



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 J 5/00
C 07 J 7/00
A 61 K 31/57

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



⑫ PATENTSCHRIFT A5

638 226

⑳ Gesuchsnummer: 2962/78

⑦ Inhaber:
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,
Berlin 65 (DE)

㉒ Anmeldungsdatum: 17.03.1978

③ Priorität(en): 21.03.1977 DE 2712862
03.03.1978 DE 2809732

⑦ Erfinder:
Klaus Annen, Berlin (DE)
Henry Laurent, Berlin (DE)
Helmut Hofmeister, Berlin (DE)
Rudolf Wiechert, Berlin (DE)
Joachim-Friedrich Kapp, Berlin (DE)
Hans Wendt, Berlin (DE)

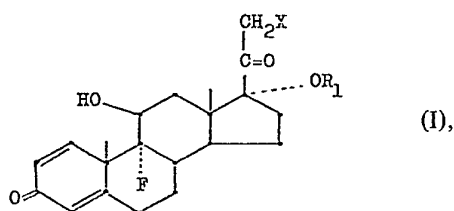
㉔ Patent erteilt: 15.09.1983

④ Patentschrift
veröffentlicht: 15.09.1983

⑦ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤ Derivate des 9-Fluorprednisolons.

⑤ Die Wirkstoffe entsprechen der allgemeinen Formel I



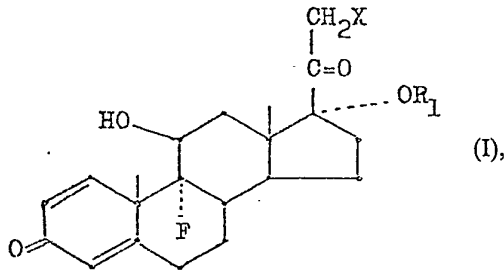
worin

R₁ eine Alkanoylgruppe oder Cycloalkanoylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe bedeutet und

X ein Fluoratom, ein Chloratom oder eine Alkanoyloxygruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt. Die neuen 9-Fluorprednisolon-Derivate können erhalten werden, indem man entweder entsprechende 9,11β-Epoxy-Verbindungen mit Fluorwasserstoff öffnet oder entsprechende 9-Fluorderivate in der 21-Stellung halogeniert bzw. verestert oder eine entsprechende 17a-Cycloalkan-carbonyloxy-Verbindung mit einem Trimethylsilylhalogenid oder Triphenylmethylhalogenid spaltet. Arzneimittel, welche mindestens eine der oben genannten Verbindungen als aktive Komponente enthalten, können zur Behandlung von Entzündungen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Derivat des 9-Fluorprednisolons der allgemeinen Formel I



worin

R₁ eine Alkanoylgruppe oder Cycloalkanoylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe bedeutet und X ein Fluoratom, ein Chloratom oder eine Alkanoyloxygruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt.

2. 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

3. 17 α -Acetoxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

4. 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

5. 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

6. 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

7. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

8. 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

9. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyl-oxy-21-valeryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

10. 9 α -Fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

11. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyl-oxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

12. 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

13. 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

14. 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-21-heptanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

15. 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

16. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-21-propionyl-oxy-17 α -valeryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

17. 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

18. 9 α -Fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -valeryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

19. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-21-propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

20. 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobuty-

ryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

21. 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-21-propionyl-oxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

22. 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

23. 17 α -Benzoyloxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

24. 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

25. 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

26. 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

27. 17 α -Acetoxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

28. 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

29. 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

30. 17 α -Benzoyloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung nach Anspruch 1.

31. 17 α -Acetoxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

32. 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

33. 17 α -Butyryloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

34. 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

35. 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

36. 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -isovaleryl-oxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

37. 9 α ,21-Difluor-17 α -hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

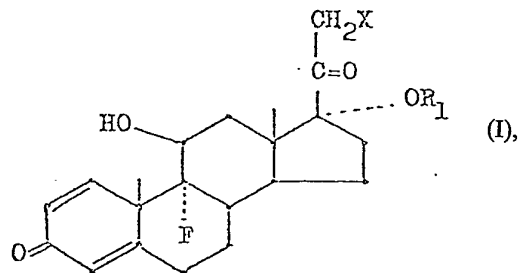
38. 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

39. 17 α -Cyclopentylcarbonyloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

40. 17 α -Cyclohexylcarbonyloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

41. 17 α -Benzoyloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Verbindung gemäss Anspruch 1.

42. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie als mindestens eine Wirkstoffkomponente eine neue Verbindung der Formel

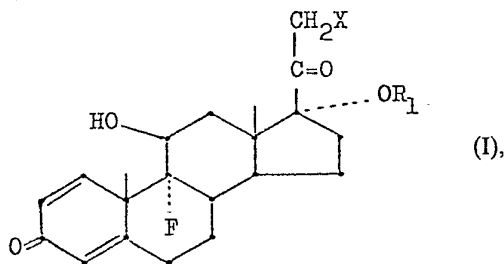


65 worin

R₁ eine Alkanoylgruppe oder Cycloalkanoylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe bedeutet und X ein Fluoratom, ein Chloratom oder eine Alkanoyloxy-

gruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt, enthalten.

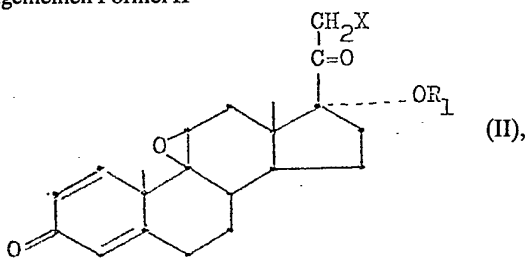
43. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel



worin

R_1 eine Alkanoylgruppe oder Cycloalkanoylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe bedeutet und

X ein Fluoratom, ein Chloratom oder eine Alkanoyloxygruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man den Epoxydring einer Verbindung der allgemeinen Formel II



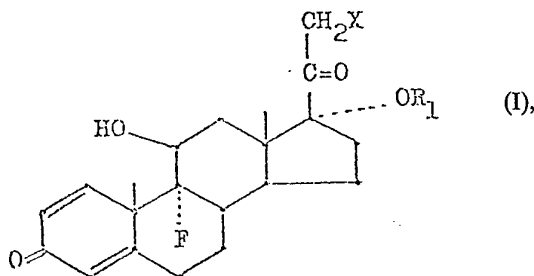
mit Fluorwasserstoff öffnet.

Die Erfindung betrifft neue Derivate des 9-Fluorprednisolons, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, und pharmazeutische Präparate, die diese Wirkstoffe enthalten.

Das 9-Fluorprednisolon (=9 α -Fluor-11 β -17 α ,21-trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion) ist seit langem bekannt. (J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 4181). Dieses Kortikoid ist als Wirkstoff für pharmazeutische Präparate, die zur topischen Behandlung entzündlicher Erkrankungen dienen, ungeeignet, da es sehr starke systemische Wirkungen aufweist.

Es wurde gefunden, dass bisher unbekannte Derivate des 9-Fluorprednisolons systemisch nur schwach wirksam sind, aber bei topischer Anwendung überraschenderweise eine starke antiinflammatorische Wirksamkeit besitzen, die meist diejenige der wirksamsten handelsüblichen Kortikoide übertrifft.

Die neuen Derivate des 9-Fluorprednisolons sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel I



worin

R_1 eine Alkanoylgruppe oder Cycloalkanoylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Benzoylgruppe bedeutet und X ein Fluoratom, ein Chloratom oder eine Alkanoyloxygruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt.

Unter einer 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkanoylgruppe R_1 und einer 3 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkanoyloxygruppe X soll eine Gruppe verstanden werden, welche sich von einer offenkettigen oder cyclischen, geradketti-

gen oder verzweigten Carbonsäure, wie zum Beispiel, Buttersäure Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Trimethyllessigsäure, Capronsäure, tert.-Butyllessigsäure, Cyclopentylcarbonsäure, Cyclohexylcarbonsäure oder Caprylsäure, oder gegebenenfalls der Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure ableiten.

Besonders bevorzugte Alkanoylgruppen R_1 und Alkanoyloxygruppen X sind solche, die sich von einer bis zu 6 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkancarbonsäure ableiten.

9-Fluorprednisolon-Derivate der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Chloratoms sind beispielsweise:

Das 17 α -Acetoxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 17 α -Butyryloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion und

das 17 α -Benzoyloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

9,21-Difluorprednisolon-Derivate der allgemeinen Formel I sind beispielsweise

das 17 α -Acetoxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion

das 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 17 α -Butyryloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion oder

das 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

9-Fluorprednisolon-Derivate der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung einer Alkanoyloxygruppe sind vorzugsweise solche, in denen die Reste R_1 und X zusammen 5 bis 14 Kohlenstoffatome besitzen. Solche Fluorprednisolon-Derivate sind beispielsweise:

Das 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 17 α -Acetoxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

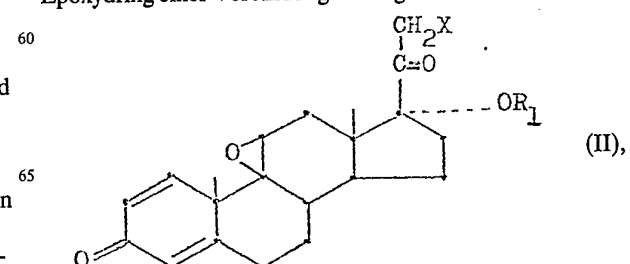
das 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 17 α -Benzoyloxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion,

das 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17,21-diisobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion und

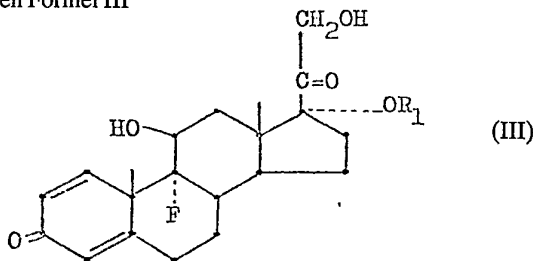
das 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-divaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Die neuen 9-Fluorprednisolon-Derivate können nach verschiedenen Verfahren hergestellt werden. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man den Epoxydring einer Verbindung der allgemeinen Formel II



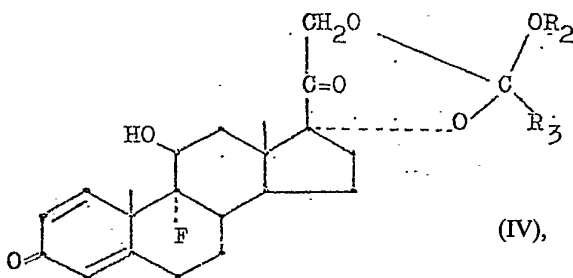
mit Fluorwasserstoff öffnet.

Die neuen Verbindungen können auch folgendermassen hergestellt werden, indem man a) 9-Fluor-derivate der allgemeinen Formel III



worin R_1 die obengenannte Bedeutung besitzt, in der 21-Stellung halogeniert oder verestert oder

b) zur Herstellung von 9-Fluorprednisolon-Derivaten der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Fluor- bzw. Chloratoms, einen Orthoester der allgemeinen Formel IV



worin R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Cycloalkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe und R_2 eine 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe darstellen, mit Trimethylsilylhalogenid oder Triphenylmethylhalogenid spaltet.

Das erfindungsgemässe Verfahren und die Verfahrensvariante a) können unter den Bedingungen durchgeführt werden, die in den US-Patentschriften 3 678 034, 3 718 671 und 3 828 083 beschrieben sind. Die Ausgangsverbindungen für diese Verfahren könnten unter den in dem US-Patent 3 152 154 und in den deutschen Offenlegungsschriften 23 40 591 und 20 55 221 beschriebenen Bedingungen hergestellt werden.

Das Verfahren (a) kann ebenfalls unter an sich bekannten Bedingungen durchgeführt werden, vorzugsweise, indem man die Verbindung der Formel III in einem mit fluorwasserstoffhaltigem inerten Lösungsmittel umsetzt. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Äther (Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Pyridin, etc.) oder chlorierte Kohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachloräthan etc.).

Das Verfahren gemäss Verfahrensvariante (b) kann ebenfalls unter an sich bekannten Bedingungen durchgeführt werden. So kann man beispielsweise die Hydroxysteroidoide 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.

Eine bevorzugte Methode zur Chlorierung der Verbindungen der allgemeinen Formel III besteht darin, die 21-Hydroxygruppe mit einer Sulfonsäure, vorzugsweise mit Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure zu verestern und anschliessend die Sulfonsäuregruppen gegen Chlor auszutauschen. Die Veresterung der 21-Hydroxygruppe erfolgt beispielsweise, indem man ein Sulfonsäurechlorid in Gegenwart einer organischen Base, wie Pyridin oder in Gegenwart wässriger Alkalien auf die Verbindungen der Formel III einwirken lässt. Der Austausch

der Sulfonsäuregruppe gegen ein Chloratom erfolgt vorzugsweise, indem man die 21-Sulfonsäureester mit einem Alkalichlorid, wie zum Beispiel Lithiumchlorid in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels, wie z.B. Dimethylformamid umsetzt.

Die Spaltung der Orthoester der allgemeinen Formel IV mit Trimethylsilylfluorid, Trimethylsilylchlorid oder Triphenylmethylchlorid erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie einen dipolaren aprotischen Lösungsmittel (Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, etc.), einem Äther (Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glykoldimethyläther etc.), einem chlorierten Kohlenwasserstoff (Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachloräthan etc.), einem Kohlenwasserstoff (Benzol, Toluol, Cyclohexan etc.) oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemässe Verfahren können somit in einfacher Weise und in hohen Ausbeuten aus Prednisolon hergestellt werden, welches seinerseits relativ einfach aus Diosgenin synthetisiert werden kann. Dies hat zur Folge, dass die erfindungsgemässen Verbindungen mit relativ geringem Aufwand in einer Gesamtausbeute von ca. 15% aus Diosgenin hergestellt werden können. Demgegenüber sind die Synthesen der bekannten hochwirksamen Kortikoide aus Diosgenin wesentlich aufwendiger und die erzielten Gesamtausbeuten signifikant geringer (ca. 0,5 bis 5%). Dies ist angesichts der wachsenden Schwierigkeiten, geeignete Ausgangsprodukte für die Kortikoidsynthesen in ausreichender Menge zu beschaffen und im Hinblick auf die hohen Wirkstoffkosten, mit denen kortikoidhaltige Arzneimittelspezialitäten belastet sind, nicht ohne Bedeutung.

Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen, wie bereits erwähnt wurde, bei topischer Applikation eine starke antiinflammatorische Wirksamkeit, sind aber bei systemischer Applikation nur schwach wirksam.

Die antiinflammatorische Wirksamkeit wurde wie folgt bestimmt: Auf der menschlichen Haut wurde in folgender Weise eine Hyperämie erzeugt.

Auf dem Rücken freiwilliger männlicher und weiblicher Versuchspersonen wurde durch 20 mal übereinander angelegte Abrisse mit einem 2 cm breiten Tesafilm das Stratum corneum zerlegt und somit eine ausgeprägte Hyperämie erzeugt.

Auf gekennzeichnete 4 cm² grosse Felder innerhalb des gestrippten Bereiches wurden ca. 50 mg der Salbenzubereitungen aufgetragen.

Um vergleichbare Ausgangswerte zu erhalten, wurden Relativzahlen benutzt, da die Farbe der unbehandelten Haut wie auch die Rötung des hyperämischen Bereiches individuell unterschiedlich ist.

Der Farbwert der unbehandelten Haut wurde als 100, der der gestrippten Haut als 0 angesetzt.

Der Hautfarbwert der in Vasokonstriktion befindlichen Haut (100) wurde durch eine Verhältnisbildung ermittelt.

Geringere, mittlere und hochgradige Vasokonstriktion wurde entsprechend zwischen 0 und 100 bewertet.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Mittelwerte, die aus Untersuchungen der verschiedenen Probanden und von verschiedenen Rückenregionen stammen, aufgeführt.

Die systemische Wirksamkeit der Verbindungen wurde mithilfe des Adjuvans-Ödem-Tests wie folgt ermittelt:

SPF-Ratten im Gewicht von 130 bis 150 g werden zur Erzeugung eines Entzündungsherdens 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 Pfoten volumen der Ratten. 24 Stunden nach der Injektion wird das Pfoten volumen zur Bestimmung des Ausmasses des Ödems abermals gemessen. Anschliessend ap-

pliziert man den Ratten oral unterschiedliche Mengen der Testsubstanz. Nach weiteren 24 Stunden wird das Pfortenvolumen erneut ermittelt.

Aus den erhaltenen Pfortenvolumina wird in üblicher Weise

die Menge an Testsubstanz bestimmt, welche erforderlich ist, um eine 50%ige Abheilung des Pfortenödems zu erzielen.

Die in den genannten Tests erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

Nr.	Substanz	Vasokonstriktionstest		Adjuvans-Ödem-Test ED ₅₀	
		Konzentr. %	Ergebnisse nach 4 Stunden		8 Stunden
I	6 α ,9 α -Difluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (= Diflucortolon-valerianat)	0,1 %	58	68	0,04 mg/kg
		0,001 %	54	66	
		0,00001 %	32	36	
II	21-Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien -3,20-dion (DOS 20 55 221)	0,1 %	55	66	3,8 mg/kg
		0,001 %	52	63	
		0,00001 %	31	42	
III	17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-hexanoyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %	67	78	7,7 mg/kg
		0,001 %	60	74	
		0,00001 %	23	36	
IV	17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %	57	74	7,0 mg/kg
		0,001 %	57	68	
		0,00001 %	33	42	
V	9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropinyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %	65	83	5,0 mg/kg
		0,001 %	58	76	
		0,00001 %	39	47	
VI	21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %,	62	83	5,7 mg/kg
		0,001 %	58	76	
		0,00001 %	43	47	
VII	9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -propinyloxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %	60	75	6,0 mg/kg
		0,001 %	57	76	
		0,00001 %	40	43	
VIII	17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %	62	78	über 10 mg/kg
		0,001 %	59	70	
		0,00001 %	40	43	
IX	17 α -Benzoyloxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %	68	82	über 10 mg/kg
		0,001 %	67	80	
		0,00001 %	51	58	
X	17 α -Benzoyloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,1 %	60	72	über 10 mg/kg
		0,001 %	56	64	
		0,00001 %	43	45	

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt man, wenn man die systemische Wirksamkeit der erfindungsgemässen 9-Fluorprednisolon-Derivate mit Hilfe des bekannten Thymolysetests oder des bekannten Natrium-Kaliumretentionstests ermittelt.

Die neuen Verbindungen eignen sich in Kombination mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägermitteln zur lokalen Behandlung von Kontaktdermatitis, Ekzemen der verschiedensten Art, Neurodermatosen, Erythrodermie, Verbrennungen, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus und ähnlichen Hauterkrankungen.

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten kann in üblicher Weise erfolgen, indem man die Wirkstoffe mit geeigneten Zusätzen in die gewünschte Applikationsform, wie zum Beispiel: Lösungen, Lotionen, Salben, Cremen oder Pflaster, überführt. In den so formulierten Arzneimitteln ist die Wirkstoff-

konzentration von der Applikationsform abhängig. Bei Lotionen und Salben wird vorzugsweise eine Wirkstoffkonzentration von 0,001 % bis 1 % verwendet.

Darüberhinaus sind die neuen Verbindungen gegebenenfalls in Kombination mit den üblichen Trägermitteln und Hilfsstoffen auch gut zur Herstellung von Inhalationsmitteln geeignet, welche zur Therapie allergischer Erkrankungen der Atemwege, wie zum Beispiel des Bronchialasthmas oder der Rhinitis verwendet werden können.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

I Synthesen

Beispiel 1

a) 500 mg Pyridintosylat, zweimal mit Benzol im Vakuum

zur Trockne eingengt, werden in 500 ml Benzol und 40 ml N,N-Dimethylformamid mit 5 g 9 α -Fluor-prednisolon versetzt. Bei einer Badtemperatur von 130 °C destilliert man 50 ml Lösungsmittel ab und fügt 6 ml Orthoessigsäuretriäthylester hinzu. Innerhalb von 2,5 Stunden wird das restliche Benzol abdestilliert und nach Zugabe von 2,4 ml Pyridin engt man im Vakuum ein. Man isoliert 17 α ,21-(1-Äthoxyäthylidendioxy)-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als gelbes, öliges Epimerengemisch.

b) Eine Lösung des so erhaltenen Öls in 150 ml Methanol wird mit einem Gemisch aus 54 ml 0,1N Essigsäure und 6 ml 0,1N wässriger Natriumacetat-Lösung 1 Stunde bei 90 °C refluxiert. Man engt bis zur Trockne ein, gibt auf Wasser und extrahiert mit Essigester. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 9 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion als Schaum.

c) Man rührt 3,0 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion in 17 ml Pyridin und 8 ml Propionsäureanhydrid 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. Nach der Eiswasserfällung filtriert man ab, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf und dampft nach dem Waschen und Trocknen über Natriumsulfat ein. Man isoliert 4,9 g, die an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) chromatographiert werden. Ausbeute: 2,96 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 219 °C. $[\alpha]_D^{25} = +81^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{239} = 15100$ (Methanol).

Beispiel 2

4,5 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 50 ml Pyridin und 25 ml Buttersäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt wird mit Eiswasser gefällt, abfiltriert und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) chromatographiert. Ausbeute: 3,6 g 17 α -Acetoxy-21-butryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 218 °C.

Beispiel 3

1,0 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion wird analog Beispiel 2 mit 6 ml Valeriansäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid in 10 ml Pyridin umgesetzt. Ausbeute: 680 mg 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 213 °C.

Beispiel 4

Man lässt 3,0 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion in 30 ml Pyridin mit 15 ml Capronsäureanhydrid 1,5 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 2. Das Rohprodukt wird an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) gereinigt. Man isoliert 2,36 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 222 °C. $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{239} = 15500$ (Methanol).

Beispiel 5

3,0 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden mit 15 ml Trimethyllessigsäureanhydrid in 30 ml Pyridin 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird, wie im Beispiel 2 beschrieben, isoliert

und an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) chromatographiert. Ausbeute: 2,06 g 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 227 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{239} = 15500$ (Methanol).

Beispiel 6

5,0 g analog Beispiel 1a und 1b mit Orthopropionsäuretriäthylester anstelle von Orthoessigsäuretriäthylester aus 9 α -Fluor-prednisolon hergestelltes 9 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 50 ml Pyridin mit 25 ml Propionsäureanhydrid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 2 beschrieben. 4,8 g Rohprodukt werden an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 4,62 g 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 191 °C. $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15700$ (Methanol).

Beispiel 7

5,0 g 9 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 2 mit Buttersäureanhydrid umgesetzt. Das Rohprodukt wird an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) chromatographiert. Man isoliert 4,93 g 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 179 °C. $[\alpha]_D^{25} = +51^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15700$ (Methanol).

Beispiel 8

Man lässt 5 g 9 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion analog Beispiel 2 mit Valeriansäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid reagieren. Die Aufarbeitung erfolgt ebenfalls wie in Beispiel 2 beschrieben. Das Rohprodukt wird an 750 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 5,03 g 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 190 °C. $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15800$ (Methanol).

Beispiel 9

Man setzt 5,0 g 9 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion analog Beispiel 2 mit Capronsäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid um. Das Rohprodukt von 5,8 g wird an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) gereinigt. Man isoliert 4,32 g 9 α -Fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 208 °C. $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15900$ (Methanol).

Beispiel 10

5,0 g 9 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 2 mit Trimethyllessigsäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid umgesetzt und aufgearbeitet. 5,9 g Rohprodukt werden an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) chromatographiert. Ausbeute: 2,23 g 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 214 °C. $[\alpha]_D^{25} = +53^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15700$ (Methanol).

Beispiel 11

a) 25 g 9 α -Fluor-prednisolon werden in 250 ml Pyridin und 125 ml Buttersäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Eiswasserfällung wird abfiltriert und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird in Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an 2,5 kg Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) chromatographiert. Ausbeute: 23,1 g 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β , 17 α -dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) Zu einer Suspension von 24 g Kupfer(I)-jodid in 480 ml trockenem Tetrahydrofuran werden bei 0 °C unter Argon 100 ml einer 5proz. Lösung von Methylolithium in Äther hinzugefügt. Die gelbe Mischung wird auf –30 °C abgekühlt und eine Lösung von 22,3 g 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β , 17 α -dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran zugesetzt. Man rührt 3–4 Stunden bei dieser Temperatur. Das überschüssige Reagenz wird mit einer wässrigen Ammoniumchloridlösung zerstört. Nach der Extraktion mit Methylenchlorid wird die organische Phase gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 20,3 g 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β , 21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) 2,0 g 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β , 21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 1c mit Propionsäureanhydrid umgesetzt, aufgearbeitet und gereinigt. Man isoliert 1,4 g 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 146 °C.

Beispiel 12

1,5 g 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β , 21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 2 mit Valeriansäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid zu 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion umgesetzt. Schmelzpunkt 220 °C.

Beispiel 13

1,4 g 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β , 21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 15 ml Pyridin und 10 ml Önanthensäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird in Eiswasser eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Im Rückstand wird die überschüssige Önanthensäure durch Wasserdampfdestillation entfernt. Das Rohprodukt wird an 250 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) chromatographiert. Man isoliert 790 mg 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-21-heptanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 14

4,5 g 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β , 21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 2, jedoch mit Isobuttersäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid, umgesetzt. Das Rohprodukt wird an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 2,1 g 17 α -Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 15

a) 3 g 9 α -Fluorprednisolon werden in 30 ml Pyridin und 15 ml Valeriansäureanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird in Eiswasser eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand wird die überschüssige Valeriansäure durch Wasserdampfdestillation entfernt. Das Rohprodukt wird an 300 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-

Gradienten (0–15% Aceton) chromatographiert. Ausbeute: 2,87 g 9 α -Fluor-11 β , 17 α -dihydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) 2 g 9 α -Fluor-11 β , 17 α -dihydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 11b mit Lithiumdimethylcuprat zu 1,86 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion umgelagert.

c) 1,8 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion setzt man analog Beispiel 2, jedoch mit Propionsäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid zu 920 mg 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion um. Schmelzpunkt 206 °C.

Beispiel 16

15 3,4 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion behandelt man analog Beispiel 2 mit Buttersäureanhydrid und arbeitet entsprechend auf. Man isoliert 1,96 g 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 234 °C.

Beispiel 17

Die Lösung von 2,0 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion in 20 ml Pyridin wird mit 10 ml Capronsäureanhydrid 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser gefällt, abfiltriert und in Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, 1,96 g Rohprodukt, wird an 200 g Kieselgel mit dem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) chromatographiert. Ausbeute: 1,58 g 9 α -Fluor-21-hexanoyloxy-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 18

a) 12 g 9 α -Fluorprednisolon werden analog Beispiel 11a jedoch mit Isobuttersäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid zu 10,4 g 9 α -Fluor-11 β , 17 α -dihydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion umgesetzt.

b) 10 g 9 α -Fluor-11 β , 17 α -dihydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 11b mit Lithiumdimethylcuprat zu 6,9 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion umgelagert.

c) 2,1 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion setzt man analog Beispiel 1c mit Propionsäureanhydrid zu 1,3 g 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion um.

Beispiel 19

1,2 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 2 mit Buttersäureanhydrid umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert. Man isoliert 670 mg 21-Butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 20

a) 5,0 g 9 α -Fluor-11 β , 17 α -dihydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 11b mit Lithiumdimethylcuprat zu 3,4 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion umgelagert.

b) 2,4 g 9 α -Fluor-11 β , 21-dihydroxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 1c mit Propionsäureanhydrid zu 1,2 g 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-17 α -trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion umgesetzt.

Beispiel 21

3,1 g analog Beispiel 1a und 1 b mit Orthobenzoesäuretriäthylester anstelle von Orthoessigsäuretriäthylester aus 9 α -

Fluor-prednisolon hergestelltes 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 30 ml Pyridin und 15 ml Propionsäureanhydrid 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 1c. Das Rohprodukt wird an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 1,34 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 235 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{234} = 28800$ (Methanol).

Beispiel 22

3,0 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden in 30 ml Pyridin und 15 ml Buttersäureanhydrid analog Beispiel 2 umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Reinigung des Rohproduktes an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12%) isoliert man 1,9 g 17 α -Benzoyloxy-21-butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 218 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{234} = 28900$ (Methanol).

Beispiel 23

2,8 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 2, jedoch mit Valeriansäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid, umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) gereinigt. Man erhält 1,81 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 208 °C. $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{234} = 29000$ (Methanol).

Beispiel 24

2,1 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden analog Beispiel 2 mit Isobuttersäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an 200 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton) chromatographiert. Man erhält 1,09 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 25

1,8 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion setzt man analog Beispiel 2 mit Trimethylsigsäureanhydrid anstelle von Buttersäureanhydrid um, arbeitet entsprechend auf und chromatographiert wie dort beschrieben. Man isoliert 720 mg 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 26

Man rührt 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid bei 0 °C mit 1,3 ml Thionylchlorid 30 Minuten lang. Danach fügt man 800 mg 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion hinzu und rührt 5,5 Stunden bei 0 °C weiter. Man gibt auf Eiswasser, extrahiert mit Essigester und wäscht die Extrakte mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser neutral. Man trocknet über Natriumsulfat und isoliert nach Einengen im Vakuum 1 g Rohprodukt, das an 65 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt

wird. Ausbeute: 535 mg 17 α -Acetoxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 265 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{239} = 15800$ (Methanol).

Beispiel 27

Man setzt 1,2 g 9 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion mit Thionylchlorid in Hexamethylphosphorsäuretriamid analog Beispiel 26 um. Das Rohprodukt wird an 150 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) chromatographiert. Ausbeute: 860 mg 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 229 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{239} = 15900$ (Methanol).

Beispiel 28

950 mg 9 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion behandelt man analog Beispiel 26 mit Thionylchlorid in Hexamethylphosphorsäuretriamid. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt an 120 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton). Ausbeute: 520 mg 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 216 °C.

Beispiel 29

2,5 g 17 α -Benzoyloxy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion setzt man analog Beispiel 26 um und reinigt das Rohprodukt an 250 mg Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–12% Aceton). Ausbeute: 1,1 g 17 α -Benzoyloxy-21-chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 256 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (Pyridin). UV: $\epsilon_{234} = 28600$ (Methanol).

Beispiel 30

a) Eine Suspension von 8,7 g 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion in 100 ml Diethylenglykoldimethyläther wird mit 12 g N,N-Dimethylaminopyridin und 8,8 ml Acetanhydrid 6,5 Stunden bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Nach der Wasserdampfdestillation extrahiert man mit Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat und isoliert nach dem Eindampfen 7,9 g 17 α -Acetoxy-21-fluor-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.

b) 7,6 g 17 α -Acetoxy-21-fluor-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion werden in 76 ml Dioxan gelöst und mit 7,2 g N-Bromsuccinimid versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 38 ml 10proz. wässriger Perchlorsäure rührt man 30 Minuten bei Raumtemperatur weiter und gibt die Reaktionslösung in eine Lösung von 3,5 g Natriumhydrogensulfat in 350 ml Wasser. Man saugt den Niederschlag ab und erhält nach dem Trocknen 10 g 17 α -Acetoxy-9 α -Brom-21-fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) 10 g des obigen Rohproduktes werden in 600 ml Ethanol mit 14,0 g Kaliumacetat 2 Stunden bei 110 °C refluxiert. Man engt die Reaktionslösung im Vakuum ein und gibt auf Eiswasser. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Rohprodukt an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–6% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 3,4 g 17 α -Acetoxy-9,11 β -epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion.

d) 31 ml einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung werden auf –60 °C abgekühlt und mit einer Lösung von 3 g 17 α -Acetoxy-9,11 β -epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion in 3 ml Pyridin versetzt. Die Reaktionslösung wird 10 Stunden bei –5 °C gerührt und anschliessend 3 Tage im Kühlschrank aufbewahrt.

Man gibt auf ammoniakalisches Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Das Rohprodukt wird an 350 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 2,15 g 17 α -Acetoxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 276 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +16^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15800$ (Methanol).

Beispiel 31

a) Analog Beispiel 30a stellt man aus 7,9 g 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und Propionsäureanhydrid 5 g 21-Fluor-17 α -propionyloxy-1,4-9(11)-pregnatrien-3,20-dion her, die unter den im Beispiel 30b beschriebenen Bedingungen mit N-Bromsuccinimid umgesetzt werden. Ausbeute: 8,5 g 9 α -Brom-21-fluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b), 8,5 g des obigen Rohproduktes werden unter den im Beispiel 30c beschriebenen Bedingungen mit Kaliumacetat umgesetzt. Das Rohprodukt wird an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–6% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 5,3 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion

c) Man behandelt analog Beispiel 30d 5,0 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion mit 70proze. (HF)_n/Pyridin-Lösung. Das Reaktionsprodukt wird an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt. Ausbeute: 3,98 g 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Schmelzpunkt 214 °C. $[\alpha]_D^{25} = +15^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15800$ (Methanol).

Beispiel 32

a) Man behandelt 20,0 g 17 α -Butyryloxy-21-fluor-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion, hergestellt analog Beispiel 30a aus 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und Buttersäureanhydrid, mit N-Bromsuccinimid analog Beispiel 30b. Ausbeute: 24,9 g 9 α -Brom-17 α -butyryloxy-21-fluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) Unter den im Beispiel 30c beschriebenen Bedingungen behandelt man obiges Rohprodukt mit Kaliumacetat. Man isoliert 16,1 g 17 α -Butyryloxy-9,11 β -epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) Analog Beispiel 30d werden 15,1 g 17 α -Butyryloxy-9,11 β -epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion mit 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung behandelt. Das Rohprodukt wird an 1,5 kg Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt. Man erhält 13,4 g 17 α -Butyryloxy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Schmelzpunkt 126 °C. $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ (Chloroform).

UV: $\epsilon_{239} = 15300$ (Methanol).

Beispiel 33

a) Man stellt analog Beispiel 30a aus 9,0 g 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und Valeriansäureanhydrid 7,1 g 21-Fluor-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion her, die analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid behandelt werden. Ausbeute: 8,7 g 9 α -Brom-21-fluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) 6,0 g obigen Rohproduktes werden analog Beispiel 30c mit Kaliumacetat umgesetzt. Nach der Reinigung des Reaktionsproduktes an 700 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–5% Aceton) erhält man 4,2 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) Analog Beispiel 30d stellt man durch Umsetzung von 3,8 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-

3,20-dion mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung 3,1 g 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion her, die nach der Reinigung an 450 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) erhalten werden. Schmelzpunkt 139 °C. $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ (Chloroform). UV: $\epsilon_{239} = 15800$ (Methanol).

Beispiel 34

a) Unter den im Beispiel 30a beschriebenen Bedingungen stellt man aus 8,9 g 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und Capronsäureanhydrid 7,3 g 21-Fluor-17 α -hexanoyloxy-1,4-9(11)-pregnatrien-3,20-dion her, die analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid umgesetzt werden. Ausbeute: 8,2 g 9 α -Brom-21-fluor-17 α -hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) Analog Beispiel 30c behandelt man 8,0 g obigen Rohproduktes mit Kaliumacetat und reinigt das Rohprodukt mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–5% Aceton). Man isoliert 5,8 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -hexanoyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) 3,2 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -hexanoyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion werden, wie im Beispiel 30d beschrieben, mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung behandelt. Das Reaktionsprodukt reinigt man an 350 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton). Ausbeute: 2,6 g 9 α ,21-Difluor-17 α -hexanoyloxy-11 β -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 35

a) Analog Beispiel 30a stellt man aus 8,1 g 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und Isobuttersäureanhydrid 6,2 g 21-Fluor-17 α -isobutyryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion her, die analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid umgesetzt werden. Ausbeute: 6,9 g 9 α -Brom-21-fluor-11 α -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) 6,0 g des obigen Rohproduktes setzt man analog Beispiel 30c mit Kaliumacetat um und reinigt das Reaktionsprodukt an 600 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–5% Aceton). Man erhält 4,1 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) 3,5 g 9,11 β -Epoxy-21-fluor-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion lässt man analog Beispiel 30d mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung reagieren. Das Rohprodukt wird an 400 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt. Ausbeute 2,9 g 9 α ,21-Difluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 36

a) 8,0 g 21-Fluor-17 α -hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion werden zu einem Gemisch aus 80 ml Isovaleriansäure und 32 ml Trifluoressigsäureanhydrid gegeben und anschließend 2,5 Stunden bei 80 °C gerührt. Man gibt auf warmes Wasser, um den Überschuss an Anhydrid zu zerstören, danach extrahiert man mit Methylenchlorid. Nach dem Neutralisieren mit 1proz. Pyridin/Wasser und Trocknen über Natriumsulfat dampft man im Vakuum ein. Man löst die Substanz in einer geringen Menge Pyridin, gibt auf Eiswasser und neutralisiert das Pyridin mit verdünnter Salzsäure. Nach üblicher Aufarbeitung isoliert man 5,8 g 21-Fluor-17 α -isovaleryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.

b) 5,3 g 21-Fluor-17 α -isovaleryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion werden analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid behandelt. Man erhält 6,2 g 9 α -Brom-21-fluor-11 β -hydroxy-17 α -isovaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) 6,0 g des obigen Rohproduktes werden analog Beispiel 30c mit Kaliumacetat umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird an

600 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–5% Aceton) gereinigt. Ausbeute 3,7 g 9,11β-Epoxy-21-fluor-17α-isovaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

d) Unter den Bedingungen des Beispiels 30d lässt man 3 g 9,11β-Epoxy-21-fluor-17α-isovaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung reagieren. Das Rohprodukt reinigt man an 300 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) Ausbeute 2,1 g 9α,21-Difluor-11β-hydroxy-17α-isovaleryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 37

a) Wie im Beispiel 30a beschrieben, werden 8,7 g 21-Fluor-17α-hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und Trimethylacetanhydrid zu 6,3 g 21-Fluor-17α-trimethylacetoxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion umgesetzt, das analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid behandelt wird. Nach der üblichen Aufarbeitung isoliert man 6,5 g 9α-Brom-21-fluor-11β-hydroxy-17α-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) 6,0 g des obigen Rohproduktes setzt man analog Beispiel 30c mit Kaliumacetat um und reinigt das Rohprodukt an 600 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–5% Aceton). Ausbeute 3,1 g 9,11β-Epoxy-21-fluor-17α-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) Analog Beispiel 30d stellt man aus 3,0 g 9,11β-Epoxy-21-fluor-17α-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion durch Reaktion mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung 1,9 g 9α, 21-Difluor-11β-hydroxy-17α-trimethyl-acetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion her, die nach der Reinigung an 300 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) erhalten werden.

Beispiel 38

a) Man stellt analog Beispiel 30a aus 15,4 g 21-Fluor-17α-hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion und 2-Phenylpropionsäurechlorid 7,0 g 21-Fluor-17α-(2-phenylpropionyloxy)-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion her, das analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid umgesetzt wird. Man erhält 6,9 g 9α-Brom-21-fluor-11β-hydroxy-17α-(2-phenyl-propionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) 6,5 g des obigen Rohproduktes werden unter den Bedingungen des Beispiels 30c mit Kaliumacetat umgesetzt. Das Rohprodukt wird an 650 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–5% Aceton) gereinigt. Ausbeute 3,8 g 9,11β-Epoxy-21-fluor-17α-(2-phenyl-propionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) Man behandelt analog Beispiel 30d 3,5 g 9,11β-Epoxy-21-fluor-17α-(2-phenyl-propionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung und reinigt das Rohprodukt an 400 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton). Ausbeute 2,1 g 9α,21-Difluor-11β-hydroxy-17α-(2-phenyl-propionyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Beispiel 39

a) Aus 9,1 g 21-Fluor-17α-hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion, 91 ml Cyclopentansäure und 44 ml Trifluoressigsäureanhydrid stellt man analog Beispiel 36 5,8 g 17α-Cyclopentancarboxyloxy-21-fluor-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion her, das analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid behandelt wird. Nach der üblichen Aufarbeitung isoliert man 6,1 g 9α-Brom-17α-cyclopentancarboxyloxy-21-fluor-11β-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) 6,0 g des obigen Rohproduktes setzt man analog Beispiel 30c mit Kaliumacetat um und reinigt das Rohprodukt an 600 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–

5% Aceton). Man erhält 4,5 g 17α-Cyclopentancarboxyloxy-9,11β-epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) 4,0 g 17α-Cyclopentancarboxyloxy-9,11β-epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion lässt man analog Beispiel 30d mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung reagieren. Das Rohprodukt wird an 400 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) gereinigt. Ausbeute 2,8 g 17α-Cyclopentancarboxyloxy-9α,21-difluor-11β-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

10

Beispiel 40

a) Unter den Bedingungen des Beispiels 36 werden aus 9,2 g 21-Fluor-17α-hydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion, 92 ml Cyclohexancarbonsäure und 40 ml Trifluoressigsäureanhydrid 5,8 g 17α-Cyclohexancarboxyloxy-21-fluor-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion hergestellt, das analog Beispiel 30b mit N-Bromsuccinimid umgesetzt wird. Ausbeute 6,1 g 9α-Brom-17α-cyclohexancarboxyloxy-21-fluor-11β-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

b) 6,0 g des obigen Rohproduktes setzt man analog Beispiel 30c mit Kaliumacetat um und reinigt das Rohprodukt an 600 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–5% Aceton). Ausbeute 3,4 g 17α-Cyclohexancarboxyloxy-9,11β-epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion.

c) Analog Beispiel 30d stellt man aus 3,1 g 17α-Cyclohexancarboxyloxy-9,11β-epoxy-21-fluor-1,4-pregnadien-3,20-dion durch Reaktion mit einer 70proz. (HF)_n/Pyridin-Lösung 2,4 g 17α-Cyclohexancarboxyloxy-9α,21-difluor-11β-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion her, die nach der Reinigung an 300 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–15% Aceton) erhalten werden.

Beispiel 41

1 g 17α,21-(1-Ethoxybenzylidendioxy)-9α-fluor-11β-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion wird in 40 ml Dimethylformamid mit 4 ml Trimethylsilylfluorid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eiswasserfällung und üblicher Aufarbeitung wird im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird an 120 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0–10% Aceton) gereinigt. Ausbeute 240 mg 17α-Benzoyloxy-9α,21-difluor-11β-hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion.

II Pharmazeutische Zubereitung

Beispiel 1

Zusammensetzung einer Salbe
0,03% 9α-Fluor-11β-hydroxy-17α,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion
2,50% Allercurhexachlorophenat, mikronisiert, Teilchengröße ca. 8 μ (Allercur = eingetragenes Warenzeichen für 1-p-Chlorbenzyl-2-pyrrolidyl-methyl-benzimidazol)
6,00% Hostaphat KW 340^(R) (tert. Ester aus O-Phosphorsäure und Wachsalkoholtetra-glykoläther)
0,10% Sorbinsäure
10,00% Neutralöl (Migloyol 812^(R))
3,50% Stearylalkohol
1,50% Wollfett, wasserfrei DAB 6
76,36% entsalztes Wasser

Beispiel 2

Herstellung eines Inhalationsmittels
1,000 g mikronisiertes 9α-Fluor-11β-hydroxy-17α,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (mittlere Korngröße kleiner als 7 μ und 39 000 g vermahlene Lactose werden gemischt. Pro Inhalation wird eine Dosis von 20 mg Inhalationsmittel angewendet.