



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 438

Int.Cl.³

3(51) C 07 J 7/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 J/ 2356 358	(22)	10.12.81	(44)	14.09.83
(31)	174065/1980; 174066/1980; 25307/1981	(32)	10.12.80; 10.12.80; 23.02.81	(33)	JP

(71)	siehe (73)
(72)	NITTA, ISSEI; FUJIMORI, SHINICHIRO; HARUYAMA, TOSHIO; INOUE, SHINYA; JP;
(73)	MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LTD, TOKYO, JP
(74)	PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1481355 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 17 BETA-AETHINYLSTEROIDEN

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 17 β -Äthinylsteroiden der Teilformel III, worin X für eine Hydroxylgruppe oder eine Acyloxygruppe steht, beschrieben, welche Verbindungen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Corticoiden, wie Hydrocortison und Prednisolon, darstellen. Formel III

ANWENDUNGSGEBIET DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Corticoiden (adrenokortikalen Hormonen), wie Hydrocortison,
5 Prednisolon und dergleichen.

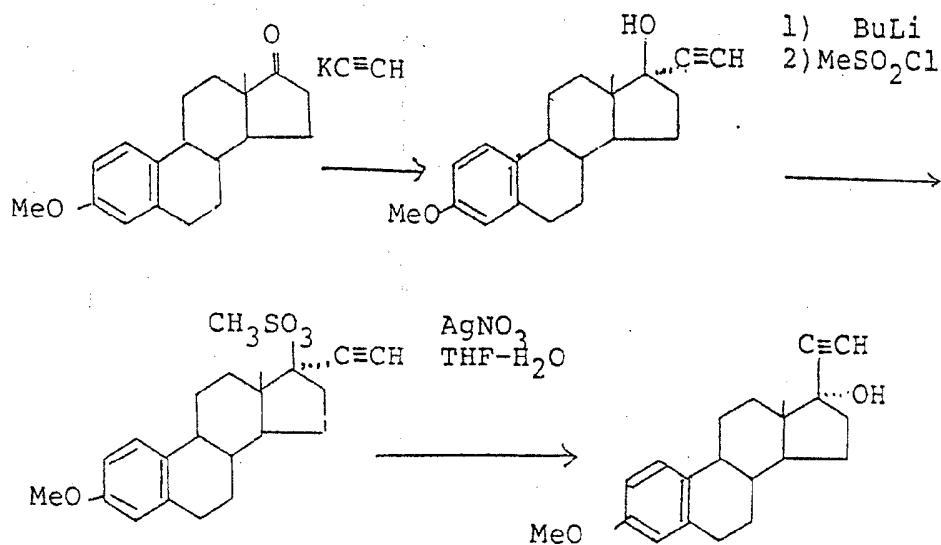
In jüngster Zeit sind Androst-4-en-3,17-dion und
Androsta-1,4-dien-3,17-dion billig und in großem Maßstab
mit Hilfe von Bakterien des Genus Mycobacterium aus Sterinen
10 wie Cholesterin oder Sitosterin hergestellt worden, wodurch
es gelang eine Reihe von Steroid-Wirkstoffen, wie Östron,
Testosteron, Spironolacton etc. aus diesen Ausgangsver-
bindungen herzustellen.

15 Auf der anderen Seite werden Corticoide, die einen Haupt-
anteil der Steroid-Wirkstoffe darstellen, immer noch
ausgehend von Progesteron als Zwischenprodukt, welches
man seinerseits aus Stigmasterin oder 16-Dehydropregnenolon
bildet, welches seinerseits aus Diosgenin bereitet wird,
20 oder mit Hilfe eines vielstufigen Verfahrens aus Gallen-
säuren, hergestellt.

Es hat sich nunmehr gezeigt, daß man Corticoide mit Hilfe
einer Verfahrensweise mit einer geringeren Stufenzahl,
25 ausgehend aus den oben erwähnten Verbindungen Androst-4-en-
3,17-dion, Androsta-1,4-dien-3,17-dion oder Androsta-4,9⁽¹¹⁾-
dien-3,17-dion herstellen kann, welche man in jüngerer Zeit
billig und in großem Maßstab mit Hilfe eines Fermentations-
verfahrens aus 9 α -Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion herstellen
30 kann.

CHARAKTERISTIK DER BEKANNTEN TECHNISCHEN LÖSUNGEN

In jüngster Zeit ist von einer neuen Methode zur Isomerisierung der 17 α -Äthynylgruppe in die 17 β -Äthynylgruppe berichtet worden (Tetrahedron Letters, 21, (1980) 2665).



worin Me für die Methylgruppe und Bu für die Butylgruppe steht.

Nach dem beschriebenen Verfahren wird Östron-methyläther zu Mestranol äthinyliert, welches dann mit Methansulfonylchlorid verestert wird. Der erhaltene Methansulfonatester des Mestranols wird in wasserhaltigem Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in Gegenwart von Silbernitrat zu Epimestranol (dem 17 β -Äthynyl-Isomeren des Mestranols) mit einer Ausbeute von etwa 80 % hydrolisiert.

Dieses Verfahren kann jedoch aus wirtschaftlicher Sicht nicht als vorteilhaft bezeichnet werden, da der Methansulfonatester eines tertiären Alkohols, wie Mestranol-methansulfonsäureester extrem instabil ist und nur mit Hilfe

- aufwendiger Verfahrensweisen synthetisiert werden kann. Beispielsweise wird nach dem in der oben angegebenen Veröffentlichung beschriebenen Verfahren Mestranol in Tetrahydrofuran gelöst und auf -60°C abgekühlt, wonach
- 5 die gekühlte Lösung mit n-Butyllithium in einer im Hinblick auf das Mestranol äquimolaren Menge versetzt wird. Anschließend gibt man ebenfalls bei einer Temperatur von -60°C Methansulfonylchlorid zu. Auch bezüglich der Nachbehandlung wird in der Veröffentlichung darauf
- 10 hingewiesen, daß das gewünschte Methansulfonat nur dann in guter Ausbeute erhalten werden kann, wenn man die Reaktionsmischung vorsichtig bei einer Temperatur von 0°C oder darunter aufarbeitet.
- 15 Weiterhin ist es zur Herstellung von 17β -Äthinyl- 17α -hydroxy-androst-4-en-3-on oder 17β -Äthinyl- 17α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on, welche als Zwischenprodukte für die Herstellung von Hydrocortison oder Prednisolon geeignet sind, erforderlich, Äthisteron-methansulfonsäure-
- 20 ester oder 17α -Äthinyl- 17β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on- 17β -methansulfonsäureester zu synthetisieren. Im Gegensatz zu Mestranol besitzen diese Steroide in dem Ring A des Steroidgerüsts eine 3-Carbonylgruppe, welche gegen n-Butyllithium empfindlich ist und damit reagiert. Daher
- 25 kann dieses Verfahren nicht dazu verwendet werden, das gewünschte Methansulfonat eines solchen eine 3-Carbonylgruppe aufweisenden Steroids in guter Ausbeute herzustellen.
- 30 Somit ist das oben angegebene herkömmliche Verfahren weit davon entfernt, ein für die Herstellung von Steroiden in wirtschaftlicher Weise zufriedenstellendes Verfahren zu sein, da es eine extrem niedrige Temperatur von -60°C notwendig macht und nur auf jene Steroide angewandt werden kann, die frei sind von Strukturelementen,
- 35 die gegenüber n-Butyllithium labil sind.

235635 8

- ⁴/₅ -ZIEL DER ERFINDUNG

Aufgabe der Erfindung ist es somit, ein Verfahren zur Herstellung von 17 β -Äthynylsteroiden der Teilformel III ,



worin X für eine Hydroxylgruppe oder eine Acyloxygruppe steht, welche für die Herstellung von Corticoiden, wie Hydrocortison und Prednisolon besonders gut geeignet sind, anzugeben.

DARLEGUNG DES WESENS DER ERFINDUNG

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der 17 β -Äthynylsteroiden der Teilformel III



ist nun dadurch gekennzeichnet, daß man ein Steroid der Teilformel II

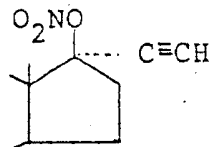


worin

Y eine Gruppe der Formeln $-\text{ONO}_2$, $-\text{ONO}$ oder $-\text{OSO}_2\text{R}$,
worin R für eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe
steht,

bedeutet, in Gegenwart eines Kupfer(I)-salzes hydrolysiert
oder

ein Steroid der Teilformel II'



(II')

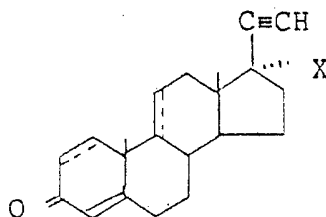
5

in Gegenwart eines Silbersalzes hydrolysiert und gegebenenfalls das erhaltene 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxysteroid mit einem Carbonsäureanhydrid oder einem Carbonsäurehalogenid in die entsprechende Verbindung umwandelt, in der X eine Acyloxygruppe bedeutet.

10

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist diese auf ein Verfahren zur Herstellung von 17 β -Äthinylsteroiden der Formel I

15



(I)

in der die gestrichelten Linien für entweder eine Einzelbindung oder eine Doppelbindung stehen und X eine Hydroxylgruppe oder eine Acyloxygruppe bedeutet, gerichtet. Die Acyloxygruppe X der allgemeinen Formel I enthält vorzugsweise einen Acylrest mit 2 bis etwa 13 Kohlenstoffatomen, bevorzugter mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und noch bevorzugter mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen.

25

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt hergestellte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on, 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on, 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-4,9⁽¹¹⁾-dien-3-on, 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4,9⁽¹¹⁾-trien-3-on etc., sowie die Ester dieser 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxysteroiden mit einer Carbonsäure, wie Essigsäure, Propionsäure oder Benzoesäure.

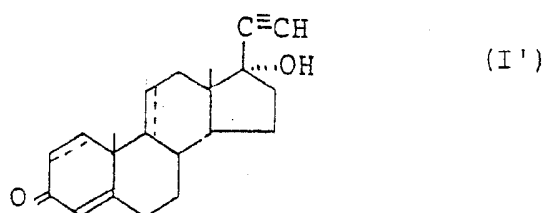
35

235635 8

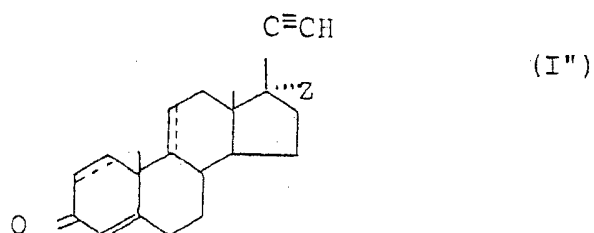
- 7 -

Somit schließen die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen die Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I' und I'' ein

5



10



15

worin die gestrichelten Linien die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Z für eine Acyloxygruppe steht.

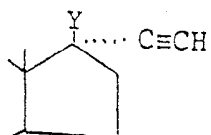
20

Die 17 β -Äthynyl-17 α -hydroxysteroidoide der Formel I' kann man nach einer der folgenden beiden erfindungsgemäßen Methoden A oder B herstellen.

25

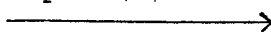
Methode A

Steroid der Teilformel:

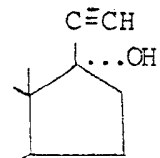


(II)

Kupfer(I)-Salz



Steroid der Teilformel:



(III)

30

In der obigen Formel II steht Y für eine Gruppe der Formel -ONO₂-, -ONO oder OSO₂R, worin R eine Alkylgruppe oder

eine Arylgruppe bedeutet. Die Alkylgruppe R enthält im allgemeinen 1 bis 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, während die Arylgruppe R vorzugsweise 6 bis etwa 10 Kohlenstoffatome aufweist.

5

Das Steroid der Teilformel II, welches nach dieser Methode als Ausgangsmaterial eingesetzt wird, schließt Sulfonsäureester, wie 3,3-Äthylendioxy-17 α -äthynyl-17 β -hydroxyandrost-5-en-17 β -methansulfonsäureester und 3,3-Äthylendioxy-17 α -äthynyl-17 β -hydroxyandrost-5,9⁽¹¹⁾-dien-17 β -methansulfonsäureester; Salpetersäureester, wie 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxyandrost-4-en-3-on-17 β -salpetersäureester, 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxyandrost-1,4-dien-3-on-17 β -salpetersäureester und 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxyandrost-4,9⁽¹¹⁾-dien-3-on-17 β -salpetersäureester und Salpetrigsäureester, wie 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxyandrost-4-en-3-on-17 β -salpetrigsäureester, 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxyandrost-1,4-dien-3-on-17 β -salpetrigsäureester und 17 α -Äthynyl-17 β -hydroxyandrost-4,9⁽¹¹⁾-dien-3-on-17 β -salpetrigsäureester ein. Das Steroidgerüst

20 kann ein 19-Norsteroid, wie 19-Noräthisteron, oder ein Steroid sein, dessen Ring A einen aromatischen Kern aufweist, wie Mestranol. Bei jenen Steroiden, die eine Carbonylgruppe in der 3-Stellung tragen, kann man die Carbonylgruppe mit einer Schutzgruppe des Acetal-, Enol- oder Enamin-Typs schützen. Weiterhin kann das Steroid

25 einen oder mehrere Substituenten, wie Hydroxylgruppen in der 1-, 6- oder 11-Stellung, Ketogruppen in der 11-Stellung, Fluoratome in der 6- oder 9-Stellung und Methylgruppen in der 1-, 6- oder 16-Stellung enthalten.

30

Die Methode A kann in der Weise durchgeführt werden, daß man ein Steroid der Teilformel II mit Wasser in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Kupfer(I)-salzes (d.h. eines einwertigen Kupfersalzes) umsetzt.

235635 8

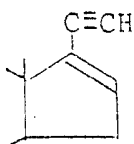
- 8 -

Als Kupfer(I)-salz kann man Kupfer(I)-halogenide, wie Kupfer(I)-chlorid, Kupfer(I)-bromid und Kupfer(I)-iodid, Kupfer(I)-cyanid, Kupfer(I)-oxid, Kupfer(I)-phosphat Kupfer(I)-acetat und dergleichen einsetzen. Im allgemeinen wird Kupfer(I)-chlorid wegen seiner Preisgünstigkeit verwendet.

Das Kupfer(I)-salz wird im allgemeinen in einer Menge von 0,01 bis 1,0 Mol, vorzugsweise von 0,05 bis 0,4 Mol pro Mol des Ausgangs-Steroids eingesetzt. Die Verwendung einer wesentlich geringeren Menge des Kupfer(I)-salzes als der oben angegebenen macht eine längere Zeitdauer erforderlich, um eine angemessene Umwandlung des Ausgangs-Steroids zu erreichen, während die Anwendung einer wesentlichen größeren Menge des Kupfer(I)-salzes keine besonderen Probleme mit sich bringt.

Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel durchgeführt, welches vorzugsweise mit Wasser verträglich ist und vorteilhafterweise nicht oder nur wenig nucleophil ist. Geeignete Lösungsmittel dieser Art sind Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und Äthylenglykoldimethyläther, Ester wie Äthylacetat, Ketone, wie Aceton und andere stark polare aprotische Lösungsmittel, wie Dimethylformamid und Dimethylsulfonid.

Im allgemeinen sollte Wasser in einer Menge von mindestens 10 Mol pro Mol des Ausgangssteroids eingesetzt werden. Wenn eine wesentlich geringere Wassermenge verwendet wird wird ein unerwünschtes Nebenprodukt der folgenden Teilformel



(IV)

235635 8

9
-10-

in signifikanter Menge gebildet. Andererseits bringt die Anwendung einer wesentlich größeren Wassermenge das Problem mit sich, daß das Ausgangsteroid nicht vollständig in dem Medium gelöst werden kann, was zur Folge hat, daß die Reaktion
5 nicht in wirksamer Weise abläuft.

Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen im Bereich von -10°C und 100°C , vorzugsweise im Bereich von 30°C bis 80°C .

10

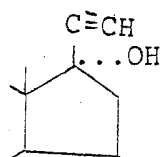
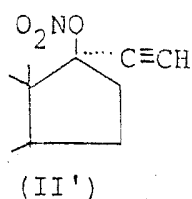
Methode B

Steroid der Teilformel II':

Silbersalz

Steroid der Teilformel III:

15



Der Steroid-Salpetersäureester der Teilformel II', der bei dieser Methode als Ausgangsverbindung eingesetzt wird, kann ohne weiteres in an sich bekannter Weise durch Umsetzung des entsprechenden 17α -Äthynyl- 17β -Hydroxysteroids mit Äthylacetat bereitet werden (siehe beispielsweise Tetrahedron Letters, 25, (1969) 761). Die Umsetzung wird in der Weise
25 durchgeführt, daß man das 17α -Äthynyl- 17β -hydroxysteroid in Essigsäureanhydrid löst oder suspendiert und dann konzentrierte Salpetersäure tropfenweise bei -20°C zugibt, eine Verfahrensweise, die auch in technischem Maßstab angewandt werden kann.

30

Die Steroidnitrate der Teilformel II' schließen 17α -Äthynyl- 17β -nitroxyandrost-4-en-3-on, 17α -Äthynyl- 17β -nitroxyandrosta-1,4-dien-3-on, 17α -Äthynyl- 17β -nitroxyandrosta-4,9⁽¹¹⁾-dien-3-on, 17α -Äthynyl- 17β -nitroxyöstra-4-en-3-on,
35 17α -Äthynyl- 17β -nitroxyöstra-1,4-dien-3-on, Mestranol- 17β -salpetersäureester und dergleichen ein. Diese Steroide können

in an sich bekannter Weise mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein. Beispielsweise können die Steroide Hydroxylgruppen in der 1-, 6- oder 11-Stellung, Ketogruppen in der 11-Stellung, Fluoratome
5 in der 6- oder 9-Stellung, Methylgruppen in der 1-, 2-, 6- oder 16-Stellung und/oder eine Doppelbindung in der 9⁽¹¹⁾-Stellung aufweisen.

Die Methode kann in der Weise durchgeführt werden, daß
10 man ein Steroidnitrat der Teilformel II' in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Silbersalzes mit Wasser umsetzt. Die zu diesem Zweck geeigneten Silbersalze schließen verschiedene Silbersalze ein, wie Silbernitrat, Silberperchlorat und Silberacetat.

15 Das Silbersalz wird im allgemeinen in einer Menge von 0,05 bis 1,5 Mol, vorzugsweise von 0,1 bis 1,0 Mol und noch bevorzugter von 0,2 bis 0,7 Mol pro Mol des Ausgangs-Steroids eingesetzt. Die Verwendung einer wesentlich geringeren Menge des Silbersalzes als sie oben
20 angegeben ist, führt zu einer nicht zufriedenstellenden Umwandlung des Ausgangs-Steroids, während bei einer wesentlich größeren Silbersalzmenge keine besonderen Probleme im Hinblick auf die Reaktion als solche auftreten, wenngleich dieses Vorgehen, wegen der Kostspieligkeit des Silbers aus wirtschaftlichen Gründen
25 unerwünscht ist.

Die Art des Lösungsmittels und die Menge des eingesetzten
30 Wassers sind bei dieser Menge ähnlich wie bei der Methode A. Die Umsetzung kann bei einer Temperatur von -10°C bis 70°C und im allgemeinen bei einer Temperatur von 10°C bis 40°C durchgeführt werden.

Die 17 β -Äthinyl-17 α -acyloxysteroid der Formel I" kann man dadurch herstellen, daß man ein 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxysteroid der Formel I' mit einem Carbonsäureanhydrid oder einem Carbonsäurehalogenid umsetzt. Bei dieser Umsetzung kann man eine Reihe von Methoden anwenden.

Eine erste Methode besteht darin, das 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxysteroid der Formel I' in einem aromatischen Amin, wie Pyridin, mit einem Carbonsäureanhydrid, wie Essigsäureanhydrid, umzusetzen. Bei dieser Methode muß das Säureanhydrid in einer Menge von mindestens 1,0 Mol, vorzugsweise von mindestens 5,0 Mol pro Mol des Ausgangssteroids verwendet werden. Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur von 80 bis 150°C, vorzugsweise von 100 - 135°C.

Gemäß einer zweiten Methode wird das Steroid der Formel I' in einer Carbonsäure, wie Essigsäure als Lösungsmittel mit einem Carbonsäureanhydrid umgesetzt. In diesem Fall verwendet man als Katalysator eine saure Verbindung oder eine Lewis-Säure, wie p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zinkchlorid, Eisenchlorid oder dergleichen. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen bei 0 bis 50°C.

Eine dritte Methode wird in der Weise durchgeführt, daß man das Steroid der Formel I' in einem üblichen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloräthan etc. und in Gegenwart einer Pyridinverbindung, wie Dimethylaminopyridin als Katalysator, mit einem Carbonsäureanhydrid, wie Essigsäureanhydrid, umsetzt. Der Dimethylaminopyridinkatalysator wird in einer Menge von 1 bis 50 Molprozent, vorzugsweise von 5 bis 10 Molprozent, bezogen auf das Ausgangs-Steroid eingesetzt, während man

das Säureanhydrid in einer Menge von mindestens 1,0 Mol, vorzugsweise von mindestens 5,0 Mol pro Mol des Ausgangs-Steroids einsetzen sollte. Die Reaktionstemperatur beträgt 5 bis 150°C, vorzugsweise 20 bis 100°C. Bei
5 dieser Methode muß die im Verlaufe der Reaktion gebildete Carbonsäure durch die Zugabe einer basischen Substanz wie Triäthylamin, Trimethylamin oder Benzylamin, welche eine stärkere Basizität als das Pyridin, wie das als Katalysator eingesetzte Dimethylaminopyridin, besitzt,
10 neutralisiert werden.

Eine vierte Methode besteht darin, das Steroid der Formel I' in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin mit einem Carbonsäurehalogenid, wie Acetylchlorid, umzusetzen. Hier-
15 bei wird das Säurehalogenid in einer Menge von 1 bis 10 Mol pro Mol des Ausgangs-Steroids verwendet. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von 0 bis 150°C; vorzugsweise von 30 bis 100°C durchgeführt.

20 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen und insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von Corticoiden dar, die gemäß dem folgenden Reaktionsschema abgeleitet werden können.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.

AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

5

Beispiel 1

17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on

- 10 (A) Herstellung des als Ausgangsmaterial eingesetzten
17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrosta-1,4-dien-3-ons.

Zu 8,0 g 17 α -Äthinyl-17 β -hydroxyandrosta-1-4-dien-3-on gibt man 64 ml Essigsäureanhydrid und kühlt die Mischung auf -20°C ab. Anschließend gibt man tropfenweise 6,4 ml
15 rauchende Salpetersäure zu und rührt während einer Stunde bei -20°C.

Man gießt die erhaltene Reaktionsmischung auf 500 g Eiswasser und rührt. Die erhaltenen Kristalle werden ab-
20 filtriert und dann in Äthylacetat gelöst. Man wäscht die Äthylacetatlösung mit Wasser, trocknet sie und engt sie ein, wobei man 8,97 g 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxy-androsta-1,4-dien-3-on erhält. Das Produkt kann ohne weitere Reinigung direkt als Ausgangsmaterial in dem an-
25 schließenden Hydrolyseschritt eingesetzt werden.

(B) Hydrolyse

Zu 25,0 g 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrosta-1,4-dien-3-on
30 gibt man 170 ml Tetrahydrofuran, 30 ml Wasser und 2,0 g Kupfer(I)-chlorid und rührt die Mischung während 1,5 Stunden bei 65°C in einer Stickstoffatmosphäre.

Man versetzt die Reaktionsmischung mit 200 ml Benzol und
35 200 ml einer gesättigten Salzlösung, um in dieser Weise

das Reaktionsprodukt in die organische Schicht zu extrahieren. Die abgetrennte organische Schicht wird zweimal mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

- 5 Man destilliert das Lösungsmittel ab und kristallisiert die zurückbleibenden Kristalle aus einer Mischung aus 250 ml Dichlormethan und 250 ml n-Hexan um, wobei man 12,69 g 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on erhält.

10

Die in dieser Weise erhaltenen Metalle werden erneut aus einer Mischung aus Benzol und Tetrahydrofuran und schließlich aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man reines 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on

15

Schmelzpunkt: 218 - 219°C

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +90.0^\circ$ (c = 1,02 in Tetrahydrofuran)

Massenspektrum: 310 (M⁺)

20

NMR-Spektrum: ((CD₃)₂SO als Lösungsmittel)

18-Methyl-H: $\delta = 0,91$ ppm (3H, S)

19-Methyl-H: $\delta = 1,21$ ppm (3H, S)

Äthinyl-H : $\delta = 2,43$ ppm (1H, S)

25

Vergleichsbeispiel 1

- Zu 0,68 g des nach Beispiel 1 hergestellten 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-ons gibt man 40 ml Benzol, 8 ml destilliertes Wasser, 1,12 g Quecksilber(II)-chlorid
- 30 und 0,2 ml Anilin, wonach man die Mischung während 13 Stunden bei 60°C rührt.

235635 8

- ¹⁶/₁₇ -

Man filtriert die unlöslichen Materialien ab und wäscht sie gut mit Chloroform. Man vereinigt die Chloroform-Waschflüssigkeit mit dem Filtrat (Reaktionsmischung) und trennt die wäßrige Schicht ab. Man wäscht die organische Schicht nacheinander mit hochprozentiger Chlorwasserstoffsäure und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und trocknet sie dann über Natriumsulfat. Dann destilliert man das Lösungsmittel ab und erhält 0,6155 g 17 α -Hydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

10

Die Umkristallisation aus einer Mischung aus 40 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Octan ergibt 0,499 g gereinigtes 17 α -Hydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion. Das Hochgeschwindigkeitsflüssigkeitschromatogramm, das Dünnschichtchromatogramm, das Infrarotspektrum, das NMR-Spektrum und das Massenspektrum des Produkts stehen sämtlich in Einklang mit den Werten einer authentischen Probe.

20

Beispiel 2

17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on

(A) Herstellung des als Ausgangsmaterial eingesetzten 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrost-4-en-3-ons

25

Man suspendiert 20,0 g Äthisteron in 160 ml Essigsäureanhydrid und kühlt auf -20°C ab. Zu der abgekühlten Suspension gibt man tropfenweise 16,0 ml rauchende Salpetersäure und rührt die Mischung während 3 Stunden bei -20°C. Dann gibt man die Reaktionsmischung nach und nach unter Rühren in 2000 g Eiswasser. Man trennt eine ölige Substanz die die untere Schicht darstellt, ab und löst sie in 150 ml Äthylacetat. Ein Teil der öligen Substanz verbleibt in Äthylacetat ungelöst und scheidet sich in Form von Kristallen aus, die dann abfiltriert werden. Bei den abgetrennten Kristallen handelt es sich um Äthisteron (2,9 g).

35

Man wäscht die Äthylacetatschicht mit einer gesättigten Salzlösung und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Dann wird das als Lösungsmittel eingesetzte Äthylacetat abdestilliert, wobei weiße Kristalle zurückbleiben. Man
5 suspendiert die Kristalle in 100 ml n-Hexan und filtriert, wobei man 17,3 g 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrost-4-en-3-on erhält.

Das Produkt kann ohne weitere Reinigung als Ausgangsmaterial
10 für die anschließende Hydrolysestufe eingesetzt werden.

(B) Hydrolyse

Man löst das in der obigen Weise hergestellte 17 α -Äthinyl-
15 17 β -nitroxyandrost-4-en-3-on (17,3 g, 48,4 mMol) in 173 ml Tetrahydrofuran. Anschließend gibt man 30,0 ml destilliertes Wasser und 8,18 g (48,1 mMol) Silbernitrat zu und rührt die Mischung während 24 Stunden bei 23°C, wobei weiße Kristalle gebildet werden.

20

Man versetzt die Reaktionsmischung mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung und 15,0 g Natriumcyanid und rührt die Mischung. Im Verlaufe des Rührens verschwin-
den die weißen Kristalle.

25

Anschließend gibt man 150 ml Chloroform zu, um das Reaktions-
produkt zu extrahieren, wonach man die organische Schicht mit
Wasser wäscht, trocknet und einengt, wobei 14,0 g weiße
Kristalle anfallen. Die in dieser Weise erhaltenen rohen
30 Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert, wobei man
7,0 g 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on erhält.

Man engt die Mutterlauge der Umkristallisation ein, wobei
man eine weitere Charge des Reaktionsprodukts erhält, wel-
35 ches anschließend über eine mit Kieselgel gefüllte Säule

235635 8

- 18 -
- 19 -

geführt wird. Durch Elution der Säule mit Benzol erhält man 2,35 g Pregna-4,16-dien-20-in-3-on. Anschließend erluiert man die Säule mit einer Benzol/Äthylacetat-Lösung (10/1) wobei man 4,1 g 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on erhält.

Man erhält reines 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on durch zweimalige Umkristallisation aus Methanol.

Schmelzpunkt: 201,3 - 201,8°C
Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +132.7^\circ\text{C}$
(c = 1,05, Tetrahydrofuran)
Massenspektrum: 312 (M⁺)
NMR-Spektrum: (CDCl₃ als Lösungsmittel)

18-Methyl-H: $\delta = 0,91$ ppm (3H, S)
19-Methyl-H: $\delta = 1,20$ ppm (3H, S)
Äthinyl-H : $\delta = 2,48$ ppm (1H, S)

Beispiel 3

Zu einer Mischung, die man durch Zugabe von 6,2 ml Tetrahydrofuran und 15,8 ml Wasser zu 2,50 g 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrosta-1,4-en-3-on bereitet hat, gibt man 0,20 g Kupfer(I)-chlorid, wonach man die erhaltene Mischung während 4 Stunden bei 65°C in einer Stickstoffatmosphäre rührt.

Man versetzt die Reaktionsmischung mit Benzol und einer gesättigten Salzlösung, um das Produkt in das Benzol zu extrahieren. Man wäscht die abgetrennte Benzolschicht weitere dreimal mit gesättigter Salzlösung, trocknet sie über wasserfreiem Natriumsulfat und engt sie unter Bildung von Kristallen ein. Die Hochgeschwindigkeitsflüssigkeitschromatographie der Kristalle zeigt, daß 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on bzw. 17-Äthinylandrosta-1,4,16-trien-3-on in Ausbeuten von

235635 8

^B
- 20 -

63 Molprozent bzw. 32 Molprozent gebildet worden sind.

Vergleichsbeispiel 2

5 Zu 1,25 g 17 α -Äthinyl-17 β -Nitroxyandrosta-1,4-dien-3-on
gibt man 0,10 g Kupfer(II)-chlorid und 10,0 ml wäßrigen
Tetrahydrofurans, welches 15 % Wasser enthält und rührt
die Mischung während 1 Stunde und 40 Minuten bei 65°C.

10 Die Reaktionsmischung wird in gleicher Weise wie in Bei-
spiel 1 (B) beschrieben, aufgearbeitet um das Produkt
zu isolieren und zu identifizieren. Bei der identifizier-
ten Substanz handelt es sich um 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxy-
androsta-1,4-dien-3-on, was erkennen läßt, daß die Reak-
tion in keiner Weise abgelaufen ist.

15

Beispiel 4

(A) Herstellung des als Ausgangsmaterial eingesetzten
17 α -Äthinyl-17 β -hydroxyandrost-5-en-3-on-3,3-Äthy-
lendioxyacetal-17 β -methansulfonsäureesters

20

Zu einer Lösung von 1,15 g 17 α -Äthinyl-17 β -hydroxyandrost-
5-en-3-on-3,3-äthylendioxyacetal in 14,0 ml trockenem
Tetrahydrofuran, welches man auf -60°C abgekühlt hat
gibt man tropfenweise 2,5 ml (1,56 mMol) einer n-Butyl-
25 lithiumlösung und rührt die Mischung während 30 Minuten.
Anschließend gibt man tropfenweise 0,5 ml Methansulfonyl-
chlorid zu und rührt während einer weiteren Stunde bei
-60°C, wonach man die Temperatur auf Raumtemperatur an-
steigen läßt. Man gießt die Reaktionsmischung in eine
30 Mischung aus 100 ml einer wäßrigen 20 %-igen Ammonium-
chloridlösung und 100 g Eis und extrahiert dann mit
Dichlormethan. Man wäscht den Extrakt mit Wasser,
trocknet ihn und destilliert dann das Lösungsmittel
ab, wobei 1,48 g weiße Kristalle zurückbleiben. Man

235635 8

- 20
- 21 -

suspendiert die rohen Kristalle anschließend in 10 ml Di-
äthyläther, filtriert sie ab, trocknet sie und erhält
0,82 g 17 α -Äthinyl-17 β -hydroxyandrost-5-en-3-on-3,3-äthy-
lendioxyacetal-17 β -methansulfonsäureester.

5

(B) Hydrolyse

Zu 0,67 g des 17 α -Äthinyl-17 β -hydroxyandrost-5-en-3-on-
3,3-äthylendioxyacetal-17 β -methansulfonsäureesters gibt
10 man 6,0 ml Tetrahydrofuran, 1,0 ml destilliertes Wasser,
und 0,05 g Kupfer(I)-chlorid und rührt die Mischung wäh-
rend 24 Stunden bei Raumtemperatur.

Man extrahiert die Reaktionsmischung mit Dichlormethan,
15 wäscht die abgetrennte Extraktschicht mit Wasser und
trocknet sie. Dann destilliert man das Lösungsmittel ab
und erhält 0,52 g Kristalle, die 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxy-
androst-5-en-3-on-3,3-äthylendioxyacetal enthalten.

Man löst die Kristalle in 10,0 ml Aceton und gibt 0,05 g
20 p-Toluolsulfonsäure zu. Dann rührt man die Mischung
über Nacht bei Raumtemperatur.

Man extrahiert die Reaktionsmischung mit Dichlormethan,
wäscht den Extrakt mit Wasser und trocknet ihn. Die
25 Abtrennung des Lösungsmittels durch Destillation ergibt
0,411 g weißer Kristalle. Die in dieser Weise erhaltenen
Kristalle werden in Äthylacetat suspendiert, worauf
man die unlöslichen Kristalle abfiltriert. Die abge-
trennten unlöslichen Kristalle werden als Äthisteron
30 identifiziert (0,04 g).

Man engt die Methylacetatlösung (Filtrat) ein und fil-
triert die zurückbleibenden Kristalle ab, wobei man
0,23 g 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on gewinnt.

235635 8

- ²¹/₂₂ -

Die wiederholte Umkristallisation des Produkts ergibt
0,15 g reines 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on.

Schmelzpunkt: 201,3 bis 201,8°C

5 Drehwert: $[\alpha]_D^{21} = +132,7^\circ$ (c = 1,05, Tetrahydrofuran)

Massenspektrum: 312 (M⁺)

NMR-Spektrum (CDCl₃):

18-Methyl-H: $\delta = 0,91$ ppm (3H, S)

19-Methyl-H: $\delta = 1,20$ ppm (3H, S)

10 Äthinyl-H: $\delta = 2,48$ ppm (1H, S).

Vergleichsbeispiel 3

Zu 1,06 g 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on gibt
15 man 63 ml Benzol, 13 ml destilliertes Wasser, 1,75 g Queck-
silber(II)-chlorid und 0,3 ml Anilin, wonach man die Mi-
schung während 10 Stunden bei 60°C rührt.

Man filtriert die unlöslichen Materialien ab und wäscht
20 sie mehrfach mit Chloroform. Dann vereinigt man die Reak-
tionsmischung (Filtrat) mit den Waschflüssigkeiten und
trennt die wäßrige Schicht ab. Man wäscht die organi-
sche Schicht nacheinander mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, wo-
25 nach man sie über Natriumsulfat trocknet. Anschließend
destilliert man das Lösungsmittel ab, wobei 1,04 g 17 α -
Hydroxypregn-4-en-3,20-dion zurückbleiben.

Die Umkristallisation der in dieser Weise erhaltenen Kri-
30 stalle aus 20 ml Methanol ergibt 0,53 g reines 17 α -Hydroxy-
pregn-4-en-3,20-dion. Das Hochgeschwindigkeitsflüssigkeits-
chromatogramm, das Dünnschichtchromatogramm, das NMR-Spek-
trum, das Infrarotspektrum und das Massenspektrum des Pro-
dukts stehen sämtlich im Einklang mit den Spektren einer
35 authentischen Probe.

Beispiel 5

Zu 0,100 g 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrost-4-en-3-on gibt man 3,0 ml Tetrahydrofuran, 0,5 ml destilliertes Wasser und 0,008 g Silbernitrat, wonach man die Mischung während 24 Stunden bei Raumtemperatur rührt. Dann gibt man eine Mischung aus 0,100 g Natriumcyanid und 10 ml einer wäßrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung zu und extrahiert die Reaktionsmischung mit Dichlormethan.

10

Die Hochgeschwindigkeitsflüssigkeitschromatographie der abgetrennten Dichlormethanolösung zeigt, daß sie 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrost-4-en-3-on, Pregna-4,16-dien-20-in-3-on bzw. 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrost-4-en-3-on in Mengen von 72 Mol-%, 12 Mol-% bzw. 9 Mol-% enthält.

15

Beispiel 6

Man löst 2,5 g des nach Beispiel 1(A) hergestellten 17 α -Äthinyl-17 β -nitroxyandrosta-1,4-dien-3-ons in 17 ml Tetrahydrofuran. Anschließend gibt man 3,0 ml destilliertes Wasser und 0,55 g Silbernitrat zu und rührt die Mischung während 24 Stunden bei 25°C.

Man gießt die Reaktionsmischung in 70 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, die 0,70 g Natriumcyanid enthält. Nach dem Rühren während 15 Minuten extrahiert man die Reaktionsmischung mit Dichlormethan, wäscht die abgetrennte organische Schicht mit Wasser und trocknet sie, wobei man 2,40 g weiße Kristalle erhält.

30

Die in dieser Weise erhaltenen rohen Kristalle werden aus einer Mischung aus 20 ml Tetrahydrofuran und 140 ml n-Hexan umkristallisiert, wobei 1,10 g 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on anfallen.

35

Die zweimalige Umkristallisation aus Äthylacetat ergibt reines 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on.

Schmelzpunkt: 218 bis 219°C

5 Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +90,9^\circ$ (c = 1,02, Tetrahydrofuran)

Massenspektrum: 310 (M⁺)

NMR-Spektrum ((CD₃)₂SO)

18-Methyl-H: $\delta = 0,91$ ppm (3H, S)

19-Methyl-H: $\delta = 1,21$ ppm (3H, S)

10 Äthinyl-H: $\delta = 2,43$ ppm (1H, S)

Beispiel 7

Zu 12,0 g 17 β -Äthinyl-17 α -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on
15 gibt man 50 ml Pyridin und 50 ml Essigsäureanhydrid, wonach man die Mischung während 30 Stunden auf 120°C erhitzt. Dann gießt man die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahiert die ausgefällte harzartige Substanz mit Dichlormethan. Man wäscht die organische Schicht nacheinander
20 mit 5 %-iger Chlorwasserstoffsäure und einer 5 %-igen Natriumbicarbonatlösung, wonach man die abgetrennte organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet und einengt. Man führt das Konzentrat durch eine mit 250 g
25 Aluminiumoxid gefüllte Säule, wobei man mit 500 ml einer Benzol/Äthylacetat-Mischung (9/1) eluiert und 12,3 g Kristalle erhält. Die Umkristallisation der Kristalle aus einer Octan/Tetrahydrofuran-Mischung (20/1), einer Heptan/Äthanol-Mischung (5/1) und einer Octan/Tetrahydrofuran-Mischung (30/7) ergibt 8,1 g 17 β -Äthinyl-17 α -acetoxyan-
30 drosta-1,4-dien-3-on.

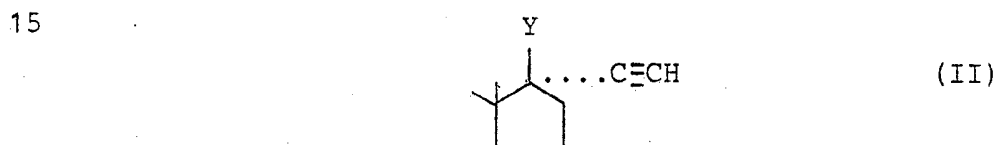
Schmelzpunkt: 171,8 bis 172,6°C (Temperatursteigerungsgeschwindigkeit = 1°C/min)

ERFINDUNGSANSPRUCH

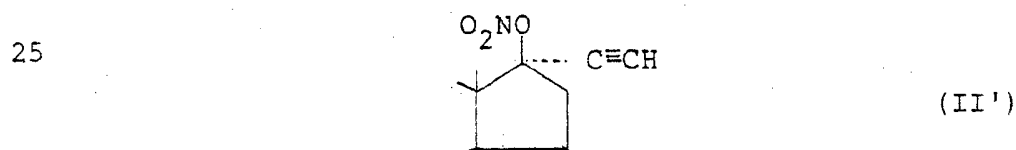
1. Verfahren zur Herstellung von 17 β -Äthynylsteroiden
5 der Teilformel III



worin X für eine Hydroxylgruppe oder eine Acyloxygruppe
steht, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß
man ein Steroid der Teilformel II



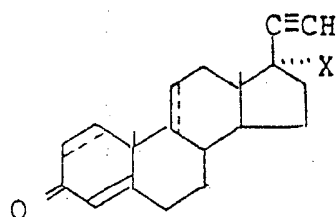
worin Y eine Gruppe der Formel -ONO₂, -ONO oder -OSO₂R,
20 worin R für eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe steht,
bedeutet,
in Gegenwart eines Kupfer(I)-salzes hydrolysiert oder
ein Steroid der Teilformel II'



in Gegenwart eines Silbersalzes hydrolysiert und
gegebenenfalls das erhaltene 17 β -Äthynyl-17 α -hydroxysteroid
30 mit einem Carbonsäureanhydrid oder einem Carbonsäurehalo-
genid in die entsprechende Verbindung umwandelt, in der X
eine Acyloxygruppe bedeutet.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 17 β -Äthynylsteroid der Formel I

5



(I)

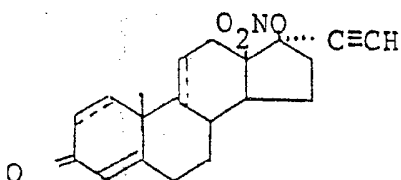
10

worin die gestrichelten Linien jeweils eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung bedeuten und X für eine Hydroxylgruppe oder eine Acyloxygruppe steht, herstellt.

15

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Steroid der Teilformeln II oder II' eine Verbindung der Formel I-a

20

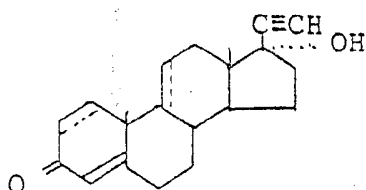


(I-a)

25

worin die gestrichelten Linien jeweils Einfachbindungen oder Doppelbindungen bedeuten, verwendet und als 17 β -Äthynylsteroid der Teilformel III eine Verbindung der Formel

30 I'



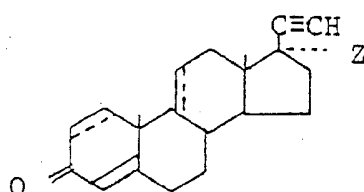
(I')

35

235635 - 8

- ²⁷/₂₈ -

worin die gestrichelten Linien die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, herstellt und die erhaltene Verbindung der Formel I' gegebenenfalls mit einem Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurehalogenid in ein 17 β -Äthynyl-17 α -acyloxysteroid der allgemeinen Formel (I'')



(I'')

worin die gestrichelten Linien die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Z für eine Acyloxygruppe steht, umwandelt.