



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 J

3/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



12 PATENTSCHRIFT A5

634 584

21 Gesuchsnummer: 2497/82

73 Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

62 Teilgesuch von: 4567/77

22 Anmeldungsdatum: 13.04.1977

24 Patent erteilt: 15.02.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1983

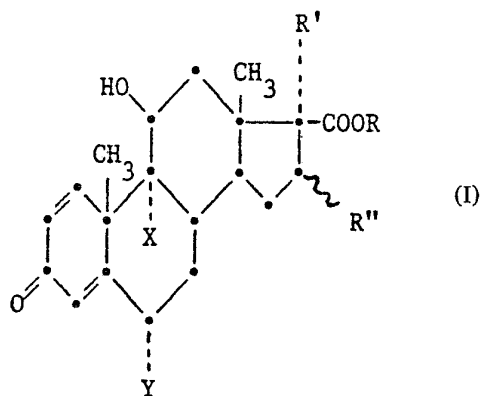
72 Erfinder:
Dr. Jaroslav Kalvoda, Binningen

54 Verfahren zur Herstellung neuer Androstadien-17Beta-carbonsäureester.

57 Beschrieben ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Androstadien-17β-carbonsäurederivate der Formel (I),

β-ständige Methylgruppe oder die Methylengruppe, X Chlor und Y Chlor oder Fluor bedeuten.

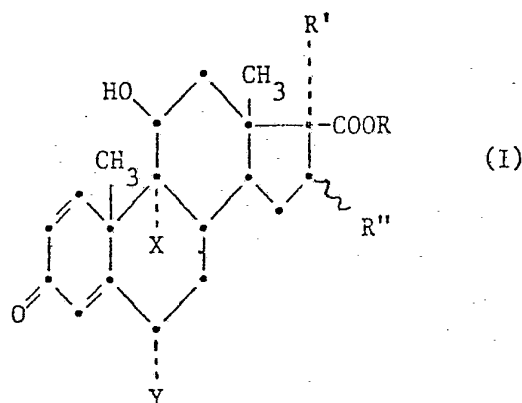
Die 17β-Carbonsäureester der Formel (I) sind anti-inflammatorisch wirksam. Erfindungsgemäss erhält man die Verbindungen der Formel (I) durch Veresterung der 17α-Hydroxy-Gruppe in einer Verbindung der Formel (I), in welcher R' eine freie Hydroxygruppe bedeutet.



worin R den Rest eines Alkohols ROH der aliphatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Reihe mit 1-10 C-Atomen, R' eine mit einer Carbonsäure mit höchstens 7 C-Atomen veresterte Hydroxygruppe, R'' eine α- oder

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Androstadien-17-carbonsäurederivaten der Formel I,



worin R den Rest eines Alkohols ROH der aliphatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Reihe mit 1–10 C-Atomen, R' eine mit einer Carbonsäure mit höchstens 7 C-Atomen veresterte Hydroxygruppe, R'' eine α - oder β -ständige Methylgruppe oder die Methylengruppe, X Chlor und Y Chlor oder Fluor bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem Carbonsäureester der Formel (I), worin R' eine freie Hydroxygruppe bedeutet, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der 11-Hydroxygruppe, die 17 α -Hydroxygruppe verestert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die 17-Hydroxyverbindung mit einer Säure oder einem funktionellen Derivat einer Säure in Gegenwart einer starken Säure als Katalysator und/oder von Trifluoressigsäureanhydrid umsetzt.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) herstellt, worin sich der Rest R von unsubstituierten oder durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy oder Acyloxy substituierten Alkoholen ableitet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) herstellt, worin sich der Rest R von niederaliphatischen Alkoholen mit 1–5 C-Atomen ableitet.

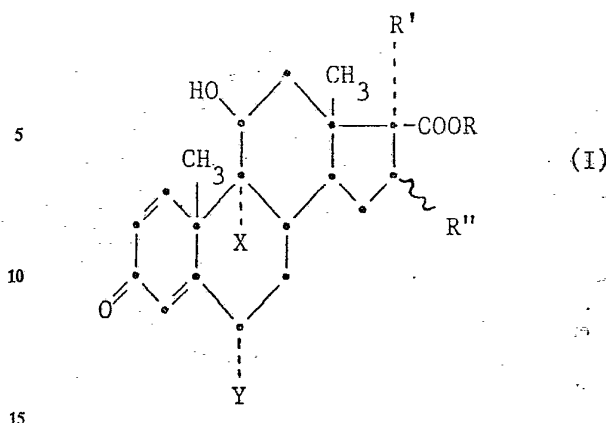
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) herstellt, worin sich der Rest R von zweiwertigen oder dreiwertigen Alkoholen oder von Halogenhydriden ableitet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) herstellt, worin eine veresterte Hydroxygruppe R' die Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, Valeryloxy-, Trimethylacetoxy-, Diäthylacetoxy- oder die Capronyloxygruppe ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) herstellt, worin der Rest Y für Fluor steht.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, dass man 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäuremethylester herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Androstadien-17 β -carbonsäureester der Formel (I),



worin R den Rest eines Alkohols ROH der aliphatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Reihe mit 1–10 C-Atomen, R' eine mit einer Carbonsäure mit höchstens 7 C-Atomen veresterte Hydroxygruppe, R'' eine α - oder β -ständige Methylgruppe oder die Methylengruppe, X Chlor und Y Chlor oder Fluor bedeuten.

Die genannten Ester der Steroid-17-carbonsäuren leiten sich z. B. von unsubstituierten oder durch Halogen, Hydroxy, Alkoxy oder Acyloxy substituierten Alkoholen der aliphatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Reihe mit 1–10 C-Atomen ab, und sind insbesondere unsubstituierte oder durch Chlor, Fluor, Brom, Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy substituierte niederaliphatische Alkohole mit 1–5 C-Atomen, wie Methylalkohol, Aethylalkohol, Propylalkohol, Isopropylalkohol, die Butyl- oder Amylalkohole, sodann araliphatische Alkohole, wie Benzylalkohol oder Phenethylalkohol oder ihre im aromatischen Kern und/oder im aliphatischen Teil durch die oben genannten Gruppen substituierten Derivate, oder heterocyclische Alkohole, wie Tetrafulanol oder Tetrahydropyranol. Unter den substituierten Alkoholen sind besonders die durch eine Hydroxygruppe substituierten zu nennen, d. h. z. B. zweiwertige und dreiwertige Alkohole, wie Aethylenglykol oder Propylenglykol und Glyzerin, und ihre O-mono-Niederalkyl- oder O-mono-Niederalkanoyloxy-Derivate hervorzuheben, wobei der Begriff «nieder» hier und im folgenden, im Zusammenhang mit der Anzahl der C-Atome von organischen Gruppen, wenn nicht ausdrücklich anders definiert, für Gruppen mit 1–7 C-Atomen steht. Von den substituierten Alkoholen seien sodann die niederaliphatischen Halogenhydride, wie z. B. das Aethylenchlorhydrin oder Aethylenfluorhydrin genannt. Die 17-Estergruppe kann aber auch die Fluormethoxycarbonyl-, Chlormethoxycarbonyl- oder 2-Fluor- oder 2-Chloräthoxy-carbonyl-Gruppe sein.

Eine veresterte Hydroxygruppe R' leitet sich von einer gesättigten oder ungesättigten, unsubstituierten oder durch Halogene, Hydroxy- oder nieder-Alkoxy substituierten Carbonsäure mit 1–7 C-Atomen ab, und ist z. B. die Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, Valeryloxy-, Trimethylacetoxy-, Diäthylacetoxy-, Capronyloxy-, Chloracetoxy-, Chlorpropionyl-, Oxypropionyl- oder Acetoxypropionylgruppe.

Die genannten Ester der Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. So weisen sie insbesondere eine hohe antiinflammatorische Wirkung auf, wie sich im Tierversuch, z. B. an der Ratte, im Fremdkörpergranulom-Test zeigen lässt: bei lokaler Applikation zeigen sie im Dosisbereich von ca. 0.0003 mg pro Rohwattepressling und 0.03 mg pro Rohwattepressling eine ausgeprägte antiinflammatorische Wirkung. Eine Wirkung auf den Thymus, die Nebennieren und das Körpergewicht treten bei dieser Verabreichungsart und in diesem Test erst bei Dosen über 0.3 mg/Rohwattepressling in Erscheinung. Die neuen Ester können als antiinflammatorische Mittel, besonders in der Dermatologie, verwendet werden. Sie, wie auch die freien Säuren und deren Salze, sind aber auch wertvolle Zwischenpro-

dukte für die Herstellung anderer nützlicher Stoffe, insbesondere von pharmakologisch wirksamen Verbindungen.

Von den neuen Estern ist insbesondere 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäuremethylester als besonders hoch aktive Verbindung zu nennen.

Die neuen Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man in einem 17 β -Carbonsäureester der Formel (I), worin R' eine freie Hydroxygruppe bedeutet, gegebenenfalls unter intermediärem Schutz der 11-Hydroxygruppe, die 17 α -Hydroxygruppe verestert.

Die verfahrensgemässe Überführung einer freien Hydroxygruppe in 17 α -Stellung in eine veresterte Hydroxygruppe geschieht in an sich bekannter Weise durch Umsetzen mit der betreffenden Säure oder einem funktionellen Derivat, wie einem Halogenid oder dem Anhydrid, vorteilhaft in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie z. B. p-Toluolsulfonsäure, Perchlorsäure, oder einem sauren Ionenaustauscher wie Amberlite IR120, oder Sulfosalicylsäure und, besonders vorteilhaft, in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid. Die Reaktion wird vorteilhaft in einem Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol, oder einem chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, ausgeführt, oder es wird als Lösungsmittel ein Überschuss der Säure selbst verwendet. Die Reaktionen werden vorteilhaft im Temperaturintervall von 20–100° ausgeführt. Bei Verwendung von Säurehalogeniden kann man auch in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, und bei tiefer Temperatur, z. B. bei 0°, verestern.

Wenn erwünscht, kann man bei der Veresterung einer 17 α -Hydroxygruppe, z. B. nach den oben beschriebenen Verfahren, die 11 β -Hydroxygruppe intermediär schützen. Zu diesem Zwecke kann die Veresterung mit Trifluoressigsäure dienen. Die Trifluoracetate erhält man durch Umsetzen der Ausgangsstoffe mit Trifluoressigsäurechlorid oder -anhydrid in an sich bekannter Weise. Diese Estergruppe lässt sich bekanntlich leicht wieder hydrolytisch oder solvolytisch abspalten, z. B. durch Einwirkung von Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Hydroxyden, -Carbonaten, -Bicarbonaten oder -Acetaten, z. B. in alkoholischer oder wässrig-alkoholischer, z. B. methanolischer Lösung bzw. von Alkoholen allein. Eine besondere Ausführungsart der Solvolyse der 11 β -Trifluoracetatgruppe ist die in der Deutschen Patentschrift 1 593 519 beschriebene: sie findet dadurch statt, dass man den 11-Ester in einem niederen Alkohol mit einem Salz einer Säure, deren pK-Wert im Bereich von etwa 2,3 bis etwa 7,3 liegt, wie Natrium- oder Kaliumazid oder Natrium- oder Kaliumformiat, behandelt, wobei dieses Salz gegebenenfalls auch nur in katalytischen Mengen verwendet werden kann. Ferner kann die Hydrolyse der 11-Trifluoracetatgruppe auch durch die Einwirkung anderer basischer Agenzien erzielt werden, z. B. von Aminen, insbesondere von heterocyclischen Basen, wie Pyridin oder Collidin. Schliesslich kommt auch die Verseifung durch Einwirkung von Kieselgel gemäss dem in der Deutschen Offenlegungsschrift 2 144 405 beschriebenen Verfahren in Betracht.

Die zur Ausführung des obigen Verfahrens notwendigen Ausgangsstoffe sind neu und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Steroid-17-carbonsäuren der Formel (I), worin R Wasserstoff und R' eine freie Hydroxygruppe bedeuten, können z. B. durch Seitenkettenabbau mittels Perjodsäure von entsprechenden 21-Hydroxy-pregna-1,4-dien-20-open in an sich bekannter Weise erhalten werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Ester der Formel (I) können zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Anwendung in der Human- oder Veterinärmedizin dienen.

Dabei kommen in erster Linie topisch anwendbare pharmazeutische Präparate, wie Cremen, Salben, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Frage, die von etwa 0,02 % bis etwa 0,2 % des Wirkstoffs enthalten, ferner Präparate zur oralen Verabreichung, z. B. Tabletten, Dragees und Kapseln, und parenteralen Verabreichung.

Die neuen Verbindungen können auch als Ausgangsprodukte für die Herstellung anderer wertvoller Verbindungen, z. B. gemäss CH-Patent 628 355, verwendet werden.

Die Erfindung wird in dem folgenden Beispiel näher beschrieben. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

Zu einer bei Zimmertemperatur gerührten Lösung von 2,5 g 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbonsäuremethylester in 75 ml Propionsäure und 10 ml Trifluoressigsäureanhydrid werden 250 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugesetzt. Die Reaktionslösung wird während 7 Stunden bei 35° C gerührt und auf 500 ml Eiswasser gegossen. Die ausgefallene Substanz wird in Chloroform aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen.

Die mit Natriumsulfat getrocknete organische Lösung liefert nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum ein kristallines Rohprodukt, das nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Methanol/Aether den reinen 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbonsäuremethylester vom Schmelzpunkt 271° liefert.

Der als Ausgangsstoff verwendete 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbonsäuremethylester kann unter anderem wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 5,0 g 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion in 200 ml Dioxan wird mit 12,5 g Perjodsäure in 100 ml Wasser versetzt und 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Wasser wird das Dioxan am Wasserstrahlvakuum abgedampft, der ausgefallene Niederschlag in Chloroform aufgenommen und mit eiskalter verdünnter Natronlauge gewaschen. Der mit eiskalter verdünnter Salzsäure angesäuerte Natronlaugeauszug wird mit Chloroform extrahiert. Die getrocknete organische Phase liefert nach dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum die freie 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbonsäure, die in 20 ml Methanol und 40 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer ätherischen Diazomethanlösung verestert wird. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man den 9 α -Chlor-6 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbonsäuremethylester.