



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 218 623 A5

4(51) C 07 J 1/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 J / 264 192 4

(22) 15.06.84

(44) 13.02.85

(31) P3322285.1

(32) 18.06.83

(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Kerb, Ulrich, Dr., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Sauer, Gerhard, Dr., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Wiechert, Rudolf, Prof. Dr., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West); Henderson, David, Dr., GB; Nishino, Yukishige, Dr., JP; Beier, Sybille, Dr. Dipl.-Biol., Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West)

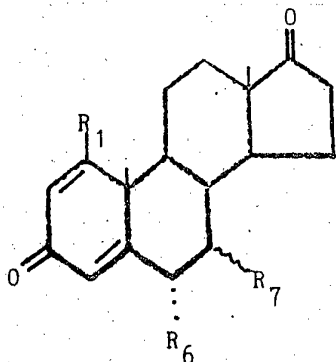
(73) Schering AG, Berlin (West), WB, und Bergkamen, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl-androsta-1,4-dien-3,17-dionen

(57) 1-Alkyl-androsta-1,4-dien-3,17-dione der allgemeinen Formel I, worin

R₁ eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxymethyl-, C₁-C₃-Alkoxymethyl- oder C₁-C₄-Alkanoyloxymethyl-Gruppe,R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe undR₇ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in 7 α oder 7 β -Stellung

bedeuten. Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind zur Fertilitätskontrolle und zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch Östrogene hervorgerufen werden. Formel I



(I),

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl-androsta-1,4-dien-3,17-dionen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit hemmender Wirkung auf die Östrogenbiosynthese. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, die durch Östrogene hervorgerufen werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bekannt sind in 1-Stellung unsubstituierte Androsta-1,4-dien-3,17-dione mit pharmakologischer Wirkung, die jedoch den Östrogenspiegel deutlich ansteigen lassen.

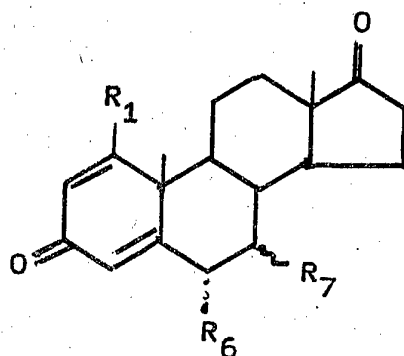
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Wirkung auf die Östrogenbiosynthese.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden 1-Alkyl-androsta-1,4-dien-3,17-dione der allgemeinen Formel I



(I)

hergestellt, worin

R_1 eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxymethyl-, C_1 - C_3 -Alkoxymethyl- oder C_1 - C_4 -Alkanoyloxymethyl-Gruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in 7α - oder 7β -Stellung bedeuten.

Pharmakologisch besonders wertvoll sind die folgenden erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen:

1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion;

1,7 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion und

1,7 β -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion;

1,6 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion;

1-Ethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion; 1-Acetoxy-methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion;

1-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion;

1-Ethoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion.

Es wurde gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I die Östrogenbiosynthese hemmen. Das ist überraschend; denn die entsprechenden in 1-Stellung unsubstituierten Androsta-1,4-dien-3,17-dione lassen den Östrogenspiegel deutlich ansteigen.

Bei der Biosynthese von Östrogenen spielt die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen eine wichtige Rolle. Diese Umwandlung verläuft über eine Reihe von Reaktionen, die zusammengefaßt als „Aromatisierung“ bezeichnet werden. Das Enzym Aromatase ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Umwandlung von Androstendion und Testosteron zu Östron und Östradiol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden auf Aromatasehemmwirkung und auf endokrinpharmakologische Nebenwirkungen untersucht.

A: 4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion

(als Vergleichssubstanz bei der Prüfung auf Aromatasehemmwirkung, auf östrogene Wirkung und im Hodenhemmtest).

B: 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion.

C: 1,7 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion.

D: 1,6 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion.

1. PMSG-Test bei der Ratte zur Prüfung auf Aromatasehemmwirkung

Es wird die Beeinflussung der PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin)-stimulierten Östrogenproduktion durch die Prüfsbstanzen A, B, C und D untersucht. Die durch Behandlung mit PMSG vermehrte Sekretion von Östradiol (Kontrolle) kann durch Applikation von Aromatasehemmern vermindert werden.

20 Tage alte weibliche Ratten wurden alle 2 Tage insgesamt 7 $\times$ mit 100 I. U. PMSG subcutan vorbehandelt. Eine Stunde vor und 8 Stunden nach der letzten PMSG-Applikation (d_{12}) erhielten die Tiere die Testsubstanz durch Injektion. Die Kontrolltiere erhielten nur das Vehikel. 24 Stunden nach der letzten PMSG-Applikation wurden die Tiere getötet. Im Serum wurde dann Östradiol radioimmunologisch bestimmt. Angegeben werden die Östradiolkonzentration in nMol/l und die Standardabweichung.

Die Signifikanzen der Unterschiede zur Kontrollgruppe wurden durch die Varianzanalyse geprüft. Die Wirkungsstärke wurde durch die Regressions-/Kovarianzanalyse ermittelt.

Tabelle 1**Beeinflussung der Östradiolkonzentration im peripheren Serum bei der MPSG-vorbehandelten Ratte**

	Dosis mg/Tier 2× s. c.	n	Östradiol- Konzentration nMol/L	Relative Wirkungsstärke (A = 1,0)
PMSG-Kontrolle	(0,2 ml) (Vehikel)	10	4,25 ± 1,57	
A	0,1	10	4,31 ± 1,78	1,0
	0,3	10	3,19 ± 1,31	
	1,0	10	1,58 ± 0,92*	
	3,0	10	1,52 ± 0,74*	
B	0,1	10	3,53 ± 1,84	1,3
	0,3	10	2,92 ± 1,09	
	1,0	10	1,80 ± 1,13*	
	3,0	10	0,78 ± 0,18*	
C	0,1	10	2,21 ± 1,05*	6,3
	0,3	10	0,81 ± 0,32*	
	1,0	10	0,49 ± 0,21*	
	3,0	10	0,37 ± 0,11*	
D	0,1	10	3,73 ± 0,89	1,2
	0,3	10	2,78 ± 1,17	
	1,0	10	1,78 ± 0,67*	
	3,0	10	1,02 ± 0,38*	

* = signifikanter Unterschied gegen die PMSG-Kontrolle

n = Tierzahl pro Gruppe

Die erfindungsgemäßen Verbindungen B, C und D bewirken — ähnlich wie die Vergleichssubstanz A — eine dosisabhängige Abnahme der durch PMSG erhöhten Östradiolkonzentration im peripheren Serum bei der Ratte (Tabelle 1). B und D sind dabei etwa gleich stark wirksam wie die Vergleichssubstanz A, während D etwa 6mal wirksamer ist als die Vergleichssubstanz A.

2. Uterus/Vagina-Wachstumstest bei Mäusen und Ratten zur Prüfung auf östrogene Wirkung

Ovariectomierte Ratten (200g) bzw. Mäuse (30g) erhielten täglich einmal 5 Tage lang die Testsubstanz subcutan. Die Kontrolltiere erhielten nur das Vehikel.

Einen Tag nach der letzten Behandlung wurden die Tiere getötet. Der Uterus und die Vagina wurden dann sofort herauspräpariert und gewogen.

Für jede Gruppe wurde der Mittelwert des Organgewichts und die Standardabweichung ermittelt. Die Signifikanzen der Unterschiede zur Kontrollgruppe wurden durch die Varianzanalyse geprüft.

Tabelle 2**Östrogentest bei ovariectomierten Mäusen**

	Dosis mg/Tier/d s. c.	Organgewicht [mg]	
		Uterus	Vagina
E ₂ -Kontrolle	0.00003	126,5 ± 20,5*	55,9 ± 7,8
A	3	48,4 ± 8,8*	16,6 ± 3,3
	10	64,7 ± 13,1*	23,1 ± 4,4
B	3	23,8 ± 6,7	17,7 ± 4,5
	10	13,7 ± 3,0	10,6 ± 1,5
Öl-Kontrolle	—	32,3 ± 9,2	23,5 ± 6,5

* signifikanter Unterschied gegen die Kontrolle

E₂ = Estradiol**Tabelle 3****Östrogentest bei ovariectomierten Ratten**

	Dosis mg/Tier/d s. c.	Organgewicht [mg]	
		Uterus	Vagina
E ₂ -Kontrolle	0.0001	214,4 ± 25,1*	102,3 ± 11,8*
A	3	94,3 ± 21,9	52,9 ± 5,7
	10	131,9 ± 21,0	68,1 ± 6,2
B	3	85,0 ± 7,6	55,8 ± 7,4
	10	87,4 ± 21,1	56,6 ± 9,4
Öl-Kontrolle	—	94,5 ± 22,8	66,0 ± 20,5

* signifikanter Unterschied gegen die Kontrolle

Die erfindungsgemäße Verbindung B (3 und 10 mg/Tier/Tag, 5x s.c.) zeigt weder bei der Ratte noch bei der Maus eine östrogene Wirkung (Tabellen 2 und 3). Die Vergleichssubstanz A führt dagegen bei einer Dosis von 3 und 10 mg/Tier/Tag (5x s.c.) zu einer signifikanten Zunahme der Uterusgewichte.

3. Hodenhemmtest bei der Ratte zur Prüfung auf antigonadotrope Wirkung

Männliche infantile Ratten (30g) wurden täglich einmal 12 Tage lang mit der Testsubstanz subcutan behandelt. Einen Tag nach der letzten Behandlung wurden die Tiere getötet und die Hodengewichte ermittelt. Die Kontrolltiere erhielten nur das Vehikel.

Zur Kontrolle wurden die Organgewichte der Prostata, Samenblasen und Nebennieren festgestellt.

Die Organgewichte wurden auf mg/100g Körpergewicht umgerechnet. Für jede Gruppe wurden der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Die Signifikanzen der Unterschiede zur Kontrolle wurden durch die Varianzanalyse geprüft.

Tabelle 4

Hodenhemmtest bei der Ratte

	Dosis mg/Tier/Tag	n	Organgewichte mg/100g Körpergewicht			
			Hoden	Samenblase	Prostata	Nebenniere
B	1	10	891 ± 75	12,8 ± 4,4*	40,1 ± 6,7	32,4 ± 5,4
	3	10	913 ± 70	14,5 ± 3,6	42,0 ± 7,7	27,4 ± 3,4
A	1	10	779 ± 125*	9,6 ± 2,6*	43,3 ± 9,8	23,9 ± 2,9*
	3	10	633 ± 50*	14,4 ± 3,0	57,5 ± 11,7	26,1 ± 4,3
Kontrolle (Öl)	—	10	1012 ± 129	17,8 ± 5,1	51,3 ± 17,0	30,3 ± 3,1

n = Tierzahl pro Gruppe

* = signifikanter Unterschied gegen die Kontrolle

Die erfindungsgemäße Verbindung B hat bei den getesteten Dosen (1 und 3 mg/Tier/Tag 12x s.c.) im Hodenhemmtest keinen Einfluß auf die Hodengewichte (keine antigonadotrope Wirkung), bewirkt bei der Dosis von 1 mg/Tier/Tag aber eine leichte Abnahme der Samenblasengewichte. Dagegen führt die Vergleichssubstanz A zu einer signifikanten Abnahme der Organgewichte der Hoden, Samenblasen und Nebennieren.

Im Anabol/Androgen-Test hat die erfindungsgemäße Verbindung B keinen Einfluß auf die Frischgewichte von Samenblasen, Prostata, M. levator ani und Nebennieren.

Aus den Versuchen 1 bis 3 ergibt sich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen starke Aromataseinhibitoren darstellen, die endokrinpharmakologisch weitgehend neutral sind.

Als Aromataseinhibitoren sind die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Hemmung der Östrogenbiosynthese und damit zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch Östrogene bedingt oder von Östrogenen abhängig sind.

Einen Östrogenüberschuß findet man häufig bei Frauen in der Menopause mit einem Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Bei Männern führt eine vermehrte Östrogenproduktion und ein erhöhtes Östrogen/Androgen-Verhältnis zur Gynäkomastie und zur Prostatahyperplasie.

Die Verbindungen eignen sich somit zur Behandlung von Brustkrebs und anderer östrogeninduzierter oder -stimulierter Tumoren.

Aromataseinhibitoren sind auch vorteilhaft geeignet zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung der Prostatahyperplasie.

Die neuen Verbindungen sind auch wertvoll zur Beeinflussung der Fertilität, beispielsweise zur Behandlung der männlichen Infertilität, die aus erhöhten Östrogenspiegeln resultiert. Ferner können die Verbindungen als Antifertilitätsmittel verwendet werden, um Ovulation oder Implantation bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter zu verhindern.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.

Die zu verabreichende Menge der Verbindung schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten. Die einzelnen Dosierungseinheiten für die orale Applikation können beispielsweise 10 bis 100 mg des Wirkstoffs (Aromataseinhibitors) enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind zum Beispiel Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsamensöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

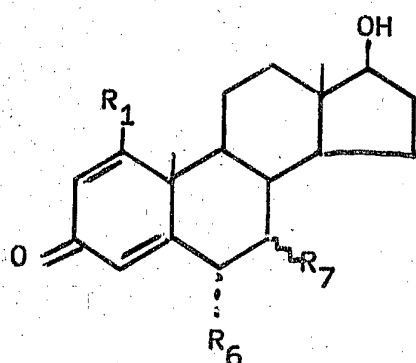
Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß in der Weise hergestellt, daß man

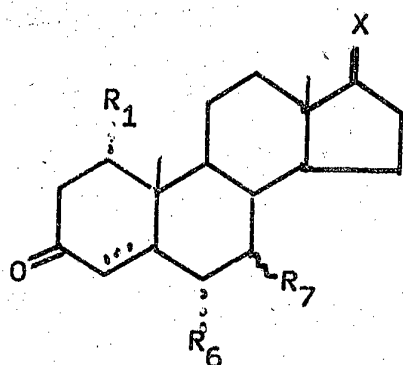
a) in einem 17-Hydroxysteroid der allgemeinen Formel II



(II),

worin R₁, R₆ und R₇ die in Formel I angegebene Bedeutung haben, die 17-Hydroxygruppe zur 17-Oxogruppe oxydiert oder

b) ein im A-Ring gesättigtes oder einfach ungesättigtes Steriod der allgemeinen Formel III



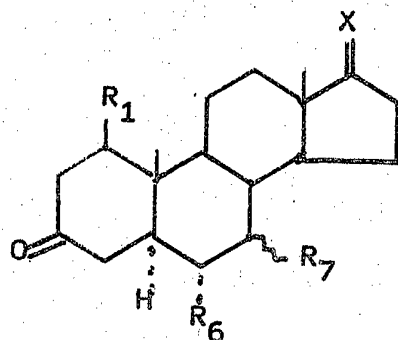
(III),

worin X O, H(OH) oder H(OAc) bedeutet,

wobei Ac für eine niedere 1-4 C-Atome enthaltende Acylgruppe steht,

R₁, R₆ und R₇ die in Formel I angegebene Bedeutung haben und die 4-Doppelbindung fakultativ ist, in 1,2- oder 1,2- und 4,5-Stellung dehydriert und eine freie oder freigesetzte 17-Hydroxygruppe oxydiert oder

c) ein im A-Ring gesättigtes Steriod der allgemeinen Formel IV



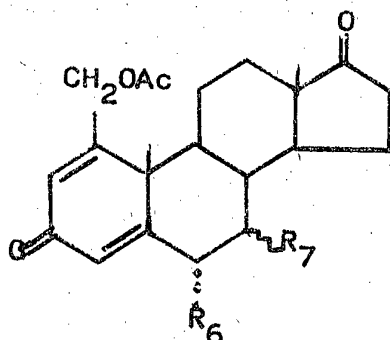
(IV)

worin X O, H(OH) oder H(OAc) bedeutet,

wobei Ac für eine niedere 1-4 C-Atome enthaltende Acylgruppe steht und

R₁, R₆ und R₇ die in Formel I angegebene Bedeutung haben, in 1,2- und 4,5-Stellung dehydriert und eine freie oder freigesetzte 17-Hydroxygruppe oxydiert oder

d) die Alkanoyloxygruppe in einem 1-Alkanoyloxymethylsteriod der allgemeinen Formel I'



(I'),

worin Ac eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R_6 und R_7 die in Formel I angegebene Bedeutung haben, verseift und gegebenenfalls die freigesetzte Hydroxygruppe im 1-Hydroxymethylsteroid in einen C_{1-3} -Alkylether oder C_{2-4} -Alkanylester überführt.

Die Umsetzungen a) bis d) erfolgen nach bekannten Methoden der Steroidchemie.

Die Oxydation gemäß Verfahrensvariante a) kann in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mit Chromsäurereagenzien (Jones-Reagenz oder Chromsäure-Pyridin) oder mit Pyridiniumdichromat oder -chlorchromat durchgeführt werden.

Die 1,2-Dehydrierung gemäß Verfahren b) kann nach bekannten Methoden mit Dehydrierungsmitteln, wie Selendioxyd oder Dichlordicyanobenzochinon, vorgenommen werden.

Doppelbindungen in 1,2- und 4,5-Stellung können gleichzeitig eingeführt werden, zum Beispiel durch Bromierung zum 2,4-Dibrom-3-Keton und Dehydrobromierung des Dibromids mit Lithium- oder Calciumcarbonat und Lithiumbromid in Dimethylformamid.

Eine bei der Umsetzung freigesetzte 1-Hydroxymethylgruppe kann anschließend verestert oder verethert werden, und eine freigesetzte 17-Hydroxygruppe kann anschließend oxydiert werden.

Die Veresterung der 1-Hydroxymethylgruppe in Gegenwart einer 17-Hydroxygruppe erfolgt vorzugsweise mit Bleidiacetat und Acetanhydrid in Dimethylformamid.

Die Oxydation der 17 β -Hydroxygruppe wird nach Verfahrensvariante a) durchgeführt.

Für die Dehydrierung gemäß Verfahrensvariante c) kommen sowohl die chemischen Dehydrierungsmittel als auch die mikrobiologische Dehydrierung infrage. Geeignete Mikroorganismen zur Einführung der 1,2- und 4,5-Doppelbindung sind zum Beispiel Schizomyceten, wie zum Beispiel *Arthrobacter simplex* (ATCC 6946), *Bacillus lentus* (ATCC 13805) oder *Bacillus sphaericus* (ATCC 7055).

Die Verseifung einer 1-Alkanoyloxymethylgruppe gemäß Verfahren d) kann mit einer anorganischen Base in alkoholischer Lösung erfolgen; die sich gegebenenfalls anschließende erneute Veresterung wird vorzugsweise mit dem entsprechenden Säureanhydrid in Gegenwart von organischen Basen vorgenommen.

Zur Überführung des 1-Hydroxymethylsteroids der allgemeinen Formel I in den entsprechenden 1-Alkoxymethylether wird nach einer bevorzugten Ausführungsform das 1-Hydroxymethylsteroid mit p-Toluolsulfonsäurechlorid und Pyridin zum 1-Tosyloxymethylsteroid und anschließend mit Alkalialkoholat zum 1-Alkoxymethylsteroid umgesetzt.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutern:

Beispiel 1

6,01 g 17 β -Hydroxy-1-methyl-androsta-1,4-dien-3-on werden in 100 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden 22 ml einer Chromsäurelösung (hergestellt aus 6,67 g CrO_3 , 6 ml konzentrierter H_2SO_4 und Auffüllen mit Wasser auf 100 ml) bei Raumtemperatur getropft. Es wird 1 Stunde nachgerührt und anschließend in Eiswasser gefällt, das Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält nach Umkristallisieren aus Aceton/Hexan 5,25 g 1-Methylandrosta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 165 bis 166°C.

Beispiel 2

30 g 1 α ,7 α -Dimethyl-4-androsten-3,17-dion werden in 700 ml Dioxan mit 30 g Dichlordicyanobenzochinon 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Ungelösten abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert und aus Aceton/Hexan umkristallisiert. Man erhält 18 g 1,7 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 148 bis 151°C.

Analog werden hergestellt:

1,7 β -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 196 bis 197°C aus 1 α ,7 β -Dimethyl-4-androsten-3,17-dion, 1,6 α -Dimethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 234 bis 235°C aus 1 α ,6 α -Dimethyl-4-androsten-3,17-dion, 1-Ethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 175 bis 176°C aus 1 β -Ethyl-4-androsten-3,17-dion.

Beispiel 3

9,1 g 1 α -Acetoxymethyl-17 β -acetoxy-5 α -androstan-3-on (Schmelzpunkt 193–194°C) [hergestellt aus 3,3-Ethylendioxy-1-methylen-5 α -androstan-17 β -ol (Naturwissenschaften **51**, 86 (1963)), durch Hydroborierung, Acetylierung und Ketalspaltung] werden in 90 ml Eisessig gelöst. Zu dieser Lösung werden 3,2 ml Brom in 25 ml Eisessig getropft, und es wird 10 Minuten nachgerührt. Nach Fällung in natriumsulfithaltigem Eiswasser wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 16,5 g rohes Dibromid werden in 100 ml Dimethylformamid mit 10 g Lithiumbromid und 20 g Calciumcarbonat 3,5 Stunden bei 120°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen werden die anorganischen Salze abgesaugt und mit 150 ml Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird mit 6 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser eingegossen, das Produkt abgesaugt und getrocknet. Das rohe 1-Hydroxymethyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (7,5 g) wird in 100 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1 g Bleidiacetat und 15 ml Acetanhydrid versetzt und 6,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Fällung in Wasser und Absaugen des Produktes wird wie in Beispiel 1 beschrieben mit Chromsäure oxydiert. Man erhält nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan 2,3 g 1-Acetoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 121 bis 123°C.

Beispiel 4

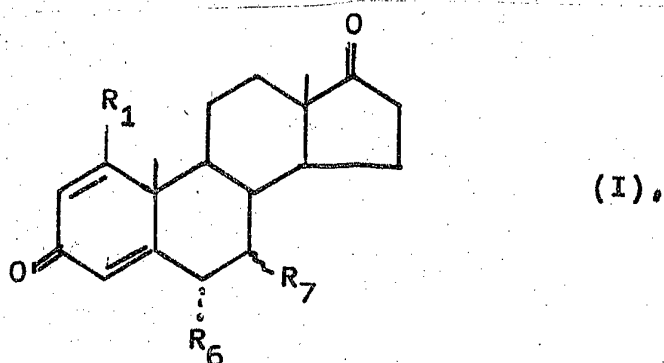
2,2 g 1-Acetoxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion werden in 20 ml Methylenchlorid und 25 ml Methanol mit 250 mg Kaliumhydroxid bei 0° bis 5°C unter Argonbegasung 5 Stunden gerührt. Anschließend wird mit Essigsäure neutralisiert, eingeeengt und in Wasser gefällt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton/Hexan erhält man 1,7 g 1-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 201 bis 202°C.

Beispiel 5

500 mg 1-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion werden in 5 ml Pyridin gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 350 mg p-Toluolsulfonylchlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Wasserfällung des Produkts, Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen werden 700 mg rohes Tosylat erhalten. Dieses Rohprodukt wird in 5 ml Toluol mit 500 mg Kaliummetholat 5 Stunden bei 20°C gerührt. Anschließend wird mit Ether verdünnt, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie an Silikagel und Umkristallisation erhält man 1,7 g 1-Hydroxymethyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 201 bis 202°C.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 1-Alkyl-androsta-1,4-dien-3,17-dionen der allgemeinen Formel I



worin

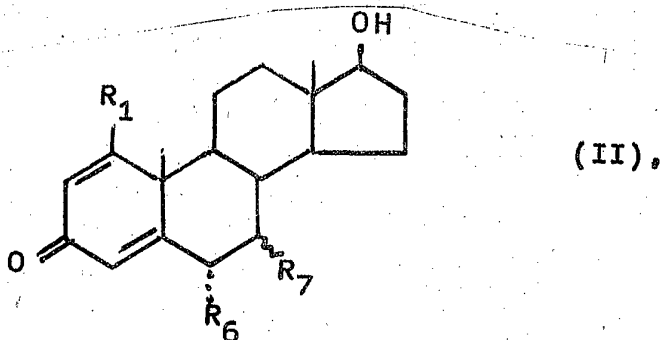
R₁ eine Methyl-, Ethyl-, Hydroxymethyl-, C₁-C₃-Alkoxymethyl oder C₁-C₄-Alkanoyloxymethyl-Gruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in 7 α - oder 7 β -Stellung bedeuten,

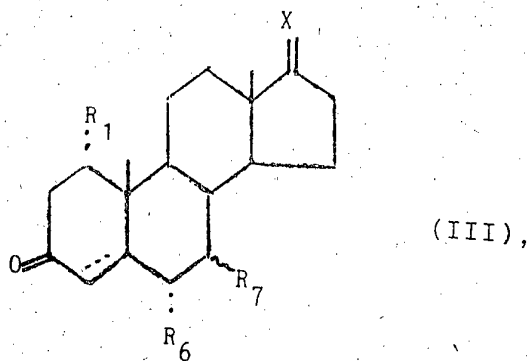
dadurch gekennzeichnet, daß man

a) in einem 17-Hydroxysteroid der allgemeinen Formel II



worin R₁, R₆ und R₇ die in Formel I angegebene Bedeutung haben, die 17-Hydroxygruppe zur 17-Oxogruppe oxydiert oder

b) ein im A-Ring gesättigtes oder einfach ungesättigtes Steroid der allgemeinen Formel III

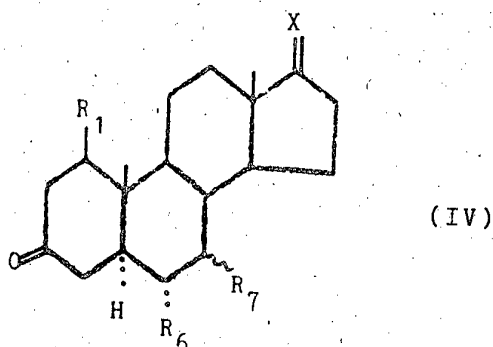


worin X O, H(OH) oder H(OAc) bedeutet,

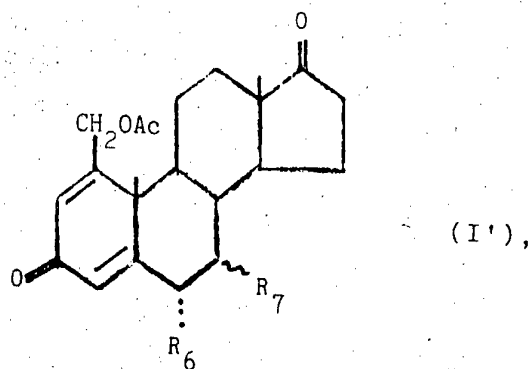
wobei Ac für eine niedere 1-4 C-Atome enthaltende Acylgruppe steht,

R₁, R₆ und R₇ die in Formel I angegebene Bedeutung haben und die ⁴-Doppelbindung fakultativ ist, in 1,2- oder 1,2- und 4,5-Stellung dehydriert und eine freie oder freigesetzte 17-Hydroxygruppe oxydiert oder

c) ein im A-Ring gesättigtes Steroid der allgemeinen Formel IV



wobei Ac für eine niedere 1-4 C-Atome enthaltende Acylgruppe steht und R_1 und R_6 und R_7 die in Formel I angegebene Bedeutung haben, in 1,2- und 4,5-Stellung dehydriert und eine freie oder freigesetzte 17-Hydroxygruppe oxydiert oder
d) die Alkanoyloxygruppe in einem 1-Alkanoyloxymethylsteroid der allgemeinen Formel I'



worin Ac eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und R_6 und R_7 die in Formel I angegebene Bedeutung haben, verseift und gegebenenfalls die freigesetzte Hydroxygruppe im 1-Hydroxymethylsteroid in einen C_{1-3} -Alkylether oder C_{2-4} -Alkanylester überführt.