



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl. 3: C 07 J

7/00

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



PATENTSCHRIFT A5

11

624 967

21 Gesuchsnummer: 15499/76

73 Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

22 Anmeldungsdatum: 09.12.1976

30 Priorität(en): 29.09.1976 LU 75903

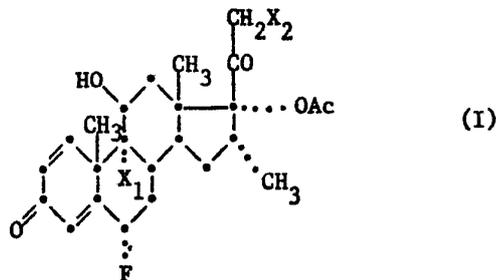
24 Patent erteilt: 31.08.1981

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

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.08.1981

54 Verfahren zur Herstellung von neuen polyhalogenierten Steroiden.

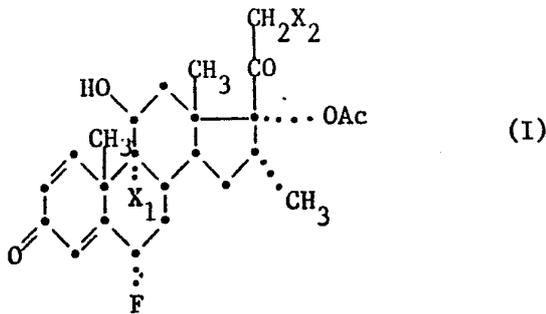
57 Neue 9 α ,21-Dihalogen-11 β ,17 α -dihydroxy-6 α -fluor-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-ester der Formel



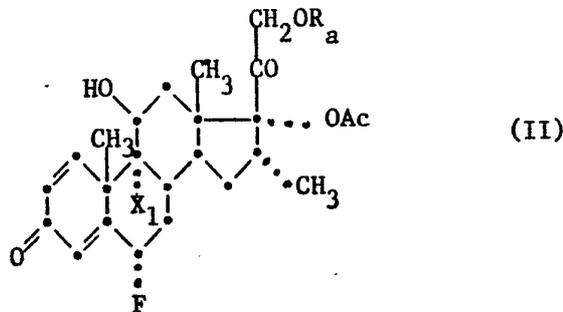
worin X₁ Chlor oder Fluor, X₂ Brom oder Chlor, und Ac eine von einer Carbonsäure abgeleitete Acylgruppe darstellt, zeichnen sich durch eine hohe lokale antiinflammatorische Wirksamkeit bei einer verminderten systemischen Wirkung aus, weshalb sie in der Medizin zur Linderung und Bekämpfung von entzündlichen Zuständen Anwendung finden können. Sie werden durch den konventionellen Austausch einer organischen 21-Sulfonyloxygruppe gegen Halogen X₂ erhalten.

PATENTANSPRÜCHE

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



worin X₁ Chlor oder Fluor, X₂ Brom oder Chlor, und Ac eine von einer Carbonsäure abgeleitete Acylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Ac und X₁ die oben angegebenen Bedeutungen haben und R_a der Acylrest einer organischen Sulfonsäure ist, mit einem Alkalimetallhalogenid MX₂, worin M ein Alkalimetall und X₂ Chlor oder Brom bedeutet, in Anwesenheit eines aprotischen organischen Lösungsmittels, dessen dielektrische Konstante mindestens 29 beträgt, behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mit einem Lithiumhalogenid LiX₂ behandelt.

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

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin X₁ für Chlor oder Fluor, X₂ für Chlor und Ac für den Acylrest einer niederaliphatischen Monocarbonsäure mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen steht.

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

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

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

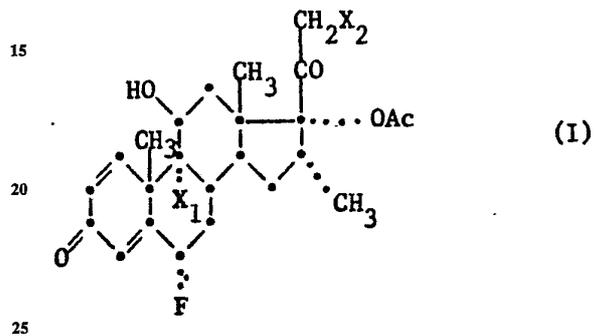
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man 21-Chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianat herstellt.

In unserer Schweizerischen Patentschrift Nr. 621 801 wurde ein Verfahren zur Herstellung von 2-Chlor-9 α ,21-dihalogen-

11 β -17 α -dihydroxy-6 α -fluor-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-ester beschrieben, welche sich durch eine besonders günstige antiinflammatorische Wirksamkeit auszeichnen.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, dass dieselben günstigen pharmakologischen Eigenschaften auch bei den einfacheren, in der 2-Stellung unsubstituierten Analogon auftreten.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen polyhalogenierten Steroiden, und zwar von 9 α ,21-Dihydrogen-11 β ,17 α -di-hydroxy-6 α -fluor-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-estern der allgemeinen Formel



worin X₁ Chlor oder Fluor, X₂ Brom oder Chlor und Ac den Acylrest einer Carbonsäure darstellt.

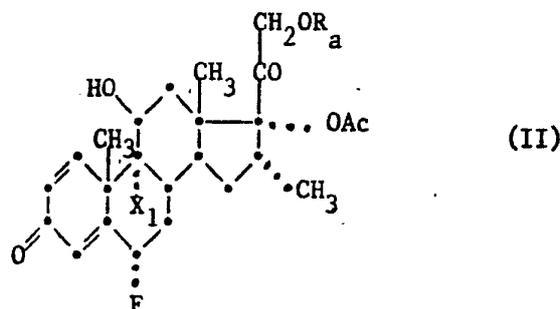
Nachstehend mit «nieder» bezeichnete kohlenstoffhaltige Verbindungen und Reste enthalten vorzugsweise bis und mit 7 Kohlenstoffatome.

Eine Acylgruppe Ac leitet sich vorzugsweise von den in der Steroidchemie gebräuchlichen Carbonsäuren mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere von entsprechenden aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Carbonsäuren ab. Der Rest Ac ist insbesondere ein geradkettiges oder verzweigtes Niederalkanoyl, z.B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl, 2-Äthyl-butyryl, 2,2- oder 3,3-Dimethylbutyryl, Hexanoyl oder Heptanoyl, aber auch ein Hydroxyniederalkanoyl, z.B. 3-Hydroxypropionyl, Phenoxy-niederalkanoyl, z.B. Phenoxyacetyl, Halogenniederalkanoyl, z.B. Chloracetyl, oder Carboxyniederalkanoyl, z.B. 3-Carboxypropionyl oder 4-Carboxybutyryl, Alkenoyl, z.B. Undecylenoyl, Cycloalkylniederalkanoyl, z.B. Cyclopentyl-propionyl oder Cyclohexylacetyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, z. B. Benzoyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkanoyl oder -niederalkanoyl, z. B. Phenylacetyl.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. So zeichnen sie sich durch eine hervorragende antiinflammatorische Wirksamkeit, z.B. bei lokaler Anwendung, aus, die sich z.B. im Rohwattgranulomtest an der Ratte in einem Dosisbereich von etwa 0,001 bis etwa 0,3 mg/Pellet nachweisen lässt. Bei gleicher Versuchsanordnung sind die ersten Anzeichen einer systemischen Wirkung, z.B. die Abnahme des Körper- und insbesondere des Nebennieren- und Thymus-Gewichts, erst oberhalb der Dosis von 0,3 mg/Pellet bemerkbar. Wegen der günstigen Verteilung der biologischen Eigenschaften sind die neuen Verbindungen in allen Indikationen, für die sich Glucocorticoide mit entzündungshemmenden Eigenschaften eignen, insbesondere jedoch als lokal anzuwendende antiinflammatorische Glucocorticoide, z.B. zur Behandlung von entzündlichen Dermatosen, wie Ekzemen, Dermatiden, oder partiell corticoid-resistenten Dermatosen, z. B. Psoriasis, verwendbar. Sie können zudem als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung anderer nützlicher Stoffe, insbesondere anderer pharmakologisch wirksamer Steroide, Anwendung finden.

Es betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin X₁ Fluor oder Chlor, X₂ Chlor, und Ac Niederalkanoyl, z.B. Propionyl, darstellt.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin X₁ und Ac die oben angegebenen Bedeutungen haben und R_a für den Acylrest einer organischen Sulfonsäure steht, mit einem Alkalimetallhalogenid der Formel M-X₂ (V), worin M für ein Alkalimetall steht, in Anwesenheit eines aprotischen organischen Lösungsmittels, dessen dielektrische Konstante mindestens 29 beträgt, behandelt.

Der Acylrest R_a einer organischen Sulfonsäure ist insbesondere derjenige einer aliphatischen oder carbocyclischen, gegebenenfalls ungesättigten bzw. aromatischen Sulfonsäure. Solche Säuren sind u.a. gegebenenfalls substituierte, z.B. halogenierte, Niederalkansulfonsäuren, Cycloalkansulfonsäuren, worin der Cycloalkylrest mono- oder polycyclisch sein kann, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, z. B. Methyl, Niederalkoxy, z. B. Methoxy, Halogen, z. B. Chlor oder Brom, und/oder Nitro, substituierte Benzolsulfonsäuren. Als typische Beispiele solcher Säuren seien die Trifluormethansulfonsäure, (+)-Campher-10-sulfonsäure, 4-Brom-benzolsulfonsäure und 3-Nitrobenzolsulfonsäure, insbesondere p-Toluolsulfonsäure und vor allem Methansulfonsäure erwähnt.

Die Austauschreaktion wird in der üblichen, an sich bekannten Weise durchgeführt. Als Alkalimetall M kommt vorzugsweise Lithium in Betracht. Als aprotische organische Lösungsmittel können insbesondere Diniederalkylsulfide, z.B. Dimethylsulfid, N,N-Diniederalkylamide von niederaliphatischen Carbonsäuren, z.B. N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, Niederalkannitrile, z.B. Acetonitril, Hexaniederalkylphosphoramide, z. B. Hexamethylphosphoramid, oder auch Ketone, insbesondere aliphatische oder cycloaliphatische Ketone mit höchstens 10 Kohlenstoffatomen, wie entsprechende Alkanone, z.B. Aceton, 2-Butanon, 2- oder 3-Pentanon, 2-Hexanon oder 4-Decanon, oder Cycloalkanone mit höchstens 8 Ringkohlenstoffatomen, z.B. Cyclopentanon oder Cyclohexanon, oder Gemische von solchen Lösungsmitteln verwendet werden.

Die Reaktion führt man zweckmässig zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durch, wobei man mit mindestens einem Äquivalent des Alkalimetallhalogenids der Formel V umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. indem man in einem 6 α -Fluor-11 β -17 α ,21-trihydroxy-16 α -methyl-9 α -X₁-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-ester die 21-Hydroxygruppe

durch Behandeln mit einem reaktionsfähigen Derivat einer organischen Sulfonsäure der Formel R_a-OH (VI), insbesondere mit einem entsprechenden Sulfonsäurechlorid der Formel R_a-Cl (VIa), in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin, in die gewünschte organische Sulfonyloxygruppe -OR_a umwandelt.

Die gemäss der vorliegenden Erfindung hergestellten neuen Verbindungen der Formel I finden Verwendung als medizinische Wirkstoffe, vorzugsweise zur Behandlung von Entzündungen, in erster Linie als lokal anzuwendende antiinflammatorische Glucocorticoide, üblicherweise in Form von pharmazeutischen Präparaten, insbesondere solchen zur topischen Anwendung.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

Eine Lösung von 6,0 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat-21-methansulfonat in 150 ml Dimethylformamid wird mit 18 g trockenem Lithiumchlorid versetzt und während 16 Stunden bei 100° unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das abgekühlte Gemisch wird auf Eiswasser ausgegossen; der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und in Chloroform gelöst. Die organische Lösung wird nach dem Trocknen unter Wasserstrahlvakuum eingedampft und der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie auf Silikagel mit einem 50:50-Gemisch von Toluol und Äthylacetat als flüssige Phase aufgetrennt. Durch Auswaschen der Hauptzone mit Äthylacetat erhält man das 21-Chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat, das nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Chloroform, Methanol und Diäthyläther bei 268° (Zers.) schmilzt.

In analoger Weise, aber ausgehend vom entsprechenden 17-Acetat-21-methansulfonat bzw. 17-Valerianat-21-methansulfonat wird das 21-Chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetat, Smp. 269–271°, und 21-Chlor-6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerianat, Smp. 244–245°, erhalten.

Das als Ausgangsstoff verwendete 21-Methansulfonat des 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetats,-17-propionats bzw. -17-valerianats wird durch Verestern der 21-Hydroxygruppe im entsprechenden 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregna-dien-3,20-dion-17-ester durch Behandeln mit Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart von Pyridin bei Zimmertemperatur erhalten, z.B. in der folgenden Weise:

Eine Lösung von 2,75 g 6 α ,9 α -Difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionat in 60 ml Pyridin wird bei ca. -10° unter Rühren mit 2,23 ml Methansulfonsäurechlorid tropfenweise versetzt und dann bei Zimmertemperatur noch 21 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf 1,5 l Eiswasser gegossen und 20 Minuten gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen, in Methylchlorid aufgenommen, die Lösung getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das so erhaltene 21-Mesylat ist dünnschichtchromatographisch praktisch rein. Es wird ohne eine weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet.