CH 624 128 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 J 63/00

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) **624 128**

(21) Gesuchsnummer: 9363/79

(62) Teilgesuch von: 14564/75

(22) Anmeldungsdatum: 11.11.1975

(24) Patent erteilt: 15.07.1981

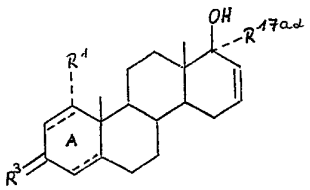
(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1981

(73) Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel

(72) Erfinder:
Dr. Andor Fürst, Basel
Dr. Marcel Müller, Frenkendorf
Dr. Ulrich Kerb, Berlin (West)
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (West)

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden.

(57) Es werden neue D-Homosteroide mit hormonaler Wirksamkeit und der Formel



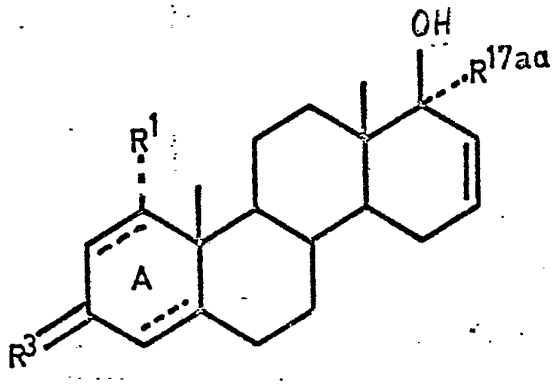
I

worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen; R^1 Wasserstoff oder Methyl, R^3 Oxo oder, falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo, (α-H, β-OH) oder (α-H, β-O-Acyl); und $R^{17a\alpha}$ nieder-Alkyl, Aethinyl, Vinyl oder Propadienyl bedeuten,

in an sich bekannter Weise ausgehend von den entsprechenden 17a-Keto-D-homosteroiden hergestellt. Die 17aβ-Hydroxy- oder 3, 17aβ-Dihydroxy-D-homosteroide der Formel I können acyliert, die D-Homosteroide der Formel I zu 17aβ-(C_{1-10}-Alkyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl, Cycloalkenyl oder Tetrahydropyranyl)-äther veräthert, ein im A-Ring gesättigtes oder einfach ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I zu einem im A-Ring einfach oder doppelt ungesättigten D-Homosteroid der Formel I dehydriert, eine in einem D-Homosteroid der Formel I anwesende 3-Acyloxygruppe verseift und eine in einem D-Homosteroid der Formel I enthaltene 17aα-Aethinylgruppe zur Vinylgruppe reduziert werden.

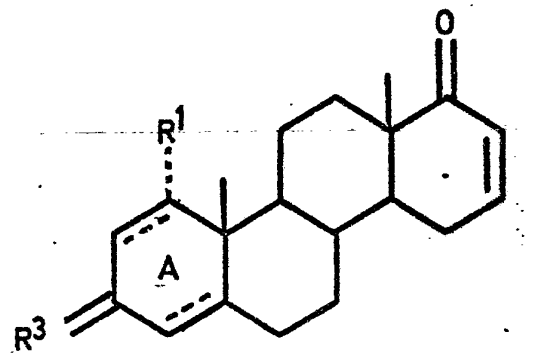
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



I

worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen; R^1 Wasserstoff oder Methyl, R^3 Oxo oder, falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo, (α-H, β-OH) oder (α-H, β-O-Acyl); und $R^{17a\alpha}$ nieder-Alkyl, Äthinyl, Vinyl oder Propadienyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



II

worin R^1, R^3 und die punktierten Linien im A-Ring die angegebene Bedeutung besitzen darstellt, unter intermediärem Schutz einer 3-Ketogruppe mit einer einen Rest $R^{17a\alpha}$ abgebenden metallorganischen Verbindung umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein ausgehend von einem D-Homosteroid der Formel II erhaltenes im A-Ring gesättigtes oder einfach ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I zu einem in A-Ring einfach oder doppelt ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I dehydriert.

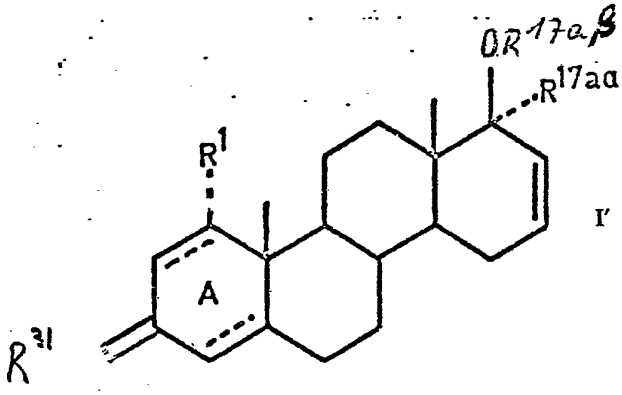
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem aus einem D-Homosteroid der Formel II erhaltenen D-Homosteroid der Formel I eine 3-Acyloxygruppe verseift.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in einem aus einem D-Homosteroid der Formel II erhaltenen D-Homosteroid der Formel I die 17aα-Äthinylgruppe zur Vinylgruppe reduziert.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in denen R^1 Wasserstoff und R^3 Oxo darstellt und der Ring A eine Doppelbindung enthält.

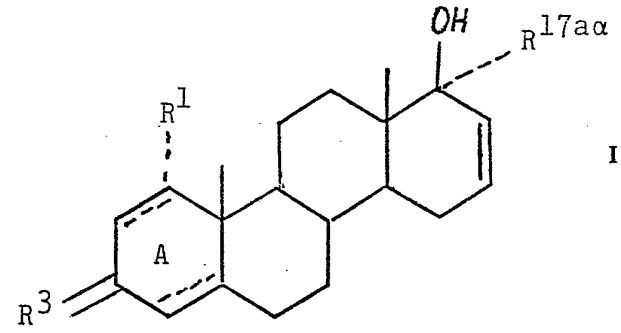
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in denen $R^{17a\alpha}$ Methyl oder Äthyl darstellt.

7. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



I'

worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen: R^1 Wasserstoff oder Methyl, $R^{3'}$ Oxo oder, falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo oder (α-H, β-O-Acyl); $R^{17a\beta}$ Acyl und $R^{17a\alpha}$ nieder-Alkyl, Ätinyl, Vinyl oder Propadienyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel,

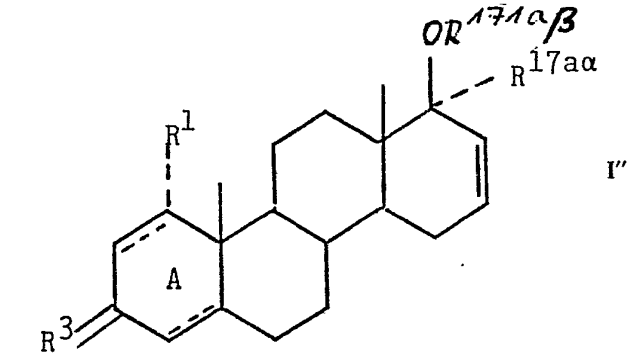


I

worin die punktierten Linien im A-Ring und R^1, R^3 und $R^{17a\alpha}$ die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, nach dem Verfahren von Anspruch 1 herstellt und anschliessend die 17a-Hydroxygruppe und eine vorhandene 3-Hydroxygruppe acyliert.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I' herstellt, in denen $R^{17a\beta}$ nieder Alkanoyl bedeutet.

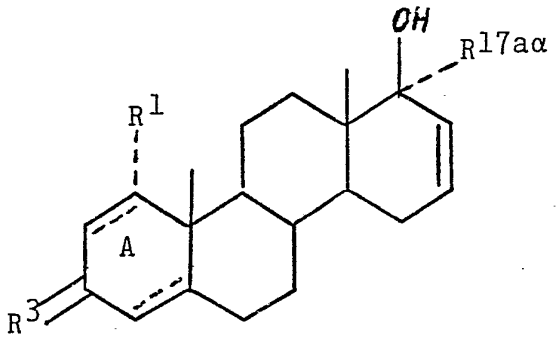
9. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



I''

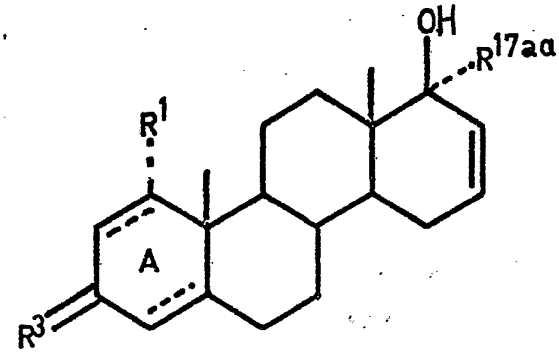
worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen; R^1 Wasserstoff oder Methyl, R^3 Oxo oder falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo, (α-H, β-OH) oder (α-H, β-O-Acyl); $R^{17a\beta}C_{1-10}$-Alkyl, Benzyl, Cyclohexylmethyl, Cycloalkenyl oder Tetrahydropyranyl und $R^{17a\alpha}$ nieder-Alkyl, Äthinyl, Vinyl oder Propadienyl bedeuten, da-

durch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



worin die punktierten Linien im A-Ring und R^1, R^3 und $R^{17a\alpha}$ die obigen Bedeutungen haben, nach dem Verfahren von Anspruch 1 herstellt und anschliessend die 17aβ-Hydroxygruppe entsprechend verätherт.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer D-Homosteroiden der Formel



worin die punktierten Linien im A-Ring fakultative C-C-Bindungen bezeichnen; R^1 Wasserstoff oder Methyl, R^3 Oxo oder, falls der Ring A ungesättigt ist, Oxo, (α-H, β-OH) oder (α-H, β-O-Acyl); nieder-Alkyl, Äthinyl, Vinyl oder Propadienyl bedeuten.

Der Ausdruck «Acyl» soll insbesondere organische Säurereste bezeichnen, beispielsweise Reste von bis zu 11 C-Atome enthaltenden Alkancarbonsäuren, insbesondere Reste von niederen (bis zu 7 C-Atome enthaltenden) Alkancarbonsäure, wie Essigsäure, Propionsäure, Capronsäure, Valeriansäure, Önanthsäure, Undecylsäure; oder Oxalsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure; oder Reste von aromatischen Carbonsäuren wie Benzoesäure, Phenylessigsäure, oder Phenoxyessigsäure; oder heterocyclische Carbonsäuren, wie Nicotinsäure; oder cycloaliphatische Carbonsäuren, wie Cyclopentylpropionsäure.

Nieder Alkylreste können bis zu 7 C-Atomen enthalten und geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele hierfür sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und Isomere davon. Bevorzugte nieder Alkylreste sind Methyl und Äthyl. Ein Alkylrest $R^{17\beta}$ kann bis zu 10 C-Atomen enthalten. Beispiele solcher Reste sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Decyl.

Cycloalkenylreste enthalten bevorzugt 5—8 C-Atome. Beispiele hierfür sind Cyclopenten-1-yl und Cyclohexen-1-yl.

Eine bevorzugte Verbindungsgruppe innerhalb der Formel I sind die Verbindungen, in denen R^1 Wasserstoff und R^3 Oxo darstellt und der Ring A eine Doppelbindung enthält. Weiterhin sind solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen $R^{17a\alpha}$ Methyl oder Äthyl darstellen. Beispiele von Verbindungen der Formel I sind

1α,17aα-Dimethyl-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on,

3β,17aβ-Dihydroxy-17a-methyl-D-homo-5α-androsta-1,16-dien,

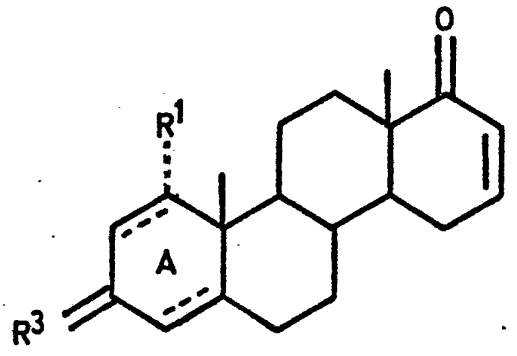
17aβ-Hydroxy-17a-methyl-D-homo-5α-androsta-1,16-dien-3-on,

17aβ-Hydroxy-1α,17a-methyl-D-homo-5α-androst-16-en-3-on,

17aβ-Hydroxy-17a-äthyl-D-homo-5α-androst-16-en-3-on,

17aα-Äthyl-17a-hydroxy-1α-methyl-D-homo-5α-androst-16-en-3-on.

Die D-Homosteroide der Formel I können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man ein D-Homosteroid der Formel



II

worin R^1, R^3 und die punktierten Linien im A-Ring die angegebene Bedeutung besitzen, unter intermediärem Schutz einer 3-Ketogruppe mit einer einen Rest $R^{17a\alpha}$ abgebenden metallorganischen Verbindung umsetzt.

Man kann ein nach diesem Verfahren erhaltenes 3- oder 17aβ-Hydroxy- oder 3,17aβ-Dihydroxy-D-homosteroid der Formel I mono- oder diacylieren, ein 17aβ-Hydroxy-D-homosteroid der Formel I zu einem 17aβ-(C_{1-10}-Alkyl, Benzyl, Cyclohexymethyl, Cycloalkenyl oder Tetrahydropyranyl)-äther verätherт, ein im A-Ring gesättigtes oder einfach ungesättigtes D-Homosteroid der Formel I zu einem im A-Ring einfach oder doppelt ungesättigten D-Homosteroid der Formel I dehydrieren, eine in einem D-Homosteroid der Formel I anwesende 3-Acyloxygruppe verseifen und eine in einem D-Homosteroid der Formel I enthaltene 17aα-Äthinylgruppe zur Vinylgruppe reduzieren.

Die Reaktion der 17α-Ketogruppe einer Verbindung der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung gemäss obigem Verfahren kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Die metallorganische Verbindung kann eine Grignard-Verbindung (z. B. Äthinylmagnesiumbromid, Methylmagnesiumbromid, Vinylmagnesiumbromid) oder eine alkalimetallorganische Verbindung, wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumacetylid, oder Vinyllithium sein. Eine gleichzeitig anwesende 3-Ketogruppe kann intermediär, z. B. als Ketal, Enoläther, Enamin oder Semicarbazon geschützt werden.

Die Acylierung einer 3- oder 17a-ständigen freien Hydroxygruppe in einem D-Homosteroid der Formel I kann durch Behandlung mit einem reaktiven Säurederivat, z. B. einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid, in Gegenwart einer Base, wie Pyridin oder Collidin, durchgeführt werden.

Eine 1,2-Dehydrierung kann in an sich bekannter Weise

mit Dehydrierungsmitteln wie Selendioxyd, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, Thalliumtriacetat oder Bleitetraacetat vorgenommen werden. Die 1,2-Dehydrierung kann auch mikrobiologisch, beispielsweise mittels Schizomyceten, insbesondere solchen der Genera Arthrobacter, z. B. A. simplex ATCC 6946; Bacillus, z. B. B. lentus ATCC 13805 und B.sphaericus ATCC 7055; Pseudomonas, z. B. P. aeruginosa IFO 3505, Flavobakterium, z. B. flavenscens IFO 3058; Lactobacillus, z. B. L. brevis IFO 3345 und Nocardia, z. B. N. opaca ATCC 4276 erfolgen.

Doppelbindungen in 1,2 und 4,5-Stellung können gleichzeitig durch Bromierung zum 2,4-Dibrom-3-keton und Dehydrobromierung des letzteren mittels Lithiumcarbonat und Lithiumbromid in Dimethylformamid eingeführt werden. Eine 4,5-Doppelbindung kann auch dadurch eingeführt werden, dass man ein im A-Ring gesättigtes 3-Keton-steroid in Eisessig zum 2α,4α-Dibromderivat bromiert und dieses mit Chrom-II-chlorid zur 4α-Bromverbindung reduziert. Die letztere Verbindung kann dann über das Semicarbazon durch Behandlung mit Bernsteinsäure zum $\triangle^4$-3-Keton dehydrobromiert werden.

Die Verätherung einer 17aβ-Hydroxygruppe kann z. B. durch Behandlung mit Dihydropyran (zwecks Herstellung des Tetrahydropyranyläthers) oder durch Behandlung mit einem Cycloalkanon-ketal in Gegenwart einer katalytischen Menge Säure, wie p-Toluol-sulfonsäure, (zwecks Herstellung eines Cycloalkenyläthers) erfolgen. Zur Herstellung eines 17$\alpha\beta$-C_{1-10}-Alkyl-, Benzyl- oder Cyclohexylmethyläthers wird zweckmässig eine 3-Oxogruppe intermediär geschützt. Der Schutz der 3-Oxogruppe wird vorzugsweise durch Ketalisierung bewerkstelligt, z. B. mit Äthylenglykol in Gegenwart einer katalytischen Menge Säure, wie p-Toluol-sulfonsäure. Die Verätherung der 17aβ-Hydroxygruppe kann durch Überführung in ein Alkalimetallsalz, z. B. das Natriumsalz, mit einer starken Base, z. B. Natriumhydrid, und Umsetzung mit einem C_{1-10}-Alkyl-, Benzyl- oder Cyclohexylmethylhalogenid, wie Pentyliodid, Benzylchlorid oder Cyclohexylmethyliodid, in einem Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxyd oder Benzol, bewerkstelligt werden.

Die Verseifung von 3-Acyloxygruppen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Acyloxygruppen können z. B. mit wässrig-alkoholischen Basen, wie wässrig-methanolischem Kaliumcarbonat verseift werden. Die Hydrierung der 17aα Äthinylgruppe kann in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren, wie Pd/$CaCO_3$ und, zweckmässigerweise, eines Deaktivators, wie Pyridin bewerkstelligt werden.

Die Ausgangsmaterialien für die erfindungsgemässe Herstellung der Verbindungen der Formel I können soweit sie nicht bekannt sind oder ihre Herstellung hier beschrieben ist, nach an sich bekannten Methoden bzw. in Analogie zu den nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I sind hormonal wirksam. Verbindungen der Formel I, in denen $R^{17\alpha}$ nieder-Alkyl ist, sind insbesondere androgen/anabol wirksam. Verbindungen der Formel I, in denen $R^{17\alpha}$ Äthinyl, Vinyl oder Propadienyl darstellt, sind insbesondere gestagen und ovulationshemmend wirksam.

Die Verfahrensprodukte können als Heilmittel z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z. B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Drukkes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Beispiel 1

1. Herstellung des Ausgangsmaterials:

3β-Acetoxy-D-homo-androst-5-en-17a-on wurde in Äthanol mit Pd/C als Katalysator zu 3β-Acetoxy-D-homo-5α-androstan-17a-on, Smp. 113—115°, reduziert. Dieses wurde mit Kupferbromid in Methanol bromiert und durch Behandlung mit Calciumcarbonat in Dimethylacetamid in 3β-Hydroxy-D-homo-androst-16-en-17a-on, Smp. 177—179°, übergeführt. Jones-Oxydation dieser Substanz ergab D-Homo-5α-androst-16-en-3,17a-dion vom Smp. 200—202° (ε_{223} = 8700).

2. Das Verfahren

Reaktion des D-Homo-5α-androst-16-en-3,17a-dions mit Methanol und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure bei Rückflusstemperatur ergab 3,3-Dimethoxy-D-homo-5α-androst-16-en-17a-on, Smp. 125—127°. Zu 70 ml einer 2-molaren Lösung von Methyllithium in Äther gab man unter Rühren innert 30 Minuten eine Lösung von 3,0 g 3,3-Dimethoxy-D-homo-5α-androst-16-en-17a-on in 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Äther. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann aufgearbeitet. Man erhielt 3,2 g Rohprodukt, das in 50 ml Aceton gelöst und dann mit einer Lösung von 1,0 g p-Toluolsulfonsäure in 5 ml Wasser versetzt wurde. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gehalten, mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand ergab nach Chromatographie an Silicagel reines 17aβ-Hydroxy-17a-methyl-D-homo-5α-androst-16-enn-3-on, Smp. 211—214°, $[\alpha]_D^{25}$ = —52° (c = 0,1 in Dioxan).

Beispiel 2

In zu Beispiel 1 analoger Weise wird

17aβ-Hydroxy-17a-methyl-D-homo-androsta-1,4,16-trien-3-on, Smp. 148—150°,

17aβ-Hydroxy-17a-methyl-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 152—154° (Aceton-Hexan),

3β, 17aβ-Dihydroxy-17a-methyl-D-homo-androsta-4,16-dien, Smp. 137—141° und

17aα-Äthinyl-17aβ-hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on, Smp. 247—250° erhalten.

Beispiel 3

649 mg 17aα-Äthinyl-17aβ-hydroxy-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on wurden in 40 ml Äthylacetat und 5 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 300 mg Pd/$CaCO_3$ bei Normaldruck hydriert bis 1,1 Äquivalent Wasserstoff aufgenommen waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Den Rückstand kristallisierte man aus Aceton-Hexan um. Es wurde reines 17aβ-Hydroxy-17aα-vinyl-D-homo-androsta-4,16-dien-3-on vom Smp. 120—122° erhalten. UV: ε_{240} = 16500, $[\alpha]_D^{250}$ = —69° (c = 0,1 in Dioxan).