



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

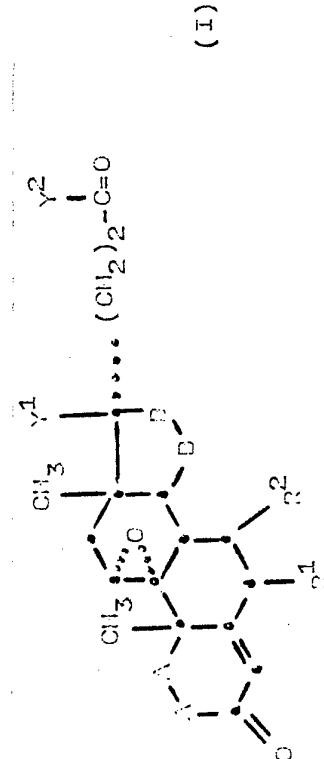
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 J / 261 867 7	(22) 11.04.84	(44) 04.11.87
(31) 1981/83-5	(32) 13.04.83	(33) CH

(71) siehe (73)
 (72) Grob, Jürgen; Kalvoda, Jaroslav, Dr., CH
 (73) Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH

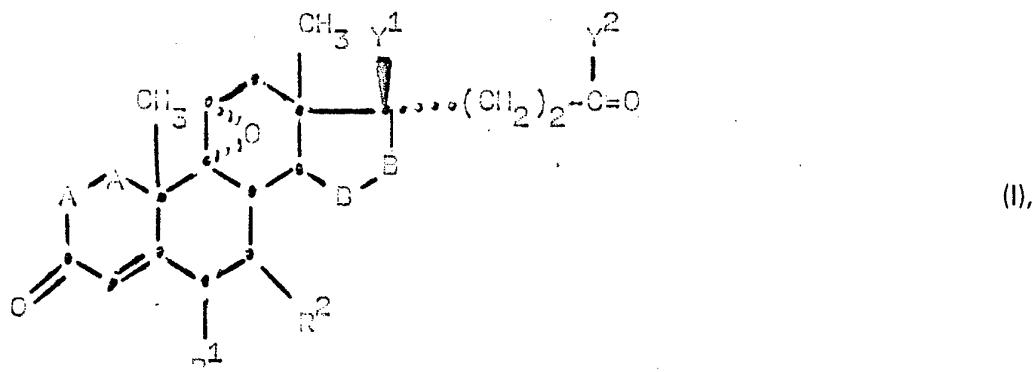
(54) Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen der 20-Spiroxanreihe und ihren Analogen mit geöffnetem Ring E der Formel, worin –A–A– die Gruppe –CH₂–CH₂– oder –CH=CH–, R¹ Wasserstoff und R² ein α-orientiertes Niederalkoxycarbonyl, –B–B– die Gruppe –CH₂–CH₂– oder eine α- oder β-orientierte Gruppe –CH–CH₂–CH–, Y¹ und Y² zusammen die Sauerstoffbrücke –O– oder jedes einzeln ein Hydroxyl ist, sowie Salze von Verbindungen, worin je Y¹ und Y² Hydroxyl ist. Die Verbindungen zeichnen sich als wirksame Aldosteron-Antagonisten mit minimalen Nebenwirkungen aus, weshalb sie zur Therapie aller Formen von Hyperaldosteronismus besonders geeignet sind. Formel (I)



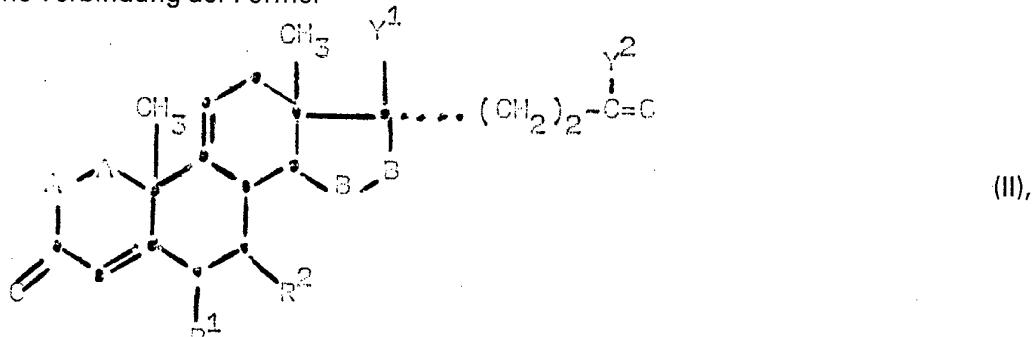
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen der Formel I



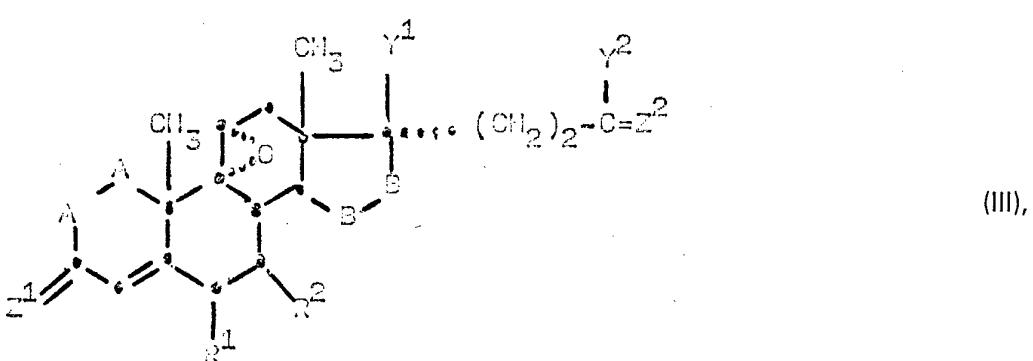
worin A–A die Gruppe –CH₂–CH₂– oder –CH=CH–,
 R¹ Wasserstoff und R² ein α -orientiertes Niederalkoxycarbonyl,
 –B–B die Gruppe –CH₂–CH₂ oder eine α - oder β -orientierte Gruppe –CH–CH₂–CH–,
 Y¹ und Y² zusammen die Sauerstoffbrücke –O– oder je einzeln ein Hydroxyl ist, sowie von Salzen der
 Verbindungen, worin Y¹ und Y² je Hydroxyl ist, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

a) eine Verbindung der Formel



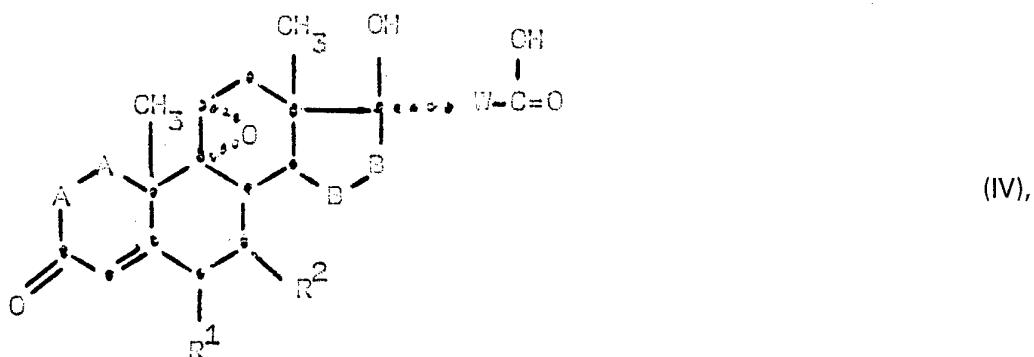
worin A–A, B–B, R¹, R², Y¹ und Y² die oben genannten Bedeutungen haben, mit einer Peroxysäure
 behandelt, oder

b) eine Verbindung der Formel



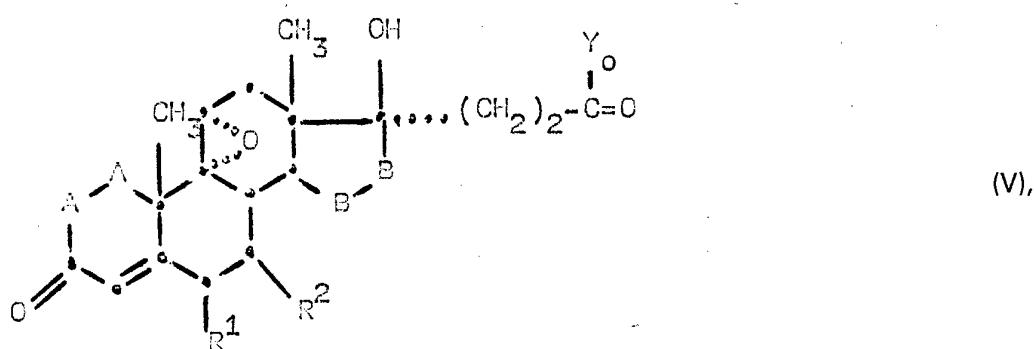
worin A–A, B–B, R¹, R², Y¹ und Y² die oben genannten Bedeutungen haben und mindestens eines der
 Symbole Z¹ und Z² für Hydroxyl zusammen mit Wasserstoff steht und das andere dieselbe
 Bedeutung hat oder für Oxo steht oder, als das Symbol Z², auch für zwei Wasserstoffatome stehen
 kann, mit einem Oxydationsmittel behandelt, oder

c) eine Verbindung der Formel



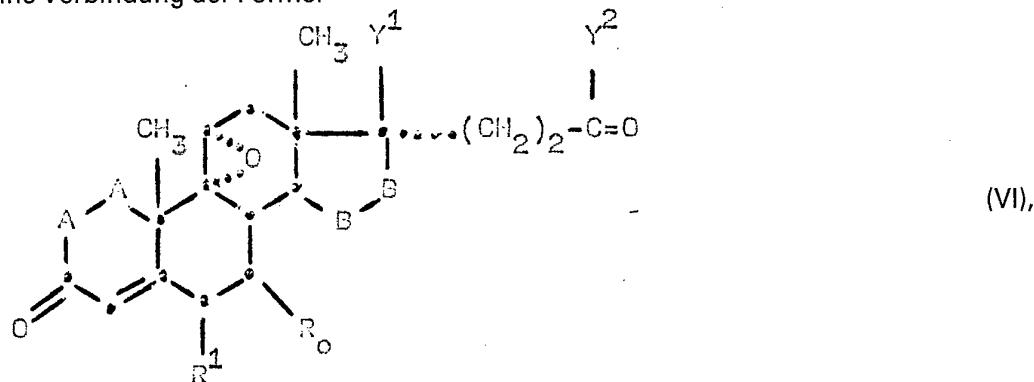
worin A–A, B–B, R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben und W eine Gruppe –CH=CH– oder –≡C– bedeutet, zur Sättigung der Mehrfachbindung in der Seitenkette hydriert, oder

d) in einer Verbindung der Formel



worin A–A, B–B, R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen haben und Y₀ eine Abgangsgruppe bedeutet, Gruppe Y₀ abspaltet, oder

e) eine Verbindung der Formel



worin A–A, B–B, Y¹ und Y² die oben genannten Bedeutungen haben, R¹ Wasserstoff und R₀ freies Carboxyl bedeutet, oder ein reaktionsfähiges Derivat oder Salz einer solchen Verbindung, in Ester umwandelt, und, wenn erwünscht,

f) eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin –A–A– für –CH₂–CH₂– steht, mit einem Dehydrierungsmittel zur Einführung der 1,2-Doppelbindung behandelt, und/oder

g) eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin Y¹ und Y² je eine Hydroxylgruppe bedeuten, durch Abspaltung der Elemente von Wasser zur Verbindung der Formel I, worin Y¹ und Y² zusammen die Sauerstoffbrücke darstellen, cyclisiert, und/oder

h) eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin je Y¹ und Y² für Hydroxyl stehen oder beide zusammen die Sauerstoffbrücke –O– darstellen, in ein Salz der entsprechenden 17β-Hydroxy-21-carbonsäure der Formel I, worin je Y¹ und Y² für Hydroxyl stehen, überführt und/oder ein solches Salz zur freien Säure umwandelt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit mindestens einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial auf nicht-chemischem Wege zu einer pharmazeutischen Zusammensetzung verarbeitet.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel I, worin R^2 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Isopropoxycarbonyl bedeutet, herstellt.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin $-B-B-$ die β -orientierte Gruppe $-CH-CH_2-CH-$ bedeutet.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin Y^1 und Y^2 zusammen die Sauerstoffbrücke $-O-$ bedeuten.
5. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Alkalimetallsalz einer Verbindung der Formel I, worin Y^1 und Y^2 jedes für Hydroxyl stehen, herstellt.
6. Verfahren gemäß Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Kaliumsalz herstellt.
7. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man $9\alpha,11\alpha$ -Epoxy- 7α -methoxycarbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion herstellt.
8. Verfahren gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man $9\alpha,11\alpha$ -Epoxy- 7α -isopropoxycarbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion herstellt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen, insbesondere von 20-Spiroxanen und Analogen mit geöffnetem Ring E mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere diuretischer Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Aldosteron-antagonisierende Diuretika, beispielsweise zur Behebung oder Linderung von krankhaften Zuständen, die mit Hyperaldosteronismus zusammenhängen, wie Hypertension, Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

20-Spiroxan-Derivate mit Aldosteron-antagonisierender Wirkung sind bekannt, vgl. z.B. Fieser und Fieser: Steroids, Seite 708 (Reinhold, Publ. Corp., New York, 1959) und GB-PS Nr. 1041534; bekannt sind auch analog wirksame 17β -Hydroxy-21-carbonsäuren und ihre Salze, vgl. z.B. US-PS 3849404. Bisher in der Therapie angewendete Verbindungen dieser Art haben jedoch einen beträchtlichen Nachteil, indem sie immer eine gewisse sexual-spezifische Aktivität besitzen, welche sich bei der üblichen langdauernden Therapie früher oder später störend auswirkt. Besonders unerwünscht sind dabei Störungen, die aus die antiandrogene Wirkksamkeit der bekannten Antialdosteron-Präparate zurückzuführen sind.

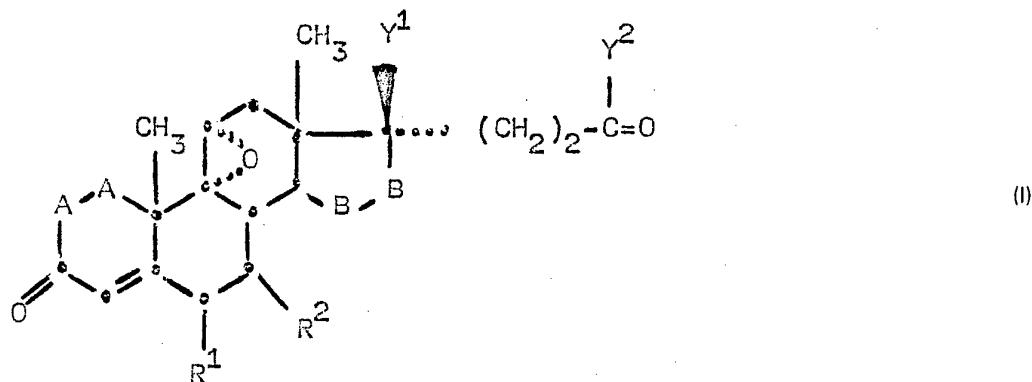
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit Aldosteron-antagonisierender Wirkung, die keine unerwünschten Nebenwirkungen verursachen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 20-Spiroxan-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue 20-Spiroxane und analoge Verbindungen mit geöffnetem sauerstoffhaltigem Ring E der allgemeinen Formel



hergestellt,

worin $-A-A-$ die Gruppe $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=$,

R^1 Wasserstoff und R^2 ein α -orientiertes Niederalkoxycarbonyl,

$-B-B-$ die Gruppe $-CH_2-CH_2-$ oder eine α - oder β -orientierte Gruppe $-CH-CH_2-CH-$,

Y^1 und Y^2 zusammen die Sauerstoffbrücke $-O-$ oder jedes einzeln ein Hydroxyl ist, sowie Salze von Verbindungen, worin je Y^1 und Y^2 Hydroxyl ist, d.h. von entsprechenden 17β -Hydroxy-21-carbonsäuren.

Die Erfindung betrifft also Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie Herstellungsverfahren für pharmazeutische Zusammensetzungen.

Wenn nicht anders angegeben, enthalten in der vorliegenden Offenbarung mit „nieder“ bezeichnete organische Reste höchstens 7, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

Ein Niederalkoxycarbonylrest ist vorzugsweise ein solcher, der sich von einem Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, und tert.-Butyl ableitet; besonders bevorzugt ist Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Isopropoxycarbonyl. Ein Niederalkoxyrest ist vorzugsweise ein solcher, der sich von einem der oben genannten C₁-C₄-Alkylreste, insbesondere einem primären, ableitet; besonders bevorzugt ist Methoxy. Ein Niederalkanoylrest ist vorzugsweise ein solcher, der sich von einem geradkettigen Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ableitet, besonders bevorzugt ist Formyl und Acetyl.

Eine Methylenbrücke in 15,16-Stellung ist vorzugsweise β -orientiert.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin Y¹ und Y² zusammen die Sauerstoffbrücke -O- bedeuten.

Unter Verbindungen der Formel I sind ganz besonders diejenigen bevorzugt, worin Y¹ zusammen mit Y² die Sauerstoffbrücke -O- darstellen.

17 β -Hydroxy-21-carbonsäuren können, wie bereits erwähnt wurde, auch in Form ihrer Salze vorliegen. In Frage kommen insbesondere Metall- und Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z. B. Natrium-, Calcium-, Magnesium- und vorzugsweise Kaliumsalze, bzw. Ammoniumsalze abgeleitet von Ammoniak oder einer geeigneten, vorzugsweise physiologisch verträglichen, organischen stickstoffhaltigen Base. Als Base kommen sowohl Amine, z. B. Niederalkylamine, (wie Triethylamin), Hydroxyniederalkylamine [wie 2-Hydroxy-ethylamin, Di-(2-Hydroxyethyl)-amin oder Tri-(2-hydroxyethyl)-amin], Cycloalkylamine (wie Dicyclohexylamin) oder Benzylamine (wie Benzylamin und N,N'-Dibenzylethylendiamin), als auch stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen, z. B. solche aromatischen Charakters (wie Pyridin oder Chinolin) oder solche mit einem mindestens teilweise gesättigten heterocyclischen Ring (wie N-Ethylpiperidin, Morphin, Piperazin oder N,N'-Dimethylpiperazin) in Betracht.

Zu bevorzugten Verbindungen gehören auch Alkalimetallsalze, insbesondere Kaliumsalze der Verbindungen der Formel I, worin R¹ Wasserstoff und R² ein Niederalkoxycarbonyl bedeuten, wobei Y¹ und Y² je für Hydroxyl steht.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind z. B. die folgenden:

9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion,

9 α ,11 α -Epoxy-7 α -ethoxycarbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion,

9 α ,11 α -Epoxy-7 α -isopropoxycarbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion,

sowie das 1,2-Dehydro-Analoge jeder von diesen Verbindungen,

9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-17 β -hydroxy-3-oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure,

9 α ,11 α -Epoxy-7 α -ethoxycarbonyl-17 β -hydroxy-3-oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure,

9 α ,11 α -Epoxy-7 α -isopropoxycarbonyl-17 β -hydroxy-3-oxo-pregn-4-en-21-carbonsäure,

sowie Alkalimetallsalze, vor allem das Kaliumsalz, jeder dieser Säuren und auch ein entsprechendes 1,2-Dehydro-Analoges, jeder der genannten Carbonsäure oder eines Salzes davon,

9 α ,11 α -Epoxy-15 β ,16 β -methylene-3,21-dioxo-20-spirox-4-en-7 α -carbonsäuremethylester, -ethylester und -isopropylester und

9 α ,11 α -Epoxy-15 β ,16 β -methylene-3,21-dioxo-20-spiroxa-1,4-dien-7 α -carbonsäure-methylester, -ethylester und

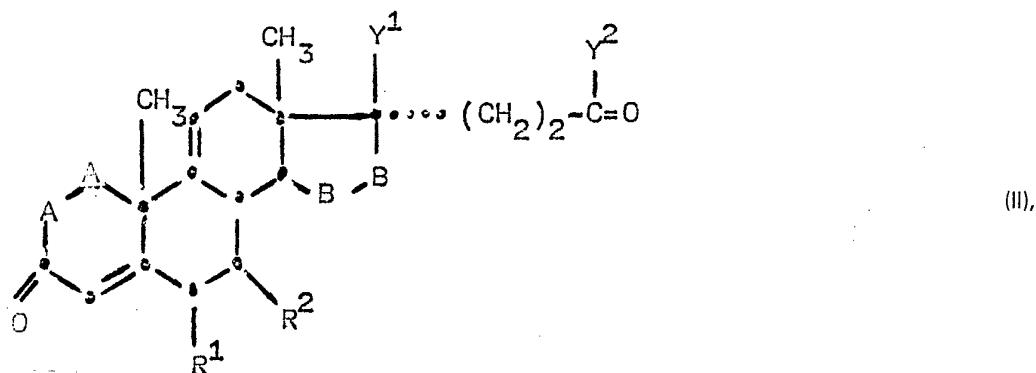
-isopropylester.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch günstige biologische Eigenschaften aus und stellen somit wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe dar. So weisen sie eine starke Aldosteron-antagonistische Wirkung auf, indem sie durch Aldosteron hervorgerufene übermäßige Natrium-Retention und Kalium-Exkretion herabsetzen und normalisieren. Deshalb finden sie als Kalium-sparende Diuretika eine wichtige Anwendung in der Therapie, z. B. bei Behandlung der Hypertension, Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose.

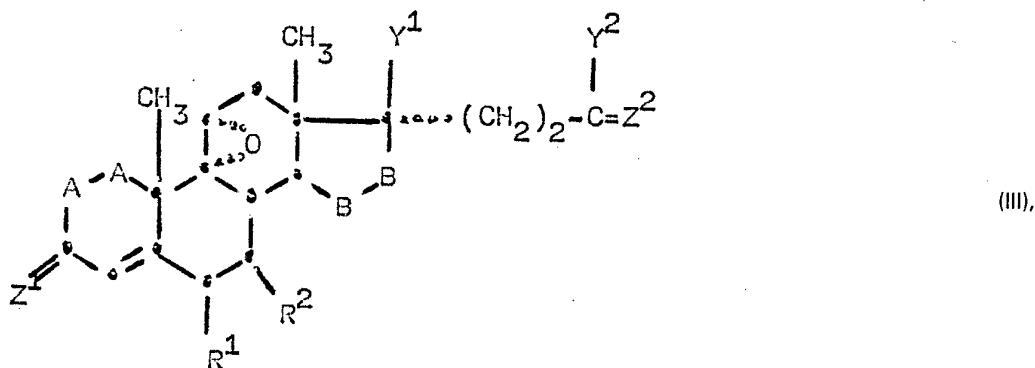
20-Spiroan-Derivate mit Aldosteron-antagonisierender Wirkung sind bekannt, vgl. z. B. Fieser und Fieser: Steroids; Seite 708 (Reinhold Publ. Corp., New York, 1959) und Britische Patentschrift Nr. 1.041.534; bekannt sind auch analog wirksame 17 β -Hydroxy-21-carbonsäuren und ihre Salze, vgl. z. B. U. S. Patentschrift 3.849.404. Bisher in der Therapie angewendete Verbindungen dieser Art haben jedoch einen beträchtlichen Nachteil, indem sie immer eine gewisse sexual-spezifische Aktivität besitzen, welche sich bei der üblichen langdauernden Therapie früher oder später störend auswirkt. Besonders unerwünscht sind dabei Störungen, die auf die antiandrogene Wirksamkeit der bekannten Antialdosteron-Präparate zurückzuführen sind. Es wurde jetzt gefunden, daß die oben charakterisierten 9 α ,11 α -Epoxy-Verbindungen der Formel I überraschenderweise diese unerwünschten Nebenwirkungen in einem wesentlich geringeren Ausmaß aufweisen, obwohl sie die günstige Antialdosteron-Wirkung von analog gebauten, aber in 9,11-Stellung nicht substituierten Verbindungen völlig beibehalten. So weist z. B. 9 α ,11 α -Epoxy-6 β ,7 β -methylene-20-spirox-4-en-3,21-dion an adrenal-ektomisierten männlichen Ratten im Kagawa-Test (Kagawa et al.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. [N. Y.] 115, 837-840 [1964]) im ganzen getesteten Dosisbereich von 1 bis 10 mg/kg eine gleich große, wenn nicht stärkere, Aldosteronantagonisierende Wirksamkeit als die entsprechende 9,11-unsubstituierte Vergleichssubstanz 6 β ,7 β -Methylen-20-spirox-4-en-3,21-dion (J. F. Zawadzki et al.: U. S. Patent 3.849.404) auf. Dagegen aber erweist sich die erstere Verbindung in einem spezifischen quantitativen Test *in vitro*, in welchem als Maßstab antiandrogene Wirkung die Bindung der Testsubstanz an Androgen-Rezeptoren in Homogenaten von ventraler Prostata der Ratte gemessen wird, als etwa 20mal (nach 2stündiger Testzeit) bis sogar 27mal (nach 20stündiger Testzeit) schwächer bindend als die oben genannte Vergleichsverbindung.

Die chemischen Namen von Verbindungen der Formel I und von analogen Verbindungen mit denselben charakteristischen Strukturmerkmalen werden im Sinne der geläufigen Nomenklatur folgendermaßen abgeleitet: für Verbindungen, worin Y¹ zusammen mit Y² für -O- stehen, von 20-Spiroan (z. B. eine Verbindung der Formel I, worin Y¹ zusammen mit Y² für -O- stehen, wird von 20-Spiroan-21-on abgeleitet); für diejenigen, worin je Y¹ und Y² Hydroxyl ist, vom 17 β -Hydroxy-17 α -pregnan-21-carbonsäure; und für diejenigen, z. B. der Formel III, worin je Y¹ und Y² Hydroxyl und Z² zwei Wasserstoffatome bedeutet, von 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-androstan. — Da die cyclischen und offenkettigen Formen, d. h. Lactone bzw. 17 β -Hydroxy-21-carbonsäuren und ihre Salze, zueinander in einem so engen Verhältnis sind, daß die letzteren lediglich als eine hydratisierte Form der ersteren betrachtet werden können, sind bevor- und nachstehend, sofern nicht anders spezifisch angegeben ist, sowohl bei den Endstoffen der Formel I wie auch bei analog gebauten Ausgangsstoffen und Zwischenprodukten jeweils alle genannten Formen zusammen zu verstehen.

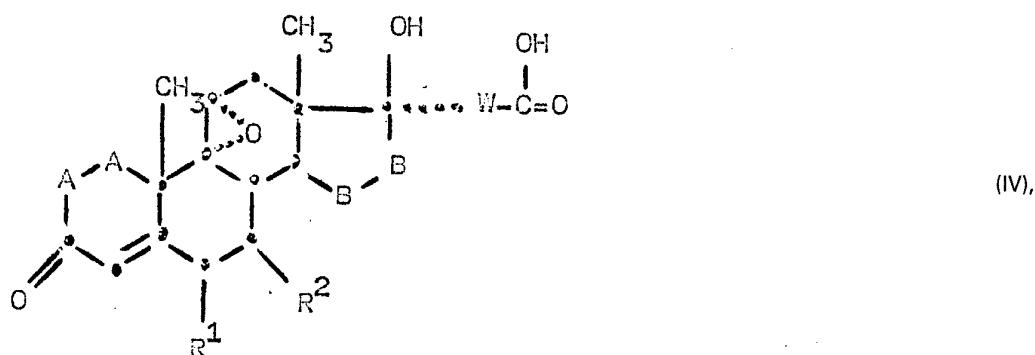
Die eingangs charakterisierten Verbindungen der Formel I können durch an sich bekannte Analogieverfahren hergestellt werden, z. B. dadurch, daß man
a) eine Verbindung der Formel



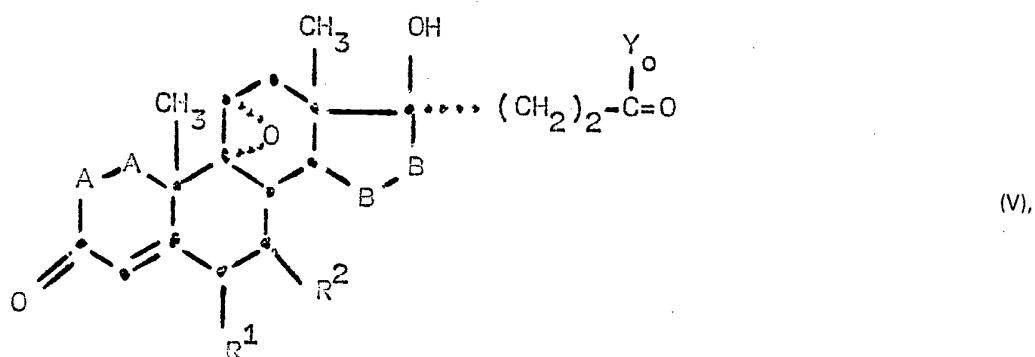
worin A–A, B–B, R¹, R², Y¹ und Y² die oben genannten Bedeutungen haben, mit einer Peroxysäure behandelt, oder
b) eine Verbindung der Formel



worin A–A, B–B, R¹, R², Y¹ und Y² die oben genannten Bedeutungen haben und mindestens eines der Symbole Z¹ und Z² für Hydroxyl zusammen mit Wasserstoff steht und das andere dieselbe Bedeutung hat oder für Oxo steht oder, als das Symbol Z², auch für zwei Wasserstoffatome stehen kann, mit einem Oxydationsmittel behandelt, oder
c) eine Verbindung der Formel

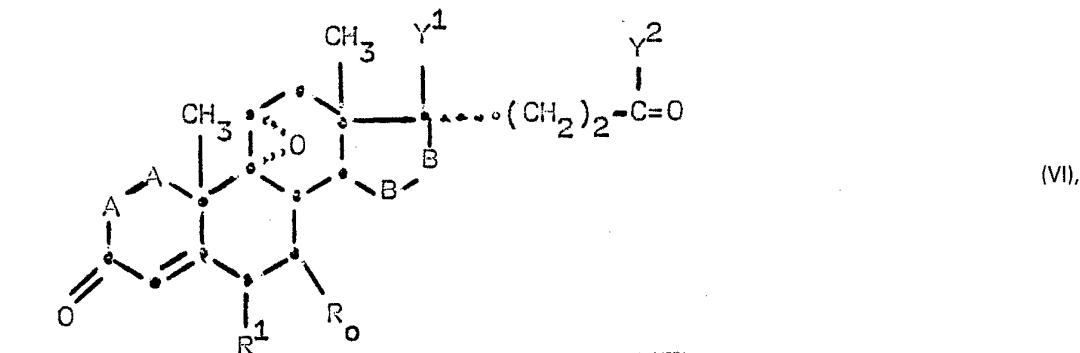


worin A–A, B–B, R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben und W eine Gruppe –CH=CH– oder –C≡C– bedeutet, zur Sättigung der Mehrfachbindung in der Seitenkette hydriert, oder
d) in einer Verbindung der Formel



worin A-A, B-B, R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen haben und Y eine Abgangsgruppe bedeutet, Gruppe Y₀ abspaltet, oder

e) eine Verbindung der Formel



worin A-A, B-B, Y¹ und Y² die oben genannten Bedeutungen haben, R¹ Wasserstoff und R₀ freies Carboxyl bedeutet, oder ein Salz einer solchen Verbindung, in Ester umwandelt, und, wenn erwünscht,

f) eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin -A- für -CH₂-CH₂- steht, mit einem Dehydrierungsmittel zur Einführung der 1,2-Doppelbindung behandelt, und/oder

g) eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin Y¹ und Y² je eine Hydroxylgruppe bedeuten, durch Abspaltung der Elemente von Wasser zur Verbindung der Formel I, worin Y¹ und Y² zusammen die Sauerstoffbrücke darstellen, cyclisiert, und/oder

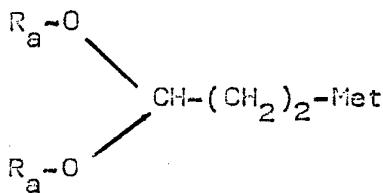
h) eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin je Y¹ und Y² für Hydroxyl stehen, oder beide zusammen die Sauerstoffbrücke -O- darstellen, in ein Salz der entsprechenden 17 β -Hydroxy-21-carbonsäure der Formel I, worin je Y¹ und Y² für Hydroxyl stehen, überführt und/oder ein solches Salz zur freien Säure umwandelt.

Verfahrensvariante a), d. h. die Epoxidierung der 9(11)-Doppelbindung, erfolgt in an sich bekannter Weise durch das Behandeln des Ausgangsmaterials der Formel II mit einer Peroxsäure, vorzugsweise einer organischen Peroxsäure, z. B. einer aliphatischen Peroxsäure, wie insbesondere Perameisensäure oder Peressigsäure, oder vorzugsweise einer aromatischen Peroxsäure. Von den letztgenannten verwendet man vorteilhaft die Perbenzoësäure oder eine substituierte Perbenzoësäure, wie m-Chlorperbenzoësäure oder Monoperoxyphthalsäure (Perphthalsäure). Die Reaktion wird vornehmlich in einem inerten organischen Lösungsmittel ausgeführt, z. B. in einem Alkan, wie Pentan, Hexan oder Heptan, einem halogenierten Niederalkan, wie insbesondere Methylchlorid, Chloroform oder 1,2-Dichlorethan, oder einem offenkettigen oder cyclischen Ether, wie insbesondere Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder einem zweckmäßigen Gemisch davon. Die Reaktionstemperatur soll in der Regel nicht eine solche übersteigen, bei welcher die spontane Zersetzung des Reaktionsmittels schneller als die Epoxidierungsreaktion verläuft, vornehmlich arbeitet man bei Zimmertemperatur oder vorzugsweise unterhalb dieser bis zu etwa -20°C, insbesondere zwischen -10 bis +10°C.

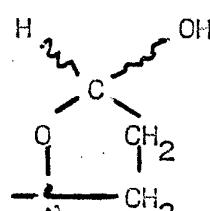
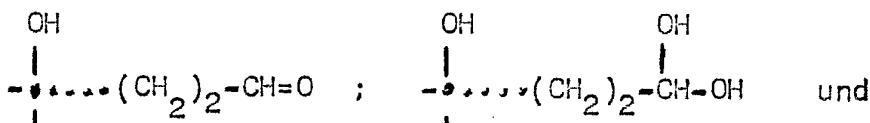
Ausgangsstoffe der Formel II, sofern sie nicht bekannt sind, können durch an sich bekannte Analogieverfahren hergestellt werden, z. B. analog einer der nachfolgend beschriebenen Verfahrensvarianten b) bis h) oder deren Kombination, ausgehend von bekannten Ausgangsmaterialien, z. B. von entsprechend substituierten 17-Oxoderivaten der Androstan-Reihe durch den konventionellen Aufbau der 3-Hydroxypropyl-Seitenkette bzw. des Spiro-Rings. Alternativ kann man auch eine Verbindung, die analog einer Verbindung der Formel I ist, aber anstelle des 9,11-Epoxyrings eine 11 α - oder 11 β -Hydroxylgruppe enthält, dehydratisieren; die 11-Hydroxyverbindung kann z. B. durch mikrobiologisches Hydroxylieren einer 9,11-unsubstituierten Verbindung erhalten werden.

Verfahrensvariante b) erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise unter Anwendung von konventionellen Oxydationsmitteln und -verfahren, die zur Umwandlung einer Hydroxylgruppe in die Oxogruppe gebräuchlich sind. Als bevorzugte Oxydationsmittel verwendet man dabei Verbindungen des 6wertigen Chroms, wie Chromtrioxid, Chromsäure und ihre Metallsalze, insbesondere Alkalimetallsalze, und als bevorzugtes Reaktionsmedium Niederalkancarbonsäuren, wie Essig- und Propionsäure, oder Pyridin oder Aceton, gegebenenfalls unter Verdünnung mit einem halogenierten Niederalkan, wie Dichlormethan oder Chloroform. Die Reaktionsbedingungen kann man dem spezifischen Charakter der Hydroxylgruppe im Ausgangsmaterial und der Oxogruppe im Produkt näher anpassen: Für die Oxydation einer allylischen 3-Hydroxylgruppe werden milde Bedingungen, wie Kühlung zu einer Temperatur unterhalb Zimmertemperatur, z. B. auf etwa -10 bis +10°C bevorzugt; für die Oxydation zur Carboxylgruppe, sei es die freie oder die lactonisierte Carboxylgruppe, sind energischere Bedingungen zweckmäßig, wie verlängerte Reaktionszeit, Reaktionstemperaturen im Bereich oder oberhalb (bis etwa 50°C) der Zimmertemperatur und/oder wäßrige Schwefelsäure als Lösungsmittel für das Oxydationsmittel (z. B. in Form einer 8N-Lösung als s. g. Jones-Reagens). Alternativ kann die Oxydation einer allylischen 3-Hydroxylgruppe auch mit Mangandioxid in einem halogenierten Niederalkan, wie Chloroform, bei Temperaturen von der Zimmertemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder aber mit Aluminiumisopropylat und einem Keton, wie insbesondere Aceton oder Cyclohexanon, bei Temperaturen von der Zimmertemperatur bis zur Siedetemperatur des Gemisches, durchführen.

Ausgangsstoffe der Formel III, sofern sie nicht bekannt sind, sind durch an sich bekannte Verfahren der Steroidchemie, z. B. durch die unter Verfahrensvarianten a) und/oder c) bis h) beschriebenen Methoden, und deren zweckmäßige Kombination erhältlich. So wird z. B. ein Ausgangsstoff der Formel III, worin Z¹ für Oxo und Y¹, Y² und Z² je für Hydroxyl (wobei das letztgenannte Symbol zusätzlich ein Wasserstoff enthält) steht, dadurch erhalten, daß man eine entsprechende 17-Oxo-verbindung unter vorübergehendem Schutz der 3-Oxogruppe mit einem Organometallderivat der Formel



worin Met ein Alkalimetall oder die Halogenmagnesiumgruppe eines entsprechenden Grignard-Reagens und R_a je ein Niederalkyl oder beide zusammen $CH_2 - CH_2$ oder Trimethylen bedeuten, umsetzt und die Oxo-Schutzgruppen abspaltet. Das erhaltene Produkt liegt als ein Gemisch von mehreren tautomeren, zum Teil auch hydratisierten Formen vor, wie sie den Teilformeln



entsprechen, die sich jedoch bei Oxydation einheitlich verhalten. Verbindungen der Formel III, worin Z^1 für $-\text{OH}$ zusammen mit Wasserstoff steht, werden erhalten, wo immer eine entsprechende 3-Oxoverbindung der Einwirkung eines üblichen Reduktionsmittels ausgesetzt wird, z.B. zugleich mit dem 21-Formyl bei Reduktion des letztgenannten 21-Carbaldehyds mit einem komplexen Hydrid.

Auch Verfahrensvariante c) erfolgt in an sich bekannter Weise unter Anwendung von konventionellen Hydrierungsmitteln unter allgemein bekannten Reaktionsbedingungen der katalytischen Hydrierung. Dabei arbeitet man mit Wasserstoffgas bei normalem oder erhöhtem Druck unter Bedingungen der heterogenen oder homogenen Katalyse. Als Katalysatoren für die erstere sind fein verteilte Metalle, z.B. Raney-Metalle, wie Raney-Nickel, oder Edelmetalle, wie Palladium, Platin oder Rhodium, welche gegebenenfalls auf einem Träger, wie Calciumcarbonat oder Bariumsulfat, verteilt sind, besonders gut geeignet. Für die homogene Katalyse verwendet man insbesondere komplexe Rhodiumverbindungen, z.B. Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid. Die Bedingungen sind so zu wählen, daß die 1,2- und/oder 4,5-Doppelbindung nicht mitreduziert wird.

Ausgangsstoffe der Formel IV, sofern sie nicht bekannt sind, sind durch an sich bekannte Analogieverfahren der Steroidchemie, z.B. durch die unter Verfahrensvarianten a), b) und/oder d) bis h) beschriebenen Methoden, und deren zweckmäßige Kombination erhältlich. So wird z.B. ein Ausgangsstoff der Formel IV, worin W der Rest $-\text{C}\equiv\text{C}-$ darstellt, erhalten, indem man eine geeignete 17-Oxoverbindung mit einer Ethinyl-Organometall-Verbindung, insbesondere Ethinyl-Alkalimetallverbindung, z.B. Natrium- oder Kaliumacetylid oder insbesondere Lithiumacetylid, umsetzt. Im letzten Fall ist besonders vorteilhaft, das Lithiumacetylid in Form seines Komplexes mit Ethylendiamin zu verwenden. Den eingeführten Ethinylrest kann man dann in zweiter Stufe carboxylieren, indem man in ihm das endständige Wasserstoffatom durch Behandlung mit einer Grignard-Verbindung und die nachfolgende Umsetzung des entstandenen ω -Magnesiumhalogenids mit Kohlendioxid gegen eine Carboxylgruppe austauscht. Die 3-Oxogruppe wird in der Regel bei dieser Umsetzung in der üblichen Weise geschützt. Alternativ kann man auch ein geeignetes Organometallderivat der Propiolsäure in analoger Weise einsetzen.

Rein formell, ungeachtet des Reaktionsmechanismus, erfolgt Verfahrensvariante d) durch gleichzeitiges Abspalten der Abgangsgruppe Y_0 und des Wasserstoffatoms der 17β -Hydroxylgruppe Y^1 unter Bildung der Sauerstoffbrücke $-\text{O}-$. Bei praktischer Durchführung wendet man an sich bekannte, zur Schließung eines gesättigten Furanrings gebräuchliche Analogieverfahren der organischen Chemie an, wobei man bei der Auswahl von Reaktionsbedingungen und -mitteln jeweils spezifische Eigenschaften der Abgangsgruppe Y_0 berücksichtigt. So kann man z.Z. in einem 22-Ester ein 17α -Hydroxy-21-carbonsäure, d.h. einer Verbindung der Formel V, worin die Abgangsgruppe Y_0 ein Niederalkoxyl ist, dieses durch Hydrolyse abspalten, wie es weiter unten für Hydrolyse von Lactonen gemäß Variante h) beschrieben wird, und direkt im Reaktionsmedium nach Variante g) spontan cyclisieren (lactonisieren).

Eine bevorzugte Abgangsgruppe Y_0 in Verbindungen der Formel V ist eine Aminogruppe Am. Die Aminogruppe Am ist vorzugsweise eine tertiäre Aminogruppe, insbesondere eine Diniederalkylaminogruppe, wie vor allem die Dimethylamino- und Diethylaminogruppe, und bildet mit der benachbarten Carbonylgruppe eine gegebenenfalls N,N-disubstituierte 21-Carboxamid-Gruppierung $-\text{C}(=\text{O})\text{-Am}$, worin Am die obige Bedeutung hat. Die Überführung eines solchen Ausgangsstoffes in ein Lacton der Formel I, worin Y^1 und Y^2 zusammen die Sauerstoffbrücke $-\text{O}-$ darstellen, erfolgt in an sich bekannter Weise durch saure Mittel, vornehmlich durch die Behandlung mit einem sauren Ionenaustauscher in H-Cyclus. — Der amidische Ausgangsstoff kann in an sich bekannter Weise z.B. dadurch hergestellt werden, daß man eine entsprechende 17-Oxoverbindung unter vorübergehendem konventionellem Schutz der 3-Oxogruppe (z.B. als Ketal oder Thioketal) in Dimethylsulfoniummethyliid, z.B. gemäß dem in der U.S. Patentschrift Nr. 3.320.242

beschriebenen Verfahren, umsetzt und das erhaltene 17β ,20-Epoxy- 17α -methyl-steroid mit dem α -Carbanion eines N,N-Diniederalkylacetamids (bzw. einem am Methyl durch ein Alkalimetall, wie Natrium oder Lithium, metallierten N,N-Diniederalkylacetamid) in an sich bekannter Weise kondensiert.

Eine andere vorteilhafte Abgangsgruppe Y_o , die insbesondere für Herstellung der Ausgangsstoffe der Formel III, worin Z^2 zwei Wasserstoffatome bedeutet, geeignet ist, ist eine quaternäre Ammoniumgruppe Am^+ eine Triniederalkylammoniumgruppe, wie insbesondere die Trimethylammoniumgruppe. Die Cyclisierung der quaternären Base der Formel V, worin X für zwei Wasserstoffatome und Y_o für $Am^+ OH^-$ steht, zur Verbindung der Formel I, worin Y^1 und Y^2 zusammen die Sauerstoffbrücke darstellen, erfolgt durch Erhitzen der Base, gegebenenfalls in einem hochsiedenden organischen Lösungsmittel, wie Ethylenglykol, auf die Zersetzungstemperatur. Den entsprechenden Ausgangsstoff kann man in an sich bekannter Weise herstellen. Dazu behandelt man eine entsprechende 17-Oxoverbindung unter vorübergehendem konventionellem Schutz der 3-Oxogruppe mit einer Organometallverbindung der Formel $R_c-(CH_2)_3-M$, worin M für eine Gruppierung MgX , in welcher X ein Halogenatom ist, oder für ein Alkalimetallatom, insbesondere ein Lithiumatom, steht, und R_c eine Diniederalkylaminogruppe, vorzugsweise die Dimethylaminogruppe, bedeutet. Eine dadurch entstandene 17β -Hydroxy- 17α -(3-diniederalkylaminopropyl)-Verbindung wird dann durch die Anlagerung eines Niederalkylesters einer starken Säure, z. B. eines Niederalkylsulfats oder Niederalkylhalogenids, wie insbesondere Methyljodids, in ein entsprechendes quaternäres Triniederalkylammoniumsalz umgewandelt. Aus diesem wird die entsprechende quaternäre Base durch Behandeln mit einer starken Säure, vorzugsweise einem Metallhydroxid, z. B. Silberhydroxid oder einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid, wie Kalium-, Natrium- oder Bariumhydroxid, freigesetzt.

Der Herstellung der Ausgangsstoffe der Formel III, worin Z^2 für zwei Wasserstoffatome steht, dient auch eine andere vorteilhafte Abgangsgruppe Y_o , und zwar eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe. Die Ester-bildende Komponente ist dabei z. B. eine sauerstoffhaltige anorganische Säure, wie Schwefelsäure, schweflige Säure, Phosphorsäure, phosphorige Säure oder ein Substitutionsderivat davon, in welchem eine oder mehrere der Hydroxylgruppen durch Halogen, insbesondere Chlor, ersetzt sind (d. h. ein Säurerest vom Typ $CISO_2$, $CISO^-$, Cl_2P^- , $Cl_2P(=O)-$ oder Cl_4P^-), oder eine sauerstofffreie anorganische Säure, insbesondere eine Halogenwasserstoffsäure, wie Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, oder aber eine starke organische Säure, z. B. Oxalsäure oder insbesondere eine Sulfonsäure wie eine aliphatische oder aromatische carbocyclische Sulfonsäure, z. B. insbesondere Methan-, Ethan-, Trifluormethan-, bzw. Benzol-, p-Toluol-, oder p-Brombenzol-sulfonsäure. — Die Cyclisierung durch die Abspaltung einer solchen reaktiven veresterten Hydroxylgruppe erfolgt durch Behandeln mit einem anorganischen oder organischen basischen Mittel. Anorganische basische Mittel zu diesem Zweck sind z. B. Hydroxide von Alkali- und Erdalkalimetallen, wie Natrium oder Kalium bzw. Barium oder Calcium, sowie deren Salze mit schwachen anorganischen oder organischen Säuren, wie insbesondere Carbonate und Hydrocarbonate bzw. Acetate und Formate. Organische basische Mittel zu diesem Zweck sind beispielsweise tertiäre Basen aliphatischen Charakters, wie tertiäre Amine abgeleitet von Niederalkyl- und Benzyl-Resten (z. B. Triethylamin, Benzylidimethyl-amin, Diisopropyl-ethyl-amin, Diisopropyl-benzylamin, Dibenzyl-methyl-amin oder Dimethyl-butyl-amin) und ihre heterocyclischen gesättigten Analoga (z. B. N-Methylpyrrolidin, N-Methylpiperidin, N-Benzylpiperidin oder N,N'-Dimethylpiperazin), oder insbesondere aromatische heterocyclische Basen, wie Pyridin und seine C-methylierten Analoga (z. B. Collidin) oder Chinolin. — Eine besonders vorteilhafte Durchführung dieser Verfahrensvariante besteht darin, daß man eine im Reaktionsgemisch gebildete reaktive veresterte Hydroxylgruppe *in situ* abspaltet, d. h. unmittelbar danach, als sie im selben Reaktionsmedium durch die Veresterung der endständigen Hydroxylgruppe (d. h. der durch das Symbol Y^2 bezeichneten) in einer Verbindung der Formel I mittels eines reaktionsfähigen Säurederivats in einem basischen Medium entstanden ist. Ein reaktionsfähiges Säurederivat ist dabei insbesondere ein Säurehalogenid, wie Säurechlorid, das sich von einer der oben genannten sauerstoffhaltigen anorganischen und organischen Säuren ableitet. Als ein typisches derartiges Reaktionsmittel ist Methansulfochlorid und ganz besonders p-Toluolsulfochlorid bevorzugt, als Reaktionsmedium kommt vor allem eine aromatische heterocyclische Base, wie Pyridin, in Betracht. Auf diese Weise werden Zwischenprodukte der Formel III, worin Z^2 für zwei H-Atome und je Y^1 und Y^2 für Hydroxyl stehen, zu Zwischenprodukten der Formel III, worin Z^2 für zwei H-Atome und Y^1 zusammen mit Y^2 für $-O-$ stehen, cyclisiert.

Verfahrensvariante e) wird auch in an sich bekannter Weise durchgeführt. Üblicherweise erfolgt die Umwandlung der Säure der Formel VI in den gewünschten Ester der Formel I durch eine der zahlreichen konventionellen Veresterungsmethoden, z. B. durch Behandeln mit einem Niederalkanol oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, insbesondere sauren Katalysatoren, und/oder wasserentziehenden Mitteln, z. B. eines symmetrisch substituierten Carbodiimids, wie insbesondere des N,N'-Dicyclohexylcarbodiimids. Unter sauren Katalysatoren kommen vor allem starke anorganische Säuren, wie Schwefel-, Phosphor- und Perchlorsäure, sowie organische Sulfonsäuren, wie Methan-, Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure, in Betracht; der entsprechende Alkohol wird im Überschuß, meistens zugleich als Lösungsmittel, genommen. Alternativ kann man auch mit einem Diazoalkan, vor allem Diazomethan, in an sich bekannter Weise verestern oder die freie Säure in ein reaktionsfähiges Derivat davon, wie ein Chlorid oder Anhydrid, z. B. gemischtes Anhydrid mit Trifluoressigsäure, umwandeln und dieses mit dem entsprechenden Niederalkanol reagieren lassen. — Ausgangsstoffe der Formel VI, sofern sie nicht bekannt sind, werden durch an sich bekannte Analogieverfahren hergestellt, z. B. durch Anlagerung von Cyanwasserstoff an die 6,7-Doppelbindung einer geeigneten 3-Oxo-4,6-dien-Verbindung (siehe unten) und eine konventionelle Umwandlung der Cyangruppe in die Carboxylgruppe (z. B. durch Hydrolyse oder durch Reduktion zur Formylgruppe und anschließende Oxydation.)

Gemäß der gewünschtenfalls durchzuführenden Endstoff-Endstoff-Umwandlung f) werden 1,2-gesättigte Verbindungen zu den entsprechenden 1,2-Dehydroderivaten in an sich bekannter Weise dehydriert. Man kann dazu biologische Dehydrierungsverfahren anwenden, z. B. mittels der Mikroorganismen *Corynebacterium simplex* oder *Septomyxa affinis* oder ihrer Enzymsysteme dehydrieren, oder mit Selendioxid in einem organischen Lösungsmittel, z. B. tert.-Butylalkohol, behandeln. Vorzugsweise dehydriert man jedoch mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon während mehreren, z. B. 6 bis 24 Stunden, und gegebenenfalls bei Siedehitze, in organischen Lösungsmitteln, z. B. aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol oder Xylol, niederen aliphatischen Alkoholen, wie Ethanol, Propanol oder tert.-Butylalkohol, niederen aliphatischen Ketonen, wie Aceton oder 2-Butanon, aliphatischen Estern, wie Ethylacetat, oder cyclischen Ethern, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran. Die gewünschtenfalls durchzuführende Cyclisierung eines offenkettigen Endstoffes zu einem cyclischen gemäß Verfahrensvariante g) erfolgt auch in an sich bekannter Weise. Cyclisierung von Verbindungen der Formel I, worin je Y^1 und Y^2 für Hydroxyl stehen, d. h. freie 17β -Hydroxy-21-carbonsäuren, werden in an sich bekannter Weise cyclisiert (lactonisiert), indem man sie z. B. mit einem Wasser abnehmenden Mittel, z. B. Essigsäureanhydrid, wasserfreiem Kupfersulfat, Molekularsieben oder

Dicyclohexylcarbodiimid, in einem inerten organischen Lösungsmittel behandelt. Die Lactonisierung kann auch spontan, besonders unter sauren Bedingungen und/oder bei erhöhter Temperatur, eintreten und wird z. B. durch azeotropische Entwässerung vervollständigt.

Die gewünschtenfalls durchzuführenden Umwandlungen gemäß Verfahrensvariante h) werden mittels allgemein bekannter, konventioneller Methoden durchgeführt. Erhaltene Lactone und 22-Ester kann man in an sich bekannter Weise in die entsprechenden 17 β -Hydroxy-21-carbonsäuren bzw. Salze davon z. B. dadurch umwandeln, daß man sie mit einer Alkali- oder Erdalkalibase hydrolysiert, worauf man gegebenenfalls, wenn die freie Säure erwünscht ist, diese durch Ansäuern freisetzt.

Als Alkali- bzw. Erdalkalibasen verwendet man z. B. entsprechende Hydroxide, wie Natrium- und insbesondere Kaliumhydroxid, Carbonate, wie Natrium- und Kaliumcarbonat, oder Hydrogencarbonate, wie Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat; als Reaktionsmedium verwendet man zweckmäßig Gemische von Wasser mit einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise mit solchen, die mit Wasser mischbar sind, z. B. mit Niederalkoholen, wie Methanol, Ethanol oder Isopropylalkohol, mit cyclischen Ethern, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, mit Niederalkanonen, wie Aceton oder 2-Butanon, oder mit Niederalkylamiden niederaliphatischer Carbonsäuren, unter diesen insbesondere mit N,N-Dimethylformamid.

Vorzugsweise verwendet man nicht mehr als eine äquivalente Menge Base und vermeidet energische Reaktionsbedingungen, welche andere Sauerstofffunktionen beeinträchtigen könnten. Die Ester-Gruppe in der 7-Stellung kann unter den oben geschilderten milden Bedingungen in der Regel intakt beibehalten werden, da sie wesentlich langsamer als die veresterte oder lactonisierte 21-Carboxylgruppe hydrolysiert wird.

Die derart erhaltenen Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze können in die entsprechenden freien 17 β -Hydroxy-21-carbonsäuren umgewandelt werden, indem eine Lösung bzw. Suspension eines Salzes in Wasser oder einem Wasser enthaltenden organischen Lösungsmittel angesäuert wird. Die Salze können auch, z. B. mit einem Diniederalkylsulfat oder Niederalkylhalogenid, in die Ester umgewandelt werden. — Freie 17 β -Hydroxy-21-carbonsäuren kann man auch gewünschtenfalls durch Behandeln mit einer entsprechenden Base in Salze, z. B. in Ammoniumsalze und Salze organischer Basen, umwandeln.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen der obigen Verfahren, bei denen man von einer auf irgendeiner Stufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt, oder bei denen ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird.

Pharmazeutische Präparate der vorliegenden Erfindung enthaltend eine Verbindung der Formel I, oder ein Salz davon, können insbesondere zur Behandlung von Hyperaldosteronismus verschiedenster Formen verwendet werden. Sie enthalten eine wirksame Menge des Wirkstoffes allein oder im Gemisch mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen und, wenn erwünscht, auch mit anderen pharmakologisch bzw. therapeutisch wertvollen Stoffen, und eignen sich insbesondere zu enteralen, z. B. oralen oder rektalen, oder zur parenteralen Verabreichung. Ohne eine nähere spezifische Angabe ist unter dem Begriff „Wirkstoff“ im ganzen nachfolgenden Text eine Verbindung der Formel I, oder ein Salz davon, wie sie eingangs definiert sind, gemeint.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend als Wirkstoff eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I (einschließlich Salze) in Form einer sterilen und/oder isotonischen wäßrigen Lösung, oder aber im Gemisch mit mindestens einem festen oder halbfesten Trägerstoff.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Arzneimittel sowie insbesondere Arzneimittel in Form von Dosierungseinheiten, welche mindestens einen der erfindungsgemäßen Wirkstoffe allein oder im Gemisch mit einem oder mehreren Trägerstoffen enthalten, insbesondere solche in fester Form.

Die Erfindung betrifft insbesondere Arzneimittel in Form von Tabletten (einschließlich Lutschtabletten, Granulaten und Pastillen), Dragées, Kapseln, Pillen, Ampullen, Trockenials oder Suppositorien enthaltend den oben definierten Wirkstoff allein oder im Gemisch mit einem oder mehreren Trägerstoffen.

Als eine besondere Form dieser erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel kommen auch solche in Betracht, die neben der erfindungsgemäßen Aldosteronantagonisierenden Verbindung der Formel I (einschließlich Salze), die in diesem Zusammenhang als Komponente A bezeichnet wird, noch eine in bezug auf Elektrolyte unspezifische diuretische Komponente B enthalten.

Als solche in bezug auf Elektrolyt-Ausscheidung unspezifische diuretische Komponente B kommen herkömmliche „klassische“ Diuretika oder deren Gemische in Betracht, die sowohl durch renale als auch durch extrarenale Wirkung auf Gewebe die Diurese erhöhen, insbesondere Substanzen mit hemmender Wirkung auf die Rückresorption im Tubulus, wie Saluretiaka oder Ethacrilinsäure und deren Analoge. Insbesondere geeignet als die Elektrolyt-unspezifische Komponente B sind Benzothiadiazin-Derivate, wie Thiazide und Hydrothiazide, ferner Benzolsulfonamide, Phenoxyessigsäuren, Benzofuran-2-carbonsäuren und 2,3-Dihydro-benzofuran-2-carbonsäuren. Die Elektrolyt-unspezifische Komponente B kann aus einem einzelnen Wirkstoff einer zweckmäßigen Kombination mehrerer Wirkstoffe bestehen, wobei die Wirkstoffe auch mehreren der genannten Stoffgruppen angehören können. — Ganz besonders kommen als Komponente B die folgenden herkömmlichen Diuretika in Betracht: 1-Oxo-3-(3-sulfamyl-4-chlor-phenyl)-3-hydroxyisoindolin, 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid, 3-Cyclopentylmethyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid, 4-(2-Methylenbutyryl)-2,3-dichlor-phenoxyessigsäure, 4-Thenoyl-2,3-dichlor-phenoxy-essigsäure, [1-Oxo-2-methyl-2-phenyl-6,7-dichlor-5-indanyl-oxy]-essigsäure, 2-Chlor-4-furylamin-5-carboxybenzolsulfonamid, 2-Phenoxy-3-butylamino-5-carboxybenzolsulfonamid und 2-Phenoxy-3-[3-(1-pyrrolyl)-propyl]-5-carboxybenzolsulfonamid.

In derartigen erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimitteln beträgt das Verhältnis der Komponente A zur Komponente B, bezogen auf die jeweilige mittlere effektive Dosis, etwa 4:1 bis etwa 1:4, vorzugsweise etwa 3:2 bis etwa 2:3. Da die mittlere effektive Dosis jeder spezifischen Komponente ein bekannter, oder durch bekannte pharmakologische Testmethoden einfach feststellbarer Wert ist, ist dem Fachmann leicht möglich, innerhalb der oben genannten Grenzen ein geeignetes Verhältnis beider Komponenten jedem Patienten gemäß seinem spezifischen Leiden, allgemeinen Gesundheitszustand, individueller Ansprechbarkeit und Alter, sowie auch dessen Geschlecht, zu verordnen.

Beispielsweise enthalten derartige Kombinationspräparate pro Dosisinheit 5 bis 150 mg, insbesondere 10 bis 50 mg einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes davon als Komponente A und, als Komponente B, beispielsweise 10 bis 100 mg, insbesondere 25 bis 50 mg 2-Chlor-5-[3-hydroxy-1-oxo-isoindolyl-(3)]-benzolsulfonamid oder 4-(2-Methylenbutyryl)-2,3-dichlorphenoxy-essigsäure, 5 bis 50 mg, insbesondere 12 bis 25 mg 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid oder 2-Chlor-4-furfurylamino-5-carboxybenzolsulfonamid, 2 bis 20 mg, insbesondere 5 bis 10 mg 2-Phenoxy-3-[3-(1-pyrrolyl)-propyl]-5-carboxybenzolsulfonamid, 0,1 bis 1,0 mg, insbesondere 0,25 bis 0,5 mg 3-Cyclopentylmethyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid oder 2-Phenoxy-3-butylamino-5-carboxybenzolsulfonamid, 100 bis 400 mg, insbesondere 200 mg 4-Thenoyl-2,3-dichlor-phenoxyessigsäure und 5 bis 25 mg, insbesondere 10 mg racemische (1-Oxo-2-methyl-2-phenyl-6,7-dichlor-5-indanyloxy)-essigsäure, oder eine halbe Menge der laevo-Form dieser Säure.

Für die Ödembehandlung in einem mittelschweren Fall werden beispielsweise 1 bis 3 Dosisinheiten täglich genommen, die die Wirkstoffe in Gewichtsmengen enthalten, welche an der höheren Grenze der oben erwähnten besonders bevorzugten Dosierung liegen; ein mittelschwerer Fall der essentiellen Hypertonie wird z. B. mit 1 bis 3 Dosisinheiten behandelt, deren Wirkstoffgehalt an der unteren besonders bevorzugten Mengengrenze liegt.

Der Ausdruck „Arzneimittel“ ist angewendet zur Bezeichnung von einzelnen abgetrennten Portionen einheitlicher Zusammensetzung, welche für die medizinische Verabreichung geeignet sind. Der Ausdruck „Arzneimittel in Form von Dosierungseinheiten“ ist in dieser Beschreibung angewendet zur Bezeichnung von einzelnen abgetrennten Portionen einheitlicher Zusammensetzung, welche für die medizinische Verabreichung geeignet sind und je einzeln eine spezifische Menge des erfindungsgemäßen Wirkstoffes enthalten, die etwa 0,05 bis etwa 2, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 1 Tagesdosis entspricht.

Die Trägerstoffe zur Verwendung in den pharmazeutischen Zusammensetzungen sind allgemein bekannte Materialien. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise von etwa 0,1 bis zu etwa 99,5, insbesondere von etwa 1 bis zu etwa 90 Gew.-% des Wirkstoffes.

Die empfohlene Tagesdosis des Wirkstoffes der Formel I (einschließlich Salze) für einen 75kg schweren Warmblüter beträgt etwa 5 bis 200 mg, vorzugsweise etwa 10 bis 100 mg, sie kann jedoch innerhalb weiten Grenzen in Abhängigkeit von Species, Alter und der individuellen Ansprechbarkeit variieren und die obere Mengengröße überschreiten.

Die Herstellung der oben genannten erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, Präparate, Arzneimittel und Arzneimittel in Form von Dosierungseinheiten erfolgt mittels konventioneller, an sich bekannter Herstellungsverfahren der pharmazeutischen Industrie, z. B. mittels üblicher Misch-, Granulier-, Tablettier-, Dragier-, Lösungs- und Lyophilisierungsverfahren, wobei gewünschtenfalls unter keimfreien Bedingungen gearbeitet wird oder ein Zwischenprodukt oder ein fertiges Produkt sterilisiert wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Anwendung der Verbindungen der Formel I (einschließlich Salze) zur Bekämpfung von verschiedensten Formen des Hyperaldosteronismus im Mensch und anderen Warmblütern, sowie eine entsprechende therapeutische Methode, die durch die Verabreichung einer wirksamen Dosis mindestens eines der erfindungsgemäßen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem oder mehreren Trägerstoffen oder in einer Arzneimittelform charakterisiert ist. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden dabei enteral, z. B. rektal oder vor allem oral, oder parenteral, wie insbesondere intravenös, verabreicht. Eine besondere Durchführung der vorliegenden erfindungsgemäßen Heilmethode ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I, oder ein Salz davon, als die Aldosteron-antagonisierende Steroid-Komponente A, und eine in bezug auf die Elektrolytausscheidung unspezifische diuretische Komponente (Komponente B) gleichzeitig bzw. gemeinsam, insbesondere in Form einer entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Arzneimittels, verabreicht.

In den folgenden Beispielen, welche die Erfindung weiter illustrieren, ohne sie dabei einzuschränken, sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Beispiel 1: Eine Lösung von 100 mg 7 α -Methoxycarbonyl-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion in 2 ml Methylenchlorid wird mit 75 mg 9%iger m-Chlorperbenzoësäure versetzt und 18 Stunden bei ca. 4°C und anschließend noch 7 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Verdünnen mit Methylenchlorid wird das Gemisch nacheinander mit 10%iger Kaliumjodidlösung, 10%iger Natriumthiosulfatlösung, eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das amorphe Rohprodukt wird durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel im System Methylenchlorid-Aceton (85:15) getrennt. Die Hauptzone wird mit 100 ml Ethylacetat eluiert und eingedampft. Das resultierende kristalline 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion wird aus Methylenchlorid/Ether umgelöst, Smp. 239 bis 241°C.

In analoger Weise wird 7 α -Methoxycarbonyl-15 β ,16 β -methylene-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion zum 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-15 β ,16 β -methylene-20-spiro-4-en-3,21-dion umgewandelt.

Der Ausgangsstoff kann folgendermaßen hergestellt werden:

a) Eine eiskalte Lösung von 0,636 ml wasserfreier Blausäure in 6,44 ml Benzol wird unter Feuchtigkeitsausschluß innert 1,5 St. unter Eiskühlung und Rühren mit einer Lösung von 3,54 ml Triethylaluminium in 9,66 ml Benzol versetzt und anschließend 16 Stunden bei Zimmertemperatur röhren gelassen. Die erhaltene Diethylaluminiumcyanid-Lösung wird zu einer Lösung von 2,0 g 20-Spiroxa-4,6,9(11)-trien-3,21-dion [vgl. J. Med. Chem., 6, 732-735 (1963)] in 40 ml Tetrahydrofuran zugegeben, 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Die Reaktionslösung wird unter Röhren in 40 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung und eiskalter verdünnter Salzsäure gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene ölige Rohprodukt liefert nach Chromatographie an Kieselgel durch Eluieren, mit einem Gemisch von Hexan-Ether-Methanol (2:9:1) 7 α -Cyano-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion, Smp. 241 bis 243°C.

In analoger Weise wird 15 β ,16 β -Methylene-20-spiroxa-4,6,9(11)-trien-3,21-dion (siehe Beispiel 7, Herstellung der Ausgangsstoffe) zum 7 α -Cyano-15 β ,16 β -methylene-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion umgewandelt.

b) 400 mg 7 α -Cyano-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion aus Stufe a) werden in 16 ml Benzol gelöst, bei einer Temperatur von 10°C mit 4,8 ml einer 20%igen (G/V)-Lösung von Diisobutyl-aluminumhydrid in Toluol versetzt und 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Das Gemisch wird auf Zimmertemperatur erwärmt, weitere 10 Minuten gerührt, mit 8,0 ml Benzol verdünnt und nochmals 20 Minuten bei Zimmertemperatur weitergerührt. Unter Kühlung mit Eis-Kochsalz werden zum Reaktionsgemisch bei einer Innentemperatur von max. 10°C zuerst 4,8 ml Ethylalkohol und anschließend 48 ml Wasser zugetropft, und das Gemisch wird während 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend abgekühlt. Das Gemisch wird mit eiskalter verdünnter

In analoger Weise erhält man aus 7 α -Cyano-15 β ,16 β -methylen-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion das entsprechende 7 α -Formyl-15 β ,16 β -methylen-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion.

c) Das rohe 7 α -Formyl-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion aus Stufe b) wird in 20 ml Aceton gelöst, bei einer Temperatur von 7 bis 10°C mit 1,2 ml einer 8N-Lösung von Chromtrioxid in wäßriger Schwefelsäure versetzt und 1 Stunde unter Eiskühlung gerührt. Das Gemisch wird mit Eiswasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert und die organische Phase einmal mit Wasser gewaschen und zweimal mit je 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die vereinigten alkalischen Auszüge werden unter Eiskühlung von 4-N Salzsäure angesäuert und 10 Minuten stehengelassen. Aus dem milchigen Gemisch wird das Produkt in Chloroform aufgenommen und nach Trocknen im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Die resultierende amorphe 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure wird ohne zusätzliches Reinigen weiterverarbeitet.

In analoger Weise erhält man aus 7 α -Formyl-15 β ,16 β -methylen-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion die 3,21-Dioxo-15 β ,16 β -methylen-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure.

d) Eine etherische Diazomethanlösung wird zu einer Lösung von 235 mg 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure in 2,35 ml Methylenchlorid so lange zugetropft, bis die Entwicklung von Stickstoff aufhört.

Nach 20 Minuten bei Zimmertemperatur wird die gelbe Reaktionslösung vorsichtig eingedampft und der Rückstand einmal aus Methylenchlorid-Ether-Petrolether umgelöst, wodurch 7 α -Methoxycarbonyl-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion, Smp. 205 bis 206°C, resultiert.

In analoger Weise, ausgehend von der 3,21-Dioxo-15 β ,16 β -methylen-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure, erhält man ihren entsprechenden Methylester.

Beispiel 2: Ein Gemisch von 3,9 g 7 α -Methoxycarbonyl-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion, 1,95 g Dikaliumhydrogenphosphat, 5,85 ml Trichloracetonitril, 17,5 30%iger wäßriger Wasserstoffperoxid-Lösung und 89 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur 2 Stunden intensiv gerührt, mit weiterem Methylenchlorid verdünnt, nacheinander mit 10%iger Kaliumjodidlösung, 10%iger Natriumthiosulfatlösung, eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das amorphe Rohprodukt wird durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel im System Methylenchlorid-Aceton (85:15) getrennt. Die Hauptzone wird mit 100 ml Ethylacetat eluiert und eingedampft. Das resultierende kristalline 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion vom Smp. 239 bis 241°C ist mit dem Produkt des Beispiels 1 identisch.

Beispiel 3: a) Eine Suspension von 13,0 g 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure (vgl. Beispiel 1 c), 5,2 ml 1,5-Diazabicyclo(5,4,0)undec-5-en und 9,5 ml Isopropylbromid in 80 ml Benzol wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 800 ml gesättigter NaCl-Lösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in Chloroform an 30facher Gewichtsmenge Kieselgel chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen ergeben nach Umlösen aus Methylenchlorid/Ether den 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäureisopropylester, Smp. 138 bis 139°C.

b) Eine Lösung von 0,2 g 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäureisopropylester in 1,6 ml Methylenchlorid und 0,4 ml Trichloracetonitril wird mit 0,5 ml einer Lösung von 1,1 g Dikaliumhydrogenphosphat in 2,5 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 5 Stunden bei 40°C gerührt. Nach erneuter Zugabe von 0,4 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung wird 21 Stunden bei 40°C weitergerührt. Die übliche Aufarbeitung liefert ein amorphes Rohprodukt, das an 50facher Gewichtsmenge Kieselgel im System Methylenchlorid-Aceton (98:2) chromatographiert wird. Durch Kristallisation der einheitlichen Fraktionen aus Methylenchlorid-Ether erhält man das 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -isopropoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion, Smp. 207 bis 209°C.

Beispiel 4: a) Eine Suspension von 7,2 g 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure (vgl. Beispiel 1 c), 2,88 ml 1,5-Diazabicyclo(5,4,0)undec-5-en und 5,6 ml Ethylbromid in 43 ml Benzol wird 3 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 400 ml gesättigter NaCl-Lösung versetzt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit verdünnter Salzsäure, verdünnter Natronlauge und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in Chloroform an 30facher Gewichtsmenge Kieselgel chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen ergeben nach Umlösen aus Methylenchlorid/Ether den 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäureethylester, Smp. 128 bis 129°C.

b) Ein Gemisch von 1,93 g 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäureethylester, 19,3 ml Methylenchlorid, 2,89 ml Trichloracetonitril, 365 ml Dikaliumhydrogenphosphat und 8,68 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung wird 6 Stunden bei 40°C gerührt. Die übliche Aufarbeitung liefert ein amorphes Rohprodukt, das an 50facher Gewichtsmenge Kieselgel im System Methylenchlorid-Aceton (95:5) chromatographiert wird. Durch Kristallisation der einheitlichen Fraktionen aus Methylenchlorid-Ether erhält man das 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -ethoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion, Smp. 177 bis 179°C.

Beispiel 5: Eine Lösung von 570 mg 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure (siehe Beispiel 1 c) in 11,4 ml Methylenchlorid wird mit 430 mg 90%iger m-Chlorperbenzoësäure versetzt und 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Unter Eiskühlung wird zu diesem Gemisch eine etherische Diazomethanlösung so lange zugegeben, bis keine Stickstoffentwicklung mehr sichtbar ist. Die mit Methylenchlorid verdünnte Reaktionslösung wird nacheinander mit einer 10%igen Kaliumjodid-Lösung, 10%igen Natriumthiosulfat-Lösung und eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das gelartige Rohprodukt wird an der 100fachen Gewichtsmenge Kieselgel mit einem Gemisch von Methylenchlorid-Aceton (94:4) chromatographiert. Das erhaltene 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion ist mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch, Smp. 239 bis 241°C (nach zweimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Ether).

Beispiel 6: Eine Lösung von 980 mg 3,21-Dioxo-20-spiroxa-4,9(11)-dien-7 α -carbonsäure (vgl. Beispiel 1 c) und 735 mg 90%iger m-Chlorperbenzoësäure in 19,6 ml Methylchlorid wird 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Verdünnen mit Methylchlorid wird das Gemisch nacheinander mit 10%iger Kaliumjodid-Lösung und 10%iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und mit einer eiskalten 0,5-N Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Ether gewaschen und gefriergetrocknet. Das pulvige Natriumsalz der 7 α -Carbonsäure wird in 4,9 ml Dimethylformamid suspendiert, mit 1,9 ml Isopropyljodid versetzt und 16 Stunden bei 40°C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Eiswasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und in Methylchlorid gelöst; die Lösung wird nach Trocknen im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das ölige Rohprodukt ergibt nach Lösen in Methylchlorid, Filtrieren durch Aluminiumoxid (neutral) und Eindampfen das amorphe 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -isopropoxycarbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion, welches nach Umlösen aus Methylchlorid-Ether bei 207 bis 209°C schmilzt.

Beispiel 7: Herstellung von 15 β ,16 β -Methylen-20-spiroxa-4,6,9(11)-trien-3,21-dion (Ausgangsstoff).

a) Eine Lösung von 20 g 17 α ,20;20,21-Bismethylendioxypregn-5-en-3 β ,11 β -diol (U. S. Patent 3.409.610) in 150 ml Pyridin und 150 g Acetanhydrid wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf 3000 g Eisflocken unter Rühren gegossen und bis zum Auftauen weitergerührt. Der Niederschlag wird abgenutscht und an der Luft getrocknet, das rohe 3 β ,11 β -Diacetox-17 α ,20;20,21-bismethylendioxy-pregn-5-en wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

b) 20,3 g des luftgetrockneten 3,11-Diacetats wird unter Außenkühlung mit Eiswasser unter Rühren portionsweise in 71 ml einer Lösung eingetragen, die durch Einleiten, bei ca. 0°C, von 141 g gasförmigem Fluorwasserstoff in eine Lösung bestehend aus 100 ml Isopropylalkohol, 48 g Harnstoff und 9,6 ml Wasser vorher zubereitet wird.

Das Reaktionsgemisch wird unter der Eiswasserkühlung 1 Stunde gerührt, vorsichtig in eine eiskalte Lösung von 142 g Natriumsulfit in 1015 ml Wasser gegossen und 20 Minuten gerührt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert und nacheinander mit gesättigter Natriumchloridlösung, eiskalter verdünnter Salzsäure, eiskalter verdünnter Natronlauge und wieder mit verdünnter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wird an einer 10fachen Gewichtsmenge Kieselgel chromatographiert. Durch Elution mit einem Gemisch von Methylchlorid-Aceton (95:5) werden einheitliche Fraktionen erhalten, die nach einmaligem Umlösen aus Methylchlorid-Methanol-Ether 3 β ,11 β -Diacetox-17 α ,21-dihydroxy-pregn-5-en-20-on vom Schmelzpunkt 231 bis 233°C liefern.

c) Eine Lösung von 13,8 g der letztgenannten Verbindung in 207 ml Dioxan wird mit 69 g feinpulvrigem Mangandioxid versetzt und 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird der feste Anteil durch Abnutschen entfernt und mit Chloroform gut nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, in Methylchlorid gelöst und durch eine 10fache Gewichtsmenge neutrales Aluminiumoxid filtriert. Durch Abdampfen des Lösungsmittels wird kristallines 3 β ,11 β -Diacetox-androst-5-en-17-on erhalten, das nach einmaligem Umkristallisieren aus Methylchlorid-Petrolether bei 177 bis 179°C schmilzt.

d) Ein Gemisch von 7,5 g 3 β ,11 β -Diacetox-androst-5-en-17-on und 150 mg p-Toluolsulfonsäure in 450 ml Benzol und 7,5 ml Ethylenglykol wird 16 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird die Lösung mit Ethylacetat verdünnt und sofort mit 225 ml eiskalter gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird nach Trocknen im Wasserstrahlvakuum eingedampft und das ölige 3 β ,11 β -Diacetox-17,17-ethylendioxy-androst-5-en für die nächste Stufe ohne Reinigung verwendet.

e) Zu einer gerührten Suspension von 2,35 g Lithiumaluminiumhydrid in 95 ml Tetrahydrofuran wird bei der Innentemperatur von 5 bis 10°C eine Lösung von 4,7 g 3 β ,11 β -Diacetox-17,17-ethylendioxy-androst-5-en in 140 ml Tetrahydrofuran zugetropft, mit 9 ml Tetrahydrofuran nachgespült, und das Gemisch 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird bei einer Innentemperatur von max. 5°C durch vorsichtiges Zutropfen eines Gemisches von 9 ml Tetrahydrofuran und 14 ml Ethylacetat und anschließend eines Gemisches von 9 ml Tetrahydrofuran und 14 ml Wasser zersetzt und nach Zugabe von 70 g wasserfreiem Natriumsulfat noch 30 Minuten ohne Kühlung gerührt. Feste Anteile werden durch Abnutschen über eine Kieselgurschicht (Nachwaschen mit Tetrahydrofuran) entfernt, und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der amorphe Rückstand wird an einer 50fachen Gewichtsmenge Kieselgel chromatographiert. Durch Elution mit einem Gemisch von Methylchlorid-Aceton (93:7) und Abdampfen des Lösungsmittels wird einheitliches 17,17-Ethyldioxy-androst-5-en-3 β ,11 β -diol erhalten, das nach einmaligem Umlösen aus Methylchlorid-Ether bei 123 bis 125°C schmilzt.

f) Eine Lösung von 16,8 g 17,17-Ethyldioxy-androst-5-en-3 β ,11 β -diol in 102 ml Tetrahydrofuran wird mit 36,3 g Pyridinhydrobromidperbromid versetzt und 2 1/2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 26,9 g Natriumjodid versetzt, weitere 30 Minuten gerührt, nacheinander mit einer Lösung von 36,3 g Natriumthiosulfat in 50,4 ml Wasser und mit 100 ml Pyridin versetzt und nochmals 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser verdünnt und im Wasserstrahlvakuum bei ca. 45°C eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung, eiskalter verdünnter Salzsäure, eiskalter verdünnter Natronlauge und nochmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum resultiert ein amorpher Rückstand von rohem 16 α -Brom-17,17-ethylendioxy-androst-5-en-3 β ,11 β -diol. Das erhaltene Rohprodukt (13 g) wird in 143 ml Dimethylsulfoxid gelöst, im Laufe von 30 Minuten bei 45°C unter Rühren mit einem Gemisch von 7 g Kalium-tert-butoxid in 13 ml Dimethylsulfoxid versetzt und 20 Stunden bei 50°C (Badtemperatur) gerührt. Das Gemisch wird auf die Raumtemperatur abgekühlt, mit ca. 1300 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung verdünnt und in Ethylacetat aufgenommen; die organische Phase wird dreimal mit einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Durch Abdestillieren der Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum wird amorphes 17,17-Ethyldioxy-androsta-5,15-dien-3 β ,11 β -diol erhalten, dessen Reinheit für die Weiterverarbeitung genügt.

g) Eine Lösung von 800 mg 17,17-Ethyldioxy-androsta-5,15-dien-3 β ,11 β -diol in 40 ml Aceton wird mit 4 ml einer Lösung von 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Wasser versetzt und 6 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Verdünnen mit 40 ml Wasser wird das Aceton am Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen und 1× mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Abdampfen der organischen Lösungsmittel wird amorphes 3 β ,11 β -Dihydroxy-androsta-5,16-dien-17-on erhalten, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet werden kann.

- h) Dimethylsulfoxid (64 ml) wird unter Stickstoffatmosphäre mit 1,52 g 55- bis 60%igem Natriumhydrid (als Mineralöl-Suspension) und 7,57 g Trimethylsulfoxoniumjodid versetzt und zuerst 30 Minuten bei Zimmertemperatur und anschließend noch weitere 30 Minuten bei einer Außentemperatur von 34 bis 40°C gerührt. Dem auf Zimmertemperatur abgekühlten Gemisch wird 8 g 3 β ,11 β -Dihydroxy-androsta-5,15-dien-17-on zugegeben und mit 26 ml Dimethylsulfoxid nachgespült. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, auf 1 Liter eiskalte gesättigte Kochsalzlösung gegossen, mit wenig Methylalkohol und Wasser nachgespült, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und 30 Minuten gerührt. Das abgeschiedene Öl wird in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase hintereinander mit gesättigter Kochsalzlösung, eiskalter verdünnter Natronlauge und wieder mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen werden die Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abgedampft und das resultierende amorphe 3 β ,11 β -Dihydroxy-15 β ,16 β -methylene-androst-5-en-17-on ohne Reinigung der anschließenden Acetylierung unterworfen.
- i) Eine Lösung von 7,9 g 3 β ,11 β -Dihydroxy-15 β ,16 β -methylene-androst-5-en-17-on in 39,5 ml Pyridin und 39,5 ml Essigsäureanhydrid wird 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, mit 800 ml Eiswasser verdünnt und nach einstündigem Stehen mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung, eiskalter verdünnter Salzsäure, eiskalter verdünnter Natronlauge und nochmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Durch Chromatographie des Rohproduktes an einer 30fachen Gewichtsmenge Kieselgel und Elution mit einem Gemisch von Methylenechlorid-Aceton (98:2) wird 3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylene-androst-5-en-17-on erhalten, das nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Ether-Petrolether bei 209 bis 211°C schmilzt.
- j) Eine Lösung von 1,75 g 3 β -Acetoxy-11 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylene-androst-5-en-17-on in 10,5 ml Dimethylformamid und 3,5 ml γ -Collidin wird mit 2,6 ml einer Lösung von 5 Gew.-% Schwefeldioxid in Methansulfonsäurechlorid versetzt und 20 Minuten gerührt, wobei man die Innentemperatur auf etwa 45°C steigen lässt. Das Gemisch samt dem ausgefällten Niederschlag wird auf 17,5 ml Eiswasser unter Rühren gegossen und noch weitere 10 Minuten gerührt. Das abgeschiedene Öl wird in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung, eiskalter verdünnter Salzsäure, eiskalter verdünnter Natronlauge und nochmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel resultiert dünnschichtchromatographisch einheitliches 3 β -Acetoxy-15 β ,16 β -methylene-androsta-5,9(11)-dien-17-on, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird.
- k) Eine Lösung von 5,2 g 3 β -Acetoxy-15 β ,16 β -methylene-androsta-5,9(11)-dien-17-on in 127,5 ml Tetrahydrofuran wird unter Eiswasserkühlung mit 1,78 g Lithiumdraht (Stücke von ca. 5 mm Länge) und danach innerhalb 10 Minuten mit einer Lösung von 12,75 ml cyclischem Ethylenacetat des β -Chlorpropionaldehyds in 12,75 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und anschließend eine Stunde unter Eiskühlung und 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 330 ml Ethylacetat versetzt und 45 Minuten gerührt, mit weiterem Ethylacetat verdünnt, nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung, eiskalter verdünnter Salzsäure, eiskalter verdünnter Natronlauge und nochmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das ölige Rohprodukt wird in einem Gemisch von Toluol-Ethylacetat (90:10) gelöst und durch eine 10fache Gewichtsmenge Kieselgel filtriert. Das Filtrat liefert nach Abdampfen der Lösungsmittel 4,84 g amorphe Substanz. Diese wird in 363 ml Chloroform gelöst, mit 242 g saurem Aluminiumoxid (Aktivitäts-Stufe 1) versetzt und 2½ Stunden bei Rückfluß-Temperatur gerührt, mit weiteren 363 ml Chloroform verdünnt und noch weitere 5 Minuten gerührt und abgekühlt. Das Gemisch wird über Kieselgur genutscht, der Filterkuchen mit Chloroform nachgewaschen, und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das erhaltene rohe 21-Carbaldehyd (4 g) wird in 20 ml Methylenchlorid und 80 ml Aceton gelöst, bei 5°C während 5 Minuten mit 8 ml einer 8-N-Chrom(VI)-schwefelsäure-Lösung versetzt und 45 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Das Gemisch wird mit 80 ml eiskaltem Wasser verdünnt, 10 Minuten ohne Kühlung gerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Durch Abdestillieren der Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum erhält man kristallines Rohprodukt, welches in einer Lösung in Methylenchlorid durch eine 5fache Gewichtsmenge neutrales Aluminiumoxid filtriert wird. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion werden Kristalle erhalten, die nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Ether das 3 β -Acetoxy-15 β ,16 β -methylene-20-spiroxa-5,9(11)-dien-21-on vom Smp. 241 bis 243°C liefern.
- l) Zu einer Suspension von 1,9 g 3 β -Acetoxy-15 β ,16 β -methylene-20-spiroxa-5,9(11)-dien-21-on in 26,6 ml Chloroform und 190 ml Methylalkohol werden 19 ml einer 1-N Natriumhydroxidlösung zugegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt, mit 190 ml Wasser verdünnt und mit je einer Portion von Chloroform und eines Gemisches von Chloroform-Methanol (90:10) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen im Wasserstrahlvakuum eingeengt, und das kristalline Rohprodukt wird einmal aus Methylenchlorid-Ether-Petrolether umkristallisiert. Das erhaltene 3 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylene-20-spiroxa-5,9(11)-dien-21-on schmilzt bei 244 bis 246°C.
- m) Aus einer Suspension von 400 mg 3 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylene-20-spiroxa-5,9(11)-dien-21-on in 20 ml Toluol und 3 ml Cyclohexanon werden bei Normaldruck 4 ml Lösungsmittel abdestilliert. Es wird auf eine Innentemperatur von ca. 80°C abgekühlt, 480 mg Aluminiumisopropylat zugesetzt und zwei Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit einer Lösung von 0,4 ml Essigsäure in 0,8 ml Toluol versetzt und viermal mit je 5 ml Wasser im Wasserstrahlvakuum zur Trockne abgedampft. Der ölige Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, nacheinander mit eiskalter verdünnter Salzsäure, Wasser, eiskalter Natronlauge und nochmals Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Das amorphe Rohprodukt wird auf eine 50fache Gewichtsmenge Kieselgel aufgetragen und mit einem Gemisch von Methylenchlorid-Aceton (98:2) chromatographiert. Das erhaltene 15 β ,16 β -Methylene-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion schmilzt nach einmaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Ether-Petrolether bei 172 bis 174°C.
- n) Eine Lösung von 3,27 g 15 β ,16 β -Methylene-20-spiroxa-4,9(11)-dien-3,21-dion in 16,35 ml Dioxan und 6,54 ml Orthoameisensäuretrimethylester wird mit 0,654 ml einer Lösung von 900 mg p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Dioxan und 2 ml Ethylalkohol vermischt, 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, unter Rühren in 430 ml einer eiskalten 0,2-N-Natriumhydroxidlösung gegossen und 15 Minuten intensiv gerührt. Der Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und auf der Nutsche getrocknet. Das erhaltene rohe 3-Ethoxy-15 β ,16 β -methylene-20-spiroxa-3,5,9(11)-trien-21-on wird in 105 ml Aceton gelöst und nacheinander mit einer Lösung von 1,13 g Natriumacetat (Trihydrat) in 8,84 ml Wasser und, unter Kühlung auf -5°C, mit 1,55 g N-Bromacetamid und 1,13 ml Essigsäure behandelt. Das Gemisch wird 30 Minuten bei einer Innentemperatur von ca. -3°C und nachher noch 15 Minuten ohne Kühlung gerührt, mit einer Lösung von 0,88 g Kaliumjodid in 17,7 ml Wasser und einer Lösung von 5,58 g Natriumthiosulfat in 17,7 ml Wasser nacheinander versetzt, noch weitere 5 Minuten gerührt und mit 88 ml Wasser verdünnt. Das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit eiskalter gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Durch Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der amorphe Rückstand erhalten, der in 78ml Dimethylformamid gelöst, mit 3,89g Lithiumcarbonat und 3,89g Lithiumbromid versetzt und 3 Stunden bei 100°C gerührt wird. Das abgekühlte Gemisch wird unter Röhren auf 750ml Eiswasser gegossen, und der Niederschlag abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird in Chloroform gelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum zur Trockne abgedampft. Die Lösung des erhaltenen Rückstands in Methylenechlorid wird durch eine Säule von neutralem Aluminiumoxid (Aktivität II) filtriert und mit weiteren Anteilen desselben Lösungsmittels eluiert. Die Eluate werden eingeeengt und das gewünschte 15,16 β -Methylen-20-spiroxa-4,6,9(11)-trien-3,21-dion in amorpher Form durch Zugabe von Ether gefällt. Das Produkt ist gemäß Dünnschichtchromatographie einheitlich und zur Weiterverarbeitung geeignet.

Beispiel 8: Ein Gemisch von 1,3g 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxy-carbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion, 17ml Methylalkohol und 1,41ml 2-N wäßriger Lösung von Kaliumhydroxid wird 16 Stunden bei Zimmertemperatur und anschließend 20 Minuten bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft und durch dreimaliges Eindampfen mit absolutem Ethylalkohol vom restlichen Wasser befreit. Der kristalline Rückstand wird mit 40ml Ethylacetat verrührt, abgenutscht und am Filter mit Ethylacetat und Ether ausgewaschen. Das resultierende flockige Kalium-9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-7 α -methoxycarbonyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carboxylat wird im Hochvakuum bei 80°C getrocknet.

Analyse: berechnet 8,31% K; gefunden 8,02% K.

Dasselbe Salz wird auch durch analoges Umsetzen einer äquivalenten Menge 9 α ,11 α -Epoxy-17 β -hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-en-7 α ,21-dicarbonsäure-dimethylester erhalten.

Beispiel 9: Ein Gemisch von 1,25g 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -iso-propoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion, 15,6ml Methylalkohol und 1,27ml 2-N wäßriger Lösung von Kaliumhydroxid wird 16 Stunden bei Zimmertemperatur und anschließend 20 Minuten unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft und durch dreimaliges Eindampfen mit absolutem Ethylalkohol vom restlichen Wasser befreit. Der kristalline Rückstand wird mit 40ml Ethylacetat verrührt, abgenutscht und am Filter mit Ethylacetat und Ether ausgewaschen. Das resultierende flockige Kalium-9 α ,11 α -epoxy-17 β -hydroxy-7 α -isopropoxycarbonyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carboxylat wird im Hochvakuum bei 80°C getrocknet.

Analyse: berechnet 7,66% K; gefunden 7,15% K.

In analoger Weise wird ausgehend von einer äquivalenten Menge 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -ethoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion oder 9 α ,11 α -Epoxy-17 β -hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-en-7 α ,21-dicarbonsäure-7-ethylester-21-methylester das Kaliumsalz der 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -ethoxycarbonyl-17 β -hydroxy-3-oxo-17 β -pregn-4-en-21-carbonsäure erhalten, dessen Analyse (Kaliumgehalt) der Theorie entspricht.

Beispiel 10: Tabletten, enthaltend ca. 20mg Wirkstoff, z. B. 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion oder 9 α ,11 α -Epoxy-6 β ,7 β -methylen-20-spiro-4-en-3,21-dion, werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung für 1000 Tabletten

Wirkstoff, feinst gemahlen	20,0 g
Puderzucker (Saccharose)	79,0 g
Arabisches Gummi	4,75 g
Sorbit	3,75 g
Talk	2,5 g
Magnesiumstearat	4,9 g
Mineralöl	0,1 g
Carboxymethylcellulose (Na-Salz)	5,0 g

Herstellung: Der Wirkstoff wird mit dem Puderzucker und dem arabischen Gummi vermischt, gesiebt und mittels einer etwa 35%igen wäßrigen Sorbit-Lösung granuliert. Das Granulat wird durch ein Sieb getrieben, getrocknet, nochmals gesiebt und mit den übrigen Hilfsstoffen (Talk, Magnesiumstearat, Mineralöl und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz) innig vermischt. Die Mischung wird in üblicher Weise zu Tabletten von 120mg verpreßt.

Beispiel 11: Gelatinekapseln, enthaltend ca. 25mg Wirkstoff, z. B. 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -methoxycarbonyl-20-spiro-4-en-3,21-dion, werden folgendermaßen hergestellt:

Zusammensetzung für 1000 Kapseln

Wirkstoff, feinst gemahlen	25 g
Lactose, feinst gemahlen	25 g

Der Wirkstoff und die Lactose werden innig vermischt, verrieben und gesiebt, und das erhaltene Pulver in Portionen zu je 50mg in Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 12: Tabletten, enthaltend ca. 25mg Komponente A und ca. 25mg Komponente B, werden folgendermaßen hergestellt:

Zusammensetzung einer Tablette:

Komponente A, mikronisiert	25,0 mg
Komponente B, mikronisiert	25,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Kieselsäure, kolloidal	5,0 mg
Gelatine	5,0 mg
Cellulose mikrokristallin	75,0 mg
Natriumcarboxymethylstärke	20,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg

306,5 mg

Herstellung von 100000 Tabletten

2,5kg Komponente A, mikronisiert, 2,5kg Komponente B, mikronisiert, und 5,0kg Maisstärke werden mit 0,5kg kolloidaler Kieselsäure gemischt und mit einer Lösung von 0,5kg Gelatine in 5,0kg destilliertem Wasser (30°C) zu einer feuchten Masse verarbeitet. Diese wird durch ein Sieb von 3mm Maschenweite getrieben und bei 45°C getrocknet (Wirbelschichttrockner). Das trockene Granulat wird durch ein Sieb von 0,8 Maschenweite gedrückt, mit einer im voraus gesiebten Mischung von 7,5kg mikrokristalliner Cellulose und 2,0kg Natriumcarboxymethylstärke sowie 0,15kg Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten von 306,5mg Gewicht verpreßt.

Als Komponente A wird z.B. 9 α ,11 α -Epoxy-7 α -(methoxycarbonyl oder isopropoxycarbonyl)-20-spirox-4-en-3,21-dion, als Komponente B 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid verwendet.

In analoger Weise kann man auch in äquivalenten Mengen die folgenden Wirkstoffe einsetzen:

Als Komponente A: Das Kalium- oder Natriumsalz der 9 α ,11 α -Epoxy-17 β -hydroxy-7 α -methoxycarbonyl-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21-carbonsäure (30mg);

als Komponente B:

2-Chlor-5-(3-hydroxy-1-oxo-isoindolyl-3)-benzolsulfonamid oder 4-(2-Methylenbutyryl)-2,3-dichlorphenoxyessigsäure (je 50mg), 6-Chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid (25mg), 2-Phenoxy-3-butylamino-5-carboxybenzolsulfonamid (0,5mg), (1-Oxo-2-methyl-2-phenyl-6,7-dichlor-indanyl-5-oxy)-essigsäure (als Razemat 20mg, als die laevo-Form 10mg) oder 3-Cyclopentylmethyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxid (0,5mg).