



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 638 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 5/00
C 07 J 7/00
C 07 J 9/00
C 07 J 19/00

DEUTSCHES PATENTAMT

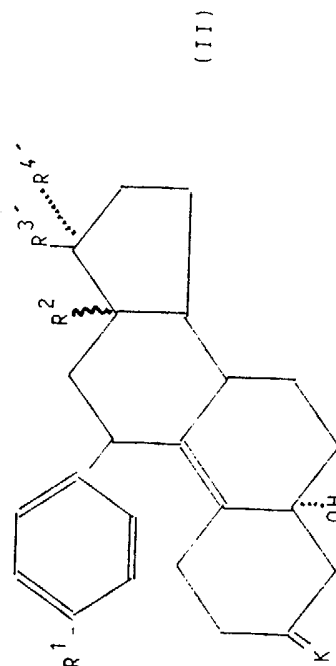
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 J / 341 722 5	(22)	03.07.89	(44)	07.11.91
(31)	P3822770.3	(32)	01.07.88	(33)	DE

(71) siehe (73)
(72) Scholz, Stefan; Ottow, Eckhard, Dr.; Neef, Günter, Dr.; Elger, Walter, Dr.; Beier, Sybille, Dr.; Chwalisz, Krzysztof, Dr., DE
(73) Schering Aktiengesellschaft, W - 1000 Berlin 65, DE
(74) Wablat, Lange, Karthaus, Anwaltssozietät, Potsdamer Chaussee 48, W - 1000 Berlin 38, DE

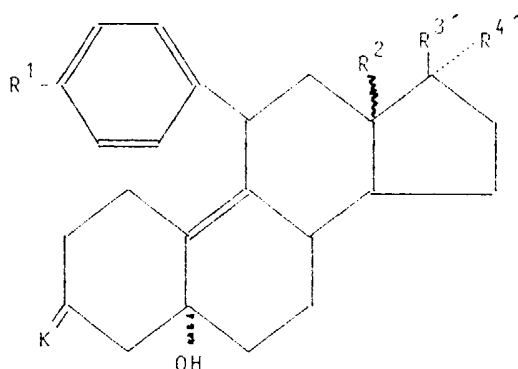
(54) Verfahren zur Herstellung von Ausgangsprodukten

(55) Verfahren; Herstellung; Ketogruppe;
Dehydratisierungsmittel; Freisetzung; Amine
(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin K eine in Form des Ketals, des Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims blockierte Ketogruppe bedeutet, R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben und R^{3'} und R^{4'} die gleiche Bedeutung wie R³ bzw. R⁴ haben, wobei in R³ gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen und in R⁴ gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- und/oder Acylgruppen geschützt sind, der Einwirkung eines Dehydratisierungsmittels, das auch zur Freisetzung der geschützten Funktion(en) befähigt ist, zur Wasserabspaltung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung unterworfen, in Cycloalkyl-, Cycloalkenyl oder Arylrest I d gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- und/oder Alkoxyreste gegebenenfalls erneut geschützt, im Rest I d gegebenenfalls vorhandene Alkylthio- und/oder Dialkylaminoreste gegebenenfalls zum entsprechenden Sulfoxid, Sulfon und/oder N-Oxid oxidiert und gegebenenfalls anschließend mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen -20°C und +40°C umgesetzt. Formel II



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II

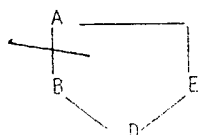


(II),

worin

R¹ entweder für

a) einen Heteroarylrest der Formel Ia



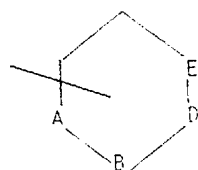
(Ia),

wobei A = N, O oder S und

B-D-E die Elementenfolge

C-C-C, N-C-C oder C-N-C bedeuten oder

b) für einen Heteroarylrest der Formel Ib



(Ib),

wobei A = N und

B-D-E die Elementenfolge

C-C-C, N-C-C, C-N-C oder C-C-N bedeuten oder

c) für einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Ic oder

d) für einen geradkettigen oder verzweigten, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisenden Alkenylrest Id mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen

und wobei gegebenenfalls

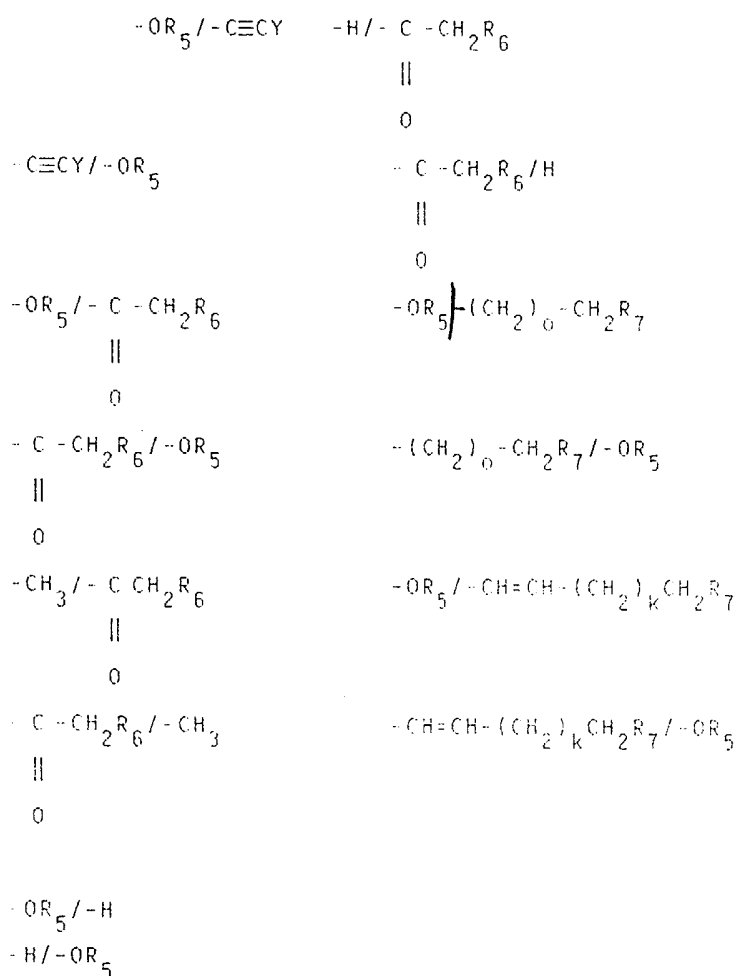
der Heteroarylrest der Formel Ia durch einen oder mehrere Halogenreste und/oder einen oder mehrere Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

und der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Id durch eine oder mehrere Halogen-, gegebenenfalls geschützte Hydroxy-, Alkoxy-, gegebenenfalls in Form des Sulfoxids oder Sulfons und/oder des N-Oxids oxidierte Alkylthio- und/oder Dialkylaminoreste substituiert ist/sind, und

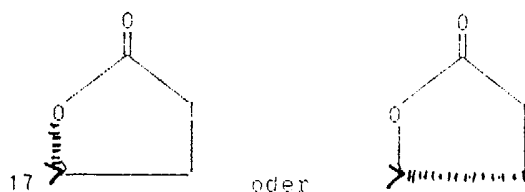
R² für einen α- oder β-ständigen Methyl- oder Ethylrest steht, wobei wenn R² α-ständig ist

R¹ zusätzlich für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht und

R³/R⁴

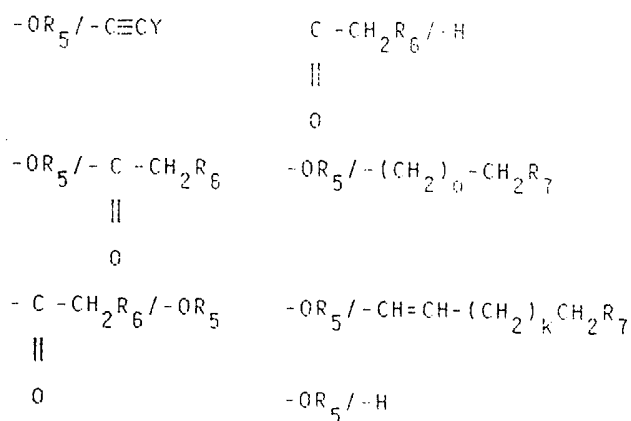


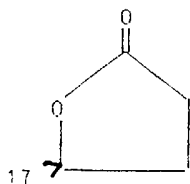
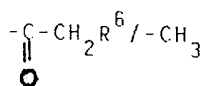
und



wenn R^2 β -ständig ist

R^1 zusätzlich für einen Ethylrest steht, R^1 aber nicht der Alkenylrest Isopropenyl sein kann und R^3/R^4





mit R_5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Acylrestes mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Y in der Bedeutung eines Wasserstoff-, Chlor-, Fluor- Iod- oder Bromatoms, einer Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest,

R_6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe, einer Alkyl-, O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

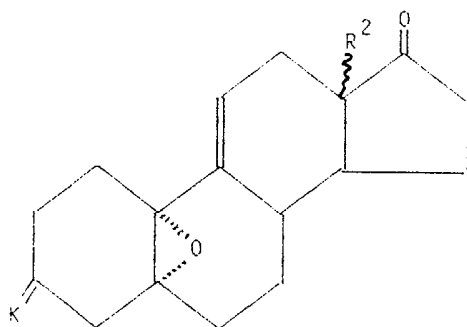
o in der Bedeutung 0, 1, 2 oder 3,

R_7 in der Bedeutung eines Hydroxy- oder Cyanidrestes, einer O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

k in der Bedeutung 0, 1 oder 2,

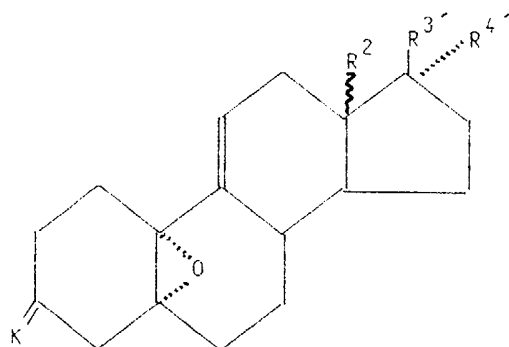
bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel III



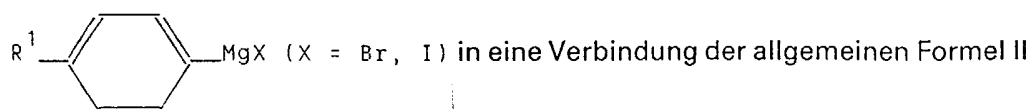
(III),

worin K und R^2 die angegebene Bedeutung haben, nach an sich bekannten Verfahren des C-17-Seitenkettenaufbaues in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



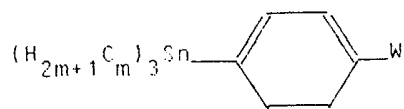
(IV),

worin K , R^2 , R^3 und R^4 die bereits angegebene Bedeutung haben, überführt wird, und diese Verbindung der allgemeinen Formel IV anschließend entweder durch Grignard-Reaktion mit einem entsprechenden Arylmagnesiumhalogenid



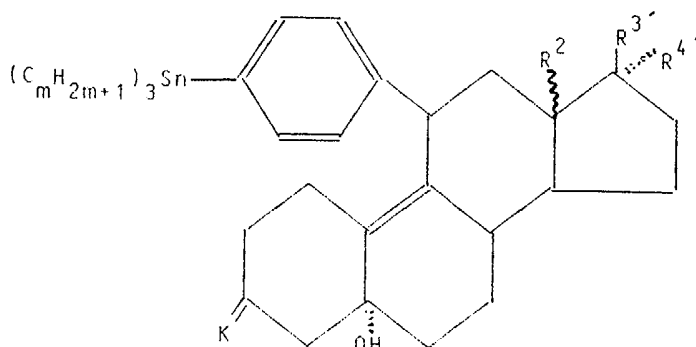
überführt oder

durch Alkylierung mit einer Verbindung des Typs



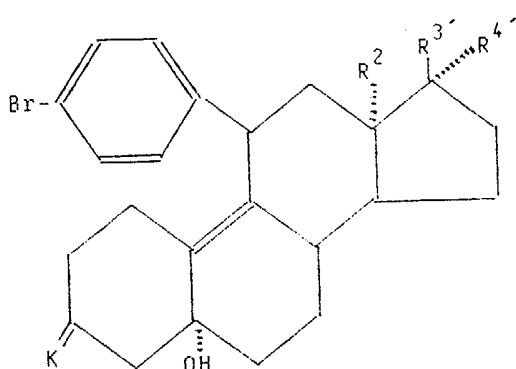
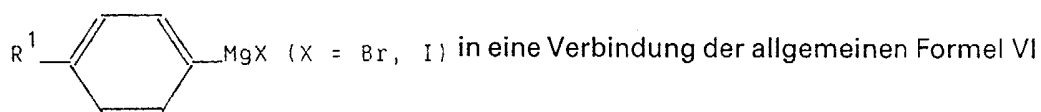
worin $W = \text{MgX}$ ($X = \text{Br}, \text{I}$) oder vorzugsweise Li und $m = 1, 2, 3, 4$, vorzugsweise 1 oder 4 bedeuten,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel V



(V),

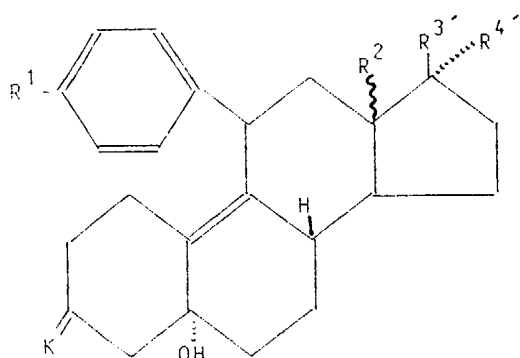
worin alle Substituenten die bereits angegebene Bedeutung haben, umgewandelt, diese anschließend in einer übergangsmetall-, vorzugsweise $\text{Pd}(\text{O})$ -katalysierten Reaktion in Gegenwart einer Verbindung $\text{R}^1\text{-Y}$, worin R^1 den im Ausgangsprodukt der allgemeinen Formel II gewünschten Substituenten R^1 und Y Halogen, vorzugsweise Brom, bedeuten, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt oder wenn R^2 - α -ständig durch Grignard-Reaktion mit einem entsprechenden Halogenarylmagnesiumhalogenid



(VI),

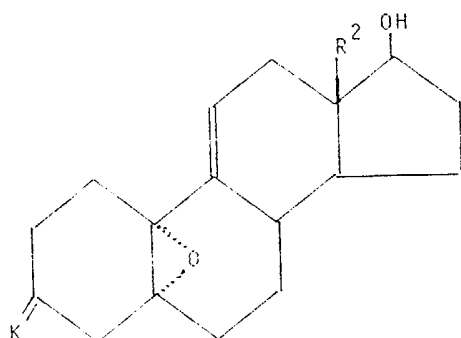
worin K , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, umgewandelt und dann die Verbindung der allgemeinen Formel VI zur Einführung des R^1 -Substituenten in die 4-Position des 11β -konfigurierten Phenylrings übergangsmetallkatalysiert, vorzugsweise $\text{Pd}(\text{O})$ -katalysiert mit einer zinnorganischen Verbindung der allgemeinen Formel $\text{R}^1\text{Sn}(\text{C}_m\text{H}_{2m+1})_3$ reagieren gelassen wird, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel II entsteht oder aber eine Verbindung der allgemeinen Formel VI zunächst übergangsmetallkatalysiert, vorzugsweise $\text{Pd}(\text{O})$ -katalysiert, mit einem Hexaalkyldistannan $[(\text{C}_m\text{H}_{2m+1})_3\text{Sn}]_2$ ($m = 1, 2, 3, 4$; vorzugsweise 1 oder 4) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V und diese anschließend – wie bereits angegeben – zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II weiterverarbeitet wird.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



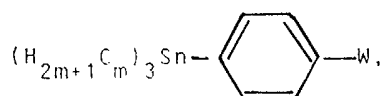
(II),

worin K, R¹, R², R³ und R⁴ die bereits angegebene Bedeutung haben, **dadurch gekennzeichnet**, daß zunächst eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



(VII),

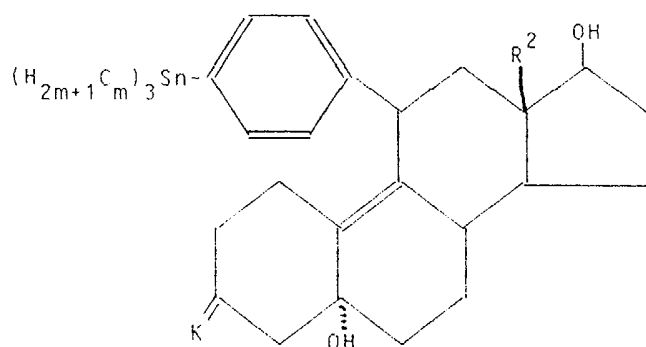
worin K und R² die bereits angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



worin W = MgX (X = Br, I) oder vorzugsweise Li und

m = 1, 2, 3, 4, vorzugsweise 1 oder 4 bedeuten,

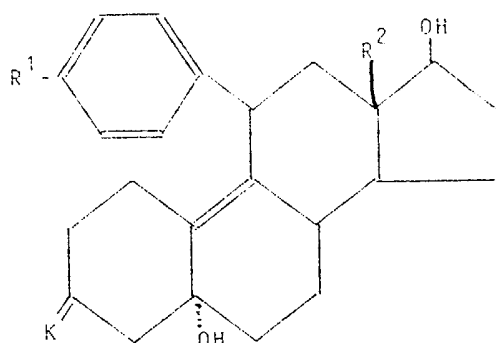
in 11-Position unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII



(VIII),

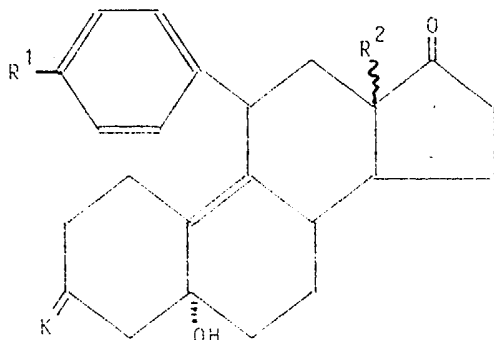
alkyliert wird,

diese durch übergangsmetallkatalysierte, vorzugsweise Pd(O)-katalysierte Kupplung mit einer Verbindung R¹-Y (Y = Br, I) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



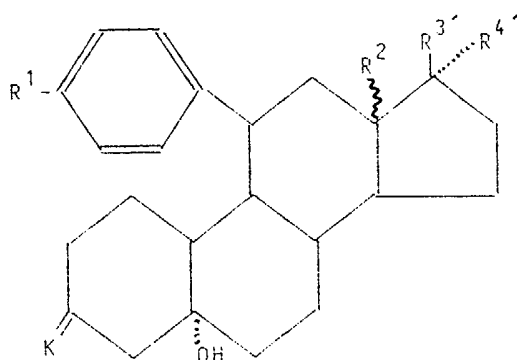
(IX),

umgesetzt und anschließend durch Oxidation der 17-β-OH-Funktion und gegebenenfalls nachfolgender Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in eine Verbindung der allgemeinen Formel X



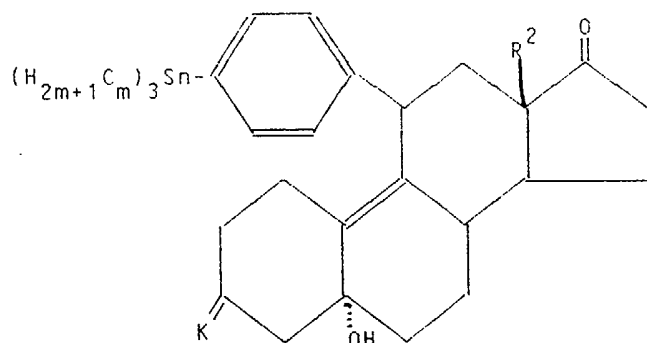
(X),

worin die Substituenten die bereits angegebene Bedeutung haben und R^2 sowohl α- als auch β-ständig sein kann, überführt und dann in X der R^3 - und R^4 - bzw. $R^{3'}$ - und/oder $R^{4'}$ -Substituent durch nucleophile Addition (Seitenkettenaufbau) unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

eingebaut wird
oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII in (17-Position) zuerst zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XI



(XI)

oxidiert

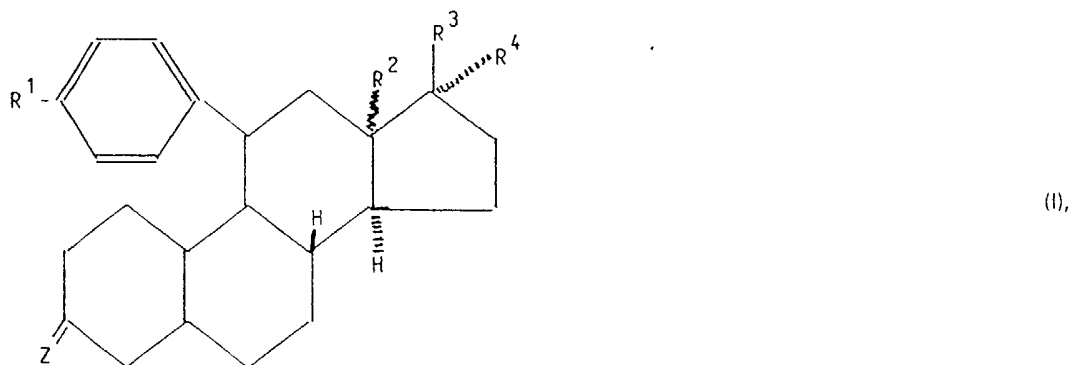
und dann diese durch nucleophile Addition (Seitenkettenaufbau), gegebenenfalls nach ultravioletter Bestrahlung, über eine Verbindung der allgemeinen Formel V und durch übergangsmetallkatalysierte, vorzugsweise Pd(O)-katalysierte Kopplung mit R^1-Y ($Y = Br, I$) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II weiterverarbeitet wird.

Verfahren zur Herstellung von Ausgangsprodukten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ausgangsprodukten der nachfolgend genannten allgemeinen Formel II. Durch die Erfindung werden wertvolle Ausgangsprodukte der nachfolgend genannten allgemeinen Formel II zur Verfügung gestellt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II zur Verfügung zu stellen.

In der Stammanmeldung bezieht sich die vorliegende Erfindung auf 13-Alkyl-11 β -phenyl-gonane der allgemeinen Formel I



worin

Z für ein Sauerstoffatom oder die Hydroxyiminogruppierung

R^1 entweder für

a) einen Heteroarylrest der Formel Ia



wobei A = N, O oder S und

B-D-E die Elementenfolge

C-C-C, N-C-C oder C-N-C bedeuten oder

b) für einen Heteroarylrest der Formel Ib



wobei A = N und

B-D-E die Elementenfolge

C-C-C, N-C-C, C-N-C oder C-C-N bedeuten oder

c) für einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Ic oder

d) für einen geradkettigen oder verzweigten, eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisenden Alkenylrest Id mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen

und wobei gegebenenfalls

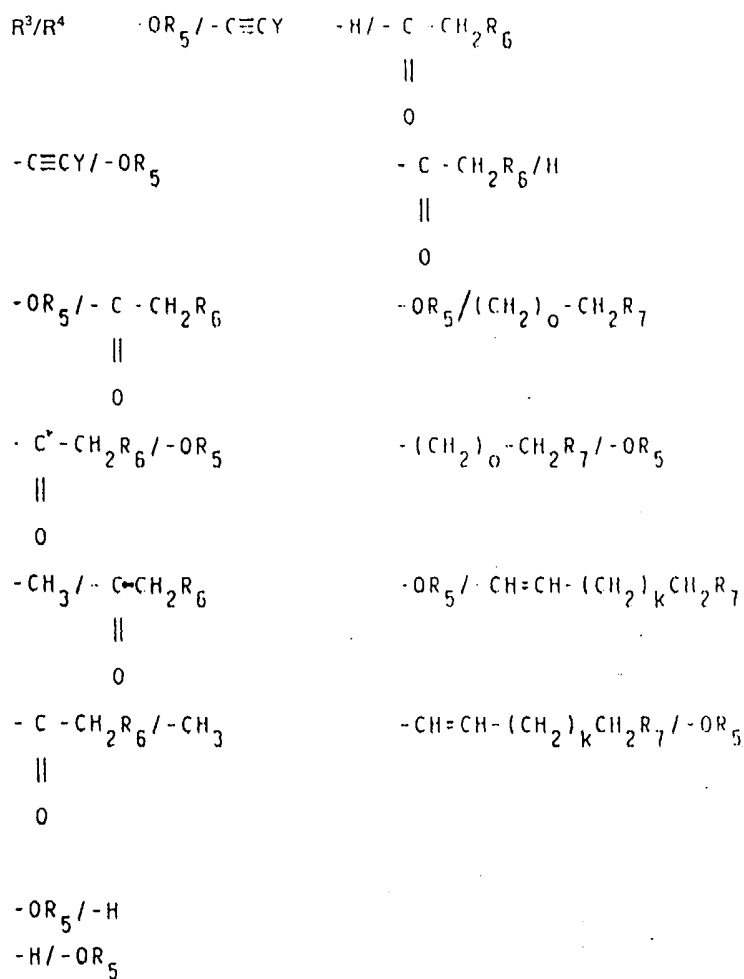
der Heteroarylrest der Formel Ia durch einen oder mehrere Halogenreste und/oder einen oder mehrere Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

und der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Id durch eine oder mehrere Halogen-, gegebenenfalls geschützte Hydroxy-, Alkoxy-, gegebenenfalls in Form des Sulfoxids oder Sulfons und/oder des N-Oxids oxidierte Alkylthio- und/oder Dialkylaminoreste

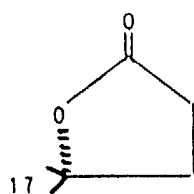
substituiert ist/sind, und

R^2 für einen α - oder β -ständigen Methyl- oder Ethylrest steht, wobei wenn R^2 α -ständig ist

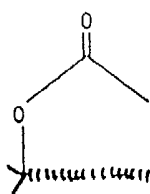
R^1 zusätzlich für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen steht und



und

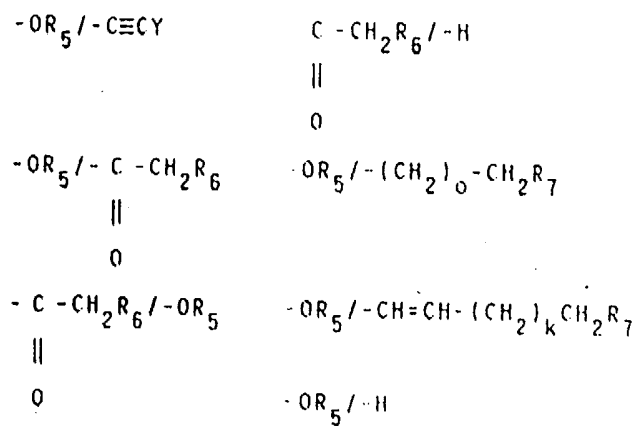


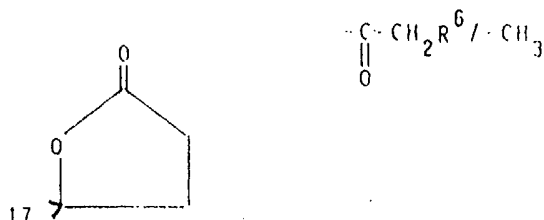
oder



wenn R^2 β -ständig ist

R^1 zusätzlich für einen Ethylrest steht, R^1 aber nicht der Alkenylrest Isopropenyl sein kann und R^3/R^4





mit R_5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Acylrestes mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 Y in der Bedeutung eines Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Iod- oder Bromatoms, einer Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder
 Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest,
 R_6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe, einer Alkyl-, O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis
 4 Kohlenstoffatomen,
 o in der Bedeutung 0, 1, 2 oder 3,
 R_7 in der Bedeutung eines Hydroxy- oder Cyanidrestes, einer O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis
 4 Kohlenstoffatomen und
 k in der Bedeutung 0, 1 oder 2,

bedeuten,

Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate sowie die neuen Ausgangs- und
 Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung.

Von den gemäß Formel Ia möglichen Heteroarylresten sind der 3-Thienyl-, 3-Furyl-, und 3-Pyrrolrest bevorzugt.

Als Heteroarylreste der Formel Ib kommen erfindungsgemäß insbesondere der 3- oder 4-Pyridyl-, der 5-Pyrimidin-, 4-Pyridazin-
 oder Pyrazinrest in Frage.

Als Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Ic sind der Cyclohexyl-, der Cyclohex-1-enyl-, Cyclohex-2-enyl-, Cyclohex-3-enyl-
 sowie der Phenylrest besonders hervorzuheben.

Der Alkenylrest Id soll vorzugsweise bis zu 3 Doppelbindungen aufweisen.

Als Halogensubstituenten, die am Heteroarylrest der Formel Ia möglich sind, sind insbesondere ein Chlor- oder Bromatom zu
 nennen.

Ist der Heteroarylrest der Formel Ia alkylsubstituiert, so ist die Monosubstitution bevorzugt.

Der Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Arylrest Ic kann durch ein oder zwei Chlor- und/oder Bromatom(e) substituiert sein. Die
 genannten Reste können auch durch ein oder zwei, gegebenenfalls geschützte Hydroxy- und/oder Alkoxyreste mit 1 bis
 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor, ohne selbst gestagene Aktivität
 zu entfalten. Sie sind kompetitive Antagonisten des Progestgerons (Antigestagene); da sie das zur Aufrechterhaltung der
 Schwangerschaft erforderliche Progesteron vom Rezeptor verdrängen, sind sie zur Auslösung von Aborten und zur Einleitung
 der Geburt geeignet.

Neben den genannten Indikationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung der Endometriose,
 Dysmenorrhoe und hormonabhängiger Tumore, wie z. B. Mamma-Carcinom und Meningeom verwendet werden.

Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die abortive Wirksamkeit
 bestimmt. Die Versuche wurden an weiblichen Ratten mit einem Gewicht von ca. 200g durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung
 wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien in Vaginalabstrichen gesichert. Der Tag des
 Spermiennachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d 1 p.c.).

Die Behandlung der Tiere mit der jeweils zu testenden Substanz bzw. dem Lösungsmittel erfolgte an d.5 bis d.7 p.c.

An d.9 p.c. wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantate und Resorptionsstellen hin untersucht. Das Fehlen von
 Implantaten wurde als Abort gewertet.

Als Antigestagene wurden untersucht:

- A: 17 α -(3-Hydroxyprop-1-(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on
- B: 17 α -(Prop-1-inyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on
- C: 17 β -(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-gonadien-3-on
- D: 11 β -(4-Ethylphenyl)-17-hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on
- E: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-gonadien-3-on
- F: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on
- G: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- H: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- I: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on
- K: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- L: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- M: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on
- N: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(4-cyanophenyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- O: 17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(5-pyrimidyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on
- P: 17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on
- Q: 11 β -[4-(Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on, RU 486 (EP-A 0057 115)

Die Testsubstanzen wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1:4) gelöst. Die Behandlung erfolgte
 subcutan (s.c.).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Abortive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen A bis P sowie der Vergleichsverbindung Q in einer frühen Phase der Gravidität von Ratten. Behandlung von d.5 bis d.7 p.c. Autopsie an d.9 p.c.

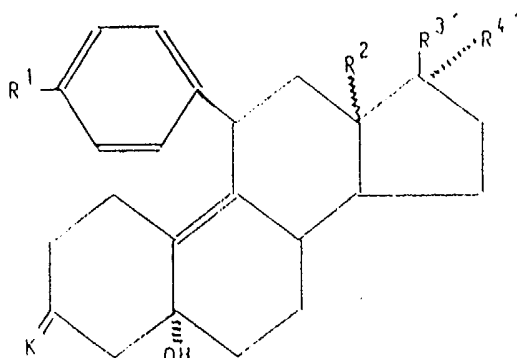
Verbindung	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	Abortrate n.Abort/n.gesamt
A	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	2/4
B	3,0	4/4
	1,0	3/4
	0,3	0/4
C	3,0	4/4
	1,0	0/4
D	3,0	3/4
	1,0	0/4
E	3,0	3/4
	1,0	0/4
F	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
G	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	0/4
H	3,0	4/4
	1,0	3/4
	0,3	0/4
I	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
K	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	0/4
L	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
M	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	4/4
	0,1	4/4
N	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
O	3,0	4/4
	1,0	4/4
	0,3	0/4
P	3,0	4/4
Lösungsmittels als Kontrolle: 0,2ml Benzylbenzoat + Rizinusöl (1:4)		0/4

Wenn für R¹ in der 13 α -Methylreihe ein 3-Pyridylrest (G) oder 3-Furylrest (K) oder in der 13 β -Methylreihe ein Furylrest (M) steht, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr starke Wirksamkeit; insbesondere ist die Substitution mit einem 3-Furylrest in der 13 β -Methylreihe hervorzuheben; die getestete Verbindung M ist selbst bei einer Dosis von 0,1 mg/Tier/Tag noch voll wirksam, während die als Standardsubstanz geltende Verbindung Q bereits bei einer Dosis von 0,3 mg/Tier/Tag total unwirksam ist.

Zur Kennzeichnung der antiglucocorticoiden Wirkung wurde der Einfluß der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Tyrosin-Aminotransferase bestimmt. Das Test-System basiert auf einer Messung der Aktivität des Leberenzym Tyrosin-Aminotransferase (TAT) in Kulturen von RHC (Rat Hepatoma Cells) Zellen. Das Enzym katalysiert den ersten Schritt in der Verstoffwechselung von Tyrosin und ist sowohl in der Leber als auch in Hepatomzellen durch Glucocorticoide induzierbar. Die Aktivität ist in Rohextrakten leicht meßbar (Granner und Tomkins, [1970] Meth. Enzymol. **15**, 633). Das Enzym überführt die Aminogruppe von Tyrosin auf 2-Oxoglutarate. Dabei entstehen Glutaminsäure und p-Hydroxyphenylpyruvat. In alkalischer Lösung wird aus p-Hydroxyphenylpyruvat der stabilere p-Hydroxybenzaldehyd gebildet, dessen Absorption bei 331 nm gemessen wird. Die TAT-Aktivität in RHC-Zellen zeigt eine dosisabhängige Induktion mit Cortisol (max. Akt. bei 10⁻⁶M) oder

Dexamethason (max. Akt. bei 10^{-7} M). Die Aktivität läßt sich um den Faktor 4–6 über den Basalwert stimulieren. Gleichzeitige Behandlung mit Corticoid und Antigluco-corticoid führt zu einer Abnahme der TAT-Aktivität. Die erfindungsgemäßen Verbindungen A und E zeigen in diesem Test ungefähr 1%, die Verbindung F und G ungefähr 2%, die Verbindung D ungefähr 5% und die Verbindung B ungefähr 100% der Aktivität von 11β -(4-Dimethylaminophenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(prop-1-ynyl)-4,9-estradien-3-on RU 486 (Q), einer Substanz, die als Standard anzusehen ist (7th Int. Congress of Endocrinology July 1–7, 1984, Quebec City, Canada; Excerpta Medica, Amsterdam–Oxford–Princeton). Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Die Herstellung der Präparate erfolgt nach an sich bekannten Methoden der Galenik durch Mischen mit organischem oder anorganischem inertem Trägermaterial, welches für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeignet ist. Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen für die angegebenen Indikationen liegt zwischen 1 und 1000 mg täglich. Die 13 -Alkyl- 11β -phenylgonane der allgemeinen Formel I, in denen der 11β -Phenylrest in der 4-Position die erfindungsgemäßen Substituenten trägt, werden nach dem Verfahren gemäß Anspruch 11 hergestellt.

Dabei werden eine Verbindung der allgemeinen Formel II



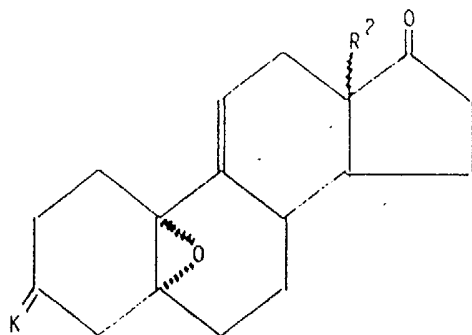
(II),

worin K eine in Form des Ketals, des Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims blockierte Ketogruppe bedeutet, R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben und R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie R^3 bzw. R^4 haben, wobei in R^3 gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen und in R^4 gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- und/oder Acylgruppen geschützt sind, der Einwirkung eines Dehydratisierungsmittels, das auch zur Freisetzung der geschützten Funktion(en) befähigt ist, zur Wasserabspaltung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung unterworfen, in Cycloalkyl-, Cycloalkenyl oder Arylrest I d gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- und/oder Alkoxyreste gegebenenfalls erneut geschützt, im Rest I d gegebenenfalls vorhandene Alkylthio- und/oder Dialkylaminoreste gegebenenfalls zum entsprechenden Sulfoxid, Sulfon und/oder N-Oxid oxidiert und gegebenenfalls anschließend mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen -20°C und $+40^\circ\text{C}$ umgesetzt.

Die saure Behandlung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Verbindung der Formel II, die zumindest zwei Schutzgruppen enthält, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie wäßrigem Methanol, Ethanol oder Aceton, löst und auf die Lösung katalytische Mengen Mineral- oder Sulfonsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder eine organische Säure, wie Essigsäure, so lange einwirken läßt, bis Wasser abgespalten ist und Schutzgruppen entfernt sind. Die Umsetzung, die bei Temperaturen von 0 bis 100°C abläuft, kann auch mit einem sauren Ionenaustauscher vorgenommen werden. Der Verlauf der Umsetzung kann mit analytischen Methoden, beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben, verfolgt werden.

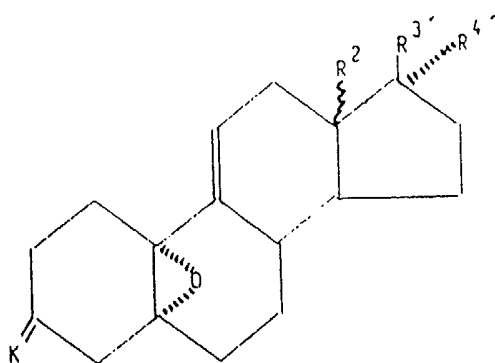
Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II bestehen gemäß vorliegender Erfindung verschiedener Möglichkeiten.

Bei einer Variante wird ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel III



(III),

diese nach den üblichen Verfahren des C_{17} -Seitenkettenaufbaus durch Einführung der Substituenten R^3 und R^4 durch nucleophile Addition an das C_{17} -Keton und Folgereaktionen („Terpenoids and Steroids“, Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1–12) in eine Verbindung der allgemeinen Formel IV überführt



(IV),

Der Zugang zur 13 α -Methyl- bzw. 13 α -Ethylreihe (R_2 ist α -ständig) gelingt – wie z. B. in der Europäischen Patentanmeldung 0259248 beschrieben – durch Bestrahlung von Zwischenprodukten der allgemeinen Formel III (Tetrahedron Letters **26**, 2069 [1985], R_2 ist β -ständig) mit ultraviolettem Licht.

Während die nucleophile Addition an das 17-Keton der 13 β -Alkylreihe nur Addukte mit der Hydroxygruppe in β - und der eintretenden Gruppe in α -Stellung zum Fünfring liefert, verläuft die Addition an das entsprechende 13-Epi-17-Keton im allgemeinen unter Bildung beider möglicher, isomerer Formen an C-17, die jedoch durch Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation leicht trennbar sind. In vielen Fällen sind beide Isomere pharmakologisch wirksam, wenn auch Unterschiede in der Wirkungsstärke bestehen können.

Die nucleophile Addition von $\text{HC}\equiv\text{CX}$, in der X Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 C-Atomen oder Halogen bedeutet, erfolgt mit Hilfe einer Verbindung der allgemeinen Formel $\text{MC}\equiv\text{CX}$, in der X die oben angegebene Bedeutung hat und M ein Alkalimetall darstellt. Die metallorganische Verbindung kann auch in situ gebildet und mit dem 17-Keton zur Reaktion gebracht werden. So kann zum Beispiel auf das 17-Keton in einem geeigneten Lösungsmittel Acetylen und ein Alkalimetall, insbesondere Kalium, Natrium oder Lithium, in Gegenwart eines Alkohols oder in Gegenwart von Ammoniak einwirken lassen. Das Alkalimetall kann auch in Form von zum Beispiel Methyl- oder Butyllithium zur Einwirkung kommen. Als Lösungsmittel sind insbesondere Dialkylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol und Toluol geeignet.

Zur Herstellung der 17-Chlorethynylverbindung wird die metallorganische Chlorethynylverbindung in situ aus 1,1-Dichlorethylen und einer etherischen Alkalimetall-Lösung, wie zum Beispiel Methyl- oder Butyllithiumlösung, gebildet und mit dem 17-Keton in Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, umgesetzt.

Die 17-Ethynyl-17-hydroxy-Verbindungen lassen sich in alkoholischer Lösung unter Quecksilbersalzkatalyse hydratisieren zu den 17-Acetyl-17-hydroxy-Verbindungen (Chem. Ber. **111**, [1978], 3086–3093).

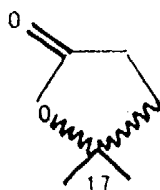
Die Einführung von 3-Hydroxypropin-, -progen bzw. -propan in 17-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17-Ketons mit metallierten Derivaten des Propargylalkohols, zum Beispiel mit 1-Lithium-3-tetrahydropyran-2'-yloxy-propin-1, zu den 17-(3-Hydroxy-1-propinyl)-17-hydroxy-Verbindungen, die anschließend zu den 17-(3-Hydroxypropyl- bzw. 3-Hydroxypropenyl)-17-hydroxy-Verbindungen hydriert werden können. Die Hydrierung muß unter Bedingungen durchgeführt werden, die ausschließlich den Angriff an der C–C-Dreifachbindung gewährleisten, ohne die gegebenenfalls vorhandene tetrasubstituierte 9(10)-Doppelbindung abzusättigen. Das gelingt zum Beispiel bei der Hydrierung bei Raumtemperatur und Normaldruck in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Propanol, Tetrahydrofuran (THF) oder Essigester unter Zusatz von Edelmetall-Katalysatoren wie Platin oder Palladium.

Die Einführung der homologen Hydroxyalkin-, Hydroxyalken- und Hydroxyalkangruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen des Propargylalkohols.

Die Verbindung mit der Z-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Hydrieren der acetylenischen Dreifachbindung mit einem deaktivierten Edelmetallkatalysator (J. Fried, J. A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134, und H. O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, Seite 19). Als desaktivierte Edelmetallkatalysatoren kommen beispielsweise 10% Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines Amins oder 5% Palladium auf Calciumcarbonat unter Zusatz von Blei(II)-acetat infrage. Die Hydrierung wird nach der Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

Die Verbindung mit der E-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Reduktion der acetylenischen Dreifachbindung in an sich bekannter Weise. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Methoden zur Umwandlung von Alkinen in trans-Olefine beschrieben, beispielsweise die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak (J. Am. Chem. Soc. **63** [1941] 216), mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak (J. Chem. Soc. 1955, 3558), mit Lithium in niedermolekularen Aminen (J. Am. Chem. Co. **77** [1955] 3378), mit Boranen (J. Am. Chem. Soc. **93** [1971] 3395 und **94** [1971] 6560), mit Diisobutylaluminiumhydrid und Methyl-Lithium (J. Am. Chem. Soc. **89** [1967] 5085 und insbesondere mit Lithiumaluminiumhydrid/Alkoholat (J. Am. Chem. Soc. **89** (1967) 4245). Eine weitere Möglichkeit ist die Reduktion der Dreifachbindung mit Chrom(II)-sulfat in Gegenwart von Wasser oder Dimethylformamid in schwach saurem Milieu (J. Am. Chem. Soc. **86** [1964] 4358) sowie allgemein die Reduktion durch Einwirkung von Übergangsmetallverbindungen unter Wechsel der Oxydationsstufe.

Werden Endprodukte der Formel I gewünscht mit R_3/R_4 in der Bedeutung von



so wird die 17-(3-Hydroxypropyl)-Verbindung in an sich bekannter Weise oxydiert, zum Beispiel mit Jones Reagenz, Braunstein,

Pyridiniumdichromat, Pyridiniumchlorochromat, Chromsäure-Pyridin oder dem Fetizon-Reagenz Silbercarbonat/Celite (Compt. rend. 267 [1968] 900).

Zur Einführung der Gruppierung



wird das 17-Keton mit Tosylmethylisocyanid in die 17-Nitrilverbindung überführt, aus der 17-Nitrilverbindung wird mit Methyllithium oder Methylmagnesiumbromid die 17-Acetylverbindung erhalten, welche nach Enolisierung mit K-tert.-Butylat in Tetrahydrofuran und Umsetzung mit Methyljodid die gewünschte Gruppierung in 17-Stellung liefert.

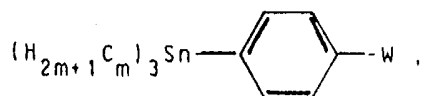
Der Aufbau der 17-Cyanmethylseitenkette erfolgt in an sich bekannter Weise aus dem 17-Keton zum Beispiel über das 17-Spiroepoxid und Spaltung des Spiroepoxids mit HCN gemäß Z. Chem. 18 (1978) 259-260.

Auch die Einführung der 17-Hydroxyacetylseitenkette erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise nach der in J. Org. Chem. 47 (1982), 2993-2995, beschriebenen Methode.

Freie Hydroxygruppen in 17-Stellung können in an sich bekannter Weise verestert oder veräthert werden.

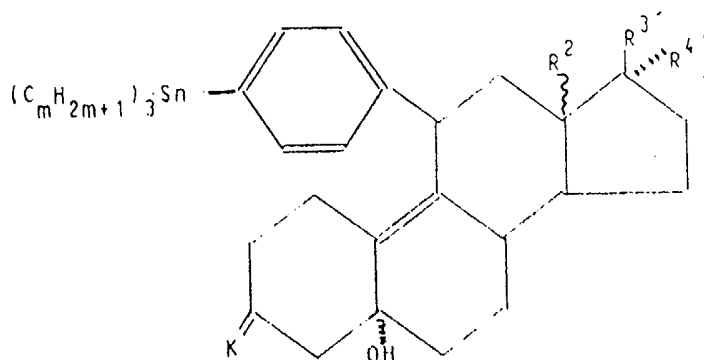
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden anschließend durch Grignard-Addition einer Aryl-Grignard-Verbindung, die in 4-Position bereits den gewünschten Substituenten R^1 trägt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt, die in bereits angegebener Weise weiterverarbeitet wird.

Es ist erfindungsgemäß aber auch möglich, eine Verbindung der allgemeinen Formel IV mit einer Verbindung des Typs



worin $W = MgX$ ($X = Br, I$) oder vorzugsweise Li (S. H. Lee, R. N. Hanson und D. E. Seitz, Tetrahedron Letters 25, 1751 [1984]) und $m = 1, 2, 3, 4$, vorzugsweise 1 oder 4 bedeuten,

unter Erzeugung einer Verbindung der allgemeinen Formel V

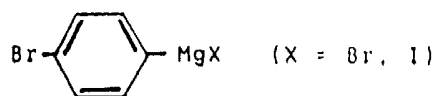


(V),

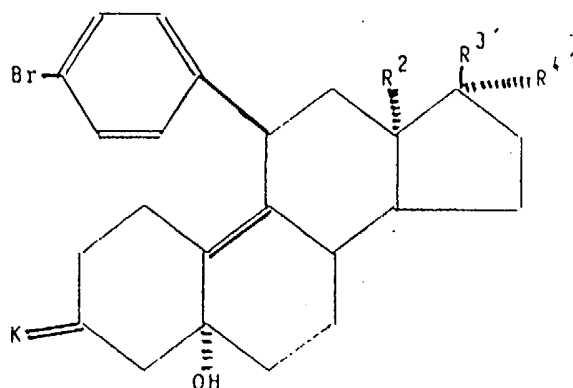
worin K, R^2, R^3 und R^4 die bereits angegebene Bedeutung haben (K . Torssell, J. Goldman, T. E. Petersen; Liebigs Ann. Chem. 1973, 231-240) reagieren zu lassen.

Aus einer derartigen Verbindung wird in einer $Pd(O)$ -katalysierten Reaktion in Gegenwart einer Verbindung R^1Br , worin R^1 der im Endprodukt gewünschte Substituent R^1 ist, die Verbindung der allgemeinen Formel II gewonnen.

Soll eine Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt werden, in welcher der Substituent R^2 ausschließlich α -ständig ist, kann man auch so vorgehen, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV ($R^2 = \alpha$ -ständig) mit einem Grignard-Addukt der Formel

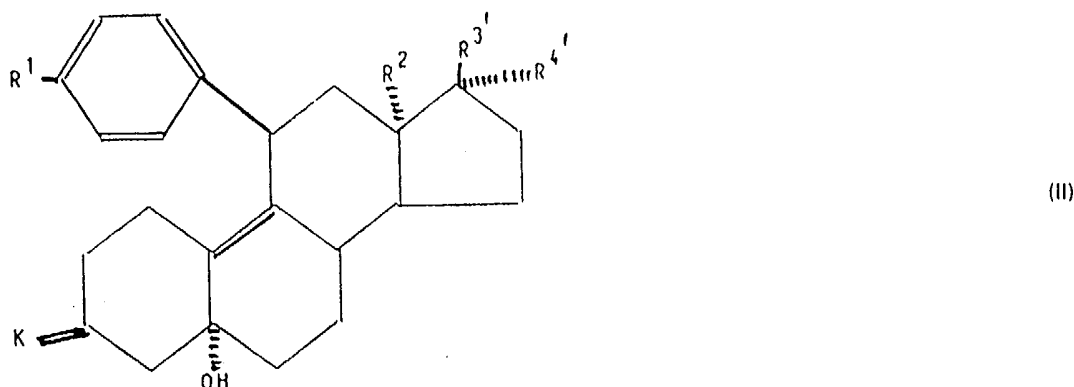


zur Reaktion gebracht wird und das Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel VI



(VI),

worin K, R², R^{3'} und R^{4'} die oben angegebene Bedeutung haben, zur Einführung des R¹-Substituenten in der 4-Position des 11β-konfigurierten Phenylringes in Gegenwart katalytischer Mengen von Pd(O) mit einer zinnorganischen Verbindung der allgemeinen Formel R¹Sn(C_mH_{2m+1})₃ (J.K. Stille, Angew. Chem. **98**, [1986], 504–519) zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II



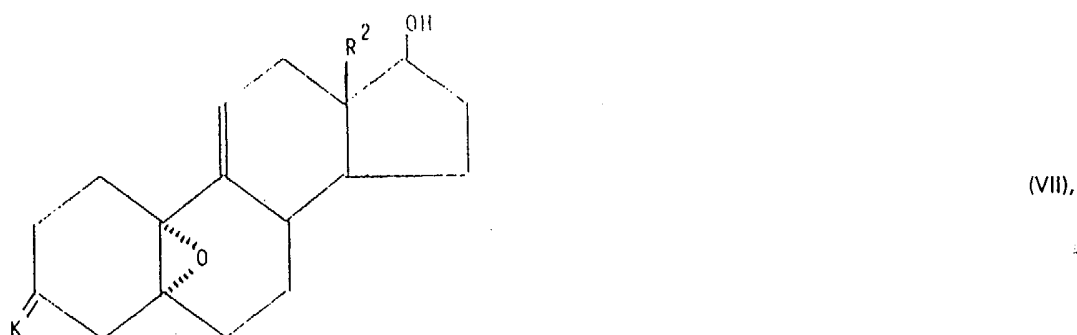
weiterumgesetzt wird.

Anstelle der zuletzt genannten Variante ist es auch noch möglich, eine Verbindung der allgemeinen Formel VI zunächst Palladium(O)-katalysiert mit einem Hexaalkyldistannan [(C_mH_{2m+1})₃Sn]₂ (m = 1, 2, 3, 4, vorzugsweise 1 oder 4) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel V umzusetzen und diese – wie bereits angegeben – zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II weiterzuverarbeiten (Y. Yamamoto, Y. Azuma, H. Mitch, Communications, S. 564–565, 1986; T.J. Bailey, Tet. Let. **27**, S. 4407–4410, 1986).

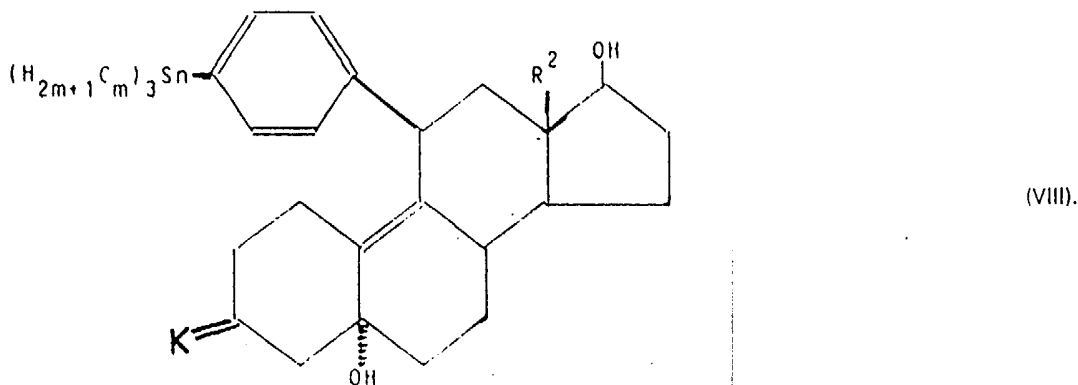
Die gemäß Anspruch 12 im Verlauf der möglichen Syntheserouten zu den Ausgangsprodukten der allgemeinen Formel II auftretenden Zwischenprodukte der allgemeinen Formel III bis VI können alle in Substanz isoliert werden und zählen ebenfalls zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Allen vorstehend beschriebenen Verfahrensvarianten ist gemeinsam, daß in die C17-Ketoverbindung der allgemeinen Formel III zuerst durch nucleophile Addition die Vorläufer R^{3'} und R^{4'} des R³- und R⁴-Substituenten oder diese beiden Substituenten selbst eingeführt werden unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV und daß erst danach der 11β-Phenylrest mit dem entsprechenden Substitutionsmuster in der 4-Position etabliert wird.

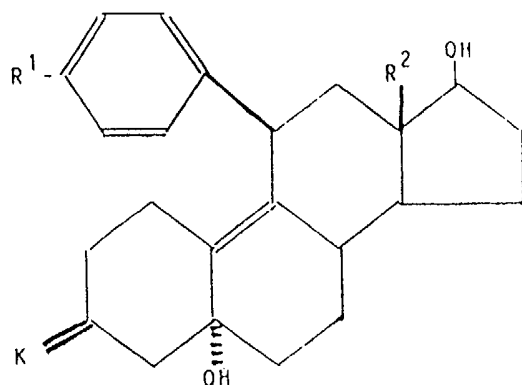
Im Gegensatz dazu kann erfindungsgemäß die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit einem 13β-Alkyl-5,10-epoxid der allgemeinen Formel VII



worin K und R² die weiter vorne angegebene Bedeutung haben, begonnen werden, indem in dieser zuerst ein in der 4-Position die labile Zinntrialkylgruppe (Alkyl = C₁–C₄, vorzugsweise C₁ oder C₄) aufweisender Phenylrest eingeführt wird, durch Grignard-Addition eines geeigneten 4-(Trialkylstannyl)-aryl-Grignard-Verbindung oder Alkylierung mit einer 4-(Trialkylstannyl)-aryllithium-Verbindung unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII

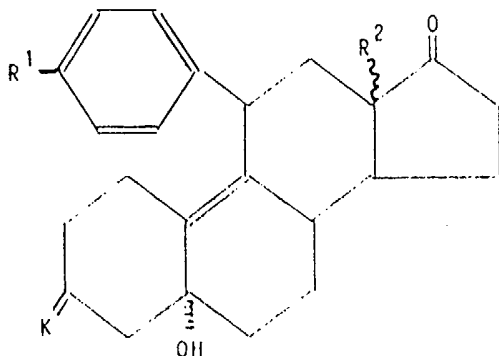


Von einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII gelangt man durch übergangsmetallkatalysierte, vorzugsweise Pd(O)-katalysierte Kupplung mit einer Verbindung R^1-Y ($Y = Br, I$) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IX



(IX),

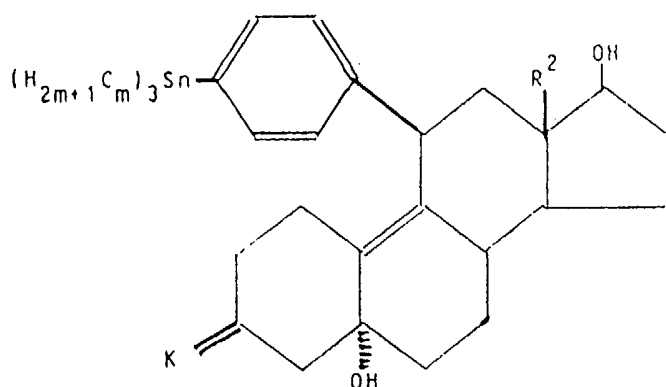
anschließend durch Oxidation der 17- β -OH-Funktion und gegebenenfalls nachfolgende Bestrahlung mit ultraviolettem Licht (Umwandlung der 13 β -Alkyl- in eine 13 β -Alkylgruppe) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel X



(X),

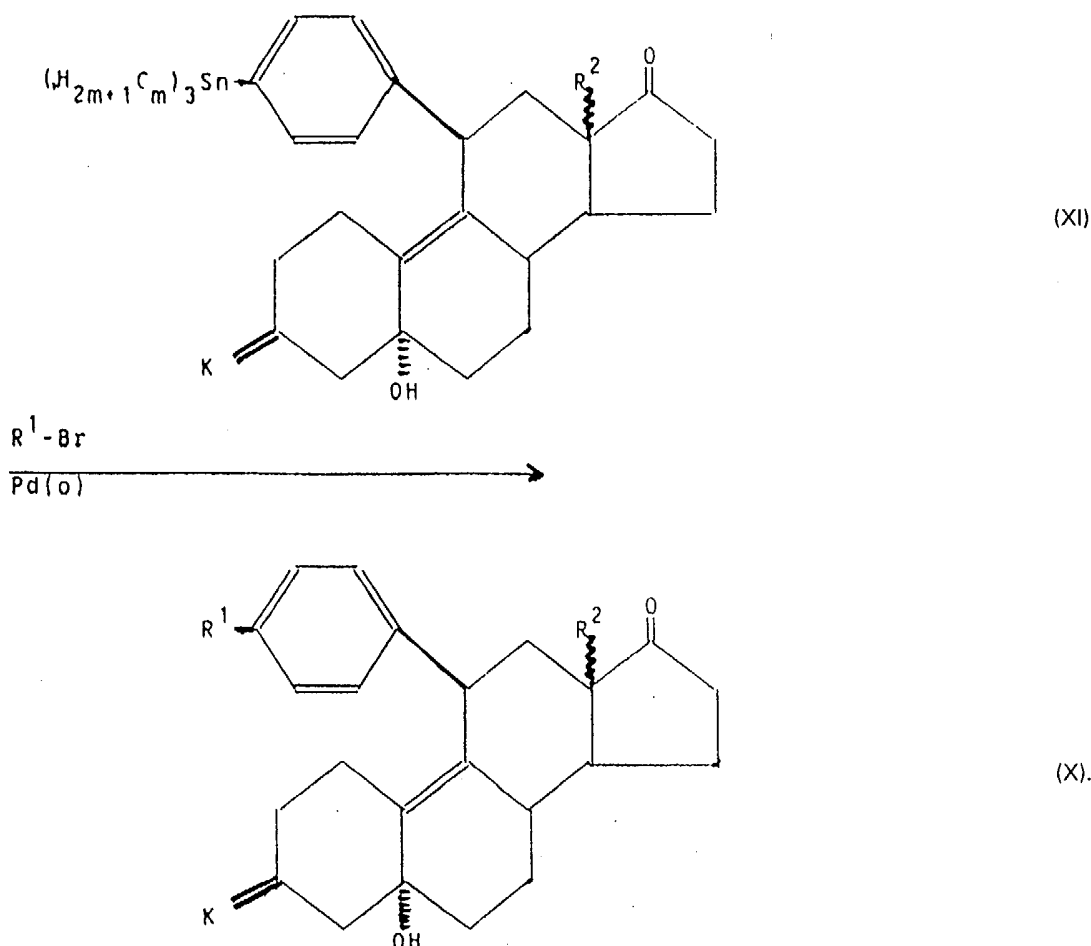
worin die Substituenten die bereits angegebenen Bedeutungen haben und R^2 sowohl α - als auch β -ständig sein kann, in die dann in der bereits beschriebenen Art und Weise durch nucleophile Addition der R^3 - und R^4 -Substituent eingeführt und aus der vorhandene Schutzgruppen durch saure Behandlung unter Freisetzung einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I abgespalten werden.

Die Reihenfolge der hier beschriebenen Reaktionsschritte, verlaufend über die Verbindungen der Formeln IX und X, ausgehend von einer Verbindung der Formel VIII, kann, ausgehend von derselben Verbindung VIII auch vertauscht werden, in dem zuerst die 17 β -OH- zur entsprechenden 17-Keto-Funktion oxidiert, anschließend gegebenenfalls mit ultraviolettem Licht bestrahlt und dann durch übergangsmetall-, vorzugsweise Pd(O)-katalysierte Kupplung mit einer Verbindung R^1-Y ($Y = Br, I$) die bereits vorstehend beschriebene Zwischenverbindung der allgemeinen Formel X erzeugt wird, welche dann noch – wie ebenfalls bereits beschrieben – zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird. Dabei wird eine Verbindung der allgemeinen Formel XI durchlaufen:



(VIII)

1. Oxidation
2. ggf. h ν →



Bei einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI) kann auch zuerst an das C-17-Atom nucleophil addiert werden zur Etablierung der Reste R^3 und R^4 bzw. deren Vorläufer R^3 und R^4 unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel V, die dann, wie schon angegeben, weiterzuverarbeiten ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII bis XI können ebenso wie diejenigen der Formeln III bis VI in Substanz isoliert werden und gehören zum Gegenstand vorliegender Erfindung.

Die nachfolgenden stellvertretenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I durch saure Spaltung der Verbindungen der allgemeinen Formel II

(s. Tabelle 2)

Eine Lösung von x g Steroid der allgemeinen Formel II in y ml 70%iger Essigsäure wird z Minuten bei t °C gerührt. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, neutralisiert durch Zugabe von wäßriger Ammoniak-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan erhält man aus dem Rohprodukt a g der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I.

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II

A) durch Grignard-Addition

(s. Tabelle 3)

10,8 mmol Magnesiumspäne werden unter Schutzgas in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 0,8 mmol Dibrommethan versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird eine Lösung von 10 mmol Halogenaromat in 11 ml absolutem Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Nach vollständiger Umsetzung wird die Grignard-Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit 0,29 mg Kupfer-(I)-chlorid versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 12 mmol Epoxid EP in 7,5 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Ethylacetat, vereiniget die organischen Phasen, wäscht sie mit gesättigter Kochsalzlösung und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Es werden y mmol des gewünschten Addukts Y als weißer Schaum isoliert.

B) durch Kupplung von Steroidstannanen der allgemeinen Formel V mit Arylbromiden

(s. Tabelle 4)

In 60 ml absolutem Dioxan werden unter Schutzgas 2,27 mmol Stannylsteroid vorgelegt, nacheinander mit 27,1 mmol Arylbromid sowie 0,228 mmol Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert, mit Essigester nachgewaschen und mit dem gleichen Volumen einer 10%igen Ammoniaklösung versetzt. Nach 30minütigem Rühren wird die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Einengung im Vakuum wird der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Man erhält a g der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel II (Tabelle 4).

C) durch Kupplung von Bromsteroiden der allgemeinen Formel VI mit Heteroarylstannanen (Darstellung analog Lit.: Organometal. Chem., 246 [1983] 163)

(s. Tabelle 5)

In 50 ml absolutem Dioxan werden unter Schutzgas 2,23 mmol Bromsteroid vorgelegt, nacheinander mit 22,3 mmol Arylstannan sowie 0,228 mmol Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach der unter a) beschriebenen Aufarbeitung werden b g der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel II erhalten (Tabelle 5).

Beispiel 117-(Prop-1-ynyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on

(s. Tabelle 2)

a) Herstellung des Ausgangssubstrates für die Grignard-Addition17-(Prop-1-ynyl)-5 α ,10 α -3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol

1,3l absolutes Tetrahydrofuran werden bei 0°C durch Einleiten von Propin mit diesem Gas gesättigt. Anschließend wird die Lösung auf –10°C heruntergekühlt und langsam mit 166 ml einer 1,6m Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 15minütigem Nachrühren bei 0°C wird langsam eine Lösung von 9,9 g 5 α ,10 α -Epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17-on in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Zugabe wird das Reaktionsgemisch für weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase extrahiert man mit Ethylacetat, vereinigt die organische Phase und wäscht sie mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen im Vakuum chromatographiert man den so erhaltenen Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan. Es werden 10,2 g 17-(Prop-1-ynyl)-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol als weißer Schaum isoliert.

IR (KBr): 2245 cm⁻¹ C–C-Dreifachbindung.**b) 17-(Prop-1-ynyl)-11 β -(4-vinylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol**

(s. Tabelle 3)

Beispiel 217-(3-Hydroxyprop-1-(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-estradien-3-on**a) Herstellung des Ausgangssubstrates für die Grignard-Addition**17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-(Z)-enyl]-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol

20 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol werden in 400 ml Ethanol gelöst und mit 40 ml Pyridin und 4 g Palladium/Bariumsulfat (10%ig) versetzt.

Anschließend wird bei Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach Aufnahme eines Äquivalents Wasserstoff wird der Katalysator durch Filtration über Celite abgetrennt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Es werden 16,8 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-(Z)-enyl]-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-estren-17 β -ol als weißer Schaum isoliert.

b) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-(Z)-enyl]-11 β -(4-vinylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-estren-5 α ,17 β -diol

(s. Tabelle 3)

Beispiel 317-(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-4,9-gonadien-3-on**a) Herstellung des Substrats für die Grignard-Addition**17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-gonen-17 α -ol

5,1 g 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-13 α -methyl-5 α ,10 α -epoxy-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9(11)-gonen-17 α -ol werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,55 g Tris-(triphenylphosphin)-rhodium-(I)-chlorid versetzt. Danach wird bei Normaldruck 20 Stunden mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Es werden 4,9 g der gewünschten Verbindung als weißer Schaum isoliert.

b) 17-[3-(Tetrahydropyran-1-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-11 β -(4-isopropenylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-gonen-5 α ,17 α -diol

(s. Tabelle 3)

Beispiel 417-(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-ethylphenyl)-4,9-gonadien-3-on**a) Als Ausgangsprodukt für die Grignard-Addition dient das in Beispiel 3a beschriebene Substrat.****b) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-11 β -(4-ethylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-9-gonen-5 α ,17 α -diol**

(s. Tabelle 3)

Beispiel 5

17-(3-Hydroxypropyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -(4-vinylphenyl)-4,9-gonadien-3-on

- a) Als Ausgangsprodukt für die Grignard-Addition dient ebenfalls das in Beispiel 3a beschriebene Substrat.
- b) 17-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-13 α -methyl-11 β -(4-vinylphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-9-gonen-5 α ,17 α -diol
(s. Tabelle 3)

Beispiel 6 (vgl. Beispiel 8)

17-Hydroxy-17-(3-hydroxy-(Z)-prop-1-enyl)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (Tabelle 2)

- a) Als Ausgangsprodukt für die Grignard-Addition mit 1-Chlor-4-(3-thienyl)-benzol (Darstellung analog Lit.: Tetrahydron Letters 27, 4407 (1986) dient das in Beispiel 2a beschriebene Substrat.
- b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-17-(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol
(s. Tabelle 3)

Beispiel 7

17-Hydroxy-17-(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (Tabelle 2)

- a) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11 β -(4-tri-n-butylstannylphenyl)-estr-9-en-5 α ,17 β -diol
30,6g 1,4-Bis-tri-n-butylzinnbenzol (Darstellung analog Lit.: Chem. Ber. 87, 1255 [1954]) werden unter Schutzgas in 120ml absolutem Tetrahydrofuran bei –78°C vorgelegt und mit 29ml einer 1,6M Lösung von n-Butyllithium in Hexan tropfenweise versetzt. Es wird 2 Stunden bei –78°C nachgerührt und mit 2,0g Kupfer(I)cyanid versetzt. Nach 30 Minuten wird eine Lösung von 4,0g der unter Beispiel 2a beschriebenen Verbindung in 10ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Zugabe wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt, 48 Stunden nachgerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase extrahiert man mit Essigester, vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen am Vakuum chromatographiert man den so erhaltenen Rückstand an Kieselgel mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan/Triethylamin. Es werden 3,5g der obigen Verbindung erhalten.
1H-NMR(CDCl₃ + Py* d5) δ = 0,50 (s, 3H, 18-H), 0,86 (s, 3H, Acetal-Me), 0,88, 0,90, 0,92 (3t, 9H, Me), 1,05 (s, 3H, Acetal-Me), 3,40–3,59 (m, 4H, Acetal-CH₂), 4,26 (d, J = 7 Hz, 1H, 11 α -H), 4,75 (m, 1H, H-THP-ether), 5,52–5,82 (m, 2H, H-olefin., C-20 und C-21), 7,15, 7,30 (AA'BB'-System, J = 9 Hz, 4H, Ar-H).
- b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol
(s. Tabelle 4).

Beispiel 8 (vgl. Beispiel 6)

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-(Z)-prop-1-enyl)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (s. Tabelle 2).

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a) dient das in Beispiel 7a beschriebene Substrat
 - b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol (s. Tabelle 4).
- Die Verbindung aus Beispiel 6 ist mit der aus Beispiel 8 identisch.

Beispiel 9

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-(Z)-prop-1-enyl)-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (s. Tabelle 2).

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a) dient das in Beispiel 7a beschriebene Substrat.
- b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol (s. Tabelle 4)

Beispiel 10

17-Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-(Z)-1-enyl)-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-estradien-3-on (s. Tabelle 2)

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a) dient das in Beispiel 7a beschriebene Substrat.
- b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-(Z)-1-enyl]-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol (s. Tabelle 4)

Beispiel 11

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (s. Tabelle 2).

- a) 11 β -(4-Bromphenyl)-3,3-(2,2-dimethyltrimethyldioxy)-13 α -methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol
3,16g Magnesiumspäne werden unter Schutzgas in 15ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 0,1ml Dibromethan versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird eine Lösung von 30,7g 1,4-Dibrombenzol in 500ml absolutem Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Nach vollständiger Umsetzung (30 Minuten bei 40°C) wird die Grignard-Lösung auf 0°C abgekühlt und mit 160mg Kupfer-I-chlorid versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 5,6g des in Beispiel 3a beschriebenen Epoxids in 110ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird wie in der allg. Vorschrift beschrieben aufgearbeitet. Es werden nach Säulenchromatographie 6,6g der obigen Verbindung erhalten.
- b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldioxy)-13 α -methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-11 β -(4-tri-n-butylstannylphenyl)-9-gonen-5 α ,17 α -diol
6,27g der unter a) hergestellten Verbindung werden unter Schutzgas in 180ml absolutem Dioxan vorgelegt, mit 15ml Hexabutylzinn, 625mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium-II-chlorid und 2,5g Tetrabutylammoniumchlorid versetzt und

anschließend 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration über Celite wird am Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Aluminiumoxid mit einem Gemisch aus Essigester/Hexan chromatographiert. Es werden 4,81 g der obigen Verbindung erhalten.

- c) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-pyridyl)-phenyl]-17-[3-tetrahydropyran-2-yloxy]-propyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol (s. Tabelle 4)

Beispiel 12

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(4-cyanophenyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (s. Tabelle 2)

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a dient das in Beispiel 11 b beschriebene Substrat.
b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-11 β -[4-(4-cyanophenyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol (s. Tabelle 4)

Beispiel 13

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(5-pyrimidyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (s. Tabelle 2)

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift a dient das in Beispiel 11 b beschriebene Substrat.
b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-11 β -[4-(5-pyrimidyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol (s. Tabelle 4)

Beispiel 14 (vgl. Beispiel 17)

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (s. Tabelle 2)

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allg. Vorschrift b dient das in Beispiel 11 a beschriebene Substrat.
b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol (s. Tabelle 5)

Beispiel 15

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (s. Tabelle 2)

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allg. Vorschrift b dient das in Beispiel 11 a beschriebene Substrat.
b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-furyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol (s. Tabelle 5)

Beispiel 16

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (s. Tabelle 2)

- a) Als Ausgangsprodukt für die Kupplung nach der allgemeinen Vorschrift b dient das in Beispiel 11 a beschriebene Substrat.
b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-11 β -[4-(2-thiazolyl)-phenyl]-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol (s. Tabelle 5)

Beispiel 17 (vgl. Beispiel 14)

17-Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-4,9-gonadien-3-on (s. Tabelle 2) Die Verbindung aus Beispiel 14 ist mit der aus Beispiel 17 identisch.

- a) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-11 β -[4-tri-n-butylstannylphenyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol
Aus 10 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ol werden, wie unter Beispiel 7 a beschrieben, 5,1 g der obigen Verbindung erhalten.
1-H-NMR (CDCl₃ + Py* d₅) δ = 0,38 (s, 3H, 18-H), 0,87 (s, 3H, Acetal-Me), 0,89, 0,91, 0,93 (3t, 9H, Me), 1,05 (s, 3H, Acetal-Me), 3,42–3,67 (m, 5H, 17-H und Acetal-CH₂), 4,22 (d, J = 7 Hz, 1H, 11 α -H), 4,40 (s, breit, 1H, OH), 7,17, 7,31 (AA'BB'-System, J = 9 Hz, 4H, Ar-H).
- b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol
Aus 5,1 g der unter 17 a beschriebenen Verbindung werden nach der allgemeinen Vorschrift a 2,8 g der obigen Verbindung erhalten.
- c) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-5 α -hydroxy-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-17-on
Aus 2,8 g der unter 17 b beschriebenen Verbindung, 1,6 g Aluminiumtriisopropylat und 11,6 ml Cyclohexanon in 60 ml absolutem Toluol werden nach 3stündigem Erhitzen am Wasserabscheider nach der üblichen Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung 2,05 g der obigen Verbindung erhalten.
- d) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-5 α -hydroxy-13 α -methyl-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-17-on
Aus 2,05 g der unter 17 c beschriebenen Verbindung in 600 ml absolutem Dioxan werden nach 10minütiger Bestrahlung bei Raumtemperatur mit einer Quecksilberhochdrucklampe (Philips HPK 125) und chromatographischer Reinigung 840 mg der obigen Verbindung erhalten.
- e) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol
Aus 840 mg der unter 17 d beschriebenen Verbindung in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran, 4,52 g 2-(Propargyloxy)-tetrahydropyran in 80 ml absolutem Tetrahydrofuran und 19 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden nach chromatographischer Reinigung 370 mg der obigen Verbindung erhalten.
- f) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -methyl-17-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propyl]-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-5 α ,17 α -diol
Aus 370 mg der unter 17 e hergestellten Verbindung werden, wie unter Beispiel 3 a beschrieben, 310 mg der obigen Verbindung erhalten.

Beispiel 18

3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-13 α -ethyl-5 α -hydroxy-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-9-gonen-17-on

Aus 2,9 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethyldendioxy)-5 α -hydroxy-18-methyl-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-17-on (Darstellung analog Beispiel 17) werden wie unter 17 d beschrieben nach chromatographischer Reinigung 970 mg der obigen Verbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{Py} - 5^\circ\text{C}$) $\delta = 0,84$ (s, 3H, Acetal-Me), $0,88$ (t, 3H, 18-Me), $1,02$ (s, 3H, Acetal-Me), $3,35-3,56$ (m, 4H, Acetal-CH₂), $3,80$ (m, 1H, 11 α -H), $4,42$ (s, breit, 1H, OH), $7,13, 7,50$ (AA'BB'-System, $J = 9\text{ Hz}$, 4H, Ar-H), $7,38-7,45$ (m, 3H, Ar-H).

Beispiel 19

17 β -Hydroxy-18-methyl-17-(1-propinyl)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estra-4,9-dien-3-on (s. Tabelle 2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0,31$ (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H, 18-Me), $1,91$ (s, 3H, C $\equiv$ C-Me), $4,45$ (d, $J = 7\text{ Hz}$, 1H, 11 α -H), $5,78$ (s, 1H, 4-H), $7,21, 7,50$ (AA'BB'-System, $J = 9\text{ Hz}$, 4H, Ar-H), $7,39-7,46$ (m, 3H, Ar-H).

a) Als Ausgangsprodukt für die Propinylierung dient das in Beispiel 18 verwendete Startmaterial.

b) 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-18-methyl-17-(1-propinyl)-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-5 α ,17 β -diol

Aus 1,91 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5 α -hydroxy-18-methyl-11 β -[4-(3-thienyl)-phenyl]-estr-9-en-17-on in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran, 180 ml einer mit Propin gesättigten Tetrahydrofuranlösung und 24 ml einer 1,6 M Lösung von Butyllithium in Hexan werden nach chromatographischer Reinigung 1,47 g der obigen Verbindung erhalten.

Tabelle 2

Beispiel	Ansatz		Reaktionsparameter		Ausbeute	
	x (g)	y (ml)	t ($^\circ\text{C}$)	z (min)	a (g)	(a)D ²⁰
1	10	100	50	60	6,54	131 (CHCl_3 : $c = 0,53$)
	Steroid 1 b				Steroid Beispiel 1	
2	15	150	50	60	6,25	218 (CHCl_3 : $c = 0,505$)
	Steroid 2 b				Steroid Beispiel 2	
3	5	50	50	180	1,73	380 (CHCl_3 : $c = 0,515$)
	Steroid 3 b				Steroid Beispiel 3	
4	1,4	35	50	60	0,68	349 (CHCl_3 : $c = 0,510$)
	Steroid 4 a				Steroid Beispiel 4	
5	1,1	28	50	60	0,41	419 (CHCl_3 : $c = 0,500$)
	Steroid 5 a				Steroid Beispiel 5	
6	1,4	15	50	60	0,54	249 $c = 0,52$
	Steroid 6 b				Steroid Beispiel 6	
7	0,74	10	50	40	0,30	208 $c = 0,505$
	Steroid 7 b				Steroid Beispiel 7	
8	1,3	14	50	40	0,40	250 $c = 0,52$
	Steroid 8 b				Steroid Beispiel 8	
9	1,2	15	50	45	0,53	228 $c = 0,505$
	Steroid 9 b				Steroid Beispiel 9	
10	1,4	18	50	30	0,68	297 $c = 0,505$
	Steroid 10 b				Steroid Beispiel 10	
11	0,60	8	50	40	0,27	395 $c = 0,51$
	Steroid 11 c				Steroid Beispiel 11	
12	0,86	11	50	45	0,35	438 $c = 0,51$
	Steroid 12 b				Steroid Beispiel 12	
13	0,80	12	50	30	0,30	390 $c = 0,51$
	Steroid 13 b				Steroid Beispiel 13	
14	1,0	15	50	45	0,46	424 $c = 0,505$
	Steroid 14 b				Steroid Beispiel 14	
15	1,3	19	50	45	0,50	389 $c = 0,51$
	Steroid 15 b				Steroid Beispiel 15	
16	0,80	9	50	45	0,34	431 $c = 0,5$
	Steroid 16 b				Steroid Beispiel 16	
17	0,31	6	30	30	0,11	421 $c = 0,51$
	Steroid 17 f				Steroid Beispiel 17	
19	0,32	6	50	30	0,14	—
	Steroid 19 b				Steroid Beispiel 19	

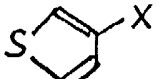
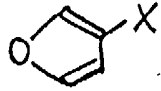
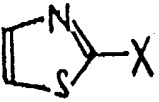
Tabelle 3

Beispiel	Epoxid EP	Ansatz (mmol)	(g)	Halogenaromat (X = Br, I)	Addukt Y	Ausbeute (mmol)	(g)
1	Steroid 1 a	24	9,9		Steroid 1 b	20,3	10,5
2	Steroid 2 a	29,14	15		Steroid 2 b	26,18	16,2
3	Steroid 3 a	14,52	7,5		Steroid 3 b	10,82	6,87
4	Steroid 3 a	2,75	1,42		Steroid 4 a	2,33	1,45
5	Steroid 3 a	2,03	1,05		Steroid 5 a	1,95	1,21
6	Steroid 2 a	5,83	3,0		Steroid 6 b	2,07	1,4

Tabelle 4

Bsp.	Stannan X	Ansatz (mmol)	(g)	Halogenaromat (X = Br, I)	Addukt Y	Ausbeute (mmol)	(g)
7	Steroid 7 a	2,36	2,08		Steroid 7 b	1,10	0,74
8	Steroid 7 a	2,27	2,00		Steroid 8 b	1,93	1,30
9	Steroid 7 a	2,31	2,04		Steroid 9 b	1,82	1,20
10	Steroid 7 a	2,51	2,21		Steroid 10 b	2,07	1,40
11	Steroid 11 b	1,84	1,63		Steroid 11 c	0,89	0,60
12	Steroid 11 b	2,26	2,00		Steroid 12 b	1,23	0,86
13	Steroid 11 b	3,31	2,93		Steroid 13 b	1,19	0,80

Tabelle 5

Bsp.	Halogen X	Ansatz (mmol)	(g)	Heteroarylstannan (X = SnBu ₃)	Addukt Y	Ausbeute (mmol)	(g)
14	Steroid 11 a	2,22	1,50		Steroid 14 b	1,53	1,0
15	Steroid 11 a	2,22	1,50		Steroid 15 b	1,97	1,3
16	Steroid 11 a	1,48	1,00		Steroid 16 b	1,18	0,8