



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENT SCHRIFT

(19) DD (11) 253 626 A5

4(51) C 07 J 31/00
C 07 J 53/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 J / 266 308 7	(22)	15.08.84	(44)	27.01.88
(31)	P3330086.0	(32)	17.08.83	(33)	DE
	P3330084.4		17.08.83		
	P3330085.2		17.08.83		

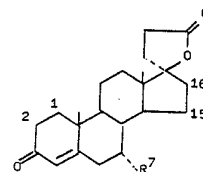
- (71) siehe (73)
 (72) Nickisch, Klaus, Dr.; Laurent, Henry, Dr.; Esperling, Peter; Bittler, Dieter; Wiechert, Rudolf, Dr. Prof.; Losert, Wolfgang, Dr. Prof., Personen mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West)
 (73) Schering AG, 1000 Berlin (West) 65, Müllerstraße 170/178, WB

(54) Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactonen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactonen für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit Antialdosteronwirkung hoher Aktivität, langer Wirkungsdauer und geringen Nebenwirkungen. Erfindungsgemäß werden neue 7 α -substituierte 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolactone der allgemeinen Formel hergestellt, worin bedeuten:



eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung oder die Gruppe



R⁷ die Gruppe SR', wobei R' einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierten Alkylrest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, u. a.; und

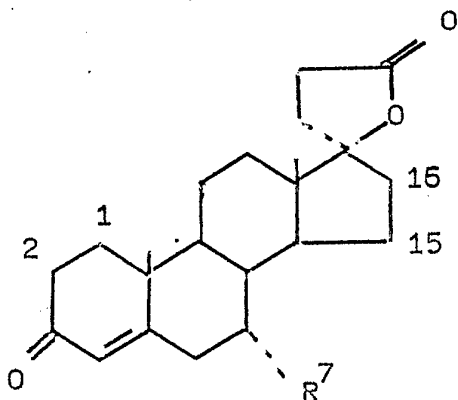


eine CC-Einfachbindung oder die Gruppe

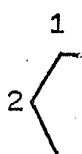


Erfindungsanspruch:

- Verfahren zur Herstellung von 7α -substituierten 3-Oxo- 17α -pregn-4-en-21,17-carbolactonen der allgemeinen Formel,



worin



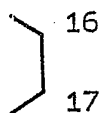
eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung oder die Gruppe



R⁷

die Gruppe SR', wobei R' einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierten Alkylrest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, darstellt

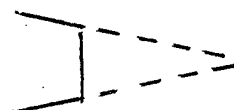
und



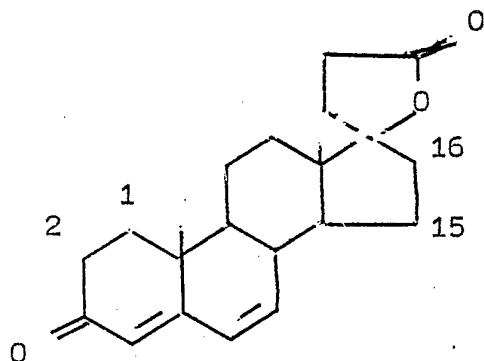
eine CC-Einfachbindung oder die Gruppe



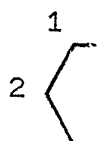
oder



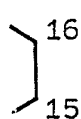
bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Δ^6 -ungesättigte Verbindung der allgemeinen Formel III,



worin



und



die in Formel I angegebene Bedeutung haben, einen Thioalkohol der Formel

$$R''-SH,$$

2. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -Ethylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton hergestellt wird.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -Methylthio-15 β ;16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton hergestellt wird.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -Methylthio-15 β ;16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-1,4-dien-21,17-carbolacton hergestellt wird.
5. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ;16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton hergestellt wird.
6. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -(2-Hydroxypropylthio)-15 β ;16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton hergestellt wird.
7. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -Methylthio-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton hergestellt wird.
8. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -Ehylthio-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton hergestellt wird.
9. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 7 α -Methylthio-1 α ,2 α ;15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton hergestellt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue 7 α -substituierte 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactone, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von bestimmten Formen der Hypertonie, von Ödemen, zum Beispiel bei Herzinsuffizienz, bei durch Aldosteron bedingten endokrinologischen Störungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits Verbindungen mit Antialdosteronwirkung bekannt, beispielsweise das handelsübliche Spironolacton und seine Metaboliten.

Spironolacton besitzt jedoch antiandrogene Nebenwirkung.

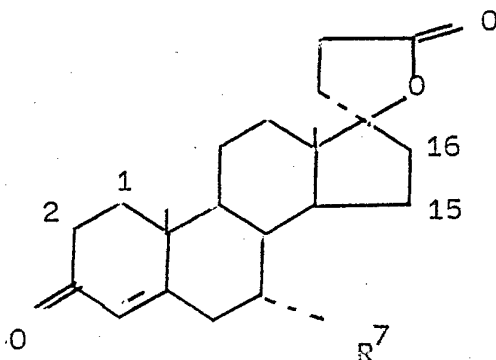
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit Antialdosteronwirkung, die höhere Aktivität und längere Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

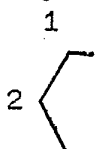
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden 7 α -substituierte 3-Oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel I



(1)

hergestellt, worin

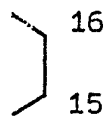


eine CC-Einfach- oder CC-Doppelbindung oder die Gruppe



R^7 die Gruppe SR' , wobei R' einen geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierten Alkylrest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,

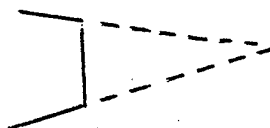
und



eine CC-Einfachbindung oder die Gruppe



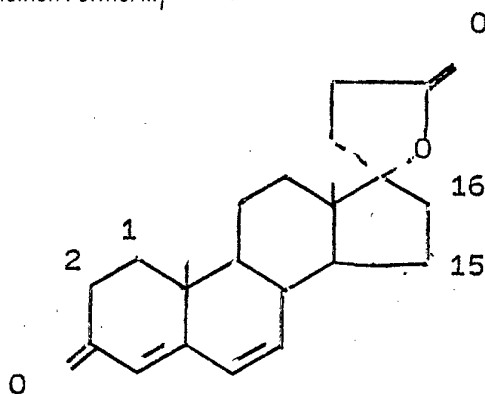
oder



bedeuten.

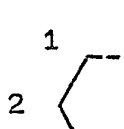
R' in der Formel I in der Bedeutung eines geradkettigen oder verzweigten, gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierten Alkylrestes von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen stellt zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Hydroxyethyl- oder 1- oder 2-Hydroxypropylgruppe dar.

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß in der Weise hergestellt, daß man an eine Δ^6 -ungesättigte Verbindung der allgemeinen Formel III,

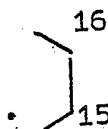


(III),

worin



und



die in Formel I angegebene Bedeutung haben, einen Thioalkohol der Formel



worin R'' die in Formel I angegebene Bedeutung hat, addiert.

Die folgenden Verbindungen haben sich als besonders pharmakologisch wertvoll erwiesen:

1. 7α -Methylthio- $1\alpha,2\alpha$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
2. 7α -Ethylthio- $1\alpha,2\alpha$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
3. 7α -Propylthio- $1\alpha,2\alpha$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
4. 7α -(2-Propylthio)- $1\alpha,2\alpha$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
5. 7α -Butylthio- $1\alpha,2\alpha$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
6. 7α -(2-Hydroxyethylthio)- $1\alpha,2\alpha$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
7. 7α -Methylthio-3-oxo- 17α -pregna-1,4-dien-21.17-carbolacton,
8. 7α -Methylthio- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
9. 7α -Ethylthio- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
10. 7α -Propylthio- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
11. 7α -Butylthio- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
12. 7α -Methylthio- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregna-1,4-dien-21.17-carbolacton,
13. 7α -(2-Hydroxyethylthio)- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
14. 7α -(2-Hydroxyethylthio)- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregna-1,4-dien-21.17-carbolacton,
15. 7α -(2-Hydroxypropylthio)- $15\beta,16\beta$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
16. 7α -(2-Hydroxyethylthio)- $15\alpha,16\alpha$ -methylen-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,

17. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
18. 7 α -(2-Hydroxypropylthio)-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
19. 7 α -Methylthio-1 α .2 α ;15 α .16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
20. 7 α -Methylthio-15 α .16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
21. 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α .2 α ;15 α .16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
22. 7 α -Methylthio-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
23. 7 α -Ethylthio-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton,
24. 7 α -(3-Hydroxypropylthio)-1 α .2 α ;15 β .16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21.17-carbolacton.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Antialdosteron-Wirkung an der Ratte sowie die Größe der Kompetitionsfaktoren (KF) als Maß für die Bindung am Androgen- bzw. am Gestagenrezeptor.

Hierbei bedeuten:

- (+) Signifikant schlechtere Wirksamkeit der Prüfsubstanz
 (++) Signifikant gleiche Wirksamkeit der Prüfsubstanz (bei 8 mg/Tier) im Vergleich zur Standardsubstanz
 (+++) Signifikant bessere Wirksamkeit der Prüfsubstanz (bei 8 mg/Tier) im Vergleich zur Standardsubstanz.

Tabelle

Verbindungs- Nr. bzw. Be- zeichnung	Antialdosteron- wirkung an der Ratte	Bindung an den Andro- gen-Rezeptor (KF)	Bindung an Gesta- gen- Rezeptor (KF)
Spirolonolacton (SPL)	1	8,9	21
3	+++	9,2	36
13	0,95 $\times$ SPL	87	75
17	SPL	82	47
18	++		
	0,6 $\times$ SPL	∞	∞
21	1,2 $\times$ SPL	∞	∞
27	+++	15	42
30	1,5 $\times$ SPL	21	∞
31	1,5 $\times$ SPL	13	32

Die Anwendung der neuen Wirkstoffe kann in der gleichen Weise erfolgen wie bei Spirolonolacton. Die Dosierung der Wirkstoffe liegt unterhalb der von Spirolonolacton. Auf Grund der zum Teil länger anhaltenden Wirkung brauchen die neuen Wirkstoffe in der Regel nur einmal am Tag appliziert zu werden. Die Wirkstoffe können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten, vorzugsweise für die enterale Applikation, verarbeitet werden. Für die enterale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées oder Kapseln in Frage, die pro Dosiseneinheit etwa 50 bis 200 mg Wirkstoff in einem inerten Trägermaterial enthalten.

Zur Herstellung der 7 α -Alkylthioverbindungen (R' = geradkettiger oder verzweigter, gegebenenfalls durch eine Hydroxygruppe substituierter Alkylrest von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen) wird an die Δ^6 -ungesättigte Verbindung der allgemeinen Formel III ein Thioalkohol der Formel R'-SH, worin R' die oben angegebene Bedeutung hat, addiert. Die Umsetzung wird in basischem Milieu in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels wie Methanol oder Ethanol bei Temperaturen von 0 bis 30°C vorgenommen. Als Basen sind insbesondere sekundäre oder tert. Amine wie Diethylamin und Piperidin geeignet.

Die sich gegebenenfalls anschließende Einführung der Δ^1 -Doppelbindung kann in an sich bekannter Weise auf chemischem oder mikrobiologischem Wege erfolgen. Geeignete chemische Dehydrierungsmittel zur 1,2-Dehydrierung sind beispielsweise Selendioxyd, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, Chloranil, Thalliumtriacetat oder Bleitetraacetat.

Geeignete Mikroorganismen für die 1,2-Dehydrierung sind beispielsweise Schizomyceten, insbesondere solche der Genera *Arthrobacter*, wie zum Beispiel *A. simplex* (ATCC 6946); *Bacillus*, wie zum Beispiel *B. lentus* (ATCC 13805) oder *B. sphaericus* (ATCC 7055); *Pseudomonas*, wie zum Beispiel *P. aeruginosa* (IFO 3505); *Flavobacterium*, wie zum Beispiel *F. flavescens* (IFO 3058) usw.

Die 1,2-Dehydrierung wird bevorzugt chemisch ausgeführt. Hierzu wird das 1,2-Dihydrosteroid in einem geeigneten Lösungsmittel mit dem Dehydrierungsmittel über längere Zeit auf 60 bis 120°C erhitzt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Dioxan, Toluol, Benzol, Tetrahydrofuran, tert. Butanol und Gemische dieser Lösungsmittel. Die Reaktion ist nach mehreren Stunden beendet. Es empfiehlt sich, die Umsetzung durch Dünnschichtchromatographie zu verfolgen. Das Reaktionsgemisch wird aufgearbeitet, wenn das Ausgangsmaterial umgesetzt ist.

Die sich gegebenenfalls anschließende Veresterung einer im Substituenten R' enthaltenen Hydroxygruppe wird nach den in der Steroidchemie üblichen Verfahren durchgeführt. Die Veresterung erfolgt vorzugsweise mit einem Derivat einer niederen aliphatischen Carbonsäure in Gegenwart von Pyridin und/oder 4-Dimethylaminopyridin. Als Derivate kommen insbesondere Anhydride und Halogenide von niederen Carbonsäuren, insbesondere Essig-, Propion-, Butter- und Valeriansäure, in Frage.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I haben die Eigenschaften, die Wirkung von Aldosteron oder Desoxycorticosteron auf die Natrium- und Kaliumsalzausscheidung aufzuheben bzw. umzukehren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind damit geeignet zur Behandlung von bestimmten Formen der Hypertonie, von Ödemen, zum Beispiel bei Herzinsuffizienz, bei Leberzirrhose und nephrotischem Syndrom, des primären und sekundären Aldosteronismus und anderer durch Aldosteron bedingter endokrinologischer Störungen. Sie können außerdem als Diuretika eingesetzt werden.

Die neuen Wirkstoffe besitzen gegenüber dem handelsüblichen Spironolacton und seinen Metaboliten, die in 7 α -Stellung statt der Acetylthio- eine Mercapto- oder Methylthiogruppe enthalten (Steroide 20 [1972] 41), den Vorteil der höheren Aktivität und der längeren Wirkungsdauer. Sie zeigen außerdem eine verminderte antiandrogene und gestagene Nebenwirkung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die wenigstens eine 1 α ,2 α - oder 15 α ,16 α -Methylengruppe enthalten, erweisen sich im Testmodell von Hollmann (Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmac. 247 [1964] 419) dem bekannten Spironolacton in ihrer Antialdosteronwirkung überraschenderweise überlegen und zeichnen sich gegenüber Spironolacton und den entsprechenden Verbindungen der DE-OS 3 111 951, die keine 1 α ,2 α - oder 15 α ,16 α -Methylengruppe enthalten, durch eine geringere antiandrogene Nebenwirkung aus.

Die antiandrogene Wirkung wird bei Verbindungen festgestellt, die selber keine androgene Wirkung besitzen, aber durch ihre hohe Bindungsaffinität das körpereigene Androgen vom Rezeptor ganz oder teilweise verdrängen, wie das in gewissem Maß bei Spironolacton beobachtet wird. Es hat sich gezeigt, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine geringere Affinität zum Androgenrezeptor besitzen als Spironolacton.

Diese neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind somit geeignet zur Behandlung von Ödemen, zum Beispiel bei schwerer Herzinsuffizienz, bei Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom sowie von Krankheitszuständen, an denen ein primärer oder sekundärer Hyperaldosteronismus beteiligt ist.

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens benötigten Ausgangsverbindungen sind entweder bekannt (zum Beispiel aus US-PS 4 129 564) oder können nach einem der nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Herstellung der Ausgangsverbindungen

A. 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton:

Eine Lösung von 15,7 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 150 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 2,84 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Anschließend werden 10 g 3-Oxo-17 α -pregna-1,4,6-trien-21,17-carbolacton in fester Form hinzugegeben. Die Aufarbeitung erfolgt nach ca. 45 Minuten durch Eingießen in Eiswasser, das schwach mit Salzsäure angesäuert wurde. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und danach an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan erhält man 8,73 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 253,7°C [α]_D = +176° (in Chloroform). UV: ϵ_{282} = 21 100 (in Methanol).

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

4,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden in 40 ml Methanol und 4 ml Piperidin gelöst. In die Lösung wird unter Eiskühlung aus einer Stahlflasche Methanthiol über einen Zeitraum von 30 Minuten eingeleitet. Anschließend läßt man 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen und gießt die Mischung danach in Eiswasser. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Mit 8,8 bis 10,3% Aceton-Dichlormethan eluiert man 2,99 g, die aus Hexan-Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert werden. Ausbeute 1,80 g 1 α ,2 α -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 1740,0°C. [α]_D = +137° (in Chloroform). UV: ϵ_{236} = 13 500 (in Methanol).

Beispiel 2

Eine Lösung von 3,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 30 ml Methanol und 3 ml Piperidin versetzt man mit 3 ml Ethanthiol. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach in Eiswasser gegossen. Das ausgefällte Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit Essigester-Hexan (1:1) eluiert man 3,31 g, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert, 2,45 g 7 α -Ethylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton ergeben. Schmelzpunkt: 205,5°C [α]_D = +115° (in Chloroform). UV: ϵ_{236} = 13 500 (in Methanol).

Beispiel 3

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 3,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 1-Propanthiol umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird entsprechend aufgearbeitet und gereinigt. Ausbeute 1,57 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-7 α -propylthio-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 191,2°C [α]_D = +103° (in Chloroform). UV: ϵ_{236} = 13 800 (in Methanol).

Beispiel 4

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 1,5 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 2-Propanthiol in 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-7 α -(2-propylthio)-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute 891 mg. Schmelzpunkt: 239,4°C (aus Dichlormethan-Diisopropylether). [α]_D = +107° (in Chloroform). UV: ϵ_{237} = 14 000 (in Methanol).

Beispiel 5

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen wird 1,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 1-Butanthiol in 7 α -Butylthio-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute 762 mg (aus Dichlormethan-Diisopropylether). [α]_D = +99° (in Chloroform). UV: ϵ_{235} = 13 900 (in Methanol).

Beispiel 6

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 2,0 g 1 α ,2 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol in 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α ,2 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 1,83 g (aus Dichlormethan-Diisopropylether). $[\alpha]_D = +106^\circ$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{236} = 13650$ (in Methanol).

Beispiel 7

Die Lösung von 2,0 g 7 α -Methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 40 ml Toluol wird nach Zugabe von 2,0 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon 20 Stunden auf 80°C erhitzt. Danach wird abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Essigester eluiert man 880 mg, die aus Dichlormethan-Diisopropylether umkristallisiert werden. Ausbeute 435 mg 7 α -Methylthio-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 229,4°C. $[\alpha]_D = -56^\circ$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{242} = 15400$ (in Methanol).

Beispiel 8

Unter den im Beispiel 2 angegebenen Bedingungen werden 1,2 g 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 15 β ,16 β -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 1,08 g. Schmelzpunkt: 268,7°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 16000$ (in Methanol).

Beispiel 9

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in 7 α -Ethylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 450 mg. Schmelzpunkt: 261,2°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 16400$ (in Methanol).

Beispiel 10

Unter den Bedingungen des Beispiels 3 werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 1-Propanthiol in 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-7 α -propylthio-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 360 mg. Schmelzpunkt 259,6°C (aus Aceton). UV: $\epsilon_{241} = 15300$ (in Methanol).

Beispiel 11

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 1-Butanthiol in 7 α -Butylthio-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 390 mg. Schmelzpunkt: 262,7°C (aus Aceton). UV: $\epsilon_{241} = 15600$ (in Methanol).

Beispiel 12

Eine Lösung von 600 mg 15 β ,16 β -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 12 ml Dioxan wird mit 660 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 17 Stunden bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Nach dem Verreiben mit Diisopropylether erhält man 145 mg 15 β ,16 β -Methylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 265,3°C.

UV: $\epsilon_{244} = 15400$ (in Methanol).

Beispiel 13

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton in Gegenwart von 2-Mercaptoethanol in 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 530 mg. Schmelzpunkt: 233,2°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 15400$ (in Methanol).

Beispiel 14

Die Lösung von 920 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 18,5 ml Dioxan wird mit 920 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon versetzt und 16 Stunden bei 80°C gerührt. Die Aufarbeitung und die Isolierung des Reaktionsprodukts wird analog Beispiel 17 vorgenommen. Ausbeute 185 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 250°C (aus Diisopropylether). UV: $\epsilon_{243} = 14900$ (in Methanol).

Beispiel 15

Unter den im Beispiel 3 angegebenen Bedingungen werden 500 mg 15 β ,16 β -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton durch Umsetzung mit 1-Mercapto-propan-2-ol in 7 α -(2-Hydroxypropylthio)-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 419 mg. Schmelzpunkt: 250,3°C (aus Aceton-Diisopropylether). UV: $\epsilon_{238} = 16200$ (in Methanol).

Beispiel 16

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg 15 α ,16 α -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 2-Mercaptoethanol umgesetzt. Ausbeute: 365 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 213,8°C. UV: $\epsilon_{240} = 16650$ (in Methanol).

Beispiel 17

Unter den Bedingungen des Beispiels 3 werden 500 mg 1 α ,2 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 2-Mercaptoethanol umgesetzt. Ausbeute: 385 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)-1 α ,2 α ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 235,2°C (aus Diisopropylether-Aceton). UV: $\epsilon_{240} = 12700$ (in Methanol).

Beispiel 18

Unter den im Beispiel 3 beschriebenen Bedingungen werden 500 mg $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 1-Mercapto-propan-2-ol umgesetzt. Reaktionszeit: 3 Tage. Ausbeute 345 mg 7 α -(2-Hydroxypropylthio)- $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton. Schmelzpunkt: 242°C (aus Aceton-Diisopropylether). UV: $\epsilon_{236} = 13900$ (in Methanol).

Beispiel 19

750 mg $1\alpha,2\alpha;15\alpha,16\alpha$ -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden, wie im Beispiel 2 beschrieben, mit Methanthiol zur Reaktion gebracht. Ausbeute: 540 mg 7 α -Methylthio- $1\alpha,2\alpha;15\alpha,16\alpha$ -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton als zähes Öl. UV: $\epsilon_{237} = 12900$ (in Methanol).

Beispiel 20

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden aus 400 mg $15\alpha,16\alpha$ -Methylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton 190 mg 7 α -Methylthio- $15\alpha,16\alpha$ -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 197,6°C (aus Diisopropylether) erhalten. UV: $\epsilon_{238} = 14800$ (in Methanol).

Beispiel 21

500 mg $1\alpha,2\alpha;15\alpha,16\alpha$ -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 3 mit 2-Mercaptoethanol umgesetzt. Ausbeute 440 mg 7 α -(2-Hydroxyethylthio)- $1\alpha,2\alpha;15\alpha,16\alpha$ -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton als Öl. UV: $\epsilon_{234} = 11800$ (in Methanol).

Beispiel 22

1,2 g $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 2 in $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -Dimethylen-7 α -methylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 875 mg. Schmelzpunkt: 121,7°C (aus Diethylether-Diisopropylether). $[\alpha]_D = +118^\circ$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{237} = 13000$ (in Methanol).

Beispiel 23

1,2 g $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton werden unter den Bedingungen des Beispiels 3 in 7 α -Ethylthio- $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton überführt. Ausbeute: 1,06 g (aus Dichlormethan-Diisopropylether). $[\alpha]_D = +109^\circ$ (in Chloroform). UV: $\epsilon_{236} = 13700$ (in Methanol).

Beispiel 24

Unter den Bedingungen des Beispiels 3 werden 500 mg $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -Dimethylen-3-oxo-17 α -pregna-4,6-dien-21,17-carbolacton mit 3-Mercapto-propan-1-ol umgesetzt. Man erhält 275 mg 7 α -(3-Hydroxypropylthio)- $1\alpha,2\alpha;15\beta,16\beta$ -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton vom Schmelzpunkt 241,7°C. UV: $\epsilon_{236} = 14100$ (in Methanol).

Beispiel 25

7 α -Methylthio- $15\alpha,16\alpha$ -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton.

Unter den im Beispiel 9 beschriebenen Bedingungen erhält man, ausgehend von 420 mg 7 α -Methylthio- $15\alpha,16\alpha$ -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton 195 mg 7 α -Methylthio- $15\alpha,16\alpha$ -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton.

UV: $\epsilon_{242} = 14500$ (Methanol).