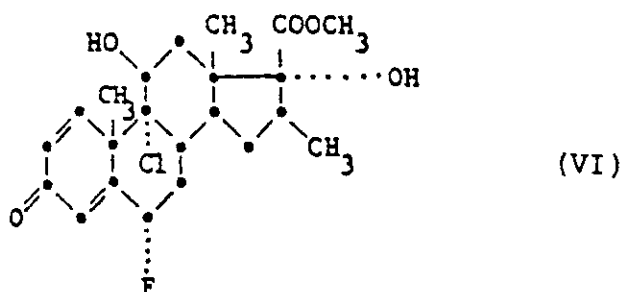
b) elements of hypochlorous acid are added to a 9(11)-unsaturated compound of the formula



(III)

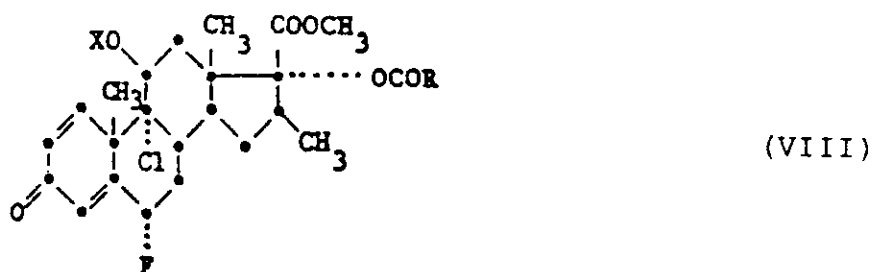
in which R has the meaning given above, or

c) a 1,2-saturated compound of the formula



is acylated with a carboxylic acid of the formula $R\text{-COOH}$ (VII) in which R has the meaning given above, or with a reactive functional derivative thereof, optionally while temporarily protecting the 118-hydroxy, or

f) in a compound of the formula



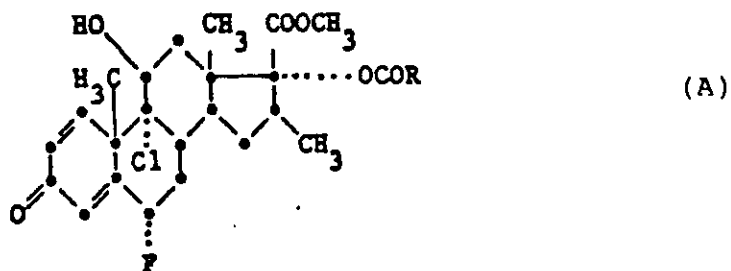
in which the 118-hydroxy is protected and in which X represents a hydroxy-protecting group and R has the meaning given above, the protecting group X is removed.

9. A pharmaceutical composition containing at least one of the compounds mentioned in claims 1 to 7.

10. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7 for the manufacture of an agent for the treatment of inflammations or allergies.

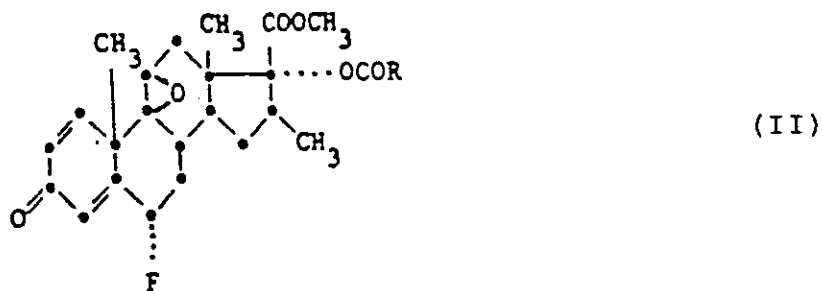
Patent claims for the Contracting State: AT

1. Process for the manufacture of a compound of the formula



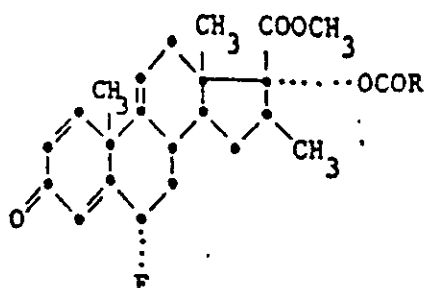
in which R represents alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, characterised in that

a) a 9 β ,11 β -oxido compound of the formula



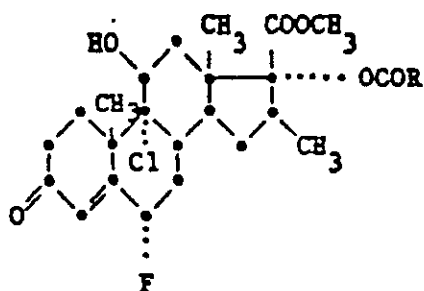
in which R has the meaning given above is treated with hydrogen chloride or with an agent yielding hydrogen chloride, or

b) elements of hypochlorous acid are added to a 9(11)-unsaturated compound of the formula



(III)

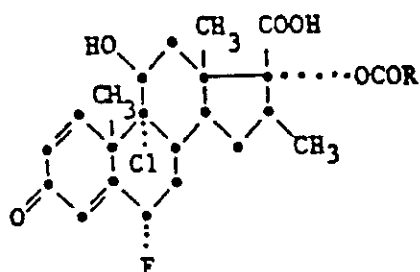
in which R has the meaning given above, or
c) a 1,2-saturated compound of the formula



(IV)

in which R has the meaning given above is dehydrogenated in the 1,2-position, or

d) a carboxylic acid of the formula

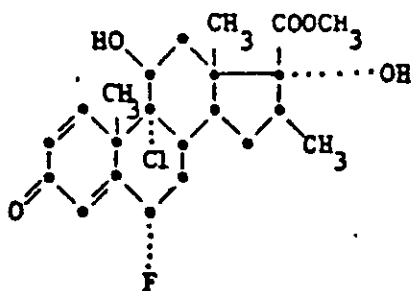


(V)

in which R has the meaning given above or a salt or a reactive functional derivative thereof is esterified

using a methylating agent, or

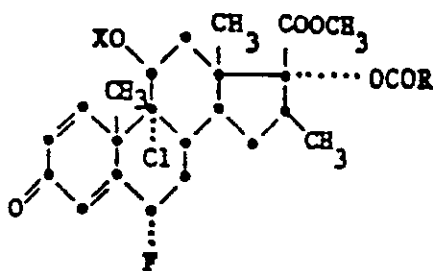
e) 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester of the formula



(VI)

is acylated with a carboxylic acid of the formula R-COOH (VII) in which R has the meaning given above, or with a reactive functional derivative thereof, optionally while temporarily protecting the 11 β -hydroxy, or

f) in a compound of the formula



(VIII)

in which the 11 β -hydroxy is protected and in which X represents a hydroxy-protecting group and R has the meaning given above, the protecting group X is removed.

2. Process according to claim 1, characterised in that there is manufactured a compound of the formula A in which R is a linear alkyl radical.

3. Process according to claim 1, characterised in that 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester is manufactured.

4. Process according to claim 1, characterised in that 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -acetoxxyandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester is manufactured.

5. Process according to claim 1, characterised in that 9 α -chloro-6 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -valeryloxyandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylic acid methyl ester is manufactured.

6. Process for the manufacture of pharmaceutical compositions containing at least one of the compounds mentioned in claims 1 to 5, characterised in that such a compound is mixed with at least one pharmaceutically acceptable adjunct.