



AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J/ 2348 936

(22) 17.11.81

(44) 06.07.83

(71) VEB JENAPHARM;DD;
 (72) SCHWARZ, SIGFRID, DR. DIPL.-CHEM.; WEBER, GISELA; ROEMER, JOHANNES, DR. RER. NAT. DIPL.-ING.; DD;
 (73) siehe (72)
 (74) VEB JENAPHARM, BFS 6900 JENA OTTO-SCHOTT-STR. 13

(54) VERFAHREN ZUR VERESTERUNG PHENOLISCHER HYDROXYLGRUPPEN

(57) Die Erfindung betrifft die Anwendung des Verfahrens zur Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Steroiden nach WP 114806 auf markierte Verbindungen. Ziel der Erfindung ist es, die bereits bekannten technischen Lösungen auf 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene anzuwenden. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 9,11-tritiummarkierte Gonatriensulfonate aus 9,11-tritiummarkierten 3-Hydroxygonatrienen so herzustellen, daß während des Herstellungsprozesses kein Austausch des Tritiums gegen Wasserstoff erfolgt. Die Aufgabe wird gelöst, indem 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gonatriene der allgemeinen Formel I, in der R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten und R² ein Sauerstoffradikal oder eine α-ständige Ethinylgruppe und eine β-ständige Hydroxylgruppe darstellen, mit Sulfonylchloriden der allgemeinen Formel II, in der R³ eine N,N-Dialkylaminogruppe, eine Pyrrolidinogruppe oder eine Alkylgruppe bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, zu 9,11-tritiummarkierten Gonatriensulfonaten der allgemeinen Formel III, in der R¹, R² und R³ die obengenannte Bedeutung darstellen, umgesetzt werden. Die erfindungsgemäß zugänglichen 9,11-tritiummarkierten Gonatriensulfonate werden für die Entwicklung von Pharmaka eingesetzt.

Zur PS Nr. 201.143..

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges. z. Pat.Ges.)



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

201 143

Int.Cl.³ 3(51) C 07 J 31/00
C 07 J 1/00
C 07 J 13/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J/ 2348 936

(22) 17.11.81

(44) 06.07.83

(71) VEB JENAPHARM;DD;
 (72) SCHWARZ, SIGFRID, DR. DIPL.-CHEM.; WEBER, GISELA; ROEMER, JOHANNES, DR. RER. NAT. DIPL.-ING.; DD;
 (73) siehe (72)
 (74) VEB JENAPHARM, BFS 6900 JENA OTTO-SCHOTT-STR. 13

(54) VERFAHREN ZUR VERESTERUNG PHENOLISCHER HYDROXYLGRUPPEN

(57) Die Erfindung betrifft die Anwendung des Verfahrens zur Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Steroiden nach WP 114806 auf markierte Verbindungen. Ziel der Erfindung ist es, die bereits bekannten technischen Lösungen auf 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene anzuwenden. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 9,11-tritiummarkierte Gonatriensulfonate aus 9,11-tritiummarkierten 3-Hydroxygonatrienen so herzustellen, daß während des Herstellungsprozesses kein Austausch des Tritiums gegen Wasserstoff erfolgt. Die Aufgabe wird gelöst, indem 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gonatriene der allgemeinen Formel I, in der R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten und R² ein Sauerstoffradikal oder eine α-ständige Ethinylgruppe und eine β-ständige Hydroxylgruppe darstellen, mit Sulfonylchloriden der allgemeinen Formel II, in der R³ eine N,N-Dialkylaminogruppe, eine Pyrrolidinogruppe oder eine Alkylgruppe bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, zu 9,11-tritiummarkierten Gonatriensulfonaten der allgemeinen Formel III, in der R¹, R² und R³ die obengenannte Bedeutung darstellen, umgesetzt werden. Die erfindungsgemäß zugänglichen 9,11-tritiummarkierten Gonatriensulfonate werden für die Entwicklung von Pharmaka eingesetzt.

234893 6

Titel der Erfindung

Verfahren zur Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Steroiden.

Unmarkierte Gonatriensulfonate haben langanhaltende estrogene und antigenadotrope Wirkungen nach peroraler Applikation. Daher sind diese Sulfonate für den Einsatz in der Humanmedizin, beispielsweise zur Fertilitätskontrolle potentiell geeignet. Eine therapeutische Anwendung der Gonatriensulfonate setzt voraus, daß sie sich im Rahmen umfangreicher biochmischer Untersuchungen, insbesondere zur Toxizität und zum Stoffwechsel der Verbindungen, als bedenklich erweisen. Für solche Untersuchungen werden unter anderem auch Gonatriensulfonate benötigt, die in geeigneter Weise radioaktiv markiert sind, beispielsweise mit Tritium in den Positionen 9 und 11.

Charakteristik der bekannten technischen Lösung

Verfahren zur Herstellung 9,11-tritium-markierter Gonatriensulfonate wurden bisher noch nicht beschrieben.

Es ist nach DD-WP 77 709 bekannt, phenolische Hydroxylgruppen in Steroiden, die sich vom 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-trien ableiten, mit Sulfonsäurechloriden in der Weise zu verestern, daß man die Reaktion in Gegenwart eines sterisch gehinderten Amins durchführt. Die Anwendung dieser technischen Lösung auf 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene

führt jedoch zu uneinheitlichen Produkten mit beträchtlich herabgesetzten spezifischen Aktivitäten. Diese Abnahme der spezifischen Aktivitäten ist darin begründet, daß das 9-ständige Tritium sehr reaktiv ist und sowohl in Gegenwart von Basen als auch von Säuren leicht durch Wasserstoff ersetzbar ist.

Die Abnahme der spezifischen Aktivität 9,11-tritiummarkierter 3-Hydroxy-gona-1,3,5,(10)-triene während ihrer Veresterung gemäß DD-WP 77 709 ist demzufolge auf die hierbei verwendeten sterisch gehinderten Amine zurückzuführen.

Es ist nach WP 114 806 weiterhin bekannt, phenolische Hydroxylgruppen in Steroiden, die sich vom 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene ableiten, mit Sulfonsäurechloriden in der Weise zu verestern, daß man die Reaktion in einem zweiphasigen wässrigen Lösungsmittel und in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids sowie eines geeigneten quartären Ammoniumsalzes durchführt.

Ziel der Erfindung

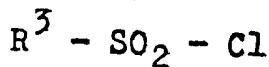
Ziel der Erfindung ist es, die Nachteile, die bei der Übertragung der technischen Lösung gemäß DD-WP 77 709 auf 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene auftreten, zu überwinden, das heißt, es sollen 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene mit Sulfonsäurechloriden in der Weise verestert werden, daß die hergestellten 9,11-tritiummarkierten Gonatriensulfonate praktisch die gleiche spezifische Aktivität aufweisen wie die entsprechenden Ausgangssteroide.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen einarreits 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene in hohen Ausbeuten und mit ökonomisch vertretbarem Aufwand mit Sulfonsäurechloriden in 9,11-tritiummarkierte Gonatriensulfonate überführt werden können und unter denen andererseits ein Austausch von Tritium in Position 9 der Gonatriene durch Wasserstoff praktisch vollständig unterbleibt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gonatriene mit Sulfonylchloriden unter Bedingungen der Phasentransfer-Katalyse verestert.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxy-gonatriene der allgemeinen Formel I, in der R¹ eine Methyl - oder Ethylgruppe bedeuten, R² ein Sauerstoffradikal oder eine α -ständige Ethenylgruppe und ein β -ständige Hydroxygruppe darstellen soll, mit Sulfonylchloriden der allgemeinen Formel II,



in der R³ eine N,N-Dialkylamminogruppe, eine Pyrrolidino-gruppe oder eine Alkylgruppe bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten soll, nach WP 114 806 zu den 9,11-tritiummarkierten Gonatriensulfonaten der allgemeinen Formel III, in der R¹ bis R³ die obengenannten Bedeutungen zukommen, verestert.

Die Tatsache, daß die technische Lösung nach WP 114 806 geeignet ist, 9,11-tritiummarkierte Gonatriensulfonate herzustellen, ohne daß hierbei ein Abfall der spezifischen Aktivität der eingesetzten 9,11-tritiummarkierten 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene eintritt, ist überraschend und war vom Fachmann nicht vorherzusehen.

Sie war deshalb nicht vorherzusehen, weil - wie bei der unbrauchbaren technischen Lösung nach WP 77 709 - bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nach WP 114 806 ebenfalls in Gegenwart starker Basen, wie Alkalihydroxiden oder Erdalkalihydroxiden gearbeitet wird.

Der überraschende, nicht vorhersehbare Effekt des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die zweiphasige Reaktionsführung einen Austausch von Tritium bei der Veresterung 9,11-tritiummarkierter 3-Hydroxy-gona-1,3,5(10)-triene verhindert. Hierdurch wird es möglich, auf ökonomisch effektive Weise 9,11-tritiummarkierte Gonatriensulfonate hoher spezifischer Aktivität herzustellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die nachfolgenden

Beispiele näher erläutert:

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

17α -Ethinyl- 17β -hydroxy- 3 -(propan-2-sulfonyloxy)-/ $9,11-\text{H}_2$ /-estra- $1,3,5(10)$ -trien aus 17α -Ethinyl- $3,17\beta$ -dihydroxy-/ $9,11-\text{H}_2$ /-estra- $1,3,5(10)$ -trien

$10,7 \text{ mg} (3,56 \cdot 10^{-2} \text{ mmol})$ 17α -Ethinyl- $3,17\beta$ -dihydroxy-/ $9,11-\text{H}_2$ /-estra- $1,3,5(10)$ -trien ($A_s = 1,42 \cdot 10^{12} \text{ Bq}/\text{mmol}$) werden in $0,5 \text{ ml}$ Methylenechlorid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man $1,5 \text{ mg} (6,6 \cdot 10^{-3} \text{ mmol})$ Triethylbenzylammoniumchlorid in $0,02 \text{ ml}$ Wasser, $7,2 \text{ mg} (5,05 \cdot 10^{-2} \text{ mmol})$ Propan-2-sulfonylochlorid in $0,06 \text{ ml}$ Methylenechlorid sowie $0,1 \text{ ml}$ 1N wässriger Natriumhydroxidlösung. Das Reaktionsgemisch wird mittels Magnetrührer 20 min. bei Raumtemperatur gerührt; dann ergibt ein Radiogramm, daß die Veresterung vollständig ist. Die Lösung wäscht man mit angesäuertem Wasser neutral. Nach Gefriertrocknung werden 14 mg weißes, kristallines Rohprodukt erhalten. Sichthochchromatographische Reinigung an Kieselgel mit dem Lösungsmittelsystem Methylenchlorid : Ether = $8 : 1$ ergibt ca. $5 \text{ mg} (1,23 \cdot 10^{-2} \text{ mmol})$ 17α -Ethinyl- 17β -hydroxy- 3 -(propan-2-sulfonyloxy)-/ $9,11-\text{H}_2$ /estra- $1,3,5(10)$ -trien als farblose, kristalline Verbindung ($A_s = 1,33 \cdot 10^{12} \text{ Bq}/\text{mmol}$)

Beispiel 2

3 -(Propan-2-sulfonyloxy)-/ $9,11-\text{H}_2$ /estra- $1,3,5(10)$ -trien- 17 -on aus $/9,11-\text{H}_2$ / Estron

$27,5 \text{ mg} (10^{-1} \text{ mmol})$ / $9,11-\text{H}_2$ / Estron ($A_s = 1,76 \cdot 10^{12} \text{ Bq}/\text{mmol}$) werden in $0,5 \text{ ml}$ Methylenechlorid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man $4,2 \text{ mg} (1,84 \cdot 10^{-2} \text{ mmol})$ Triethylbenzylammoniumchlorid in $0,06 \text{ ml}$ Wasser, $20,2 \text{ mg} (1,4 \cdot 10^{-1} \text{ mmol})$ Propan-2-sulfonylochlorid in $0,2 \text{ ml}$ Methylenechlorid sowie $0,3 \text{ ml}$ 1N wässriger Natriumhydroxidlösung. Das Reaktionsgemisch wird

mittels Magnetrührer 20 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet sowie gereinigt. Man erhält 15,5 mg ($4,10^{-2}$ mmol) $3\text{-}(\text{Propan-2-sulfonyloxy})\text{-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien-17-on}$ als farblose, kristalline Substanz ($A_s = 1,6 \cdot 10^{12}$ Bq/mmol).

Beispiel 3

$3\text{-}(\text{Diethylamidosulfonyloxy})\text{-}17\alpha\text{-ethinyl-17}\beta\text{-hydroxy-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien}$ aus $17\alpha\text{-Ethinyl-3,17}\beta\text{-dihydroxy-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien}$

130,3 mg ($4,3 \cdot 10^{-1}$ mmol) $17\alpha\text{-Ethinyl-3,17}\beta\text{-dihydroxy-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien}$ ($A_s = 7,2 \cdot 10^{10}$ Bq/mmol), 0,7 ml Benzol, 0,3 ml Wasser, 11,0 mg ($4,8 \cdot 10^{-2}$ mmol) Triethylbenzylammoniumchlorid, 0,085 ml ($6,45 \cdot 10^{-1}$ mmol) Diethylamido-sulfonylchlorid und 80 mg (2 mmol) Natriumhydroxid werden unter Rühren 45 min. lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung und Reinigung entsprechend Beispiel 1 ergibt 71 mg ($1,6 \cdot 10^{-1}$ mmol) $3\text{-}(\text{Diethylamidosulfonyloxy})\text{-}17\alpha\text{-ethinyl-17}\beta\text{-hydroxy-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien}$ ($A_s = 6,5 \cdot 10^{10}$ Bq/mmol).

Beispiel 4

$17\alpha\text{-Ethinyl-17}\beta\text{-hydroxy-3-(pyrrolidinosulfonyloxy)-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien}$ aus $17\alpha\text{-Ethinyl-3,17}\beta\text{-dihydroxy-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien}$

275 mg ($6,35 \cdot 10^{-1}$ mmol) $17\alpha\text{-Ethinyl-3,17}\beta\text{-dihydroxy-}/9,11\text{-}^3\text{H}_2\text{/estra-1,3,5(10)\text{-trien}$ ($A_s = 4,2 \cdot 10^{10}$ Bq/mmol), 1,5 ml Benzol, 0,6 ml Wasser, 22,5 mg ($9,9 \cdot 10^{-2}$ mmol) Triethylbenzylammoniumchlorid, 161,5 mg ($9,5 \cdot 10^{-1}$ mmol) Pyrrolidino-sulfonylchlorid und 160 mg (4 mmol) Natriumhydroxid werden unter Rühren 30 min. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann gibt man 5 ml Benzol zu, trennt die wässrige Phase ab und wäscht die benzolische Lösung mit gesättigter Kaliumchloridlösung bis zur Neutralreaktion. Nach Filtration der Lösung über neutrales Aluminiumoxid und Gefriertrocknung werden 191 mg ($4,4 \cdot 10^{-1}$ mmol) $17\alpha\text{-Ethinyl-17}\beta\text{-hydroxy-3-pyrrolidino-}$

sulfonyloxy)-/9,11-³H₂/estra-1,3,5(10)-trien erhalten
(A_s = 3,9 • 10¹⁰ Bq/mmol).

Beispiel 5

3-(Diethylamidosulfonyloxy)-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-13-methyl-/9,11-³H₂/gona-1,3,5(10)-trien aus 17 α -Ethinyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-/9,11-³H₂/gona-1,3,5(10)-trien

450 mg (1,43 mmol) 17 α -Ethinyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-9,11-³H₂/gona-1,3,5(10)-trien (9,8 • 10¹⁰ Bq/mmol), 2,25 ml Benzol, 0,9 ml Wasser, 33,8 mg (1,5 • 10⁻¹ mmol) Triethylbenzylammoniumchlorid, 343 mg (2 mmol) Diethylamidosulfonylchlorid und 200 mg (5 mmol) Natriumhydroxid werden unter Rühren 45 min. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung, Reinigung und Isolierung entsprechend Beispiel 4 liefern 466,5 mg (1,04 mmol) 3-(Diethylamidosulfonyloxy)-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-13-methyl-/9,11-³H₂/gona-1,3,5(10)-trien (A_s = 8,9 • 10¹⁰ Bq/mmol).

234893 6

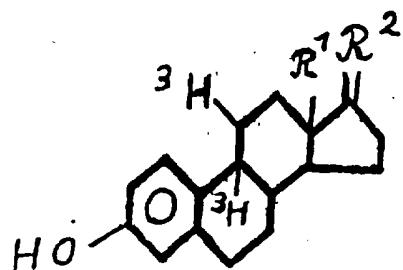
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Veresterung phenolischer Hydroxylgruppen in Steroiden
dadurch gekennzeichnet, daß man 9,11-tritiummarkierte 3-Hydroxygonatriene der allgemeinen Formel I, in der R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, R² ein Sauerstoffradikal oder eine α -ständige Ethinylgruppe und eine β -ständige Hydroxygruppe darstellen mit Sulfonylechloriden der allgemeinen Formel II, in der R³ für eine Alkylgruppe bis zu 8 Kohlenstoffatomen, eine N,N-Dialkylamino- oder Pyrrolidinogruppe stehen zu 9,11-tritiummarkierten Gonatriensulfonaten der allgemeinen Formel III in der R¹, R² und R³ die obengenannte Bedeutung besitzen, umsetzt, wobei die spezifische Aktivität der Ausgangsverbindungen erhalten bleibt.

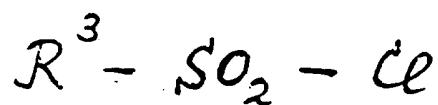
Hierzu 1 Seite Formeln

234893 6

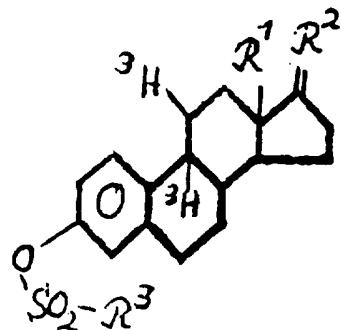
8



I



II



III