



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 J 5/00

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



PATENTSCHRIFT A5

11

627 191

21 Gesuchsnummer: 8612/77

73 Inhaber:
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,
Berlin 65 (West)

22 Anmeldungsdatum: 12.07.1977

30 Priorität(en): 16.07.1976 DE 2632678

72 Erfinder:
Dr. Ulrich Kerb, Berlin (West)
Prof. Rudolf Wiechert, Berlin (West)
Dr. Hans Wendt, Berlin (West)
Dr. Joachim-Friedrich Kapp, Berlin (West)

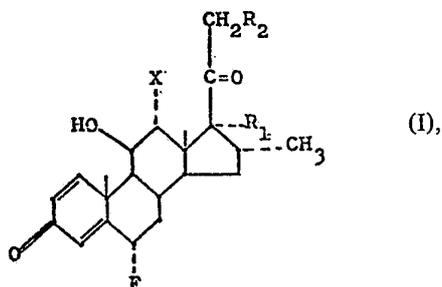
24 Patent erteilt: 31.12.1981

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1981

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung neuer Kortikoide.

57 Es werden neue Kortikoide der Formel



worin

X Fluor, Chlor oder Brom

R₁ Wasserstoff, Hydroxy oder Acyloxy und

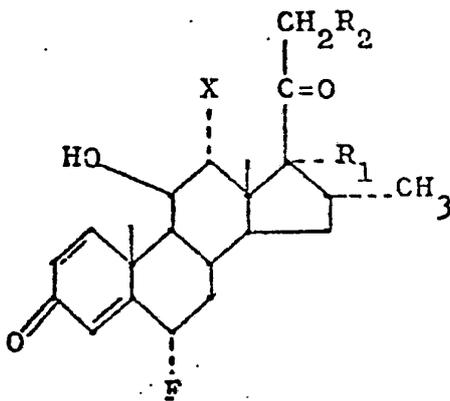
R₂ eine freie oder veresterte Hydroxygruppe bedeuten,
hergestellt.

Diese Verbindungen werden erhalten, indem man in
entsprechenden Ausgangsverbindungen den sich in 11β,
12β- Stellung befindlichen Epoxydring mittels Halogen-
wasserstoffsäure öffnet.

Die erhaltenen Verbindungen können als antiin-
flammatorische Mittel verwendet werden.

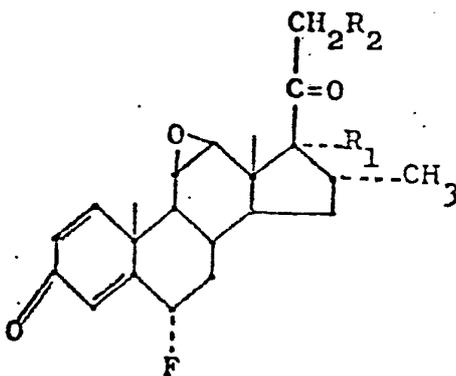
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Kortikoiden der Formel



worin

- X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Acyloxygruppe und
 R₂ eine freie oder veresterte Hydroxygruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man den Epoxydring einer Verbindung der Formel



worin R₁ und R₂ die obengenannte Bedeutung besitzen, mittels Halogenwasserstoff öffnet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen der Formel I vorhandene Estergruppen verseift.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen vorhandene Hydroxygruppen verestert.

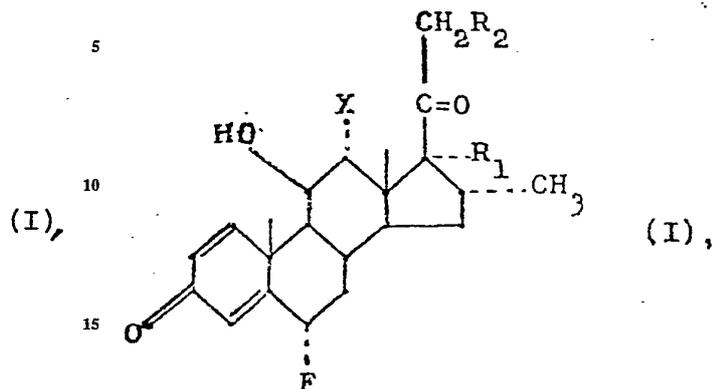
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 6 α , 12 α -Difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 6 α , 12 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 21-Acetoxy-6 α , 12 α ,difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion herstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 12 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-Valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Kortikoide der Formel



worin

- X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 R₁ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Acyloxygruppe und
 R₂ eine freie oder veresterte Hydroxygruppe bedeuten.

Die neuen Kortikoide der Formel I sind pharmakologisch wirksame Substanzen, die sich insbesondere dadurch auszeichnen, dass sie bei topischer Anwendung eine gute anti-inflammatorische Wirksamkeit besitzen und nur geringe systemische Nebenwirkungen verursachen.

Der Wirkungsbeginn und die Wirkungsdauer der neuen Kortikoide sowie ihre Löslichkeit in physiologisch verträglichen Lösungsmitteln sind ebenso wie bei den bekannten Kortikoiden insbesondere davon abhängig, ob und gegebenenfalls mit welcher Säure eine in der 17- und/oder 21-Position ständige Hydroxygruppe verestert ist.

Als veresterte 21-Hydroxygruppen R₂ kommen vorzugsweise Acyloxygruppen mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen im Acylrest, Sulfatgruppen oder Phosphatgruppen in Betracht. Geeignete Acyloxygruppen sind beispielsweise solche, die sich von geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren ableiten, welche in üblicher Weise, beispielsweise durch Hydroxygruppen, Aminogruppen oder Halogenatome, substituiert sein können.

Ferner eignen sich als Acyloxygruppen auch Reste cycloaliphatischer, aromatischer, gemischt aromatisch-aliphatischer oder heterocyclischer Säuren, die ebenfalls in üblicher Weise substituiert sein können. Als geeignete Acyloxygruppen seien beispielsweise genannt:

die Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, Pentanoyloxy-, Hexanoyloxy-, Octanoyloxy-, Undecanoyloxy-, Dimethylacetoxy-, Trimethylacetoxy-, Diäthylacetoxy-, tert.-Butylacetoxy-, Benzoyloxy-, Phenacetyloxy-, Cyclopentylpropionyloxy-, Hydroxyacetoxy-, Monochloracetoxy-, Dichloracetoxy-, Trichloracetoxy-, ferner die Dimethylaminoacetoxy-, die Trimethylaminoacetoxy-, die Diäthylaminoacetoxy-, die Piperidinoacetoxy-, die Nicotinoyloxy-, die -Carboxypropionyloxy- und die -Carboxypentanoyloxygruppe.

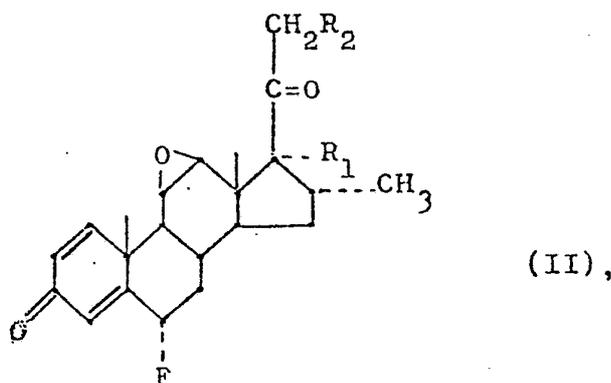
Zur Herstellung wasserlöslicher Wirkstoffe können die 21-Acyloxyverbindungen mit einer basischen Stickstoffgruppe im Acylrest in die entsprechenden Säureadditionssalze, wie zum Beispiel die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Oxalate, Tartrate oder Maleate überführt werden. Ferner lassen sich die 21-Dicarbonsäuremonoester, sowie die Schwefelsäure- und Phosphorsäureester zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit in ihre Alkalisalze, wie zum Beispiel die Natrium- oder Kaliumsalze, überführen

Besonders bevorzugte veresterte Hydroxygruppen R₂ sind

Acyloxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im Acylrest.

Als veresterte 17ständige Hydroxygruppen R_1 kommen Acyloxygruppen in Betracht, die vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatome im Acylrest besitzen. Besonders geeignete Acyloxygruppen sind Alkanoylgruppen wie zum Beispiel die Acetoxy-, die Propionyloxygruppe, die Butyryloxygruppe, die Pentanoyloxygruppe oder die Hexanoyloxygruppe.

Die neuen Kortikoide der Formel I werden erfindungsgemäss mittels eines Verfahrens hergestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man den Epoxydring einer Verbindung der Formel



worin R_1 und R_2 die obengenannte Bedeutung besitzen, mittels Halogenwasserstoff öffnet. Gewünschtenfalls können vorhandene Estergruppen verseift und/oder vorhandene Hydroxygruppen verestert werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird vorzugsweise in Gegenwart eines inerten, zur Halogenwasserstoff-Absorption befähigten Lösungsmittels durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, Äther wie Diäthyläther, Glykollmonomethyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Chlorkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrachloräthylen, dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Gemische dieser Lösungsmittel. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur von -50°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die sich gegebenenfalls anschliessende Verseifung von in 17- und/oder 21-Stellung befindlichen Acyloxygruppen erfolgt gewöhnlich mittels der üblichen Verfahren, so zum Beispiel durch Umsetzung der Ester in wasserhaltigen oder alkoholhaltigen Lösungen oder Lösungsmittelgemischen in Gegenwart von starken Säuren, wie zum Beispiel Schwefelsäure, Chlorwasserstoff, p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure oder durch Umsetzung der Ester in wasserhaltigen oder alkoholhaltigen Lösungen oder Lösungsmittelgemischen in Gegenwart von Alkalialkoholaten, Alkalihydroxyden oder Alkalicarbonaten.

Wird z. B. die Verseifung unter milden Bedingungen durchgeführt, so ist es möglich, die 17 α -21-Diacyloxysteroiden der Formel I selektiv zu den 21-Hydroxy-17 α -acyloxysteroiden zu verseifen.

Eine sich gegebenenfalls anschliessende Veresterung freier Hydroxygruppen in der 17- und/oder 21-Position kann ebenfalls mit Hilfe der an sich bekannten Arbeitsmethoden erfolgen. So kann man beispielsweise die Hydroxysteroiden mit Acylchloriden oder Acylanhydriden in Gegenwart von Säuren, wie zum Beispiel Chlorwasserstoff-p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure oder in Gegenwart von Basen, wie Kaliumcarbonat, Pyridin, Collidin oder p-Dimethylaminopyridin verestern. Andererseits ist es möglich, die Hydroxyverbindungen mit Carbonsäuren in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid zu verestern. Führt man diese Veresterungen z. B. unter mil-

den Bedingungen durch, so werden bekanntlich nur die primären Hydroxylgruppen verestert, während eine gegebenenfalls vorhandene tertiäre Hydroxylgruppe nicht umgesetzt wird.

Aus den 21-Hydroxyverbindungen der allgemeinen Formel I können in an sich bekannter Weise die Alkalisulfate der 21-Monoschwefelsäureester hergestellt werden, beispielsweise indem man die 21-Hydroxyverbindungen mit Schwefeltrioxyd in Pyridin umsetzt und den erhaltenen Schwefelsäureester durch Behandeln mit Alkalibasen in das Alkalisalz überführt.

Die neuen Kortikoide zeichnen sich, wie bereits erwähnt, bei topischer Anwendung durch eine gute antiinflammatorische Wirksamkeit aus; so zeigt beispielsweise das 6 α ,12 α -Difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion im Vasokonstriktionstest eine gleich gute antiinflammatorische Wirksamkeit wie das vorbekannte 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Deutsches Patent Nr. 1 211 194).

Der Vasokonstriktionstest wurde wie folgt durchgeführt:

Auf dem Rücken freiwilliger Versuchspersonen wird das Stratum corneum durch zwanzig übereinander angelegte Abrisse mit einem Tesafilm zerlegt und somit eine ausgeprägte Hyperämie erzeugt. Innerhalb des gestrippten Bereichs wird auf 4 cm² grosse, gekennzeichnete Felder jeweils 50 mg Salbe aufgetragen, die jeweils 0,1% bzw. 0,01% der zu testenden Substanz oder der Referenzsubstanz in einer Wasser-Öl-Grundlage enthält. 1, 2, 3 und 4 Stunden nach der Applikation wird das Ausmass der Vasokonstriktion ermittelt.

Bei systemischer Applikation sind die neuen Kortikoide wesentlich schwächer wirksam als die strukturanalogen vorbekannten 9 α -Halogenkortikoide. So zeigt beispielsweise das 6 α ,11 α -Difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion im Adjuvans-Ödem Test eine fünffach schwächere Wirksamkeit als das 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion. Der Adjuvans-Ödem-Test wurde wie folgt durchgeführt:

SPF-Ratten im Gewicht von 130 bis 150 g werden zur Erzeugung eines Entzündungsherdos 0,1 ml einer 0,5%igen Mycobacterium butyricum Suspension (erhältlich von der amerikanischen Firma Difko) in die rechte Hinterpfote injiziert. Vor der Injektion misst man das Pfortenvolumen der Ratten. 24 Stunden nach der Injektion wird das Pfortenvolumen zur Bestimmung des Ausmasses des Ödems abermals gemessen. Anschliessend injiziert man den Ratten subcutan unterschiedliche Mengen der Testsubstanz – gelöst in einem Gemisch aus 29% Benzylbenzoat und 71% Rhizinusöl. Nach weiteren 24 Stunden wird das Pfortenvolumen erneut ermittelt.

Die Kontrolltiere werden in gleicher Weise behandelt, mit dem Unterschied, dass ihnen eine testsubstanzfreie Benzylbenzoat-Rhizinusöl-Mischung injiziert wird. Aus den erhaltenen Pfortenvolumina wird in üblicher Weise die prozentuale Ödem-Hemmwirkung berechnet.

Die bisher zur Behandlung von Hautentzündungen verwendeten hochwirksamen Kortikoide besitzen neben der topischen Wirkung auch stets eine ausgeprägte systemische Wirkung. Diese Kortikoide können selbst bei opischer Applikation infolge von Resorption durch die entzündete Haut oder infolge von Hautverletzungen in die Blutbahn gelangen, wo sie als hormonwirksame Substanzen in vielfältiger Weise die Körperfunktionen beeinflussen.

Bei den topisch hochwirksamen, systemisch aber gering wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist dieser Nachteil gemindert. Sie sind deshalb zur lokalen Behandlung von Entzündungen sehr gut geeignet.

Die neuen Verbindungen eignen sich in Kombinationen mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägermitteln zur lokalen Behandlung von Kontaktdermatitis, Ekzemen der

verschiedensten Art, Neurodermatitis, Erythrodermie, Verbrennungen, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus und ähnlichen Hauterkrankungen.

Darüber hinaus eignen sich die neuen Kortikoide auch zur Behandlung allergischer Erkrankungen der Atemwege, wie zum Beispiel der Rhinitis oder des Bronchialasthmas.

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten kann in üblicher Weise erfolgen, indem man die Wirkstoffe z. B. mit geeigneten Zusätzen in die gewünschte Applikationsform wie zum Beispiel: Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes, Pflaster oder Inhalationsmitteln überführt. In den so formulierten Arzneimitteln ist die Wirkstoffkonzentration von der Applikationsform abhängig. Bei Lotionen und Salben wird vorzugsweise eine Wirkstoffkonzentration von 0,001 % bis 2 % verwendet.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II für das erfindungsgemäße Verfahren können nach Methoden hergestellt werden, die dem Fachmann allgemein bekannt sind und die am Beispiel typischer Vertreter in den nachfolgenden Präparaten erläutert werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung:

Präparat 1

300 g 6 α -Fluor-11 α -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 1500 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid mit 500 g Methyltriphenoxyphosphoniumjodid 1 Stunde bei 90°C Innentemperatur in einer Argonatmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in 1015 %ige eiskalte Kaliumhydroxidlösung eingetragen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und in Essigester aufgenommen. Der Essigesterextrakt wird mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Aus dem so erhaltenen Rohprodukt, welches nach NMR-Spektrum 70 % 6 α -Fluor-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und 30 % 6 α -Fluor-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4,11-pregnatrien-3,20-dion enthält, wird letzteres durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol abgetrennt und man erhält 49,4 g Reinprodukt vom Schmelzpunkt 96–97°C.

Präparat 2

40 g 6 α -Fluor-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4,11-pregnatrien-3,20-dion werden in 800 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösung auf –10°C gekühlt, mit 20 g N-Bromsuccinimid versetzt und 90 ml 1N Perchlorsäure zugetropft. Die Lösung wird 18 Stunden bei +2°C aufbewahrt und anschließend in 8 Liter Eiswasser, dem 20 g Natriumhydrogensulfid und 30 g Natriumacetat zugesetzt wurden, eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridlösung mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird auf ein Volumen von 300 ml konzentriert und mit Pentan versetzt. Das auskristallisierte 12 α -Brom-6 α -fluor-11 β -formyloxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (39,7 g) wird abgesaugt und nochmals aus Methanol umkristallisiert. Schmelzpunkt 177–178°C.

Präparat 3

26 g 12 α -Brom-6 α -fluor-11 β -formyloxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 500 ml Äthanol mit 30 g Kaliumacetat 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird nach dem Erkalten in Eiswasser gefällt, das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 18,5 g 6 α -

Fluor-11,12 β -epoxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 165–166°C.

Beispiel 1

Zu einer Lösung aus 34 ml Fluorwasserstoff, 165 ml Chloroform und 17 ml Äthanol wird bei –20°C eine Lösung von 16,4 g 6 α -Fluor-11,12 β -epoxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion in 165 ml Chloroform zugetropft und 2 Stunden bei 0–5°C gerührt. Die Lösung wird in kaliumhydrogencarbonathaltiges Eiswasser eingegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographie an Silicagel und Umkristallisation aus Methanol erhält man 13,1 g 6 α ,12 α -Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 207,5–209°C.

Beispiel 2

3,2 g 6 α ,12 α , Difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 25 ml Methylenchlorid und 25 ml Methanol gelöst, auf 0°C gekühlt und unter Argon-Begasung mit einer Lösung aus 180 mg Kaliumhydroxid in 5 ml Methanol versetzt. Die Lösung wird 3 Stunden bei 0–5°C gerührt, mit Eisessig neutralisiert, im Vakuum eingengt und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen. Die Methylenchloridphase wird mit Wasser neutral gewaschen, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Hexan kristallisiert. Man erhält 2,35 g 6 α ,12 α -Difluor-11 β -21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (unter Zersetzung).

Beispiel 3

1,8 g 6 α -Fluor-11 β ,12 β -epoxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und auf –5°C gekühlt. In diese Lösung leitet man 15 Minuten trockenen Chlorwasserstoff, so dass die Temperatur nicht über +5°C ansteigt. Es wird 1 Stunde bei 0° bis +2°C nachgerührt, mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Eindampfen im Vakuum und Kristallisation aus Aceton-Hexan erhält man das 12 α -Chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 4

10 g 6 α ,12 α -Difluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 32 ml Pyridin und 16 ml Acetanhydrid 90 Minuten bei 0 bis 5°C gerührt. Danach wird in Eiswasser eingegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan erhält man das 21-Acetoxy-6 α ,12 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Präparat 4

2 g 6 α -Fluor-11 β ,12 β -epoxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 20 ml Methylenchlorid und 20 ml Methanol gelöst, auf 0°C bis 5°C gekühlt und unter Argon-Begasung mit einer Lösung von 150 mg Kaliumhydroxid in 6 ml Methanol versetzt. Die Lösung wird 90 Minuten bei 0–5° gerührt, mit Essigsäure neutralisiert, im Vakuum eingedampft und aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 1,5 g 6 α -Fluor-11 β ,12 β -epoxy-21-hydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 162–165°C.

Präparat 5

1,5 g 6 α -Fluor-11 β ,12 β -epoxy-21-hydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 6 ml Pyridin mit 3 ml

Essigsäureanhydrid 18 Stunden bei 20°C gerührt. Danach wird in Eiswasser gefällt, das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Kristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 1,5 g 21-Acetoxy-6 α -fluor-11 β ,12 β -epoxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 215,5–216,5°C.

Beispiel 5

1,4 g 21-Acetoxy-6 α -fluor-11 β ,12 β -epoxy-16 α -methyl-

1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 22 ml Chloroform gelöst, mit 22 ml einer mit Chlorwasserstoff gesättigten Chloroformlösung versetzt und 10 Minuten bei 0°C gerührt. Anschliessend wird mit Chloroform verdünnt, mit Wasser gewaschen und im s Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation aus Methylenechlorid, Methanol und Essigester erhält man 1,38 g 21-Acetoxy-12 α -chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion vom Schmelzpunkt 305°C (Zersetzung).