CH 616 433 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.²: C 07 J 1/00
C 07 J 21/00

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 616 433

(21) Gesuchsnummer: 9567/75

(61) Zusatz zu: 606 090

(22) Anmeldungsdatum: 22.07.1975

(24) Patent erteilt: 31.03.1980

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.03.1980

(73) Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

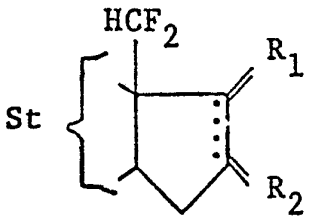
(72) Erfinder:
Dr. Michel Biollaz, Basel
Dr. Jaroslav Kalvoda, Binningen

(54) Verfahren zur Herstellung von 18,18-Difluorsteroiden.

(57) Im Ring A und/oder B aromatische 18,18-Difluorsteroide werden durch Umsetzen eines entsprechenden 18-Aldehyds mit einem Aminoschwefeltrifluorid F_3SX, worin X eine von einem sekundären Amin abgeleitete Aminogruppe ist, erhalten, wobei man übrige vorhandene Oxogruppen (ausgenommen mit Doppelbindungen konjugierte Oxogruppen und die 11-Oxogruppe) als Cyanhydrine oder Enolacylate, und vorhandene Carboxyl- und Hydroxylgruppen als Ester vorübergehend schützt. Erhaltene Produkte, insbesondere die vom Typ 18,18-Difluoröstradiol, sind als hochwirksame Sexualhormone anwendbar, oder können zur Synthese solcher Verbindungen als Zwischenprodukte verwendet werden.

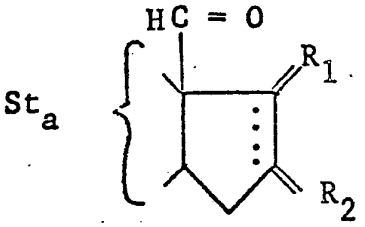
PATENTANSPRUCH I

Verfahren zur Herstellung von 18,18-Difluorsteroiden der allgemeinen Formel I



(I)

worin St den restlichen, gegebenenfalls substituierten Teil des Steroidgerüstes darstellt, in welchem mindestens einer der Ringe A und B aromatisch ist und Ring C 9α- oder 9β-aneliert ist, R_1 eine Oxogruppe, einen gegebenenfalls substituierten Niederalkylidenrest, die 17α,20; 20,21-Bismethylendioxy-äthyl-Gruppierung, eine freie, eine mit einem Niederalkyl verätherte oder eine veresterte Hydroxylgruppe zusammen mit einem Wasserstoffatom, einer Cyanogruppe oder einem gegebenenfalls substituierten niederen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, oder ein Wasserstoffatom zusammen mit einer Cyanogruppe oder einem gegebenenfalls substituierten Niederalkylrest, und R_2 einen Niederalkylidenrest, eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxylgruppe zusammen mit einem Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest zusammen mit einem Wasserstoffatom, oder zwei Wasserstoffatome bedeuten, wobei anstelle je eines der genannten Wasserstoffatome der Reste R_1 und R_2 eine 16,17-Doppelbindung vorliegen kann, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende 18-Oxoverbindung der allgemeinen Formel II



(II)

worin St, R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter vorübergehendem Schutz vorhandener Oxogruppen, ausgenommen die 11-Oxogruppe und mit mindestens einer Doppelbindung konjugierte Oxogruppen, in Form einer Cyanhydrin- oder Enolacylat-Gruppierung, sowie unter vorübergehendem Schutz vorhandener freier Hydroxyl- und Carboxyl-Gruppen in veresterter Form, mit einer Verbindung der Formel F_3SX, worin X eine von einem sekundären Amin abgeleitete Aminogruppe bedeutet, umsetzt.

UNTERANSPRÜCHE

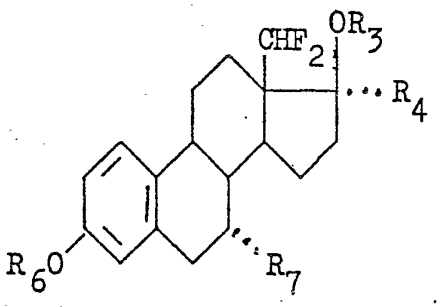
1. Verfahren gemäss Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man mit einem Aminoschwefeltrifluorid, dessen Aminogruppe eine Diniederalkylamino- oder eine gegebenenfalls C-niederalkylierte Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder N'-Niederalkylpiperazinogruppe ist, umsetzt.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man mit Diäthylaminoschwefeltrifluorid oder Piperidinoschwefeltrifluorid umsetzt.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man die zum vorübergehenden Schutz veresterten Carboxylgruppen, veresterten Hydroxylgruppen und als Enolacylat vorliegenden Carbonylgruppen durch basenkatalysierte Hydrolyse freisetzt.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man die zum vorübergehenden Schutz veresterten Hydroxylgruppen reduktiv mit einem komplexen Hydrid oder Diboran freisetzt.

5. Verfahren gemäss Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel



(IB)

worin

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkyl- oder Niederalkanoylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom oder einen niederaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, oder $-OR_3$ und R_4 zusammen die Oxogruppe,

R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe und

R_7 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet, herstellt.

6. Verfahren gemäss Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17β-ol, sein Acetat oder 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on herstellt.

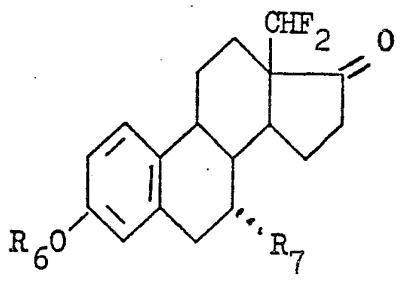
PATENTANSPRUCH II

Verwendung der gemäss Patentanspruch I erhaltenen Produkte zur Herstellung entsprechender Oxoverbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Produkten freie Hydroxylgruppen zu Oxogruppen oxydiert.

UNTERANSPRÜCHE

7. Verfahren gemäss Patentanspruch II, dadurch gekennzeichnet, dass man mittels einer Verbindung des 6-wertigen Chroms oxydiert.

8. Verfahren gemäss Patentanspruch II, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

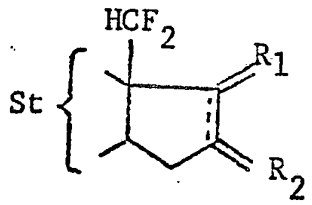


(IIIB)

worin R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe und R_7 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet, herstellt.

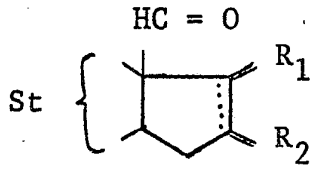
9. Verfahren gemäss Patentanspruch II, dadurch gekennzeichnet, dass man 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on herstellt.

Gegenstand der Erfindung ist ein neues Verfahren zur Herstellung von 18,18-Difluorsteroiden der allgemeinen Formel I



(I)

worin St den restlichen, gegebenenfalls substituierten Teil des Steroidgerüstes darstellt, in welchem mindestens einer der Ringe A und B aromatisch ist und Ring C 9α- oder 9β-aneliert ist, R_1 eine Oxogruppe, einen gegebenenfalls substituierten Niederalkylidenrest, die 17α, 20; 20,21-Bismethylendioxyäthyl-Gruppierung, eine freie, eine mit einem Niederalkyl verätherte oder eine veresterte Hydroxylgruppe zusammen mit einem Wasserstoffatom, einer Cyanogruppe oder einem gegebenenfalls substituierten niederen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder ein Wasserstoffatom zusammen mit einer Cyanogruppe oder einem gegebenenfalls substituierten Niederalkylrest, und R_2 einen Niederalkylidenrest, eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxylgruppe zusammen mit einem Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest zusammen mit einem Wasserstoffatom, oder insbesondere zwei Wasserstoffatome bedeutet, wobei anstelle je eines der genannten Wasserstoffatome der Reste R_1 und R_2 eine 16,17-Doppelbindung vorliegen kann, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine entsprechende 18-Oxoverbindung der allgemeinen Formel II



(II)

worin St, R_1 und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter vorübergehendem Schutz vorhandener Oxogruppen, ausgenommen die 11-Oxogruppe und mit mindestens einer Doppelbindung konjugierte Oxogruppen, in Form einer Cyanhydrin- oder Enolacylat-Gruppierung, sowie unter vorübergehendem Schutz vorhandener freier Hydroxyl- und Carboxylgruppen in veresterter Form, mit einer Verbindung der Formel F_3SX, worin X eine von einem sekundären Amin abgeleitete Aminogruppe bedeutet, umsetzt.

In der Schweizer Patentschrift Nr. 606 090 ist ein solches Verfahren beschrieben, das zu den oben charakterisierten Verbindungen der Formel I führt, indem man 18-Oxoverbindungen der Formel II, worin R_1 und R_2 die obgenannten Bedeutungen haben, aber im Rest St kein aromatischer Ring vorliegt, unter Einhaltung der obgenannten Schutzmassnahmen mit einer Verbindung der Formel F_3SX umsetzt, worin X nicht nur eine von einem sekundären Amin abgeleitete Aminogruppe bedeutet, sondern auch ein Fluoratom darstellen kann.

Es wurde nun gefunden, dass mit den oben charakterisierten Verbindungen der Formel F_3SX, worin X eine von einem sekundären Amin abgeleitete Aminogruppe bedeutet, als Fluorierungsmittel kann man unter Einhaltung der im Hauptpatent geschilderten Reaktionsbedingungen auch 18,18-Difluorosteroide mit aromatischen Ringen A und/oder B erhalten.

Bezüglich der Einzelheiten des erfindungsgemässen Verfahrens, sowie zur Auslegung der allgemeinen und bevorzugten Bedeutungen der Symbole R_1, R_2 und X ist der Inhalt der obgenannten Hauptpatentschrift heranzuziehen.

Der Rest St besteht aus den Ringen A und B (Kohlenstoffatome C-1 bis C-10), wobei mindestens einer davon aromatisch ist, und den restlichen Kohlenstoffatomen des Ringes C (C-11 und C-12), wobei Ring C in bezug auf Ring B die 9α- oder die 9β-Konfiguration einnehmen kann. Vorzugsweise ist Ring A aromatisch. Der Rest St kann zusätzlich zum aromatischen System eine, zwei oder mehrere Doppelbindungen aufweisen, wie in den 1,2-; 2,3-; 3,4-; 6,7-; 9,11-; 11,12-Stellungen. Der Rest St kann auch durch freie, verätherte und veresterte Hydroxylgruppen, z.B. in den Stellungen 3- und/oder 11-, durch Oxogruppen, insbesondere in der 3- und/oder 11-Stellung, oder durch Niederalkylreste, z.B. in der 7α- oder 6α-Stellung substituiert sein.

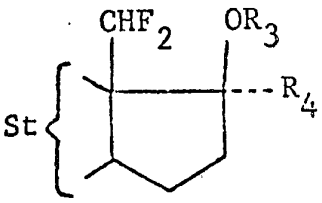
Die erfindungsgemässen neuen 18,18-Difluorosteroide sind in gleicher Weise verwendbar, wie im obgenannten Hauptpatent angegeben wurde, d. h. als Zwischenprodukte zur Synthese von wertvollen pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere für die Hormontherapie, und für die Kontrolle der Fertilität, sowie als Zusatz in Futtermittel. Mehrere davon, z.B. die weiter unter besonders hervorgehobenen Verbindungen, weisen zugleich selbst eine biologische Wirksamkeit auf und können demzufolge unmittelbar als Wirkstoffe in den obgenannten Anwendungsbereichen verwendet werden.

Die nachträgliche Freisetzung der vorübergehend geschützten sauerstoffhaltigen funktionellen Gruppen in den erhaltenen primären Verfahrensprodukten erfolgt in an sich bekannter Weise, wie im Hauptpatent angegeben wurde.

Die dem vorübergehenden Schutze dienende Veresterung von Carboxyl- und Hydroxylgruppen in den Ausgangsstoffen geschieht ebenfalls in an sich bekannter Weise, wie im Hauptpatent beschrieben wurde.

Erhaltene Verfahrensprodukte kann man gewünschtenfalls weiterverarbeiten, indem man freie Hydroxylgruppen, insbesondere sekundäre Hydroxylgruppen, zu Oxogruppen in an sich bekannter Weise, wie im Hauptpatent näher beschrieben, oxydiert.

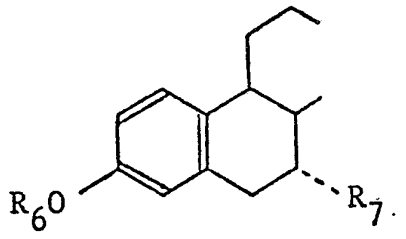
Unter den verfahrensgemäss erhältlichen 18,18-Difluorosteroiden sind von besonderem Interesse Verbindungen der allgemeinen Formel



(Ia)

worin St die oben angegebene Bedeutung hat,
R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkyl- oder Niederalkanoylgruppe, und
R_4 ein Wasserstoffatom oder einen niederaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, insbesondere einen Niederalkylrest, vor allem den Methyl- und Äthylrest, oder den Äthinylrest bedeutet.

Wegen ihrer vorteilhaften biologischen Eigenschaften sind diejenigen der oben charakterisierten Verbindungen der Formel Ia zu erwähnen, in welchen St für einen Rest der Teilformel St_2

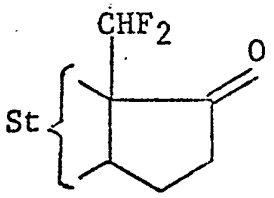


(St2)

steht, worin R6 ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe, insbesondere die Methylgruppe, und R7 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet. Diese Verbindungen zeichnen sich als hochwirksame Sexualhormone aus. Zentral wirkend, weisen sie eine starke Hemmung der Sekretion von hypophysären Gonadotrophinen aus. Zudem wirken sie auch peripher auf die männlichen sowie weiblichen Geschlechtsfunktionen ein, wie in Tierversuchen nachweisbar ist. Wegen dieser günstigen biologischen Eigenschaften sind sie verwendbar als therapeutische Präparate in der Medizin in allen für die Östrogene üblichen Indikationen, insbesondere aber zur Hemmung der Gonadotrophin-Sekretion und/oder zur Kontrolle der Fertilität.

Die Verbindungen der Formel Ia, in welchen St die Bedeutung von St2 hat, sind durch das allgemeine Fluorierungsverfahren direkt zugänglich.

Als Zwischenprodukte, aber auch wegen ihrer hormonalen Wirkungen, sind unter den Verfahrensprodukten auch 17-Ketone der allgemeinen Formel III



(III)

worin St die für St2 angegebene Bedeutung hat, von Interesse.

Die Ausgangsstoffe für die Verfahren der vorliegenden Erfindung sind bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Zweckmässig verwendet man solche Ausgangsstoffe, die die oben besonders erwähnten Substituenten enthalten, und insbesondere solche, die zu den speziell beschriebenen oder durch Formel hervorgehobenen Endstoffen führen.

In den folgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

1,0 g 17β-Hydroxy-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-18-al-acetat wird in einem Glaskolben unter Argonatmosphäre mit 5 ml Piperidinoschwefeltrifluorid bei Zimmertemperatur versetzt und 90 Minuten bei 50° unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 25° abgekühlt, vorsichtig mit Essigester verdünnt und auf Eiswasser gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wässrige mit Essigester nachextrahiert. Die organischen Auszüge werden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulphat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Der helle Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan-Essigester (3:1) als Lösungsmittel chromatographiert. Aus den ersten Fraktionen erhält man das gewünschte 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17β-ol-acetat, das nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan bei 124–125° schmilzt.

Beispiel 2

Eine Lösung von 600 mg 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17β-ol-acetat in 20 ml Methanol wird mit 130 mg Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser während 3 Stunden bei 45° verseift. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Hälfte eingedampft, mit Essigester verdünnt, neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Das rohe Produkt wird in einem Gemisch von Hexan-Essigester (9:1) gelöst, durch Kieselgel filtriert, die Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand besteht praktisch nur aus dem 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17β-ol. Dieser kann in der nächsten Operation (der Jones-Oxidation) direkt eingesetzt werden.

Beispiel 3

Eine Lösung von 378 mg rohem 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17β-ol in 15 ml Aceton wird mit 0,5 ml einer 8N-Chrom(VI)-osid-Lösung in verdünnter Schwefelsäure (Jones-Reagenz) 20 Minuten bei 0° oxidiert. Der Überschuss am Reagenz wird dann durch einige Tropfen Isopropylalkohol zerstört, das Reaktionsgemisch mit gesättigter Kaliumacetatlösung versetzt, mit Essigester verdünnt, die organische Schicht abgetrennt, mit einer gesättigten Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das rohe Produkt wird ohne chromatographische Reinigung direkt aus Aceton-Hexan kristallisiert, wodurch man 18,18-Difluor-3-methoxy-östra-1,3,5(10)-trien-17-on, Smp. 162–164, erhält.