



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

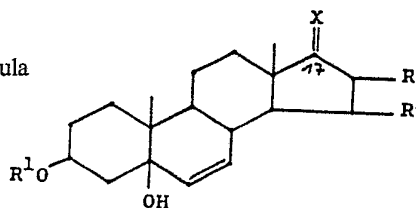
<p>(51) Internationale Patentklassifikation³: C07J 53/00, 1/00, 17/00, 21/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 82/00294 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Februar 1982 (04.02.82)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE81/00111</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Juli 1981 (02.07.81)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: P 30 26 783.5</p> <p>(32) Prioritätsdatum: 11. Juli 1980 (11.07.80)</p> <p>(33) Prioritätsland: DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BITTLER, Dieter [DE/DE]; Bolkauer Pfad 11, D-1000 Berlin 27 (DE). LAURENT, Henry [DE/DE]; Glambeker Weg 21, D-1000 Berlin 28 (DE). NICKISCH, Klaus [DE/DE]; Fregestr. 39B, D-1000 Berlin 41 (DE). NICKOLSON, Robert [US/DE]; Fuchsienweg 12C, D-1000 Berlin 47 (DE). WIECHERT, Rudolf [DE/DE]; Petzowerstr. 8A, D-1000 Berlin 39 (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: DK, HU, JP, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit dem internationalen Recherchenbericht</p>	

(54) Title: 5 β -HYDROXY- Δ^6 STEROID DERIVATIVES AND METHOD FOR THEIR PREPARATION

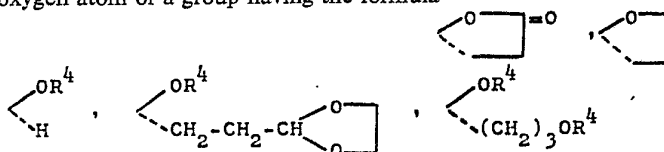
(54) Bezeichnung: 5 β -HYDROXY- Δ^6 -STEROIDE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

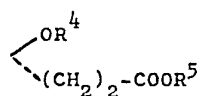
5 β -hydroxy- Δ^6 steroid derivatives having the general formula



wherein R¹ represents a hydrogen atom, an acyl, lower alkyl or tetrahydropyranyl residue and R², R³ each a hydrogen atom or in common a methylene residue and X is an oxygen atom or a group having the formula



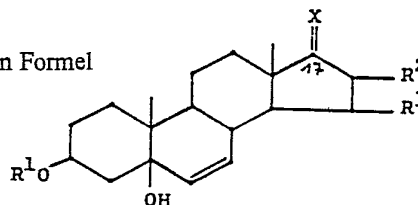
(wherein R⁴ is a hydrogen atom or an acyl residue) and



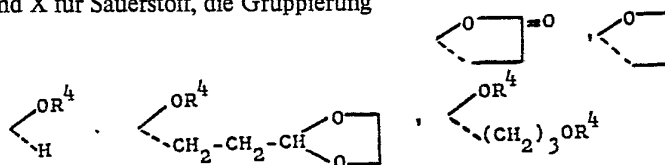
(wherein R⁵ is a hydrogen atom or a lower alkyl residue). The invention also relates to a method for preparing such compounds by reacting corresponding 7 α -chloro-5 β , 6 β -epoxy steroids in an inert solvent with zinc metal in a lower aliphatic carboxylic acid or in a diluted inorganic acid and, at temperatures between room temperature and 100°C, preferably between 40 and 70°C. The thus obtained compounds are intermediary products allowing the preparation of 3-keto- Δ^4 -6 β , 7-methylene steroids; the latter being useful pharmacological substances, e.g. aldosterone antagonists.

(57) Zusammenfassung

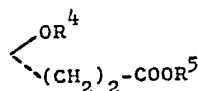
Es werden 5 β -Hydroxy- Δ^6 -steroide der allgemeinen Formel



worin R¹ Wasserstoff, Acyl, niederes Alkyl oder den Tetrahydropyranylrest und R², R³ einzeln jeweils Wasserstoff oder gemeinsam Methylene darstellen und X für Sauerstoff, die Gruppierung



(mit R⁴ in der Bedeutung von Wasserstoff oder Acyl) und



(mit R⁵ in der Bedeutung von Wasserstoff oder niederm Alkyl) steht und ein Verfahren zur Herstellung derselben durch Reaktion von entsprechenden 7 α -Chlor-5 β ,6 β -epoxy-steroiden in einem inerten Lösungsmittel mit metallischem Zink in einer niederen aliphatischen Carbonsäure oder verdünnter Mineralsäure bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C, vorzugsweise bei 40 - 70°C, beschrieben. Die so herstellbaren Verbindungen sind Zwischenprodukte zur Herstellung von 3-Keto- Δ^4 -6 β -methylene-steroiden, die pharmakologisch wertvolle Substanzen, z.B. Aldosteronantagonisten darstellen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	KP	Demokratische Volksrepublik Korea
AU	Australien	LI	Liechtenstein
BR	Brasilien	LU	Luxemburg
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MC	Monaco
CG	Kongo	MG	Madagaskar
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SE	Schweden
FR	Frankreich	SN	Senegal
GA	Gabun	SU	Sowjet Union
GB	Vereinigtes Königreich	TD	Tschad
HU	Ungarn	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika

5 β -Hydroxy- Δ^0 -steroiden und Verfahren
zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft den Gegenstand der Ansprüche.

Unter Acyl sind solche Säurereste zu verstehen, die bis zu 12 C-Atome aufweisen und sich von Säuren ableiten, die in der Steroidchemie üblicherweise für Veresterungen angewandt werden. Bevorzugte Säuren sind Carbonsäuren mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Die Carbonsäuren können auch verzweigt, mehrbasisch oder in üblicher Weise, zum Beispiel durch eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe, substituiert sein. Geeignet sind auch cycloaliphatische, aromatische, gemischt aromatisch-aliphatische oder heterocyclische Säuren. Als bevorzugte Säuren zur Ausbildung des Acylrestes seien beispielsweise genannt Essigsäure, Propionsäure, Capronsäure, Trimethylelessigsäure, Cyclopentylpropionsäure, Cyclohexylelessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylelessigsäure, Dialkylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Bernsteinsäure und Benzoesäure.

Unter Alkyl sind solche Reste zu verstehen, die sich von aliphatischen Kohlenwasserstoffen ableiten und 1 bis 6 C-Atome aufweisen, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl und tert.-Butyl.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind Zwischenprodukte zur Herstellung von 3-Keto- Δ^4 -6 β .7 β -methylensteroiden, die pharmakologisch wertvolle Substanzen darstellen.



Es ist bekannt, daß sich 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-5 β .17 α -pregn-6-en-21.17-carbolacton aus 3 β -Acetoxy-5.6 β -epoxy-5 β -pregnan-21.17-carbolacton über die Zwischenstufe des 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-6 α -phenylseleno-5 β -pregnan-17.21-carbolacton herstellen läßt (Helv.Chim. Acta 62(1976)2276).

Dieses Verfahren hat jedoch den Nachteil, daß man für die Synthese stark toxische Organoselen-Verbindungen, wie z.B. das Diphenyldiselenid, benötigt, deren Handhabung im technischen Maßstab Schwierigkeiten bereitet, deren Abfallbeseitigung nur über Sonderdeponien möglich ist und die als Rohstoff auch nicht in beliebigen Mengen zur Verfügung stehen dürften.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, einen selenfreien Weg zur Herstellung von 5 β -Hydroxy- Δ^6 -steroiden zu finden.

Diese Aufgabe wurde durch das im Anspruch gekennzeichnete Verfahren gelöst.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird so durchgeführt, daß man das 7 α -Chlor-5 β .6 β -epoxy-steroid in einem inerten protischen Lösungsmittel löst und mit metallischem Zink, z.B. in Pulverform, als Gries oder als



Späne, in Gegenwart einer aliphatischen Carbonsäure oder verdünnter Mineralsäure zwischen Raumtemperatur und etwa 100 °C rührt.

5 Als inerte protische Lösungsmittel sind alle solche geeignet, die nicht mit den Reaktionsmitteln reagieren. Beispielsweise genannt seien aliphatische Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol und Isopropylalkohol, aliphatische und cycloaliphatische Ether wie Diiso-
10 propylether, Tetrahydrofuran und Dioxan sowie Wasser.

Als aliphatische Carbonsäure ist neben der bevorzugt verwendeten Essigsäure auch Ameisensäure und Propion-
15 säure zur Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion geeignet. Möglich ist aber auch die Verwendung von verdünnter Mineralsäure, wie Salzsäure oder Schwefel-
säure.

Die verwendete Säure wird im Überschuß eingesetzt. Der Überschuß beträgt die 30 - 100fache Menge (Moläqui-
20 valente). Die Säure wird zweckmäßigerweise in einer Konzentration von 0,2 - 1,0 Mol/l eingesetzt.

Das Reaktionsgemisch wird erwärmt, wobei ein Temperatur-
bereich von 40 - 70 °C bevorzugt ist.

Die Reaktionsdauer beträgt etwa 0,5 bis 7 Stunden, wo-
25 bei diese Zeit vom verwendeten Ausgangsmaterial und insbesondere von der Temperatur abhängig ist.



Der Verlauf der erfindungsgemäßen Reaktion war insofern überraschend, da unter den angewendeten Reaktionsbedingungen (sauer, Temperatur oberhalb Raumtemperatur) zu erwarten gewesen wäre, daß sich die gebildeten 5 β -Hydroxy- Δ^6 -steroiden durch Allylumlagerung in entsprechende Folgeprodukte umwandeln würden. Aus den Arbeiten von Morand (P. Morand u. A. Van Tongerloo, Steroids 21(1973) 47-61) ist nämlich bekannt, daß sich 5-Hydroxy- Δ^6 -steroiden schon bei Raumtemperatur in Gegenwart von 80 %iger Essigsäure in die entsprechenden Allylumlagerungsprodukte, wie 7-Hydroxy- und 7-Acetoxy- Δ^5 -steroiden, umwandeln. Darüberhinaus ist aus dieser Arbeit bekannt, daß sich beim Erwärmen von 5-Hydroxy- Δ^6 -steroiden mit 80 %iger Essigsäure z.T. sogar Polyene bilden.

Aus dem erfindungsgemäß hergestellten Zwischenprodukt 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-17-on läßt sich auf folgendem Wege beispielsweise das bekannte aldosteron-antagonistisch wirksame 6 β .7 β ; 15 β .16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton herstellen:

Eine Lösung von 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-17-on in 300 ml Methanol wird mit 15 g Kaliumcarbonat 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Diethylether verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 27 g 3 β .5-Dihydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-17-on erhalten. Schmelzpunkt 187 - 190 °C (Aceton).

Eine Lösung von 26 g 3 β .5-Dihydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-17-on in 520 ml Ethylenglykoldimethyl-



- ether wird mit 78 g Zink-Kupfer und 69 ml Methylenjodid 4 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wird mit Methylenchlorid verdünnt, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Es werden 16,3 g 3 β .5-Dihydroxy-6 β .7 β ; 15 β .16 β -dimethylen-5 β -androstan-17-on vom Schmelzpunkt 205,5 - 207 °C erhalten.
- 25,1 g 3 β .5-Dihydroxy-6 β .7 β ;15 β .16 β -dimethylen-5 β -androstan-17-on werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Kühlung auf 0 °C und unter Argonatmosphäre werden zu dieser Lösung 75,5 g Kaliumethylat gegeben und anschließend unter Rühren 50,4 ml Propargylalkohol in 104 ml Tetrahydrofuran gelöst zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei 0 °C gerührt und in Eiswasser eingegossen. Nach Neutralisation mit verdünnter Schwefelsäure wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 25 g 17 α -(3-Hydroxy-1-propinyl)-6 β .7 β ;15 β .16 β -dimethylen-5 β -androstan-3 β .5.15 β -triol. Schmelzpunkt 202-203 °C (Aceton).
- 24,5 g 17 α -(3-Hydroxy-1-propinyl)-6 β .7 β ;15 β .16 β -dimethylen-5 β -androstan-3 β .5.17 β -triol werden in 250 ml Tetrahydrofuran und 125 ml Methanol in Gegenwart von 3,75 g Palladium auf Kohle (10 %ig) und 0,5 ml Pyridin bis zur Aufnahme von 2 Äquivalenten Wasserstoff hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Man erhält 24,7 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-6 β .7 β ;15 β .16 β -dimethylen-5 β -androstan-3 β .5.17 β -triol, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Eine Lösung von 24,7 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-6 β .7 β ;
15 β .16 β -dimethylen-5 β -androstan-3 β .5.17 β -triol in
247 ml Pyridin wird mit einer Lösung von 74,1 g Chrom-
5 (VI)-oxid in 247 ml Wasser und 494 ml Pyridin versetzt
und 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Danach wird mit
Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, ge-
trocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kiesel-
gel chromatographiert. Nach Umkristallisieren aus Di-
10 isopropylether-Aceton werden 14,5 g 6 β .7 β ;15 β .16 β -
Dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton vom
Schmelzpunkt 196,5 - 197,5 °C erhalten. UV: ϵ_{265} =
18700 (Methanol).

Geht man von 3 β .5-Dihydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β .17 α -
15 pregn-6-en-21.17-carbolacton als erfindungsgemäß her-
gestelltem Zwischenprodukt aus, so erhält man z.B. auf
folgendem Wege das gleiche 6 β .7 β ;15 β .16 β -Dimethylen-
3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton:

5 g 3 β .5-Dihydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β .17 α -pregn-6-en-
20 21.17-carbolacton werden in 100 ml Tetrahydrofuran ge-
löst und mit 15 g Zink-Kupfer versetzt. Dazu tropft
man innerhalb von 7 Stunden 13,2 ml Methylenjodid so
zu, daß die Temperatur 30 °C nicht übersteigt und rührt
weitere 10 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Entfernung
25 des Metalls wird über Celite filtriert, das Filtrat
mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter
Ammonchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird
an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 4,4 g 3 β .5-
30 Dihydroxy-6 β .7 β ;15 β .16 β -dimethylen-5 β .17 α -pregnan-
21.17-carbolacton als Öl.

2,8 g 3 β .5-Dihydroxy-6 β .7 β ;15 β .16 β -dimethylen-5 β .17 α -
pregnan-21.17-carbolacton werden in 28 ml Pyridin ge-
löst und mit einer Lösung von 15 g Chrom(VI)-oxid in
5 28 ml Pyridin und 14 ml Wasser versetzt und 16 Stunden
bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Methylen-
chlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Magnesium-
sulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rück-
stand wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält
10 2,3 g 6 β .7 β ;15 β .16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-
21.17-carbolacton vom Schmelzpunkt 198 - 198,5 °C.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsge-
mäße Verfahren erläutern.



Beispiel 1

Eine Lösung von 21 g 3 β -Acetoxy-7 α -chlor-5 β .6 β -epoxy-17.17-ethylendioxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androstan in
5 105 ml Tetrahydrofuran, 105 ml Essigsäure und 27 ml Wasser wird mit 63 g Zinkstaub versetzt und 1,5 Stunden bei 80 °C gerührt. Es wird dann vom Zink abdekantiert, mit Methylenchlorid nachgewaschen und die organische
10 Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Es werden 13,8 g 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-15.16 β -methylen-5 β -androst-6-en-17-on vom Schmelzpunkt 191 - 194 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

15 A. Eine Lösung von 95 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17-on in 190 ml Pyridin wurde mit 95 ml Acetanhydrid versetzt und 1,5 Stunden bei 95 °C gerührt. Der nach Eiswasserfällung erhaltene Niederschlag wurde
abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet.
20 Es wurden 107 g 3 β -Acetoxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17-on als Rohprodukt erhalten. Eine mit Diisopropylether ausgekochte Probe schmolz bei 140,5 - 141 °C.

B. Eine Lösung von 105 g 3 β -Acetoxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17-on in 1,05 l Methylenchlorid wurde mit
25 315 ml Ethylenglykol, 210 ml o-Ameisensäuretriethylester und 10,5 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 40 ml Pyridin versetzt und mit Ether verdünnt, anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.



Der Rückstand wurde mit Pentan verrieben und abgesaugt. Es wurden 109 mg 3 β -Acetoxy-17.17-ethylen-dioxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten vom Schmelzpunkt
5 177 - 178,5 °C erhalten.

C. Zu 600 ml auf -20 °C abgekühltes Methylenchlorid wurden nacheinander unter Rühren 81 g über Phosphorpentoxid getrocknetes Chrom(VI)-oxid und 84 g 3.5-Dimethylpyrazol gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten
10 gerührt, mit 23,2 g 3 β -Acetoxy-17.17-ethylendioxy-15 β .16 β -methylen-5-androstan versetzt und 4 Stunden bei -10 °C nachgerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 342 ml 5N Natronlauge versetzt, 1 Stunde
15 bei 0 °C gerührt, mit 120 ml Diethylether versetzt und weitere 30 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 17,2 g 3 β -Acetoxy-17.17-ethylendioxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-
20 7-on vom Schmelzpunkt 193 - 197 °C erhalten.

D. 31 g 3 β -Acetoxy-17.17-ethylendioxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-7-on wurden in 310 ml Tetrahydrofuran mit 31 g Lithiumtri-tert.-butoxyalanat bei Raumtemperatur innerhalb von 1,5 Stunden umgesetzt. Die Reaktions-
25 lösung wurde mit Diethylether verdünnt, mit Kaliumnatriumtartratlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 24,3 g 3 β -Acetoxy-17.17-ethylendioxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-7 β -ol vom
30 Schmelzpunkt 199,5 - 200 °C (Aceton).



- 5 E. Eine Lösung von 23,3 g 3 β -Acetoxy-17.17-ethylen-
dioxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-7 β -ol in 350 ml
Toluol wurde bei 80 °C, nach Zugabe von Vanadium(IV)-
oxidacetylacetonat, innerhalb von 35 Minuten mit
23,3 ml 80 %igem tert.-Butylhydroperoxid, gelöst in
115 ml Toluol, tropfenweise versetzt. Die Reaktions-
lösung wurde weitere 30 Minuten bei 80 °C gehalten,
anschließend abgekühlt, mit Diethylether verdünnt, mit
10 Natriumhydrogensulfitlösung, Natriumhydrogencarbonat-
lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und einge-
dampft. Man erhielt 24,5 g 3 β -Acetoxy-5.6 β -epoxy-
17.17-ethylenedioxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androstan-7 β -
ol vom Schmelzpunkt 162 - 163 °C (Diisopropylether).
- 15 F. Eine Lösung von 24 g 3 β -Acetoxy-5.6 β -epoxy-17.17-
ethylenedioxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androstan-7 β -ol in 48
ml Pyridin und 48 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde mit
28 g Triphenylphosphin versetzt und 1,5 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde
20 mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen,
getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an
Kieselgel chromatographiert. Es wurden 21,5 g 3 β -
Acetoxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-17.17-ethylenedioxy-15 β .16 β -
methylen-5 β -androstan erhalten vom Schmelzpunkt 169 -
25 170 °C (Diisopropylether).

Beispiel 2

200 mg 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-
15 β .16 β -methylen-5 β -androstan werden in 4 ml Essigsäure



und 4 ml Propan-2-ol mit 800 mg Zinkstaub 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Es wird vom Zink abfiltriert, mit Diethylether nachgewaschen und analog Beispiel 1 aufgearbeitet. Nach Chromatographie und Umkristallisieren aus Diisopropylether-Aceton werden 135 mg 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-5-ol vom Schmelzpunkt 212 - 212,5 °C erhalten.

Herstellung des Ausgangsmaterials:

10 A. Eine Lösung von 5,0 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17-on in 50 ml Pyridin wurde unter Eiskühlung mit 5 ml Benzoylchlorid versetzt und anschließend 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde eine weitere Stunde ge-
15 rührt, dann die Reaktionslösung mit Methylenchlorid verdünnt und mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt. Es wurden 6,4 g 3 β -Benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 250 - 258 °C erhalten.

B. 6,4 g 3 β -Benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17-on wurden in 64 ml Tetrahydrofuran mit 6,4 g Lithiumtri-tert.-butoxyalanat eine Stunde bei Raumtemperatur
25 gerührt. Danach wurde die Lösung mit Ether verdünnt, mit 2N Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Als Rückstand wurden 6,5 g 3 β -Benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17 β -ol erhalten, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.
30



- 5 C. 6,5 g 3 β -Benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17 β -ol, 13 ml Acetanhydrid und 26 ml Pyridin wurden 1,5 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach Eiswasserfällung wurde der Niederschlag abfiltriert und in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 6,9 g rohes 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten, das ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.
- 10
- 15 D. 6,9 g 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten wurden in 69 ml Tetrachlorkohlenstoff mit einer essigsäuren tert.-Butylchromatlösung, die aus 10,35 g Chrom(VI)-oxid, 90 ml Tetrachlorkohlenstoff, 28,2 ml tert.-Butylalkohol, 37,2 ml Essigsäure und 13 $\frac{1}{4}$ ml Acetanhydrid hergestellt worden war, versetzt. Die Reaktionslösung wurde anschließend 32 Stunden bei 80 °C gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt und mit Natriumacetatlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde der erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 4,4 g 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-7-on vom Schmelzpunkt 245 - 246 °C (Aceton-Diisopropylether).
- 20
- 25 E. Das so erhaltene 7-Keton wurde analog Beispiel 1, wie unter Herstellung des Ausgangsmaterials bei den Stufen D-F beschrieben, mit Lithiumtri-tert.-butoxyalanat zum 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-7 β -ol reduziert, mit tert.-Butylhydroperoxid in Gegenwart von Vanadin(IV)-oxidacetylacetonat zu
- 30



17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-5.6 β -epoxy-15 β .16 β -methylen-
5 β -androstan-7 β -ol epoxidiert und anschließend mit
Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff und Pyridin
5 zum 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-
15 β .16 β -methylen-5 β -androstan, Schmelzpunkt 201,5 -
206 °C (Diisopropylether-Aceton), umgesetzt.

Beispiel 3

13,5 g 3 β .17 β -Dibenzoyloxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-15 β .16 β -
10 methylen-5 β -androstan werden in 130 ml Essigsäure und
130 ml Propan-2-ol mit 49,5 g Zinkstaub analog Beispiel
2 umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Chromatographie an
Kieselgel werden 8,8 g 3 β .17 β -Dibenzoyloxy-15 β .16 β -
methylen-5 β -androstan-6-en-5-ol erhalten. Schmelzpunkt
15 223 - 225 °C (Aceton-Diisopropylether).

Herstellung des Ausgangsmaterials:

A. Eine Lösung von 21 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-
5-androsten-17-on in 210 ml Tetrahydrofuran wurde mit
21 g Lithiumtri-tert.-butoxyalanat 1 Stunde bei Raum-
20 temperatur gerührt. Danach wurde mit Diethylether ver-
dünnt, mit 2N Schwefelsäure und Wasser gewaschen, ge-
trocknet und eingedampft. Es wurden 19 g 15 β .16 β -
Methylen-5-androsten-3 β .17 β -diol erhalten, die ohne
weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt
25 wurden.

B. Das 15 β .16 β -Methylen-5-androsten-3 β .17 β -diol wurde
analog Beispiel 2, wie unter Herstellung des Ausgangs-
materials beschrieben, mit Benzoylchlorid zu 3 β .17 β -



Dibenzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten umgesetzt, mit tert.-Butylchromat zum 3 β .17 β -Dibenzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-7-on oxidiert und mit
5 Lithiumtri-tert.-butoxyalanat zum 3 β .17 β -Dibenzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-7 β -ol reduziert, das mit tert.-Butylhydroperoxid zum 3 β .17 β -Dibenzoyloxy-5.6 β -epoxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androstan umgesetzt und mit Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff und
10 Pyridin in das 3 β .17 β -Dibenzoyloxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androstan überführt wurde. Das nach Chromatographie und Umkristallisieren aus Diisopropylether-Aceton erhaltene Produkt schmolz bei 197,5 - 198,5 °C.

15 Beispiel 4

3,0 g 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-5 β -androstan werden in 30 ml Essigsäure und 30 ml Propan-2-ol mit 9 g Zinkstaub analog Beispiel 2 umgesetzt und aufgearbeitet. Es werden 2,8 g 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-5 β -androsten-6-en-5-ol erhalten.
20 Schmelzpunkt 180 - 185 °C.

Herstellung des Ausgangsmaterials:

3 β -Hydroxy-5-androsten-17-on wurde analog Beispiel 2 A-C in das 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-5-androsten überführt. Analog Beispiel 2 D wurde daraus das 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-5-androsten-7-on mit tert.-Butylchromat hergestellt. Analog Beispiel 1 D-F wurde reduziert, epoxidiert und chloriert, wobei 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-5 β -androstan erhalten
25



wurde, das nach Chromatographie an Kieselgel bei 173 - 175,5 °C schmolz.

Beispiel 5

5 300 mg 3 β -Acetoxy-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-15 β .16 β -methylen-
5 β .17 α -pregnan-21.17-carbolacton werden in 15 ml
Propan-2-ol und 15 ml Essigsäure mit 900 mg Zinkstaub
2 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach der Filtration wird
mit Methylenchlorid verdünnt und mit Natriumhydrogen-
10 carbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesium-
sulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rück-
stand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie
gereinigt. Man erhält 150 mg 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-
5 β .17 α -pregn-6-en-21.17-carbolacton vom Schmelzpunkt
15 209 - 211 °C.

Herstellung des Ausgangsmaterials:

A. Eine Suspension von 20 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-
5-androsten-17-on in 400 ml Benzol wurde durch Ab-
destillieren von 40 ml Flüssigkeit azeotrop getrocknet
20 und bei Raumtemperatur mit 50 ml destilliertem Di-
hydropyran und 250 ml Toluolsulfonsäure versetzt. Nach
1 Stunde bei Raumtemperatur wurden 4 ml Pyridin zuge-
geben, mit Diethylether verdünnt, mit Natriumhydrogen-
carbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesium-
25 sulfat getrocknet. Das nach dem Eindampfen erhaltene
Rohprodukt wurde mit Methanol ausgekocht, filtriert und
getrocknet. Man erhielt 22,4 g 15 β .16 β -Methylen-3 β -
(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-androsten-17-on vom Schmelz-
punkt 175 - 178 °C.

- B. Es wurden 22 g 15 β .16 β -Methylen-3 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-androsten-17-on in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst, unter Eiskühlung und unter Argonatmosphäre
- 5 65 g Kaliummetholat hinzugegeben und in diese Suspension unter Rühren eine Lösung von 44 ml Propargylalkohol in 88 ml Tetrahydrofuran getropft. Danach wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Diese Lösung wurde in 5 Liter gesättigte Kochsalzlösung gegossen
- 10 und mit Essigsäure neutralisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit Essigester verrieben. Man erhielt 23 g 17 α -(3-Hydroxy-1-propinyl)-15 β .16 β -
- 15 methylen-3 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-androsten-17 β -ol vom Schmelzpunkt 193 - 196 °C.
- C. Eine Lösung von 22 g 17 α -(3-Hydroxy-1-propinyl)-15 β .16 β -methylen-3 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-androsten-17 β -ol in 1,3 l Methanol wurde mit 3 Löffel Raney-
- 20 Nickel versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei 2,27 l Wasserstoff aufgenommen wurden. Danach wurde der Katalysator abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Essigester um-
- 25 kristallisiert. Man erhielt 16,75 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-15 β .16 β -methylen-3 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-androsten-17 β -ol vom Schmelzpunkt 156 - 160 °C.
- D. Zu einer Lösung von 15 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-15 β .16 β -methylen-3 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-androsten-17 β -ol in 1,2 l Dimethylformamid wurden 48 g Pyridinium-
- 30 dichromat gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde in gesättigte Kochsalzlösung



eingegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Methanol ausgewaschen. Das erhaltene Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 14,3 g
5 3 β -(Tetrahydropyran-2-yloxy)-15 β .16 β -methylen-17 α -pregn-5-en-21.17-carbolacton vom Schmelzpunkt 218 - 220 °C.

E. 14,3 g 3 β -(Tetrahydropyran-2-yloxy)-15 β .16 β -methylen-17 α -pregn-5-en-21.17-carbolacton wurden in 250 ml
10 Methanol und 150 ml Methylenchlorid gelöst, 2 ml 3 N Salzsäure hinzugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und neutralgewaschen. Das nach dem Eindampfen angefallene Roh-
15 produkt wurde mit Methanol ausgekocht. Man erhielt 11,6 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-17 α -pregn-5-en-21.17-carbolacton vom Schmelzpunkt 216 - 223 °C.

F. 750 mg 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-17 α -pregn-5-en-21.17-carbolacton wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit
20 10 ml Acetanhydrid versetzt und eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Danach wurde in Eiswasser eingegeben, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Gradientenchromatographie gereinigt. Man erhielt 683 mg
25 3 β -Acetoxy-15 β .16 β -methylen-17 α -pregn-5-en-21.17-carbolacton vom Schmelzpunkt 224 - 226 °C.

G. Das so erhaltene 3 β -Acetoxy-15 β .16 β -methylen-17 α -pregn-5-en-21.17-carbolacton wurde analog Beispiel 1 C-F in das 3 β -Acetoxy-7 α -chlor-5.6-epoxy-15 β .16 β -
30 methylen-5 β .7 α -pregnan-21.17-carbolacton überführt.



Beispiel 6

61 g 3 β -(Tetrahydropyran-2-yloxy)-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-
15 β .16 β -methylen-5 β .17 α -pregnan-21.17-carbolacton werden
5 in 400 ml Tetrahydrofuran, 400 ml Essigsäure und 160 ml
Wasser suspendiert. Die Suspension wird innerhalb von
45 Minuten mit 150 g Zinkstaub in 3 Portionen versetzt
und 4,5 Stunden auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird
in Eiswasser eingerührt, mit Natriumhydrogencarbonat
10 neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der
Extrakt wird nach dem Waschen mit Wasser über Magnesiumsulfat
getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird
an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 37,9 g 3 β .5-
Dihydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β .17 α -pregn-6-en-21.17-
15 carbolacton vom Schmelzpunkt 237 - 238 °C.

Herstellung des Ausgangsmaterials:

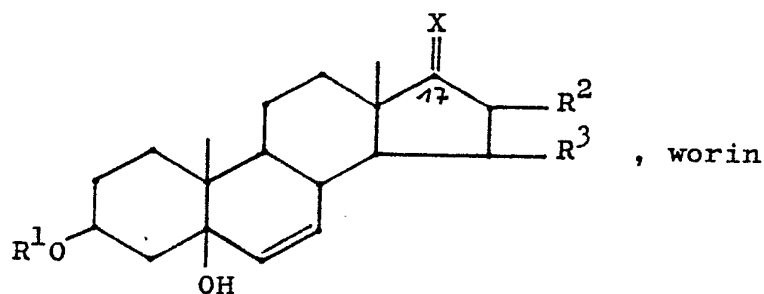
3 β -(Tetrahydropyran-2-yloxy)-15 β .16 β -methylen-17 α -pregn-
5-en-21.17-carbolacton wurde analog Beispiel 1 C-F in das
3 β -(Tetrahydropyran-2-yloxy)-7 α -chlor-5.6 β -epoxy-15 β .16 β -
20 methylen-5 β .17 α -pregnan-21.17-carbolacton überführt.



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5 β -Hydroxy- Δ^6 -steroiden der allgemeinen Formel

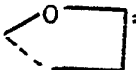
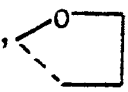
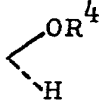
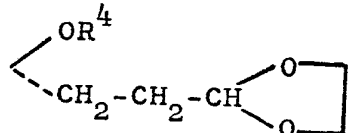
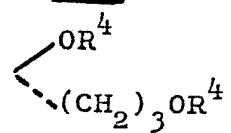
5



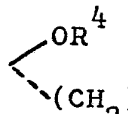
R¹ Wasserstoff, Acyl, niederes Alkyl oder den Tetrahydropyranylrest und

R², R³ einzeln jeweils Wasserstoff oder gemeinsam Methylen darstellen und

10

X für Sauerstoff, die Gruppierung =O, , , ,  (mit R⁴

in der Bedeutung von Wasserstoff oder Acyl) und

 (mit R⁵ in der Bedeutung von Wasser-

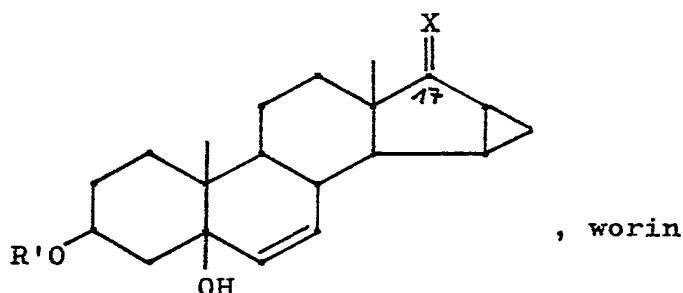
stoff oder niederem Alkyl) steht,

15

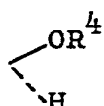
dadurch gekennzeichnet, daß man auf entsprechende 7 α -Chlor-5 β .6 β -epoxy-steroiden in einem inerten Lösungs-

mittel niedere aliphatische Carbonsäuren oder verdünnte Mineralsäuren in Gegenwart von metallischem Zink bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100 °C, vorzugsweise bei 40 - 70 °C, einwirken läßt.

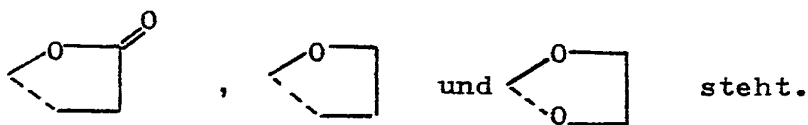
2. 5 β -Hydroxy- Δ^6 -steroides der allgemeinen Formel



R¹ Wasserstoff, Acyl, Alkyl oder den Tetrahydropyranylrest darstellt und

X für Sauerstoff, die Gruppierung , (mit R⁴

in der Bedeutung von Acyl),



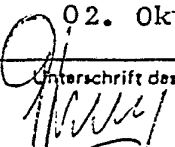
3. 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-17-on

4. 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-5-ol

5. 3 β .17 β -Dibenzoyloxy-15 β .16 β -methylen-5 β -androst-6-en-5-ol
6. 17 β -Acetoxy-3 β -benzoyloxy-5 β -androst-6-en-5-ol
- 5 7. 3 β -Acetoxy-5-hydroxy-5 β .17 α -pregn-6-en-21.17-carbolacton
8. 3 β .5-Dihydroxy-15 β .16 β -methylen-5 β .17 α -pregn-6-en-21.17-carbolacton

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 81/00111

I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ³		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC Int.Cl.3: C 07 J 53/00; C 07 J 1/00; C 07 J 17/00; C 07 J 21/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ³	C 07 J 21/00; C 07 J 53/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁵		
III. ALS BEDEUTSAM ANZUSEHENDE VERÖFFENTLICHUNGEN ¹⁴		
Art +	Kennzeichnung der Veröffentlichung, ¹⁶ mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile ¹⁷	Betr. Anspruch Nr. 18
A	FR, A, 2347383, veröffentlicht am 04. November 1977, siehe Patentansprüche 10-13 und 17-20, Ciba-Geigy AG.	1, 2
	Helvetica Chimica Acta, Band 62, Nr. 7, veröffentlicht am 31. Oktober 1979 (Basel, Schweiz), P. Wieland "Stereo-spezifische Synthese von 6 β , 7 β -Methylen-20-spirox-4-en-3,21-dion (prorenon)", siehe Seiten 2276-2281	1, 2
	Tetrahedron Letters, 1977, Nr. 20, veröffentlicht in Mai 1977, (Oxford, GB), W.G. Salmond "Alternative modes of decomposition of allylic selenoxides diastereoisomeric at selenium. Preparation of $\Delta^{5,7}$ - and 5 β -hydroxy- Δ^6 -steroids", siehe Seiten 1683-1686	
+ Besondere Arten von angegebenen Veröffentlichungen: ¹⁵		
<p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert</p> <p>"E" frühere Veröffentlichung, die erst am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die aus anderen als den bei den übrigen Arten genannten Gründen angegeben ist</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber am oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum erschienen ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung die am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wurde</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des tatsächlichen Abschlusses der Internationalen Recherche ²	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts ²	
21. September 1981	02. Oktober 1981	
Internationale Recherchenbehörde ¹ EUROPÄISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ²⁰  G.L.M. Kruidenberg	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE81/00111

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ³ : C07J 53/00; C07J 1/00; C07J 17/00; C07J 21/00		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ³	C07J 21/00; C07J 53/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category [*]	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	FR, A, 2347383, published on 4 November 1977, see claims 10-13 and 17-20, Ciba-Geigy AG.	1, 2
	Helvetica Chimica Acta, Volume 62, No. 7, published on 31 October 1979, (Basel, Switzerland), P. Wieland "Stereo-spezifische Synthese von 6 β -7 β -Methylen-20-spiro-4-en-3, 21-dion (prorenon)", see pages 2276-2281	1, 2
	Tetrahedron Letters, 1977, No. 20, published in May 1977, (Oxford, GB), W.G. Salmond "Alternative modes of decomposition of allylic selenoxides diastereoisomeric at selenium. Preparation of Δ 5,7-and 5 β -hydroxy- Δ^6 -steroids", see pages 1683-1686	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed</p> <p>"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ²	
21 September 1981 (21.09.81)	2 October 1981 (02.10.81)	
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ²⁰	
European Patent Office		