



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 299 068 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 1/00
C 07 J 75/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 J / 333 409 5	(22)	09.10.89	(44)	26.03.92
(71)	Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Schubert, Gerd, Dr. rer. nat.; Kasch, Helmut, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Röhrig, Heidemarie; Kurischko, Anatoli, Dipl.-Physiologe; Menzenbach, Bernd, Dr. rer. nat., DE				
(73)	Zentralinstitut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie, O - 6900 Jena, DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen				

(55) Estrane; 11 β -arylsubstituierte 17 α -Alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-one; 17 β -Ether; Antigestagene; Arzneimittel
 (57) Die Erfindung betrifft ein chemisch-synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen, die als potentielle Mittel für die Fertilitätskontrolle für die pharmazeutische Industrie von Interesse sind. Bei dem Verfahren werden 17 α -Alkoxymethyl-17 β -hydroxy-estra-5(10),9(11)-diene mit Basen in die 17 β -Alkoholate überführt, die mit Alkylhalogeniden zu 17 β -Ethern umgesetzt und anschließend selektiv in der 5(10)-Position mit H₂O₂ zu den 5 α ,10 α -Epoxiden epoxidiert werden, danach mit p-substituierten Arylmagnesiumbromiden in Gegenwart von Kupfer-I-salzen zu 11 β -arylsubstituierten 5 α -Hydroxysteroiden geöffnet und unter sauren Bedingungen in die 11 β -arylsubstituierte 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-one umgewandelt werden.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-one der allgemeinen Formel I, worin
 R^1 einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
 R^2 einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen $CH_2O(S)R_1$ -Rest mit R_1 in der Bedeutung von Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
 R^3 eine Dimethylamino-, eine Acetyl- oder ketalisierte Acetylgruppe bedeuten, **gekennzeichnet dadurch, daß man**
 - a) 17 α -Alkoxymethyl-17 β -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketale durch Deprotonierung mit Basen in 17 β -Alkoholate von 17 α -Alkoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketalen überführt,
 - b) diese durch Alkylierung mit Alkylhalogeniden zu 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketalen umsetzt,
 - c) diese selektiv mit H_2O_2 zu den 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9(11)-en-3-ketalen epoxidiert,
 - d) diese mit Arylmagnesiumhalogeniden, die in der p-Stellung zum Magnesium eine Dimethylamino- oder eine geschützte Acetylgruppe besitzen, zu den 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9-en-5 α -olen öffnet sowie
 - e) diese unter sauren Bedingungen zu den gewünschten 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen hydrolisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch, daß man**
 - im Verfahrensschritt a) als 17 α -Alkoxymethyl-17 β -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketal, die 3,3-Dimethylketale der allgemeinen Formel II, als Base für die Deprotonierung Alkalinaphthalid, wie Natrium- oder Lithiumnaphthalid, und als organisches Lösungsmittel Tetrahydrofuran einsetzt,
 - im Verfahrensschritt b) die Alkylierung mit Alkylhalogeniden, Alkyloxyalkylhalogeniden oder Alkylthioalkylhalogeniden direkt oder in Lösungsmitteln, wie Ether, bei Temperaturen 20°C durchführt,
 - im Verfahrensschritt c) die Epoxidation mit H_2O_2 und Halogenacetonen, wie Hexachloraceton oder Hexafluoraceton, in Gegenwart von katalytischen Mengen tertiärer Basen, wie Triethylamin oder Pyridin, oder mit Halogenaldehyden, wie Chloralhydrat, in Gegenwart von wasserbindenden Mitteln, wie wasserfreies primäres Alkaliphosphat und Alkalibicarbonat oder Alkalicarbonat, bei Temperaturen 20°C in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenechlorid oder Chloroform, erfolgt,
 - im Verfahrensschritt d) die Grignardierung in einem Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Kupfer-I-salzen, wie $CuCl$, durchführt und als 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ketal das Ethylenketal bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C umsetzt und
 - im Verfahrensschritt e) die saure Hydrolyse mit Säuren, wie verdünnter Essigsäure, in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie Methanol, Aceton oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C oder an sauren Trägern, wie saurem Aluminiumoxid, durchführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch, daß man die 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-diene**
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
 - 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -ethoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on und
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on herstellt.

Hierzu 1 Seite mit Formelschema

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein chemisch synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen sind für die pharmazeutische Industrie von Interesse.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

11 β -arylsubstituierte Estra-4,9-diene sind bereits bekannt. Beispielsweise werden 11 β -Aryl-17 α -propinyl- oder 17 α -ethinyl-estra-4,9-dien-3-one in der Patentschrift FR 2497807 (EP 57 115), 11 β -phenylsubstituierte 17 α -(3-Hydroxypropyl)-estra-4,9-diene in der Patentschrift DE 3306121 (EP 116974), 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 α -(3-hydroxypropyl)-estra-4,9-diene mit einer 13 α -Alkylkette in der Patentschrift DE 3321826 (EP 129499), 11 β -Arylestra-4,9-diene mit einem 17 α -(3-Hydroxypropyl-2-enyl)-Rest in der Patentschrift DE 3347126 (EP 147361), 11 β -(4-Formyl- oder 4-Acetylphenyl)-estra-4,9-diene in der Patentschrift DE 3504421 (EP 190759), 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 α -CH₂X-substituierte Estra-4,9-diene in der Patentschrift DE 3506785 (EP 192598) und WO 88/01686 beschrieben. Eine Reihe von 11 β -arylsubstituierten Estra-4,9-dienen wirken antigestagen, indem sie aufgrund einer höheren Affinität zu einem Gestagenrezeptor das natürliche Progesteron, das zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft essentiell ist, vom Rezeptor kompetitiv verdrängen können, ohne selbst eine gestagene Aktivität zu entfalten. Sie lassen sich in Hinblick auf die Verwendung zur postcoitalen Fertilitätskontrolle nutzen. Die Dosierung der internationalen Standardsubstanz RU 38486 (Mifepriston®) beim Menschen liegt mit 10mg bis 1000mg pro Tag im Vergleich zu vielen anderen Steroidhormonen recht hoch. Dabei schwankt die Erfolgsquote bei der Anwendung als Abortivum am Menschen zwischen 60% (in China) und ca. 90% (in Europa). Da die Verbindung neben der antigestagenen Wirkung auch eine nicht gewünschte antiglucocorticoide Wirkung besitzt, ist es wünschenswert, aktivere Verbindungen oder Verbindungen mit einer verbesserten Wirkungsdissoziation zu finden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung und Beschreibung von neuen Substanzen der allgemeinen Formel I mit verbesserter Wirksamkeit für die Anwendung als postcoitale Fertilitätshemmer.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein chemisch-, synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I anzugeben, worin

- R¹ einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- R² einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen CH₂O(S)R₁-Rest mit R₁ in der Bedeutung von Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
- R³ eine Dimethylamino-, eine Acetyl- oder ketalisierte Acetylgruppe bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 17 α -Alkoxymethyl-17 β -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketale durch Deprotonierung mit Basen in 17 β -Alkoholate von 17 α -Alkoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketalen überführt, diese durch Alkylierung mit Alkylhalogeniden zu 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketalen umsetzt, diese selektiv mit H₂O₂ zu den 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9(11)-en-3-ketalen epoxidiert, diese mit Arylmagnesiumhalogeniden, die in der p-Stellung zum Magnesium eine Dimethylamino- oder eine geschützte Acetylgruppe besitzen, zu den 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9-en-5 α -olen öffnet sowie diese unter sauren Bedingungen zu den gewünschten 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen hydrolisiert. Im weiteren Ausbau des Verfahrens werden als 17 α -Alkoxymethyl-17 β -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketale die 3,3-Dimethylketale der allgemeinen Formel II, als Base für die Deprotonierung Alkalinaphthalid und als organisches Lösungsmittel Tetrahydrofuran zur Bildung der Alkoholate der allgemeinen Formel III eingesetzt. Die Alkylierung mit Alkylhalogeniden, Alkylalkoxyalkylhalogeniden oder Alkylthioalkylhalogeniden direkt oder in Lösungsmitteln durchgeführt, wobei die 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketale der allgemeinen Formel IV entstehen. Diese werden durch Epoxidation mit H₂O₂ und Halogenacetonen, in Gegenwart von katalytischen Mengen tertiärer Basen oder mit Halogenaldehyden in Gegenwart von wasserbindenden Mitteln in inerten Lösungsmitteln in die 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9(11)-en-3-ketale der allgemeinen Formel V überführt und diese durch Grignardierung in einem Ether in Gegenwart von Kupfer-I-salzen mit einem 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ketal zu den 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9-en-5 α -olen der allgemeinen Formel IV umgesetzt. Diese werden durch saure Hydrolyse mit Säuren in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln oder an sauren Trägern zu den 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-one der allgemeinen Formel I umgesetzt. In der bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens werden 17 α -Alkoxymethyl-17 β -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dien-3-dimethylketale der allgemeinen Formel II mit Natrium- oder Lithiumnaphthalid in Tetrahydrofuran deprotoniert und mit Alkylhalogeniden, Alkylalkoxyalkylhalogeniden, Alkylthioalkylhalogeniden direkt oder in Ether bei Temperaturen $\geq 0^\circ\text{C}$ zu den 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketalen der allgemeinen Formel IV umgesetzt. Die Epoxidation mit H₂O₂ und Hexachloraceton oder Hexafluoraceton erfolgt in Gegenwart von katalytischen Mengen Triethylamin oder Pyridin, oder aber mit Chloralhydrat in Gegenwart von wasserfreiem primärem Alkaliphosphat und Alkalibicarbonat oder Alkalicarbonat bei Temperaturen $\geq 0^\circ\text{C}$ in Dimethylchlorid oder Chloroform, wobei die 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9(11)-en-3-ketale der allgemeinen Formel V entstehen. Durch Grignardierung in Tetrahydrofuran mit CuCl und 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C werden die 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estr-9-en-5 α -olen der allgemeinen Formel IV gebildet, die durch saure Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure in Methanol, Aceton oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C oder an saurem Aluminiumoxid in die 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-one der allgemeinen Formel I übergehen.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wurden die 11 β -arylsubstituierten 17 β -Alkoxy-17 α -alkoxymethyl-estra-4,9-diene

- 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
- 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
- 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -ethoxymethyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on und
- 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

hergestellt.

Die bisher in der Literatur beschriebenen wirksamen 11 β -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-one weisen eine 17 β -Hydroxylgruppe auf, die für die Anhaftung des Steroids an den Rezeptor über eine Wasserstoffbrückenbindung für die Ausbildung eines stabilen Steroidrezeptorkomplexes von essentieller Bedeutung ist. Es ist überraschend, daß Verbindungen, die anstelle einer 17 β -Hydroxylgruppe eine 17 β -Etherfunktion aufweisen, im Tierexperiment eine gesteigerte Wirkung erkennen lassen.

Die direkte Veretherung der 17 β -Hydroxylgruppe bei 11 β -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-onen ist wegen Nebenreaktionen der Carbonylfunktion nicht möglich. Es wurde gefunden, daß die Einführung der 17 β -Ethergruppierung in besonders günstiger Weise auf der Stufe der 17 α -Alkoxyethyl-17 β -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dien-3-ketale vom Typ II erfolgt.

Als Maß der Stärke der antigestagenen Wirkung diente die tierexperimentell ermittelte abortive Wirkung der Substanzen. Zu diesem Zweck wurden weibliche gravide Ratten (positiver Spermiennachweis = 1. Graviditätstag) im Gewicht zwischen 180 g bis 200 g am 5. bis 8. Graviditätstag mit der Testverbindung in Erdnußöl suspendiert subkutan behandelt. Nach Autopsie am 18. bis 20. Graviditätstag wurden die Uteri untersucht. Die abortive Wirkung wurde aus dem Verhältnis von nicht mehr graviden zu gesamten Tieren ermittelt. Für die internationale Standardsubstanz RU 38486 wurde nach dieser Methode eine 100% abortive Wirkung bei einer Dosierung von ≥ 3 mg pro Tier über 4 Tage erzielt.

Für die beanspruchten Verbindungen wird eine 100% abortive Wirkung bei einer Dosierung von ≤ 2 mg pro Tier über 4 Tage ermittelt. Diese Verbindungen sind tierexperimentell somit wirksamer als der internationale Standard.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch das Formelschema und die Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung von 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

a) 2,6 g 3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol werden in 20 ml THF gelöst und bei 20°C zu einer Lösung von Natriumnaphthalid (hergestellt aus 1,28 g Naphthalin und 250 mg Natrium in 50 ml THF) zugetropft, wobei das Alkoholat gebildet wird.

b) Zur dunkelgrünen Lösung fügt man nach 30 Minuten bei 20°C 5 ml Methyljodid und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur, zersetzt mit Methanol und anschließend mit Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase neutral, trocknet über K_2CO_3 und Na_2SO_4 und verdampft das Lösungsmittel unter Vakuum. Das Rohprodukt (6,7 g) wird durch Säulenchromatographie an 120 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Es lassen sich 2,36 g 17 β -Methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3,3-dimethylketal als farbloses Öl gewinnen.

$[\alpha]_D^{20} = +110^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,45$)

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS):

δ (ppm): 0,87 (s, 3H, H-18); 3,22 und 3,23 (2s, je 3H, $2 \times OCH_3$); 3,28 (s, 3H, 17 β - OCH_3); 3,38 (s, 3H, 17 α - CH_2OCH_3); 3,25–3,68 (m, 2H, ABX-System, 17 α - CH_2OCH_3); 5,52 (s, breit, 1H, H-11).

c) In einer Mischung aus 15 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Pyridin werden 1,88 g 17 β -Methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3,3-dimethylketal gelöst und bei 20°C mit 2 ml H_2O_2 und 0,2 ml Hexachloraceton versetzt. Nach 20 Stunden wird wäss. Bisulfit-Lösung zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Man wäscht neutral, trocknet über K_2CO_3 und Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel unter Vakuum ab. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 70 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Es lassen sich 1,24 g 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal isolieren.

Schmp. 116°C bis 119°C (Hexan)

$[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$ ($CHCl_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS):

δ (ppm): 0,88 (s, 3H, H-18); 3,12 und 3,17 (2s, je 3H, $2 \times OCH_3$); 3,27 (s, 3H, 17 β - OCH_3); 3,35 (s, 3H, 17 α - CH_2OCH_3); 3,38 (m, 2H, ABX-System, 17 α - CH_2OCH_3); 5,99 (s, breit, H-11).

d) Zu 486 mg Magnesium in 5 ml abs. Ether tropft man unter Argon 0,15 ml Dibromethan und anschließend 4,95 g 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal in 30 ml abs. THF. Man rührt 3 Stunden bei 50°C Innentemperatur, kühlt auf 0°C ab und fügt 170 mg $CuCl$ hinzu. Nach weiteren 20 Minuten werden 1,18 g 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal in 20 ml THF zugetropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der Ansatz mit wäss. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird neutral gewaschen über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 70 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 970 mg 3,3-Dimethoxy-11 β -(4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-5 α -ol als farbloses Öl, das direkt weiterverarbeitet wird.

e) 970 mg 3,3-Dimethoxy-11 β -(4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-5 α -ol werden in 20 ml verdünnter Essigsäure 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit verdünnter wäss. NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter Vakuum verdampft. Nach Umkristallisation aus Ether werden 430 mg 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on erhalten.

Schmp. 133°C bis 137°C (Ether)

$[\alpha]_D^{20} = +170^\circ$ ($CHCl_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS):

δ (ppm): 0,50 (s, 3H, H-18); 2,57 (s, 3H, $COCH_3$); 3,24 (s, 3H, 17 β - OCH_3); 3,40 (s, 3H, 17 α - CH_2OCH_3); 3,34–3,63 (m, 2H, ABX-System, 17 α - CH_2OCH_3); 4,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-11); 5,78 (s, 1H, H-4); 7,23–7,90 (m, 4H, AA'BB'-System des Aromaten).

UV in EtOH: $\lambda_{max} = 259$ nm $\log \epsilon = 4,27$

$\lambda_{max} = 300$ nm $\log \epsilon = 4,33$

Beispiel 2

Herstellung von 11β-(4-Acetylphenyl)-17α-ethoxymethyl-17β-methoxy-estra-4,9-dien-3-on

a) Zu 1,88 g 3,3-Dimethoxy-17α-ethoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17β-ol in 30 ml THF tropft man solange eine Natriumnaphthalid-Lösung (hergestellt aus 250 mg Natrium und 1,28 g Naphthalin in 50 ml THF) bis eine dunkelgrüne Färbung bestehen bleibt, wobei das Alkoholat gebildet wird.

b) Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur fügt man 4 ml Methyljodid zu und rührt weitere 2 Stunden nach. Der Ansatz wird mit wäss. NH₄Cl-Lösung zersetzt, mit Essigester extrahiert. Man wäscht die organische Phase neutral, trocknet über K₂CO₃ und Na₂SO₄ und verdampft das Lösungsmittel unter Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Es lassen sich 1,56 g 17α-Ethoxymethyl-17β-methoxy-estra-5(10),9(11)-dien-3,3-dimethylketal als farbloses Öl gewinnen, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

c) 1,56 g 17α-Ethoxymethyl-17β-methoxy-estra-5(10),9(11)-dien-3,3-dimethylketal werden in 20 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Pyridin gelöst und bei 20°C mit 3 ml H₂O₂ und 0,3 ml Hexachloraceton versetzt. Nach 20 Stunden wird wäss. Bisulfit-Lösung zugegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Man wäscht neutral, trocknet über K₂CO₃ und Na₂SO₄ und destilliert das Lösungsmittel unter Vakuum ab. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 60 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 940 mg 5α,10α-Epoxy-17α-ethoxymethyl-17β-methoxy-estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal als farbloses Öl, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

d) Zu 486 mg Magnesium in 5 ml abs. Ether tropft man unter Argon 0,15 ml Dibrommethan und anschließend 4,95 g 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal in 30 ml abs. THF. Man rührt 3 Stunden bei 50°C Innentemperatur, kühlt auf 0°C ab und fügt 170 mg CuCl hinzu. Nach weiteren 20 Minuten werden 940 mg 5α,10α-Epoxy-17α-ethoxymethyl-17β-methoxy-estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal in 20 ml THF zuge tropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der Ansatz mit wäss. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird neutral gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 60 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 700 mg 3,3-Dimethoxy-11β-[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl]-17α-ethoxymethyl-17β-methoxy-estr-9-en-5α-ol als farbloses Öl, das direkt weiterverarbeitet wird.

e) 700 mg 3,3-Dimethoxy-11β-[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl]-17α-ethoxymethyl-17β-methoxy-estr-9-en-5α-ol werden in 20 ml verdünnter Essigsäure (70%ig) 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit verdünnter wäss. NaOH und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel 60 mit dem Laufmittelgemisch Benzen/Aceton 9:1 (v/v) gereinigt. Es werden 290 mg 11β-(4-Acetylphenyl)-17α-ethoxymethyl-17β-methoxy-estra-4,9-dien-3-on erhalten.

Schmp. 134°C bis 137°C (Aceton/Ether)

[α]_D = +180°C (CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, TMS):

δ (ppm): 0,52 (s, 3H, H-18); 1,26 (t, J = 6 Hz, 3H, 17α-CH₂OCH₂CH₃); 2,56 (s, 3H, COCH₃); 3,24 (s, 3H, 17β-OCH₃); 3,54 (q, J = 7 Hz, 17α-CH₂OCH₂CH₃, überlagert vom AB-System der 17α-CH₂OCH₂CH₃-Gruppierung); 4,41 (d, J = 7,5 Hz, H-11); 5,77 (s, 1H, H-4); 7,24–7,80 (m, 4H, AA'BB'-System des Aromaten).

UV in EtOH: λ_{max} = 258 nm log ε = 4,27

λ_{max} = 300,7 nm log ε = 4,33

Beispiel 3

Herstellung von 11β-(4-Acetylphenyl)-17β-methoxy-17α-propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

a) Zu 3,9 g 3,3-Dimethoxy-17α-propoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17β-ol in 30 ml THF tropft man solange eine Natriumnaphthalid-Lösung (hergestellt aus 375 mg Natrium und 1,9 g Naphthalin in 100 ml THF) bis eine dunkelgrüne Färbung bestehen bleibt, wobei das Alkoholat gebildet wird.

b) Nach 30 Minuten Rührung bei 20°C tropft man zur Lösung 8 ml Methyljodid langsam hinzu und rührt weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von wäss. NH₄Cl-Lösung wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Man wäscht die organische Phase neutral, trocknet über K₂CO₃ und Na₂SO₄ und verdampft das Lösungsmittel unter Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 140 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Es lassen sich 3,56 g 17β-Methoxy-17α-propoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3,3-dimethylketal als farbloses Öl gewinnen, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

c) Zu 3,56 g 17β-Methoxy-17α-propoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-3,3-dimethylketal in 20 ml Methylenchlorid werden 1 g NaHCO₃, 2,5 g NaH₂PO₄, 4,5 ml H₂O₂ und 1,5 g Chloralhydrat gegeben. Man rührt ca. 3,5 Stunden bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur, gibt Wasser zu und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird nacheinander mit wäss. Bisulfit-Lösung, K₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 120 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 2,45 g 5α,10α-Epoxy-17β-methoxy-17α-propoxymethyl-estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal als farbloses Öl, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

d) Zu 560 mg Magnesium in 5 ml abs. Ether gibt man nacheinander 0,2 ml Dibromethan und 5,7 g 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal in 30 ml abs. THF. Man rührt 3 Stunden bei 50°C Innentemperatur, kühlt auf 0°C ab und fügt 220 mg CuCl hinzu. Nach weiteren 20 Minuten werden 2,45 g 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -methoxy-17 α -propoxymethyl-estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal in 40 ml THF zugetropft. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, zersetzt mit wäss. NH₄Cl-Lösung und extrahiert mit Essigester. Es wird farblos und neutral gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird an 100 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 1,5 g 3,3-Dimethoxy-11 β -[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl]-17 β -methoxy-17 α -propoxymethyl-estr-9-en-5 α -ol als farbloses Öl, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

e) Zu 1,5 g 3,3-Dimethoxy-11 β -[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl]-17 β -methoxy-17 α -propoxymethyl-estr-9-en-5 α -ol werden in 20 ml verdünnter Essigsäure (70%ig) gegeben und die Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit verdünnter wäss. NaOH und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird aus Ether/Aceton/Hexan umkristallisiert. Man erhält 790 mg 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on.

Schmp. 118°C bis 120°C

[α]_D = +160°C (CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, TMS):

δ (ppm): 0,54 (s, 3H, H-18); 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H, 17 α -CH₂OCH₂CH₂CH₃); 2,57 (s, 3H, COCH₃); 3,23 (s, 3H, 17 β -OCH₃); 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H, 17 α -CH₂OCH₂CH₂CH₃); 3,31–3,52 (m, 2H, Σ J = 21 Hz, AB-System von 17 α -CH₂OCH₂CH₂CH₃); 4,41 (d, J = 7 Hz, 1H, H-11); 5,77 (s, 1H, H-4); 7,19–7,64 (m, 4H, AA'BB'-System des Aromaten).

UV in EtOH: λ_{max} = 258 nm log ϵ = 4,29

λ_{max} = 301 nm log ϵ = 4,34

Beispiel 4

Herstellung von 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

d) Zu 850 mg Magnesium in 10 ml abs. THF tropft man unter Argon 0,15 ml Dibromethan und anschließend 5 g p-Bromdimethylanilin in 15 ml abs. THF. Man rührt 3 Stunden bei 50°C Innentemperatur, kühlt auf –20°C ab und fügt 200 mg CuCl hinzu. Nach weiteren 20 Minuten werden 1,72 g 5 α ,10 α -Epoxy-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal in 15 ml THF zugetropft. Es wird 1 Stunde bei 10°C bis 15°C und dann bei Raumtemperatur gerührt, der Ansatz mit wäss. Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird neutral gewaschen über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an 70 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 1,1 g 3,3-Dimethoxy-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-5 α -ol als farbloses Öl, das direkt weiterverarbeitet wird.

e) 700 mg 3,3-Dimethoxy-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-5 α -ol werden in 20 ml verdünnter Essigsäure 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit verdünnter wäss. NaOH und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum verdampft. Nach mehrmaliger präparativer Schichtchromatographie an Aluminiumoxid (neutral) und Kieselgel PF₂₅₄ werden 420 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -methoxy-17 α -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on als Schaum erhalten.

[α]_D = +167°C (CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, TMS):

δ (ppm): 0,59 (s, 3H, H-18); 2,95 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,26 (s, 3H, 17 β -OCH₃); 3,41 (s, 3H, 17 α -CH₂OCH₃); 3,30–3,64 (m, 2H, ABX-System, 17 α -CH₂OCH₃); 4,30 (d, J = 7 Hz, 1H, H-11); 5,75 (s, 1H, H-4); 6,60–7,06 (m, 4H, AA'BB'-System des Aromaten).

UV in EtOH: λ_{max} = 261 nm log ϵ = 4,15

λ_{max} = 304 nm log ϵ = 4,16

