



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.: C 07 J 31/00

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



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

631 462

⑳ Gesuchsnummer: 2613/77

㉔ Anmeldungsdatum: 02.03.1977

㉓ Priorität(en):
05.03.1976 DE 2609694
05.03.1976 DE 2609695
16.06.1976 DE 2627186
16.06.1976 DE 2627187
30.09.1976 DE 2644427
08.10.1976 DE 2646043

㉔ Patent erteilt: 13.08.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.08.1982

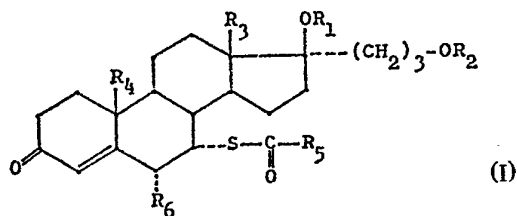
㉗ Inhaber:
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,
Berlin 65 (DE)

㉘ Erfinder:
Dr. Rainer Philippson, Bergkamen (DE)
Dr. Bernhard Krieger, Unna (DE)
Dr. Jorge Casals-Stenzel, Berlin (DE)
Dr. Ulrich Kerb, Berlin (DE)
Dr. Wolfgang Losert, Berlin (DE)
Dr. Klaus Prezewowsky, Berlin (DE)
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (DE)
Dieter Bittler, Berlin (DE)

㉚ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Steroiden der Androstan- oder Oestranreihe.

⑤⑦ Es werden neue Steroide der allgemeinen Formel

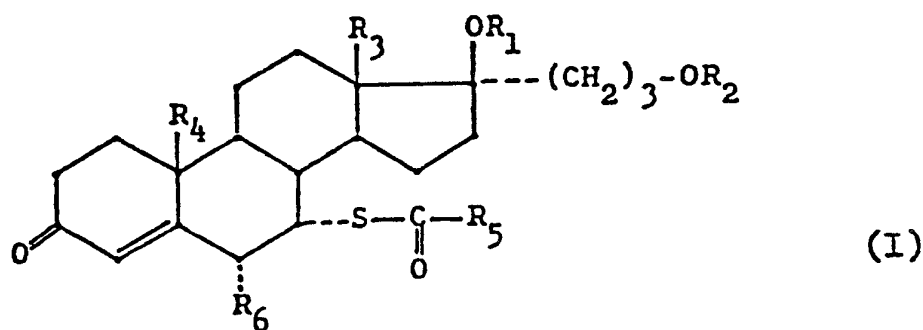


worin
die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind,
hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem
man entsprechend substituierte Δ^{4-6} -ungesättigte Ste-
roide mit einer entsprechenden Thioalkansäure in einem
protischen organischen Lösungsmittel oder Gemischen
davon umsetzt.

Die neuen Verbindungen können selbst als Arznei-
mittel oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von
Arzneimitteln verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Steroiden der allgemeinen Formel



worin

R₁ für Wasserstoff oder einen organischen oder anorganischen Säurerest,

R₂ für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen organischen oder anorganischen Säurerest,

R₃ für Methyl oder Äthyl,

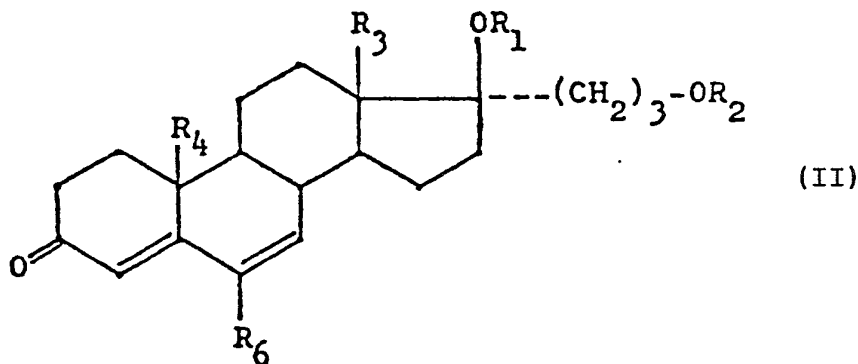
R₄ für Wasserstoff oder Methyl,

R₅ für einen Alkylrest mit 1-5 C-Atomen, und

R₆ für Wasserstoff oder Alkyl stehen,

und deren Salze,

dadurch gekennzeichnet, dass man $\Delta^{4,6}$ -ungesättigte Steroide der allgemeinen Formel



worin

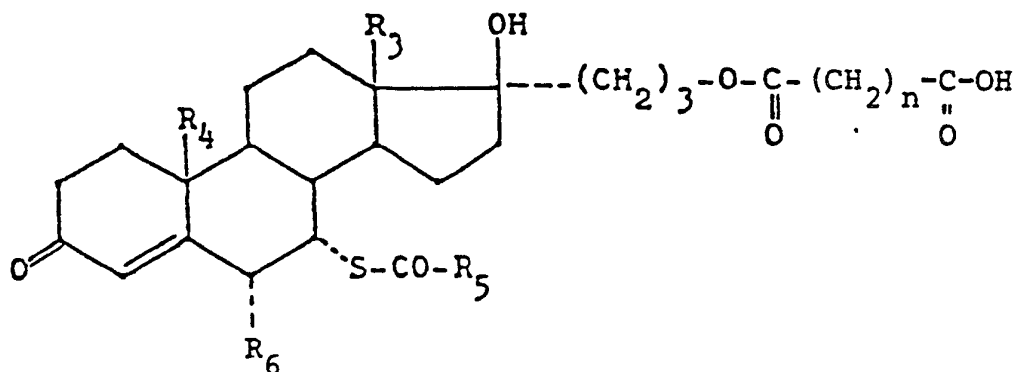
R₁ bis R₄ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Thioalkansäure der Formel R₅-CO-SH in einem protischen organischen Lösungsmittel oder Gemischen davon umgesetzt und erhaltene Verbindungen, in welchen R₂ den Acylrest einer zweibasischen Säure bedeutet, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁, R₃, R₄, R₅ und R₆ die genannte Bedeutung haben

und R₂ Alkyl, Cycloalkyl oder Aralkyl bedeutet, eine erhaltene Verbindung der Formel I, in welcher R₂ für Wasserstoff steht, entsprechend veräthert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R₁ und R₂ Wasserstoff bedeuten, eine oder beide Hydroxygruppen, gegebenenfalls unter Zusatz eines Veresterungskatalysators, verestert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Hemiacylat der Formel



worin

R₃, R₄, R₅ und R₆ in Anspruch 1 definiert sind und n 1 bis 3 ist,

in das entsprechende Salz überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Steroid der allgemeinen Formel (I), worin

R₁ für Wasserstoff, einen organischen Säurerest mit bis zu 3 C-Atomen oder den Nitrorest,

R₂ für Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Aralkyl mit bis zu 19 C-Atomen, einen organischen Säurerest mit bis zu 12 C-Atomen oder den Nitrorest und

R₅ für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen stehen,

worin

R₁ für Wasserstoff oder einen organischen oder anorganischen Säurerest,

R₂ für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen organischen oder anorganischen Säurerest,

R₃ für Methyl oder Äthyl,

R₄ für Wasserstoff oder Methyl,

R₅ für einen Alkylrest mit 1–5 C-Atomen, und

R₆ für Wasserstoff oder Alkyl stehen.

Als Säurereste kommen alle solche infrage, die sich von physiologisch verträglichen Säuren ableiten. Als anorganische Säurereste R₁ bzw. R₂ seien beispielsweise solche genannt, die sich von der Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure ableiten. Als organische Säurereste R₂ bzw. R₁ sind insbesondere solche bevorzugt, die sich von Alkanoylsäuren mit 1–18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 2–8 Kohlenstoffatomen, ableiten, wie z.B. monobasische Alkanoylsäuren wie die Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, α -Äthylbutter-, Pivalin-, Valerian-, Isovalerian-, α -Äthylvalerian-, Trimethylessig-, 2-Methylbutter-, 3-Äthylbutter-, Capron-, Triäthylessig-, Önanth- oder Caprylsäure, oder cyclische Säuren, vorzugsweise cycloaliphatische Säuren wie die Cyclopropylidenessig-, Cyclobutylcarbon-, Cyclopentylcarbon-, Cyclopentylessig-, β -Cyclopentylpropion-, Cyclohexylcarbon- oder Cyclohexylessigsäure oder auch carboxyclische Aryl- oder Aralkylsäuren wie die Benzoe-, 2-, 3- oder 4-Methylbenzoesäure.

Da der chemische Charakter der Acylgruppe für die Eigenschaften der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen nicht kritisch ist, solange die Acylgruppe nicht toxisch wirkt oder die entsprechende Säure mit der primären Hydroxygruppe einen Ester bildet, sind auch andere aliphatische und aromatische unsubstituierte und substituierte, mono-, di- und polybasiische Carbonsäuren, gesättigte und ungesättigte aliphatische, araliphatische und aromatische Carbonsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geeignet.

Genannt seien beispielsweise die Undecyl-, Dodecan-, Tetradecan-, Hexadecan-, Octadecan-, Palmitin-, Stearin- und β -Cyclohexylpropionsäure, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4- und 3,5-Dimethylbenzoe-, Äthylbenzoe-, Naphthoe-, 3-Methyl- α -naphthoe-, β -Phenylpropion-, Diphenylessig- und α -Naphthylessigsäure oder zweibasische Alkanoylsäuren wie z.B. Oxal-, Malein-, Fumar-, Bernstein-, Malon-, Glutar-, α -Methylglutar-, β -Methylglutar-, $\beta\beta$ -Dimethylglutar-, Adipin-, Pimelin- und Sebacinsäure, zweibasische aromatische Säuren, wie solche, die innere Anhydride bilden können, wie die Phthalsäure, Carbaminsäuren wie die Carbamin-, Phenylcarbamin-, n-Butylcarbamin-, Dimethylcarbamin-, Diäthylcarbamin- und Allophansäure oder heterocyclische Säuren wie die β -Furylcarbon-, Pyrrolcarbon-, β -Pyrrolidinopropion-, N-Methylpyrrolidino-2-carbon-, 6-Hydroxyindolyl-3-essig-, N-Methylmorpholino-2-carbon- und Pyrrol-2-carbonsäure oder Sulfonsäuren mit 1–18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1–12 Kohlenstoffatomen, wie Alkansulfonsäuren, beispielsweise Methan- und Äthansulfonsäure, und Arylsulfonsäuren, beispielsweise Benzol- und p-Toluolsulfonsäure.

Die in den erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen enthaltenen Acylreste können auch mit einem oder mehreren

Substituenten substituiert sein.

Genannt seien als Substituenten beispielsweise folgende Reste: Hydroxy, Halo, Alkoxy, Acyloxy, Sulfonyloxy, Amido, Sulfato, Nitro, Mercapto und Cyano, wie z.B. Reste der Glykol-, Milch-, Zitronen-, Wein-, Malein-, Glycerin-, Mannon-, Glucon- und Salicylsäure oder Reste von Aminosäuren wie Glycin, Aminopropion-, Diglykolamino- und Triglykolaminosäure, Methylglycin, Dimethylglycin, Diäthylglycin, p-Aminosalicyl-, p-Aminobenzoe-, Äthylmercaptoessig-, Benzylmercaptoessig-, Chloressig-, Fluoressig-, Trichloroessig-, Trifluoroessig-, Tioglycol-, m-Nitrobenzoe-, 2,3,4-Trimethoxybenzoe-, Phenoxyessig- und α -Naphthyl oxyessigsäure.

Insbesondere geeignet sind vor allem die zweibasischen gesättigten und ungesättigten Carbonsäuren.

Die Salze leiten sich gewöhnlich von den entsprechenden Hemiacylaten dieser zweibasischen Säuren ab. Als Kationen kommen insbesondere die Alkalimetalle Natrium und Kalium sowie Ammonium infrage. Geeignet sind aber auch die zweiwertigen Erdalkalimetalle wie Calcium, wobei in der Regel auf ein Moläquivalent Calcium dann 2 Moläquivalente Hemiacylat kommen.

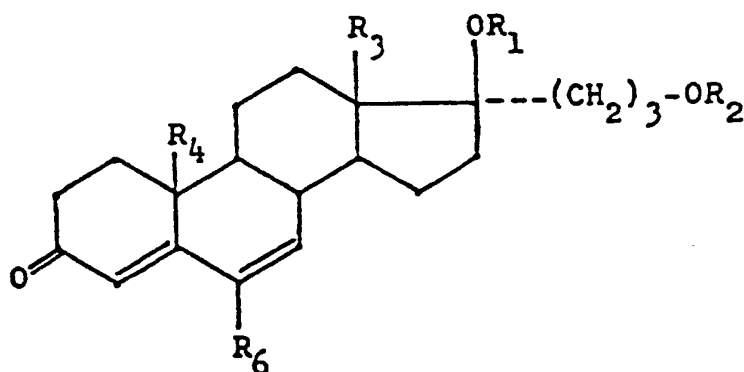
Als Alkylreste R₂ kommen insbesondere gesättigte geradkettige und verzweigt-kettige Alkylreste, cyclische Alkylreste und Aralkylreste mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen infrage. Geeignete Alkylgruppen sind beispielsweise Methyl, Äthyl, Butyl, Nonyl, Undecyl und Stearyl bzw. Cyclopentyl und Cyclohexyl bzw. Benzyl und Triphenylmethyl.

C₁–C₅-Alkylreste R₅ sind solche mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, n-Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl und n-Pentyl.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen besitzen entweder selbst pharmakologisch wertvolle Eigenschaften oder sie sind Zwischenprodukte zur Herstellung von anerkannt guten Arzneistoffen. So ist beispielsweise das 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on vorteilhaft als Zwischenprodukt zur Herstellung des bekannten Aldosteronblockers Spirinolacton (3-(17 β -Hydroxy-7 α -thioacetyl-3-oxo-4-androsten-17 α -yl)-propionsäurelacton) geeignet.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind u.a. Diuretika vom Typ der Aldosteron-Antagonisten, d.h., sie kehren die Wirkung von Desoxycorticosteron auf die Natrium- und Kaliumausscheidung um. Die genannten neuen Verbindungen, wie 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on, 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on und 17 β -Hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-7 α -thioacetyl-6 α -methyl-4-androsten-3-on erweisen sich im Testmodell von Hollmann [G. Hollmann et al., Tubuläre Wirkungen und renale Elimination von Spirolactonen, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac. 247 (1964) 419; P. Marx, Renale Wirkungen des d-Aldosterons und seines Antagonisten Spironolacton, Diss. Med. Fak. FU Berlin (1966)] als dem bekannten Kalium Canrenoat in ihrer Wirkung überraschenderweise überlegen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man $\Delta^{4,6}$ -ungesättigte Steroide der allgemeinen Formel



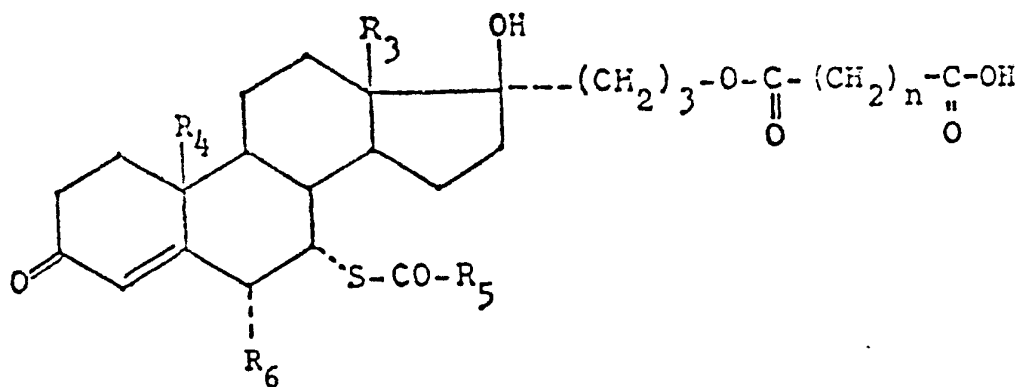
(II)

worin

R₁ bis R₄ und R₆ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Thioalkansäure der Formel R₅-CO-SH in einem protischen organischen Lösungsmittel oder Gemischen davon umgesetzt und erhaltene Verbindungen, in welchen R₁ und/oder R₂ den Acylrest einer zweibasischen Säure bedeutet, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

15 Erhaltene Verbindungen der Formel I, in welchen R₁ und R₂ für Wasserstoff stehen, können verestert werden und Verbindungen, in welchen R₂ für Wasserstoff steht, können veräthert werden. Bei der Veresterung arbeitet man vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators.

20 Des weiteren kann man ein erhaltenes Hemiacylat der Formel



worin

R₃, R₄, R₅ und R₆ weiter oben definiert sind und n 1-3 ist, in das entsprechende Salz überführen.

Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens für den Fall dass R₂ den Rest einer zweibasischen Säure darstellt, besteht darin, dass das Hemiacylat, wie weiter oben beschrieben, in das Ammonium-, Alkali- oder Erdalkalimetallsalz überführt wird.

Es besteht die Möglichkeit, das erfindungsgemässe Verfahren auf Verbindungen der weiter oben beschriebenen Formel II, worin R₁ einen organischen Säurerest, R₂ Wasserstoff und R₃, R₄ und R₆ die oben angegebene Bedeutung haben, anzuwenden, welche durch partielle Verseifung von Verbindungen der Formel II, in welchen R₁ und R₂ organische Säurereste bedeuten, erhalten werden.

Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens für den Fall, dass R₂ den Rest einer zweibasischen Säure darstellt, besteht darin, dass das Hemiacylat, wie weiter oben beschrieben, in das Ammonium-, Alkali- oder Erdalkalimetallsalz überführt wird.

Zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I, die in 7α-Stellung die Gruppierung -S-CO-R₅ mit R₅ in der oben angegebenen Bedeutung enthalten, geht man vorzugsweise folgendermassen vor: Man löst das Ausgangsmaterial der allgemeinen Formel II in einem protischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch davon, gibt eine Thioalkansäure der allgemeinen Formel HS-COR₅ hinzu, wobei R₅ die oben angegebene Bedeutung hat, und erwärmt das Reaktionsgemisch auf Temperaturen oberhalb Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels. Geeignete Lösungsmittel bzw.

Gemische davon sind Methanol, Aceton und Tetrahydrofuran. Gegebenenfalls verwendete Lösungsvermittler wie Diisopropyläther, Benzol und Heptan stören den Reaktionsverlauf nicht.

Falls die erfindungsgemäss erhaltenen neuen Verbindungen veresterte Hydroxygruppen enthalten sollten, z.B. Schutzgruppen, die während des Herstellungsverfahrens angebracht wurden, so können die Esterbindungen nach an sich bekannten Methoden hydrolysiert werden. Nitratestergruppen werden zweckmässigerweise mit Zink in essigsaurer Lösung zur Hydroxygruppe reduziert.

Falls die erfindungsgemäss herstellbare Verbindung eine Alkanoylthiogruppe und eine 6-Methylgruppe aufweisen soll, wird z.B. das 6-Methyl-Δ⁶-steroid mit der entsprechenden Thiosäure in einem protischen Lösungsmittel wie Methanol oder Äthanol ggf. unter Zusatz von Wasser umgesetzt, wobei die Temperatur nicht allzuweit über Raumtemperatur gebracht, jedoch unterhalb der Siedetemperatur des Lösungsmittels gehalten wird.

Soll eine freie Hydroxygruppe, wie die primäre Hydroxygruppe am 17α-Propylrest veräthert werden, so können auch hier an sich bekannte Methoden angewendet werden. Die Verätherung wird vorzugsweise mit dem entsprechenden Alkylhalogenid durchgeführt. Als Halogenide sind die Chloride, Bromide und vorzugsweise Jodide geeignet. Die Hydroxyverbindung wird beispielsweise in einem polaren Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart einer Base mit dem Alkylierungsmittel auf Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C erwärmt. Als Basen sind beispielsweise Bariumoxid, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat und Alkalialkoholate wie Natriumäthylat geeignet. Als polare Lösungsmittel

kommen Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon, sowie Alkohole, wie Äthanol, Butanol und tert.-Butanol, infrage.

Die Veresterung der primären Hydroxygruppe bzw. Hydroxypropylgruppe kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen. Eine geeignete Methode ist beispielsweise die Umsetzung mit einem Säureanhydrid oder Säurehalogenid in Gegenwart eines tertiären Amins, wie zum Beispiel Pyridin, Collidin, Triäthylamin oder 4-Dimethylaminopyridin, bei Raumtemperatur oder darüber. Die primäre Hydroxygruppe kann auch mit dem Säureanhydrid unter Verwendung einer starken Säure wie p-Toluolsulfonsäure oder mit der entsprechenden Säure und Trifluoressigsäureanhydrid bei Raumtemperatur verestert werden.

Soll eine freie Hydroxygruppe, wie die primäre Hydroxygruppe am 17 α -Propylrest partiell verestert werden, so können auch hier an sich bekannte Methoden verwendet werden. Besonders geeignet ist die Veresterung mit einem Schwermetallsalz der entsprechenden Säure, wie z.B. Bleiacetat oder Bleiäthoxyacetat, in Gegenwart des entsprechenden Säureanhydrids, wie z.B. Essigsäureanhydrid bzw. Äthoxyessigsäureanhydrid, bei Temperaturen um Raumtemperatur.

Zur Herstellung der neuen Verbindungen, in denen R₁ und/oder R₂ einen Säurerest bedeuten, kann man entweder die bereits am B-Ring substituierten 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)- Δ^4 -3-ketosteroide oder die als Ausgangsverbindungen verwendeten Δ^4 -3-Ketosteroide mit einem Alkansäureanhydrid umsetzen, wobei zuerst die primäre Hydroxygruppe und dann erst nach verlängerter Reaktionszeit bzw. erhöhter Temperatur die tertiäre 17 β -Hydroxygruppe verestert wird. Hierzu löst man zweckmässigerweise das Ausgangsteroid in einem basischen Lösungsmittel wie Pyridin, Piperidin, Triäthylamin, Collidin oder Lutidin und gibt das entsprechende Säureanhydrid hinzu. Günstig für die Veresterung ist aber auch der Zusatz eines Veresterungskatalysators wie Dimethylaminopyridin.

Die primäre Hydroxygruppe ist gewöhnlich bereits nach kurzer Zeit, d.h. nach 2–5 Stunden verestert, während die Veresterung der tertiären Hydroxygruppe in der Regel längere Reaktionszeiten erfordert. Die Reaktion kann natürlich durch Erwärmen, z.B. durch Erwärmen bis zur Siedehitze, beschleunigt werden, wobei sich die Reaktionszeit auf wenige Stunden verkürzt.

Man kann aber auch so vorgehen, dass man zuerst die primäre Hydroxygruppe mit der einen Säure und dann anschliessend die tertiäre Hydroxygruppe mit der anderen Säure verestert. Die Veresterung der primären Hydroxygruppe kann auch durch einfaches Erhitzen der 17 α -(3-Hydroxypropyl)-Verbindung mit der entsprechenden Thioalkansäure wie Thioessigsäure, Thiopropionsäure oder Thiobuttersäure erfolgen.

Das Verfahren kann auch so durchgeführt werden, dass man ausgehend von Δ^4 -ungesättigten Steroiden der allgemeinen Formel II mit R₁ und R₂ = H erst den Diester herstellt, die primäre Acylgruppe nach an sich bekannten Methoden abseift und dann erfindungsgemäss eine Thioalkansäure anlagert.

Die Verseifung wird zweckmässigerweise unter milden Bedingungen, wie mit methanolischer Kalilauge in der Kälte ausgeführt.

Es ist aber auch möglich, neben der Einführung der 7-Acylthiogruppe gleichzeitig die primäre 23-Hydroxygruppe zu verestern. Hierzu führt man vorzugsweise die Umsetzung mit der gewünschten Thiosäure in der Wärme durch, ohne ein weiteres Lösungsmittel zu verwenden.

Falls die primäre 23-Hydroxygruppe mit einer zweibasi-

schen Säure verestert wurde, kann das Hemiacrylat in das gewünschte Alkalisalz durch Umsetzung beispielsweise mit einer methanolischen Kalium- oder Natriummethylatlösung erreicht werden. Zur Herstellung des Ammoniumsalzes verwendet man zweckmässigerweise eine Lösung von Ammoniak in Methanol.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Reaktionsprodukte können nach an sich bekannten Methoden wie Fällung, Filtration oder Extraktion abgetrennt werden und sie werden beispielsweise durch Chromatographie und/oder Umkristallisation gereinigt.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Δ^4 -ungesättigte 3-Ketoandrostadien kann beispielsweise so erhalten werden, dass man zuerst nach dem Verfahren der DT OS 2.327.448 aus 3-Keto-4-androsten-17-on das 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-androsten herstellt und anschliessend die Δ^6 -Doppelbindung beispielsweise nach dem von Agnello beschriebenen Verfahren [Agnello et al., J. Amer. Soc. 82 (1960) 4293] einführt.

Das Ausgangsmaterial 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-östradien-3-on kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Suspension von 6,85 g Kalium-tert.-butylat in 32 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit 50 g 3-Methoxy-18-methyl-1.3.5(10)-östratrien-17-on [C. Rufer u.a., Liebigs Ann. Chem. 752, 1 (1971)] versetzt und eine Lösung von 1,7 ml Propargylalkohol in 3,5 ml Tetrahydrofuran zugetropft, so dass die Innentemperatur 35°C nicht übersteigt. Man rührt 3 Stunden bei 35°C nach und säuert dann das Reaktionsgemisch mit 13 ml 20%iger Schwefelsäure an, bis pH = 3 erreicht ist und rührt 10 Minuten unter Rückfluss nach. Das Reaktionsgemisch wird dann in Eiswasser gegeben und der Niederschlag abfiltriert. Man nimmt in Essigester auf, wäscht mit Wasser, trocknet und dampft ein. Man erhält 5,5 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropinyl)-3-methoxy-18-methyl-1.3.5(10)-östratrien.

Man schüttelt eine Lösung von 5 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropinyl)-3-methoxy-18-methyl-1.3.5(10)-östratrien in 50 ml Tetrahydrofuran mit 500 mg Pd/CaCO₃ (5%ig) unter Wasserstoff bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 4,8 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-18-methyl-1.3.5(10)-östratrien.

Eine Lösung von 5 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-18-methyl-1.3.5(10)-östratrien in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran mischt man mit 450 ml flüssiges Ammoniak bei –60°C und fügt anschliessend 5 g Lithium in kleinen Stücken zu. Die blaue Lösung wird 2,5 Stunden bei –60°C gerührt und dann durch Zutropfen von Äthanol bis zur Entfärbung zersetzt. Anschliessend lässt man das Ammoniak abdampfen, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht mit einer Natriumchlorid-Lösung neutral, trocknet und dampft ein. Der Rückstand wird in 150 ml Methanol und 65 ml Methylenchlorid gelöst und mit 15 ml 3n Salzsäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Spaltung des Enoläthers wird die Lösung eingengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 2 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on.

Eine Lösung von 2 g 17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-17 β -hydroxy-4-östren-3-on, 1,35 g Chloranil und 0,03 g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Xylol wird 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Gradienten-Chromatographie über SiO₂ gereinigt. Man erhält 140 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-östradien-3-on als amorphe

Substanz. UV: $\epsilon_{285} = 22\,000$ (Methanol).

Die Ausgangsverbindung 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-östradien-3-on kann wie folgt hergestellt werden:

In 900 ml flüssiges Ammoniak gibt man bei -60°C eine Lösung von 10 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-3-methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol [G.E. Arth u.a.; J. Med. Chem. 6, 618 (1963)] in 400 ml absolutem Tetrahydrofuran. Anschliessend werden 10 g Lithium in kleinen Stücken zugegeben. Dann rührt man 2,5 Stunden bei -60°C , worauf man durch langsame Zugabe von Äthanol die Lösung entfärbt und unter Rühren Ammoniak abdampfen lässt. Den Rückstand nimmt man in Äther auf, wäscht mit einer Natriumchloridlösung neutral, trocknet und dampft ein. Der Rückstand wird in 300 ml Methanol und 130 ml Methylenchlorid gelöst und mit 30 ml 3n Salzsäure 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Einengen der Lösung wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 7,1 g 17 α -(3-hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-4-östren-3-on vom Schmelzpunkt $166\text{--}167^{\circ}\text{C}$ (Isopropyläther/Methylenchlorid).

UV: $\epsilon_{241} = 17\,100$ (Methanol).

Eine Lösung von 4,0 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-4-östren-3-on, 3,3 g Chloranil und 0,05 g p-Toluolsulfonsäure in 400 ml Xylol wird 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Gradientenchromatographie über Silicagel gereinigt. Man erhält 350 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-östradien-3-on vom Schmelzpunkt $193\text{--}194,5^{\circ}\text{C}$ (Aceton/Hexan).

UV: $\epsilon_{284} = 26\,900$ (Methanol).

Die pharmakologisch wirksamen, erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu Arzneimitteln, insbesondere zur oralen Applikation, verwendet werden.

Die Dosierung der genannten neuen Verbindung liegt beim Menschen in der Regel bei 20–500 mg/Tag.

Die erfindungsgemäss erhaltene Verbindung 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on ist insbesondere als Zwischenprodukt zur Herstellung des bekannten Spironolactons geeignet. Hierzu wird z.B. das 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on nach an sich bekannten Methoden mit Chromsäure unter Lactonisierung zum Spironolacton oxydiert, wofür das folgende Beispiel steht:

0,5 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on werden bei 0°C in 10 ml Aceton suspendiert. Zu dieser Suspension lässt man langsam 0,52 ml Jones-Reagens zutropfen, so dass die Temperatur 5°C nicht überschreitet. Man rührt 1 Stunde bei $0\text{--}5^{\circ}\text{C}$. Das überschüssige Jones-Reagens wird mit Methanol zerstört, die ausgefallenen Chromsalze abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingengt und durch Zugabe von Methanol kristallisiert. Nach Absaugen und Trocknen erhält man 0,38 g 3-(17 β -Hydroxy-7 α -thioacetyl-3-oxo-4-androsten-17 α -yl)-propionsäurelacton vom Schmelzpunkt $202\text{--}205^{\circ}\text{C}$.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemässe Verfahren erläutern.

Beispiel 1

1 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -4,6-androstadien-3-on wird in 5 ml Methanol gelöst und dazu gibt man in der Wärme 0,43 ml Thioessigsäure. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde am Sieden gehalten. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Aceton kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,75 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt $187\text{--}192^{\circ}\text{C}$.

UV: $\epsilon_{239} = 18\,400$.

Beispiel 2

1 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on wird in 20 ml Dimethylformamid mit 1,2 g Blei-II-äthoxyacetat und 10 ml Äthoxyessigsäureanhydrid versetzt und 68 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird in Eiswasser gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton-Hexan erhält man 790 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-äthoxyacetoxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt $130\text{--}131^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 3

1 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-androstadien-3-on wird in 8 ml Methanol mit 1 ml Thiopropionsäure 1,5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton-Hexan umkristallisiert.

Man erhält so 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -propionylthio-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt $165\text{--}167^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 4

Eine Lösung von 1 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-östradien-3-on in 5 ml Methanol wird mit 1 ml Thioessigsäure $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff eingengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält 0,35 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on vom Schmelzpunkt $188\text{--}190^{\circ}\text{C}$ (Methanol).

UV $\epsilon_{238} = 19\,900$ (Methanol).

Beispiel 5

Gemäss Beispiel 4 erhält man aus 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4,6-östradien-3-on durch Umsetzung mit der Thiopropionsäure das 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-7 α -propionylthio-4-östren-3-on vom Schmelzpunkt $179\text{--}188^{\circ}\text{C}$ (Methanol).

Beispiel 6

Eine Lösung von 400 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on in 3 ml Pyridin wird mit 200 mg Propionyloxyacetylchlorid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach gibt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 320 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -(3-propionyloxyacetoxypropyl)-4-östren-3-on als ölige Substanz. UV(Methanol): $\epsilon_{238} = 18\,700$.

Beispiel 7

Man löst 250 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on in 2 ml Pyridin, gibt 1 ml Essigsäureanhydrid zu und lässt 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Danach wird der Ansatz in Eiswasser gefällt, die Substanz mit Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 180 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on. Fp. $85\text{--}90^{\circ}\text{C}$ (Hexan/Methylenchlorid). UV(Methanol): $\epsilon_{239} = 18\,400$.

Beispiel 8

Zu einer Lösung von 5 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on in 50 ml absolutem Dimethylformamid gibt man 15 ml Methyljodid und

18 g pulverisiertes Bariumoxid. Unter kräftigem Rühren lässt man die Reaktion bei ca. 40°C ablaufen. Nach 6 Stunden nimmt man das Reaktionsgemisch in Methylenchlorid auf und filtriert vom Rückstand ab. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Gradientenchromatographie gereinigt. Man erhält 2,3 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-methoxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on als ölige Substanz. UV(Methanol): $\epsilon_{237} = 18\,500$.

Beispiel 9

Eine Lösung von 1,4 g Triphenylchlormethan in 5 ml absolutem Pyridin wird mit 1,62 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-4-östren-3-on versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann gibt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser neutral. Der Rückstand wird durch Gradientenchromatographie gereinigt. Man erhält 1,25 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -(3-Triphenylmethoxypropyl)-4-östren-3-on als ölige Substanz.

UV (Methanol):	λ	ϵ	EA
	204	45 800	
	(223)	14 300	
	(230)	11 200	
	238	18 100	

Beispiel 10

Eine Lösung von 1 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-östradien-3-on wird in 5 ml Methanol mit 1 ml Thioessigsäure $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Dampfbad unter Stickstoff erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mit Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält 0,4 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-östren-3-on vom Schmelzpunkt 177–179°C (Aceton/Hexan). UV: $\epsilon_{238} = 19\,000$ (Methanol).

Beispiel 11

Gemäss Beispiel 10 erhält man aus 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-östradien-3-on und Thiopropionsäure das 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -propionylthio-4-östren-3-on vom Schmelzpunkt 164–175°C (Aceton/Hexan). UV: $\epsilon_{237} = 18\,800$ (Methanol).

Beispiel 12

Eine Lösung von 800 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-östren-3-on in 5 ml Pyridin wird mit 400 mg Propionyloxyacetylchlorid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach gibt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird in Methylenchlorid gelöst, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 650 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-propionyloxyacetyloxypropyl)-4-östren-3-on als ölige Substanz. UV (Methanol): $\epsilon_{238} = 18\,700$.

Beispiel 13

Man löst 500 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-östren-3-on in 2 ml Pyridin, gibt 1 ml Essigsäureanhydrid zu und lässt 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Danach wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gefällt, die Substanz mit Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 375 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-4-östren-3-on. Schmelzpunkt 77–80°C

(Pentan/Isopropyläther).
UV: $\epsilon_{237} = 19\,000$ (Methanol).

Beispiel 14

5 Eine Lösung von 500 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-östren-3-on in 5 ml absolutem Dimethylformamid wird mit 1,5 ml Methyljodid und 1,8 g pulverisiertem Bariumoxid versetzt. Unter kräftigem Rühren lässt man die Temperatur langsam unter Kühlung auf 40°C
10 steigen. Nach 6 Stunden nimmt man das Reaktionsgemisch in Methylenchlorid auf und filtriert vom Rückstand ab. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Gradientenchromatographie gereinigt. Man erhält 270 mg 7 α -Acetylthio-17 β -
15 hydroxy-17 α -(3-methoxypropyl)-4-östren-3-on als ölige Substanz.
UV(Methanol): $\epsilon_{238} = 18\,300$.

Beispiel 15

20 Zu einer Lösung von 2,8 g (10 mMol) Triphenylchlormethan in 10 ml absolutem Pyridin gibt man 3,2 g (8 mMol) 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-östren-3-on und lässt 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Danach gibt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, filtriert den
25 Niederschlag ab und wäscht mit Wasser neutral. Der Rückstand wird durch Gradientenchromatographie gereinigt. Man erhält 2,5 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-Triphenylmethoxypropyl)-4-östren-3-on als amorphe Substanz.

UV (Methanol):	λ	ϵ	EA
	205	46 900	
	(222)	14 500	
	(231)	11 000	
	238	17 900	

Beispiel 16

1,5 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-östren-3-on werden in 5 ml Pyridin gelöst und 3 Stunden mit 0,75 g Bernsteinsäureanhydrid unter Argon zum Sieden
40 erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach gibt man den Ansatz in schwefelsaures Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Der Essigesterextrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Als Rückstand erhält man
45 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysuccinyloxypropyl)-4-östren-3-on. Schmelzpunkt: 168/69–170°C.
UV: $\epsilon_{238} = 19\,500$ (Methanol).

Beispiel 17

50 500 mg des nach Beispiel 26 hergestellten Hemisuccinates werden in 15 ml absolutem Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 0,1 normaler Kaliummethylat-Lösung (5,5 ml) auf pH = 8 eingestellt, im Vakuum eingengt und in 200 ml Äther gefällt. Das ausgefallene Kaliumsalz wird abgesaugt, in Me-
55 thanol gelöst und durch wiederholtes Umfällen in Äther gereinigt. Man erhält 190 mg amorphes 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-succinyloxypropyl)-4-östren-3-on als Kaliumsalz. Schmelzpunkt: 150°C (Zers.).
UV: $\epsilon_{239} = 11\,200$ (Methanol).

Beispiel 18

500 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6-methyl-4.6-androstadien-3-on werden in 5 ml Thioessigsäure 6,5
65 Stunden bei 100°C gerührt. Es wird dann mit Äther verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über präparative Schichtchromatographie aufgereinigt. Es werden 330 mg 7 α -Acetylthio-17 α -(3-acetoxypropyl)-17 β -

hydroxy-6 α -methyl-4-androsten-3-on als Öl erhalten.
UV: ϵ_{238} = 19 200.

Beispiel 19

1,8 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6-methyl-4,6-androstadien-3-on werden in 10 ml Methanol mit 2 ml Wasser und 2 ml Thioessigsäure versetzt und 18 Stunden bei 50°C gerührt. Es wird dann mit Äther verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Silicagel wird aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisiert. Es werden 650 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 α -methyl-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt 175–175,5°C erhalten.
UV: ϵ_{239} = 18 500.

Beispiel 20

250 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 α -methyl-4-androsten-3-on werden in 1 ml Pyridin mit 0,5 ml Buttersäureanhydrid 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Eiswasserfällung wird das ausgeschiedene Öl abfiltriert, in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand wird über präparative Schichtchromatographie aufgereinigt und es wurden 210 mg 7 α -Acetylthio-17 α -(3-butyryloxypropyl)-17 β -hydroxy-6 α -methyl-4-androsten-3-on als Öl erhalten.
UV: ϵ_{239} = 18 600.

Beispiel 21

400 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6-methyl-4,6-androstadien-3-on werden in 4 ml Methanol mit 0,8 ml Wasser und 0,8 ml Thiopropionsäure 48 Stunden bei 50°C gerührt. Es wird wie im Beispiel 3 beschrieben aufgearbeitet und über präparative Schichtchromatographie aufgereinigt. Es werden 210 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-6 α -methyl-7 α -propionylthio-4-androsten-3-on erhalten.
UV: ϵ_{239} = 18 200.

Beispiel 22

10 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-androsten-3-on werden in 50 ml Pyridin gelöst, 4,5 g Bernsteinsäureanhydrid zugegeben und 30 Minuten unter Argonbegasung zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in schwefelsaures Eiswasser eingerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Methylenchlorid/Methanol erhält man 10,4 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysuccinyloxypropyl)-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt 201–203°C (Zersetzung).

Beispiel 23

1,1 g des im vorstehenden Beispiel hergestellten Hemisuccinats werden in 150 ml absolutem Methanol gelöst und mit 0,1 n Kaliummethylat-Lösung in Methanol auf pH 8 eingestellt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, das Konzentrat in Äther gefällt und das Kaliumsalz abgesaugt. Nach mehrmaliger Umfällung erhält man 850 mg 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxysuccinyloxypropyl)-4-androsten-3-on Kaliumsalz vom Zersetzungspunkt 150°.

Beispiel 24

1 g 7 α -Acetylthio-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4-androsten-3-on wird in 4 ml Pyridin, 10 ml Dimethylformamid, 2 ml Acetanhydrid und 10 mg 4-Dimethylaminopyridin 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird in Eiswasser gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und

getrocknet. Durch Umkristallisation aus Äther-Pentan erhält man 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt 110–112°C.

Beispiel 25

0,64 g 17 α -(3-propionyloxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -propionylthio-4-androsten-3-on (hergestellt aus 2 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-androstadien-3-on in 5,4 ml Thiopropionsäure unter Rühren und Erhitzen auf 90°C unter Argonbegasung während 4 Stunden. Eindampfen im Vakuum und Chromatographieren des Rückstandes an Kieselgel. Mit Hexan-Essigester 1:1 wurden 1,89 g öliges 17 α -(3-propionyloxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -propionylthio-4-androsten-3-on eluiert. UV: ϵ_{239} = 17 200 werden in 2,5 ml Pyridin gelöst, mit 1,25 ml Acetanhydrid und 60 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 67 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Eiswasser versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert, die Lösung mit 1N-Schwefelsäure und Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rückstandes durch Schichtchromatographie erhält man 17 α -(3-propionyloxypropyl)-17 β -acetoxy-7 α -propionylthio-4-androsten-3-on.
UV: ϵ_{238} = 17 800 (Methanol).

Beispiel 26

17 β -Hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on (hergestellt wie folgt: 2 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-4,6-androstadien-3-on wurden in 1,8 ml Thioessigsäure 30 Minuten bei 90°C erhitzt. Danach wurde die überschüssige Thioessigsäure durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand chromatographiert. Es wurden 1,1 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt 135–140°C (Zersetzung) erhalten und analog Beispiel 45 acetyliert. Man erhält 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on, das mit der nach Beispiel 44 dargestellten Verbindung identisch ist.

Beispiel 27

300 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-östradien-3-on werden in 2 ml Pyridin und 1 ml Acetanhydrid 24 Stunden unter Schutzgas zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung erhält man 140 mg 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-4,6-östradien-3-on. 100 mg des so erhaltenen 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-4,6-östradien-3-on werden in 1 ml Methanol gelöst und mit 0,5 ml Thioessigsäure 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen und chromatographischer Reinigung erhält man 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-7 α -acetylthio-4-östren-3-on. Fp.: 192–197°C (Hexan/Methylenchlorid).
UV (Methanol): ϵ_{238} = 18 700.

Beispiel 28

500 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,6-östradien-3-on werden in 2 ml Thiopropionsäure unter Rühren und Argonbegasung 4 Stunden auf 90°C erhitzt. Danach wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Hexan/Aceton 2:1 werden 120 mg 17 α -(3-Propionyloxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -propionylthio-4-östren-3-on erhalten, das analog Beispiel 2 mit 1,2 ml Acetanhydrid in 2,4 ml Pyridin in Gegenwart von 50 mg 4-Dimethylaminopyridin während 67 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt und aufgearbeitet wird. Nach Reinigung durch Schichtchromatographie erhält man 17 α -(3-Propionyloxypropyl)-17 β -acetoxy-7 α -propionylthio-4-östren-3-on als amorphes Pulver.
UV (Methanol): ϵ_{238} = 18 500.

Beispiel 29

100 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on werden in 2 ml Pyridin mit 2 ml Undecylsäureanhydrid unter Zusatz von 30 mg Dimethylaminopyridin 7 Stunden bei 50°C gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingegossen, mit Pentan ausgerührt, abgesaugt, der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert, mit 1N-Salzsäure und mit Wasser gewaschen und der Rückstand eingeeengt, wobei 17 β -Hydroxy-17 α -(3-undecyloxypropyl)-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on als Öl erhalten wird.

UV (Methanol): $\epsilon_{237} = 17\,500$.

Beispiel 30

10 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-androstadien-3-on werden in 40 ml Pyridin und 20 ml Acetanhydrid unter Argonbegasung 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wird 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-4.6-androstadien-3-on erhalten, Schmelzpunkt 84–85°C. 3 g des so erhaltenen Diacetats werden in 12 ml Methanol und 12 ml Methylenchlorid gelöst, auf 0°C gekühlt und mit einer Lösung von 0,18 g Kaliumhydroxid in 6 ml Methanol versetzt. Es wird 10 Stunden bei 20°C unter Argon gerührt, mit Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach Verrühren mit Isopropyläther erhält man 2,6 g amorphes 17 β -Acetoxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-androstadien-3-on. 1 g des so erhaltenen 17 β -Acetoxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-androstadien-3-ons werden in 5 ml Methanol und 0,5 ml Thioessigsäure 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum und Kristallisation aus Aceton/Hexan erhält man das 17 β -Acetoxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt 135–140°C.

Beispiel 31

4 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-östradien-3-on werden wie im Beispiel 30 beschrieben in 10 ml Pyridin mit 5 ml Acetanhydrid zu 17 β -Acetoxy-17 α -(3-acetoxypropyl)-4.6-östradien-3-on umgesetzt. 1 g des so erhaltenen Diacetats wird in 5 ml Methanol und 5 ml Methylenchlorid gelöst, auf 0°C gekühlt und mit einer Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxid in 2 ml Methanol 60 Minuten bei 20°C unter Argon gerührt. Nach Neutralisation mit Essigsäure wird eingedampft und aufgearbeitet. Nach chromatographischer Reinigung erhält man 0,8 g 17 β -Acetoxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-östradien-3-on. 0,5 g des so erhaltenen 17 β -Ac-

toxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-östradien-3-on werden in 3 ml Methanol mit 0,5 ml Thioessigsäure umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung erhält man 17 β -Acetoxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-7 α -acetylthio-4-östen-3-on. Fp.:

5 180–187°C (Aceton/Hexan).
UV (Methanol): $\epsilon_{238} = 18\,300$

Beispiel 32

3 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-4.6-androstadien-3-on werden in 15 ml Aceton und 6 ml Methanol suspendiert, mit 1,29 ml Thioessigsäure versetzt und 45 Minuten zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung nach Beendigung der Reaktion erfolgt analog Beispiel 1. Man erhält 2,4 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-4-andro-

15 sten-3-on vom Schmelzpunkt 187–192°C.
UV: $\epsilon_{239} = 18\,400$.

Beispiel 33

0,5 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-4.6-androstadien-3-on wird in 2,5 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol suspendiert und mit 0,22 ml Thioessigsäure versetzt. Nach 1stündigem Erhitzen am Rückfluss wird analog Beispiel 1 aufgearbeitet. Man erhält 0,34 g 17 α -(3-Hydroxypropyl)-17 β -hydroxy-7 α -thioacetyl-4-androsten-3-on vom Schmelzpunkt

25 187–192°C.
UV: $\epsilon_{239} = 18\,400$.

Beispiel 34

300 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-äthoxycarbonyloxypropyl)-4.6-androstadien-3-on (farbloses Öl; UV: $\epsilon_{285} = 26\,100$) werden in 3 ml Methanol und 0,3 ml Thioessigsäure 1 Stunde unter Argon am Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum und Schichtchromatographie im System Äther/Pentan (75:25) erhält man 210 mg amorphes 17 β -Hydroxy-35 17 α -(3-äthoxycarbonyloxypropyl)-7 α -acetylthio-4-androsten-3-on.

UV: $\epsilon_{238} = 19\,100$ (Methanol).

Das in diesem Beispiel eingesetzte 17 β -Hydroxy-17 α -(3-äthoxycarbonyloxypropyl)-4.6-androstadien-3-on kann wie

40 folgt erhalten werden:
500 mg 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-4.6-androstadien-3-on werden in 15 ml Diäthylcarbonat mit 10 mg Natriummethylat versetzt und unter Rühren und Argonbegasung 10 Minuten auf 140°C erhitzt. Danach wird abgekühlt, mit Essigsäure neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung durch Schichtchromatographie werden 45 400 mg gewünschten Äthylcarbonats erhalten.