DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 264 220 A1

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 J 1/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 J / 307 141 7	(22)	23.09.87	(44)	25.01.89

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
(72) Wagner, Horst, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Schumann, Gertrud, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion

(55) 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion, Herstellung, Zwischenprodukt, Steroidpharmaka, Aromatasehemmer
(57) Es wird ein chemisch-synthetisches Verfahren zur Herstellung von 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion beschrieben, welches eine bisher nicht bekannte Verbindung darstellt. Das erhaltene Steroidderivat kann auf Grund verschiedener reaktiver Zentren im Molekül als Zwischenprodukt zur Herstellung von Steroidpharmaka eingesetzt werden und besitzt darüber hinaus Bedeutung als Aromatasehemmer.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion auf chemischen Wege, **gekennzeichnet dadurch,** daß 6β-Hydroxymethylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion mit einer Mineralsäure in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß als Lösungsmittel Methanol, Dioxan und/oder Aceton eingesetzt wird und die Umsetzung im Temperaturbereich von 20°C bis 60°C erfolgt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch,** daß die Umsetzung von 6β-Hydroxymethylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion mit konzentrierter Salzsäure in Methanol im Mischungsverhältnis 1:50 bei Raumtemperatur erfolgt.
4. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch,** daß als Mineralsäure 8N Schwefelsäure in Dioxan eingesetzt und die Umsetzung im Temperaturbereich von 40°C bis 60°C durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion, einem Derivat des Androst-4-en-3,17-dions (AD). Diese Verbindung ist ein neues, bisher nicht beschriebenes Steroid, welches auf Grund verschiedener reaktiver Zentren im Molekül als Zwischenprodukt zur Herstellung von Steroidpharmaka einsetzbar ist.
Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt somit in der pharmazeutisch-chemischen Forschung und Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

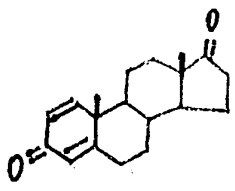
Ein Verfahren zur Herstellung von 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die Verbindung ist in Chemical Abstracts nicht referiert.
Chemische Synthesen für einige andere Verbindungen, die Derivate des AD sind, wurden in der Literatur bereits beschrieben, z.B. für 4-Hydroxy-androst-4-en-3,17-dion (Brodie, A. M. H. et al. Biol. Reprod. **18** [1978], 365), für 1-Methyl-androst-1,4-dien-3,17-dion (Henderson, D. et al. J. Steroid. Biochem. **24** [1986], 303) und für 4-Amino-androst-4,16-dien-3,17-dion (die Saile, E. et al. J. Steroid Biochem. **25** Suppl. [1986], 1345).
Im Vergleich zur vorgeschlagenen Lösung ist in diesen Verfahren bei gleicher Stufenzahl der Synthese die Ausbeute geringer oder die Stufenzahl ist größer.

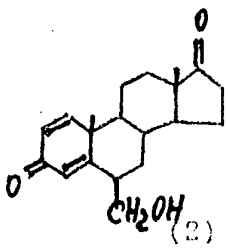
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion.

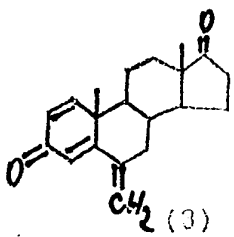
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein chemisch-synthetisches Verfahren anzugeben, mit dem das neue Steroidderivat 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion aus einem leicht zugänglichen Ausgangsprodukt in guter Ausbeute gewonnen werden kann.
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß das 6β-Hydroxymethylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (2) mit einer wäßrigen Mineralsäure in einem organischen Lösungsmittel bzw. in einem Gemisch organischer Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 20°C bis 60°C zur neuen Verbindung 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (3) umgesetzt wird.
6β-Hydroxymethylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion wird nach dem Verfahren einer früheren Patentanmeldung aus dem Zentralinstitut aus dem durch mikrobiellen Sterolabbau leicht zugänglichen Steroid-Zwischenprodukt Androsta-1,4-dien-3,17-dion (1) gewonnen.


(1)



(2)



(3)

Als Mineralsäure wird vorzugsweise Salzsäure oder Schwefelsäure verwendet. Als organische Lösungsmittel werden insbesondere Methanol, Dioxan und/oder Aceton eingesetzt.
In einer bevorzugten Ausführung des Verfahrens wird (2) unter Verwendung von konzentrierter Salzsäure in Methanol im Mischungsverhältnis 1:50 bei Raumtemperatur umgesetzt. Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß (2) mit 8N Schwefelsäure in Dioxan im Temperaturbereich von 40°C bis 60°C umgesetzt wird.
Unter Wasserabspaltung entsteht in jeder dieser Verfahrensvarianten das 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (3) in guter

Ausbeute, das nach Neutralisation in an sich bekannter Weise, vorzugsweise durch Kristallisation und Filtration, isoliert und gereinigt wird.
6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (3) zeigte überraschenderweise eine starke Hemmwirkung auf Aromatase aus menschlicher Placenta (Mikrosomenfraktion). Die Substanz weist also eine cancerostatische Wirkung auf.

Ausführungsbeispiel

0,3g 6β-Hydroxymethylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (2) werden in 30ml Methanol gelöst und mit 0,6ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 5 Stunden bei Zimmertemperatur, neutralisiert mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und stellt die Lösung in den Kühlschrank. Nach mehrstündigem Stehen bilden sich Kristalle von 6-Methylen-androsta-1,4-dien-3,17-dion (3), die durch Filtration gewonnen werden (Ausbeute 0,24g [80%]).

Für die verfahrensgemäß erhaltene neue Steroid-Verbindung wurden folgende chemisch-physikalischen Parameter ermittelt:

Siedepunkt: 180°C bis 184°C;
Drehwert: [alpha$_D$] 282,1

Analyse

C-Gehalt berechnet:	81,04%;			gefunden:	81,10%		
H-Gehalt berechnet:	8,16%;			gefunden:	7,98%		
H–NMR	18–CH_3	0,93	1–H	7,12	2–H	6,31	6=CH_2	5,06
	19–CH_3	1,16		7,02 u.	4–H	6,29		5,04
						6,18		5,01
						6.16		4,99
						6,14		