



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 893 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 53/00
C 07 J 3/00
C 07 J 75/00
C 07 J 9/00
C 07 J 7/00
C 07 J 1/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 331 479 0 (22) 04.08.89 (44) 13.06.91

(71) Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE
(72) Kasch, Helmut, Dr. rer. nat.; Schubert, Gerd, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE
(73) Akademie der Wissenschaften, ZIMET, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE
(74) siehe (73)

(54) Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-onen

(55) 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-one; 11 β -Aryl-estr-9-en-5 α -ole; Base; Alkylierungsmittel; 11 β -Aryl-5 α -alkoxy-estr-9-ene; Säurebehandlung

(57) Es wird die Herstellung von 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-onen beschrieben, die als potentielle Hormonantagonisten für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse sind. Bei ihrer Synthese geht man von 11 β -Aryl-estr-9-en-5 α -olen aus, die zunächst mittels einer Base und eines Alkylierungsmittels in 11 β -Aryl-5 α -alkoxy-estr-9-ene umgewandelt werden. Befinden sich zusätzliche OH-Gruppen im Molekül, so werden diese ebenfalls alkyliert. Ethinylgruppen mit acidem Wasserstoff werden gegebenenfalls mitalkyliert. Aus den 5-Alkylethern erhält man durch Säurebehandlung in einem wäßrig-organischen Lösungsmittel die Zielverbindungen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I, worin $R_1 = H$ oder CH_3 , $R_2 = OCH_3$, SCH_3 , $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, CN , CHO , $COCH_3$, $CH_3CHOAlkyl$, wobei unter Alkyl ein Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 C-Atomen zu verstehen ist, $X = CH_3$, C_2H_5 , CHO , CH_3CO , CN , $OSi(CH_3)_2t.but.$, $CH_2OAlkyl$, $OAlkyl$, $CH_3CHOAlkyl$, wobei unter Alkyl ein Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 C-Atomen zu verstehen ist, $R_3 = R_4 = Cyclohexano$, $Cyclopropano$, $R_3 = C\equiv CH$, $C\equiv CCH_3$, $Alkyl$, $C\equiv CCH_2OAlkyl$, $C\equiv CCH_2OAlkyl$, $CH_2CH_2CH_2OAlkyl$, wobei unter Alkyl ein Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 C-Atomen zu verstehen ist, CH_2Y , mit Y in der Bedeutung $OAlkyl$ mit 1 bis 6 C-Atomen, CN und N_3 und $R_4 = Alkyl$ mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - a) 11 β -Aryl-5 α -hydroxy-estr-9-ene der allgemeinen Formel II, worin $R_5 = R_6 = CH_3$, C_2H_5 oder ein cyclisches Ketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen, die an den Kohlenstoffatomen durch Alkylgruppen substituiert sein können, darstellt, die unter R_2 angegebenen Carbonylverbindungen in Form der geschützten Ketale $HCOR_5OR_6$ oder $CH_3COR_5OR_6$ vorliegen und X zusätzlich die Bedeutung $OSi(CH_3)_3$, OH , CH_2OH , CH_3CHOH , $CH_2OAlkanoyl$ und $CH_3CHOAlkanoyl$ mit 1 bis 6 C-Atomen besitzt, mittels einer Base in die Alkoholate überführt sowie die Alkoholate durch Zugabe eines Alkylierungsmittels in die Ether der allgemeinen Formel III umwandelt und
 - b) aus den 5 α -Alkylethern durch Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-one herstellt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - im Verfahrensschritt a)

als Basen KOH , NaH , LiH , Lithiumalkyle wie Lithiummethyl-, -n-butyl und -tert.butyl, Calcium-, Lithium-, Natrium- oder Kaliumamide und Lithium-, Natrium- und Kaliumnaphthalid, wobei das Naphthalidion auch durch elektrochemische Reduktion erzeugt wird, einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsvermittlers, wie Benzen oder Toluol, arbeitet und als Alkylierungsmittel Dialkylsulfate, wie Dimethyl- und Diethylsulfat, und Alkylhalogenide, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Isopropylhalogenide in Form der Chloride, Bromide und Iodide, sowie Methylchloralkylether mit einem Alkylrest in der Bedeutung $n = 1$ bis 6 und
 - im Verfahrensschritt b)

für die Säurebehandlung wäßrige Essigsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Perchlorsäure, sowie als Lösungsmittel wäßriges Methanol, Ethanol und Aceton verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man neben der Alkylierung der 5-OH-Gruppe weitere im Molekül befindliche OH-Gruppen und gegebenenfalls auch Ethinylgruppen, die am Ethinyl ein acides Wasserstoffatom besitzen, alkyliert.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-16 α ,17 α -methylen-estra-4,9-dien-3-on,
 - 17 β -Acetyl-11 β -(4-acetylphenyl)-16 α ,17 α -cyclohexano-estra-4,9-dien-3-on,
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-16 α ,17 α -cyclohexano-17 β -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on,
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -propinyl-17 β -methoxy-estra-4,9-dien-3-on,
 - 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -methoxy-17 α -propyl-estra-4,9-dien-3-on und
 - 11 β -(4-(Dimethylamino)phenyl)-17 β -methoxy-17 α -propinyl-estra-4,9-dien-3-on herstellt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I, worin $R_1 = H$ oder CH_3 ,
 $R_2 = OCH_3$, SCH_3 , $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, CN , CHO , $COCH_3$, $CH_3CHOAlkyl$, wobei unter Alkyl ein Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 C-Atomen zu verstehen ist,
 $X = CH_3$, C_2H_5 , CHO , CH_3CO , CN , $OSi(CH_3)_2t.but.$, $CH_2OAlkyl$, $OAlkyl$, $CH_3CHOAlkyl$, wobei unter Alkyl ein Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 C-Atomen zu verstehen ist,
 $R_3 = R_4 = Cyclohexano$, $Cyclopropano$,

$R_3 = C\equiv CH, C\equiv CCH_3, \text{Alkyl}, C\equiv CCH_2O\text{Alkyl}, C\equiv CCH_2O\text{Alkyl}, CH_2CH_2CH_2O\text{Alkyl}$, wobei unter Alkyl ein Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 C-Atomen zu verstehen ist, CH_2Y , mit Y in der Bedeutung OAlkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, CN und N_3 und $R_4 = \text{Alkyl}$ mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, die aufgrund ihrer strukturellen Merkmale von pharmakologischem Interesse sind. Das Anwendungsgebiet liegt somit in der pharmazeutischen Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-onen sind bekannt (Schering AG, DD 3544421; Schering AG EP 190759; Schering AG DD 3347126). Dabei werden 11 β -arylsubstituierter Estr-9-en-5 α -ole mit Säuren in einem wasserhaltigen Lösungsmittel zu den Zielverbindungen umgesetzt. Nicht bekannt ist dagegen die Darstellung diverser 17-Alkylether aus 11 β -Aryl-estr-9-en-5 α ,17 β -diolen. Ein günstiger universeller Zugang zu 11 β -Aryl-17-alkoxy-estra-4,9-dien-3-onen existiert ebenfalls nicht.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-onen nach einem neuen Verfahren, daß ohne Nebenreaktionen eine selektive Synthese diverser 17-Alkylether ermöglicht und darüber hinaus der pharmazeutischen Industrie neuartige Zwischenprodukte zur Nutzung anzubieten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein technologisch leicht zu realisierendes chemisch synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I anzugeben.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man

- 11 β -Aryl-5 α -hydroxy-estr-9-ene der allgemeinen Formel II, worin $R_5 = R_6 = CH_3, C_2H_5$ oder ein cyclisches Ketal mit 2 oder 3 C-Ringatomen, die an den Kohlenstoffatomen durch Alkylgruppen substituiert sein können, darstellt, die unter R_2 angegebenen Carbonylverbindungen in Form der geschützten Ketale $HCO R_5 OR_6$ oder $CH_3CO R_5 OR_6$ vorliegen und X zusätzlich die Bedeutung $OSi(CH_3)_3, OH, CH_2OH, CH_3CHOH, CH_2O\text{Alkanoyl}$ und $CH_3CHO\text{Alkanoyl}$ mit 1 bis 6 C-Atomen besitzt, mittels einer Base in die Alkoiolate überführt sowie die Alkoholate durch Zugabe eines Alkylierungsmittels in die Ether der allgemeinen Formel III umwandelt und
- aus den 5 α -Alkylethern durch Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel 11 β -Aryl-estra-4,9-dien-3-one herstellt.

In der weiteren Ausgestaltung des Verfahrens werden im Verfahrensschritt a)

als Basen KOH, NaH, LiH, Lithiumalkyle wie Lithiummethyl-, -n-butyl und -tert-butyl, Calcium-, Lithium-, Natrium- oder Kaliumamide und Lithium-, Natrium- und Kaliumnaphthalid oder durch elektrochemische Reduktion erzeugtes Naphthalidion eingesetzt, in einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsvermittlers, wie Benzen oder Toluol, gearbeitet und als Alkylierungsmittel Dialkylsulfate, wie Dimethyl- und Diethylsulfat, und Alkylhalogenide, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Isopropylhalogenide in Form der Chloride, Bromide und Iodide, sowie Methylchloralkylether mit einem Alkylrest in der Bedeutung $n = 1$ bis 6 eingesetzt.

Im Verfahrensschritt b) werden

für die Säurebehandlung wäßrige Essigsäure, p-Toluensulfonsäure oder Mineralsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Perchlorsäure, sowie als Lösungsmittel wäßriges Methanol, Ethanol und Aceton verwendet.

In der bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens werden neben der Alkylierung der 5-OH-Gruppe weitere im Molekül befindliche OH-Gruppen und gegebenenfalls auch Ethinylgruppen, die am Ethinyl ein acides Wasserstoffatom besitzen, alkyliert. Um O- und C-Alkylierung simultan vorzunehmen, ist sowohl die Basenmenge als auch die Menge an Alkylierungsmittel der Zahl der zu deprotonierenden Gruppen anzupassen.

Mit dem vorgeschlagenen Verfahren ist es möglich, ausgehend von 11 β -Aryl-estr-9-en-5 α -olen selektive Alkylierungen am Steroidmolekül vorzunehmen und damit einen Zugang zu biologisch aktiven Verbindungen zu schaffen. Dabei wird der Umstand genutzt, daß sich 5 α -OAlkylether, die selbst aufgrund ihrer strukturellen Merkmale von pharmakologischem Interesse sind, überraschenderweise leicht unter Abspaltung von Alkohol in die 4,9-Dien-3-one überführen lassen.

Hervorzuheben ist, daß die durch Alkylierung der 17-OH-Gruppe und gegebenenfalls der 17-Ethylgruppe erhaltenen Produkte eine hohe antigestagene Wirksamkeit besitzen, wie Versuche an der Ratte zeigen.

Ausführungsbeispiel

Stufe a

16 α ,17 α -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 β -methoxymethyl-5 α -methoxy-11 β -(4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl)-estr-9-en

0,1 g 16 α ,17 α -Cyclohexano-3,3-ethylendioxy-17 β -hydroxymethyl-11 β -(4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl)-estr-9-en-5 α -ol werden in 5 ml absoluten Benzen und 0,5 ml Methyljodid gelöst und nach Zugabe von 0,4 g gepulvertem KOH bei 35°C ca. 48 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach erfolgtem quantitativem Umsatz wird mit Wasser versetzt und das Steroid mit Benzen extrahiert. Man erhält 0,1 g der dimethylierten Verbindung in Form eines Öles.

IR[cm⁻¹]: 1600 (Aromat)

¹H-NMR[ppm]: 7,33; 7,23; 7,18; 7,09 (4H, Aromat), 4,18 u. 4,12 (1H, 11α-H), 3,89 (8H, Ketal), 3,22 (6H, 2× OMe), 1,61 (3H, Acetophenylketal), 0,39 (3H, 13-Me)

Stufe b

11β-(4-Acetylphenyl)-16α,17α-cyclohexano-17β-methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

0,1 g 16α,17α-Cyclohexano-3,3-ethylenedioxy-17β-methoxymethyl-5α-methoxy-11β-[4-(2'-methyl-1',3'-dioxolan-2'-yl)-phenyl]-estr-9-en werden in 5 ml 70%iger wässriger Essigsäure gelöst und auf dem Wasserbad bei 60°C ca. 1 Stunde gerührt. Nach erfolgter Umsetzung wird mit Wasser versetzt und das amorph kristalline Rohprodukt an basischem Aluminiumoxid chromatographiert. Als mobile Phase dient ein Benzen/Essigester-Gemisch (20:1). Nach dem Einengen der Eluate wird der verbleibende Rückstand aus Essigsäure durch Wasserzugabe ausgefällt.

IR[cm⁻¹]: 1600 (Aromat); 1660 (3-Keto); 1685 (C=O-Acetyl)

MS: M⁺ 472 ber. f. C₃₂H₄₀O₃; M⁺ – 40 ber. f. C₃₁H₃₈O₂

