



(19)

Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer:

**390 794 B**

(12)

# PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2328/80

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07J 41/00**  
//A61K 31/56

(22) Anmeldetag: 30. 4.1980

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1989

(45) Ausgabetag: 25. 6.1990

(30) Priorität:

2. 5.1979 US 35357 beansprucht.  
27. 8.1979 US 69741 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS1907894 US-PS3412087

(73) Patentinhaber:

RICHARDSON-MERRELL INC.  
06897 WILTON (US).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN STEROIDVERBINDUNGEN

AT 390 794 B

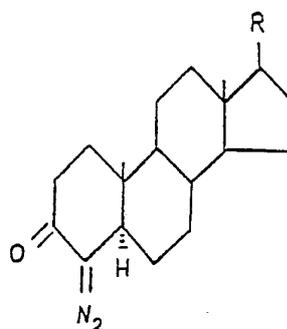
Es ist bekannt, daß die Haut auf Androgene anspricht und am Stoffwechsel der Androgene aktiv teilnimmt. Das Androgen Testosteron wird in der Haut durch die Enzymwirkung der Testosteron-5Alpha-Reductase zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, das stärker als Androgen wirkt als Testosteron. In Arch., Dermatol. 111, 1496 (1975) ist auf Anzeichen dafür hingewiesen, daß DHT in der Pathogenese der Akne und auch anderer auf Androgene zurückzuführender Erscheinungen beteiligt ist. Es wird deshalb angenommen, daß DHT blockierende Stoffe zur Behandlung von Akne geeignet sein müßten. Eine Möglichkeit, das Entstehen von DHT zu inhibieren, besteht darin, die Wirkung der Testosteron-5Alpha-Reductase zu inhibieren. Insbesondere ist es erwünscht, bei der Behandlung von Akne die Wirkung der 5Alpha-Reductasen lokal, also im Bereich der von Akne befallenen Haut, zu inhibieren.

Zahlreiche Forscher waren der Ansicht, daß zum Inhibieren der Testosteron-5Alpha-Reductase geeignete Steroide  $\Delta^4$ -3-Ketokonfiguration besitzen müssen und daß folgedessen die Anwesenheit weiterer Substituenten im A-Ring nur wenig zur Brauchbarkeit der Verbindung als 5Alpha-Reductaseinhibitor beitragen und sogar die gewünschte Brauchbarkeit beeinträchtigen können. Dementsprechend weisen alle der in den US-PS 3 917 829 und 4 088 760 genannten zahlreichen Verbindungen im R-Ring  $\Delta^4$ -3-On-Struktur auf. Diese  $\Delta^4$ -3-Keto-steroide wirken durch konkurrierende Inhibition auf die 5Alpha-Reductase.

Eine Theorie für die irreversible Inhibition von 5Alpha-Reductase und  $\Delta^5$ -3-Keto-isomerase wurde in der US-PS 4 087 561 gegeben, gemäß welcher die Verwendung eines Steroids gefordert wird, welches eine solche potentiell reaktionsfähige Gruppe aufweist, die dann reaktionsfähig wird, wenn das Zielenzym seine Transformation ausführt. Zur gleichen Zeit läuft eine chemische Umsetzung, beispielsweise eine Alkylierung, direkt an den aktiven Stellen des Enzyms oder so nahe an solchen aktiven Stellen ab, daß das Enzym irreversibel inhibiert wird. Für die irreversible Inhibition von  $\Delta^5$ -3-Keto-steroid-isomerasen und von Testosteron-5Alpha-Reductase werden gemäß der US-PS 4 087 461 allenische Seco-sterioide vorgeschlagen. In dieser US-PS 4 087 461 wird die durch das Enzym katalysierte Umwandlung als eine Reaktion an der C-4-Stellung beinhaltende Umwandlung beschrieben.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Steroidverbindungen der allgemeinen Formel (I), die die 5Alpha-Reductase inhibieren. Es ist nicht bekannt, ob diese Inhibitionswirkung irreversibel oder nahezu irreversibel, also quasi-irreversibel, ist, da das in 4-Stellung substituierte Steroid vom Enzym nicht ohne weiteres abspaltbar ist.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R für =O, -OH, -OCO-alkyl(C<sub>1-5</sub>), -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO,

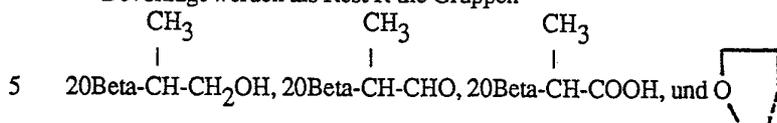
$$\begin{array}{cccc} & \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\ & | & & | \\ \text{-COOalkyl(C}_{1-6}\text{), -COCH}_3, & \text{-CH-COOH, -CH-COOalkyl(C}_{1-6}\text{),} & \text{vorzugsweise} & \text{O} \end{array}$$

$$\begin{array}{cccc} \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\ | & & | & & | \\ \text{O} & & \text{O} & & \text{O} \end{array}$$

20Beta-Isomere von -CH-CH<sub>2</sub>OH, -CH-CHO, -CH-COOH oder -CH-COOalkyl(C<sub>1-6</sub>) steht, zumindest quasi-irreversible Inhibitoren darstellen.

Es wird angenommen, daß die Inhibition, welche auf die Anwesenheit der N<sub>2</sub>-Substituenten am in 4-Stellung befindlichen C-Atom zurückzuführen ist, kummulierend für die konkurrierende Inhibition ist, welche auf die

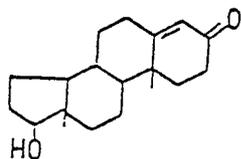
Anwesenheit dieses in 17-Stellung vorliegenden bevorzugten Substituenten zurückzuführen ist.  
Bevorzugt werden als Rest R die Gruppen



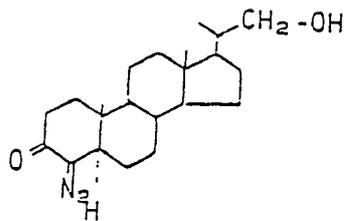
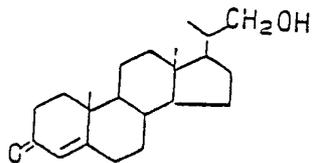
Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen erwiesen sich als Inhibitoren für Testosteron-5Alpha-Reductase, des Enzyms, das Testosteron in das starke wirkende Androgen DHT umwandelt. Erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen, also Verbindungen der oben angegebenen Formeln, sind somit als Inhibitoren für Testosteron-5Alpha-Reductase zur Behandlung von Akne und fettiger Haut geeignet, können aber auch zum Behandeln einer gutartigen Prostatahypertrophie und der Kahlköpfigkeit von Männern verwendet werden.

Die Wirkungsstärke eines Enzyminhibitors wird häufig durch dessen Inhibitionskonstante  $K_i$  ausgedrückt, die die Affinität des Inhibitors für das Enzym quantitativ zum Ausdruck bringt, wobei einer größeren Affinität ein kleinerer Wert für  $K_i$  entspricht. Der folgende Vergleich zeigt die Zunahme der Affinität für 5Alpha-Reductase, wie sie mit erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen erzielt wird, gegenüber jener des Substrats (Testosteron) oder gegenüber einem der am stärksten wirkenden bekannten Inhibitoren.

20	$K_i$
25	$1,0 \times 10^{-6} \text{M}$
30	$2,2 \times 10^{-7} \text{M}$
35	$2,0 \times 10^{-8} \text{M}$
40	$2,0 \times 10^{-8} \text{M}$
45	$2,0 \times 10^{-8} \text{M}$



Testosteron



50 Es zeigt sich somit, daß die ausgewählte erfindungsgemäß herstellbare Verbindung die 50-fache Affinität des Substrats für das Enzym besitzt und zumindest 10-mal so wirksam ist wie der bekannte Inhibitor.

Die Brauchbarkeit erfindungsgemäß herstellbarer Verbindungen als 5Alpha-Reductaseinhibitoren kann durch deren Fähigkeit, die Wirkung von aus der Prostata von Ratten isolierter 5Alpha-Reductase zu inhibieren, gezeigt werden. Beispielsweise wurde bei Verwendung von Testosteron-5Alpha-Reductase enthaltenden Prostatamicrosomen in einer 180 mg frischen Gewebes entsprechender Menge und von  $4\text{-}^{14}\text{C}$ -Testosteron (2.10<sup>-6</sup>-molar) gefunden, daß (5Alpha, 20Beta)-4-Diazo-21-hydroxy-20-methyl-pregnan-3-on (3.10<sup>-8</sup>-molar) die Umwandlung von Testosteron in DHT und Androstandiol (ADIOL) um insgesamt 49 % inhibierte. Bei sonst gleichen Bedingungen konnte bei 3.10<sup>-7</sup>-molarer InhibitorKonzentration die Umwandlung von Testosteron zu an der 5Alpha-Stellung reduzierten Produkten um 75 % inhibiert werden.

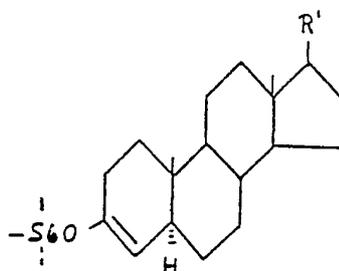
60 Bei oraler bzw. parenteraler Verabreichung liegt die zur Bekämpfung der Akne bzw. der Seborrhoe erforderliche wirksame Menge zwischen 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht und Tag und vorzugsweise zwischen 1 und

30 mg/kg Körpergewicht und Tag. Eine oral oder parenteral zu verabreichende Einzeldosis kann beispielsweise 5 bis 200 mg Wirkstoff enthalten. Zur Bekämpfung der Akne bzw. der Seborrhoe bestimmte, topisch anzuwendende Präparate können erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen in einer Menge von 0,001 Gew.-% bis 5 Gew.-%, vorzugsweise von 0,005 Gew.-% bis 1 Gew.-% enthalten. Bei topischer Verabreichung eines erfindungsgemäß herstellbaren Verbindung enthaltenden Präparats kann dieses Präparat direkt auf die zu behandelnde Stelle oder auf die Mund- oder Nasenschleimhaut aufgetragen werden.

Bei der Behandlung gutartiger Prostatahypertrophie können erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen in verschiedenster Weise zwecks Erzielung des gewünschten Effektes an den Patienten verabreicht werden. In Abhängigkeit vom Patienten, dem Krankheitsbild und dem Verabreichungsweg beträgt die wirksame Menge an erfindungsgemäß herstellbarer Verbindung etwa 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht und Tag und vorzugsweise 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht und Tag. Für orale oder parenterale Verabreichung bestimmte Einzeldosen enthalten beispielsweise 5 bis 200 mg erfindungsgemäß herstellbarer Verbindung.

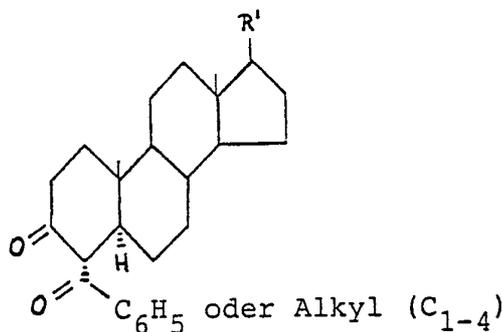
Die angegebenen Bereiche grenzen jene Menge an Wirkstoff ab, welche zu einer Verringerung der Größe der Prostata führt.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden gemäß der Erfindung dadurch hergestellt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

die nach einem Verfahren, das bereits in der DE-OS 19 07 894 beschrieben wurde, hergestellt wird, und worin R' die oben für R angegebene Bedeutung besitzt und erforderlichenfalls in Form eines Siloxyäthers oder eines Ketals geschützt ist, mit einem Alkylolithium und mit Benzoylchlorid oder mit einem Niederalkan (C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>)-carbonsäurechlorid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

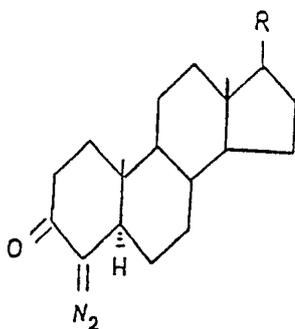


(III)

umgesetzt wird, gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen im Substituenten R' abgespalten werden, die erhaltene Verbindung dann mit Natriumhydrid oder einem Tri-niederalkylamin und p-Toluolsulfonylazid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

10



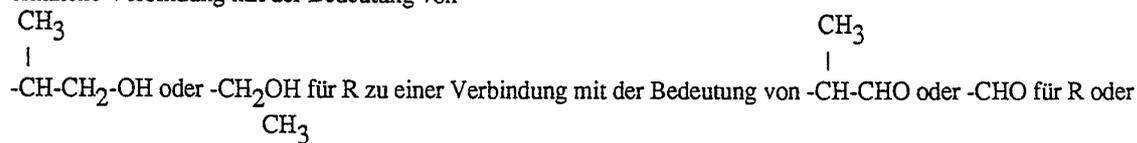
(I)

15

20

mit der obigen Bedeutung für R umgesetzt wird und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit der Bedeutung von -OH für R zu einer Verbindung mit der Bedeutung von =O für R oder eine erhaltene Verbindung mit der Bedeutung von

25



30

mit der Bedeutung von -CH-COOH oder -COOH für R oxydiert und eine hiebei erhaltene Säure gewünschtenfalls

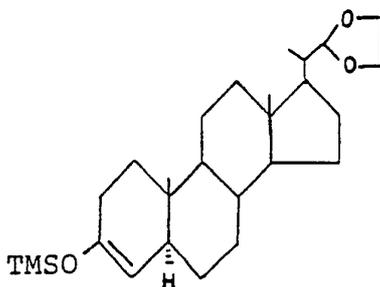
zu eine Verbindung mit der Bedeutung von -CH-COOalkyl (C<sub>1-6</sub>) oder -COOalkyl (C<sub>1-6</sub>) verestert wird.

35

Vorzugsweise wird, falls R die Bedeutung der 20 Beta-Isomere von  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$  besitzt, eine Verbindung der Formel

40

45



(IIa)

50

55

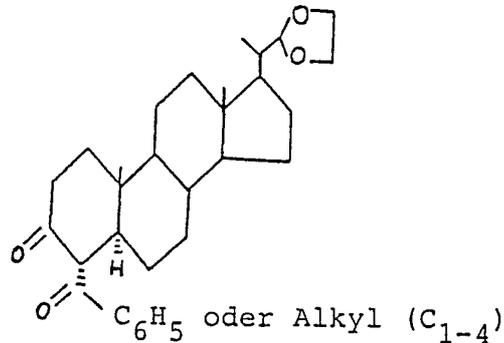
eingesetzt und in der daraus erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel

60

5

10

15



(IIIa)

20

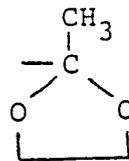
25 die Aldehydfunktion durch Behandlung mit Aceton oder Butanon in Anwesenheit einer katalytisch wirkenden Menge von p-Toluolsulfonsäure regeneriert wird und erforderlichenfalls der erhaltene Aldehyd zur entsprechenden Säure oxydiert oder zum entsprechenden Alkohol reduziert wird und anschließend am erhaltenen Aldehyd oder an der erhaltenen Säure oder am erhaltenen Alkohol die Umsetzung mit Natriumhydrid oder einem Tri-niederalkylamin und p-Toluolsulfonylazid vorgenommen wird.

30 Falls R den Rest eine Alkohols darstellt, ist der Ausgangsstoff der Alkohol selbst. Falls R eine Aldehydgruppe, eine Säuregruppe oder eine Estergruppe enthält, wird als Ausgangsstoff der entsprechende Alkohol eingesetzt, worauf später die Alkoholgruppe in eine Aldehydgruppe usw. übergeführt wird.

Die Alkoholfunktion wird durch Überführen in die Dimethyl-t-butyl-silyläthergruppe nach der von E.J. Corey et al in J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972), angegebenen Methode geschützt.

35 Falls R für  $-COCH_3$  steht, handelt es sich bei dem Ausgangsstoff um Progesteron, dessen Seitenkette zunächst durch Überführen in den Ketalrest

40



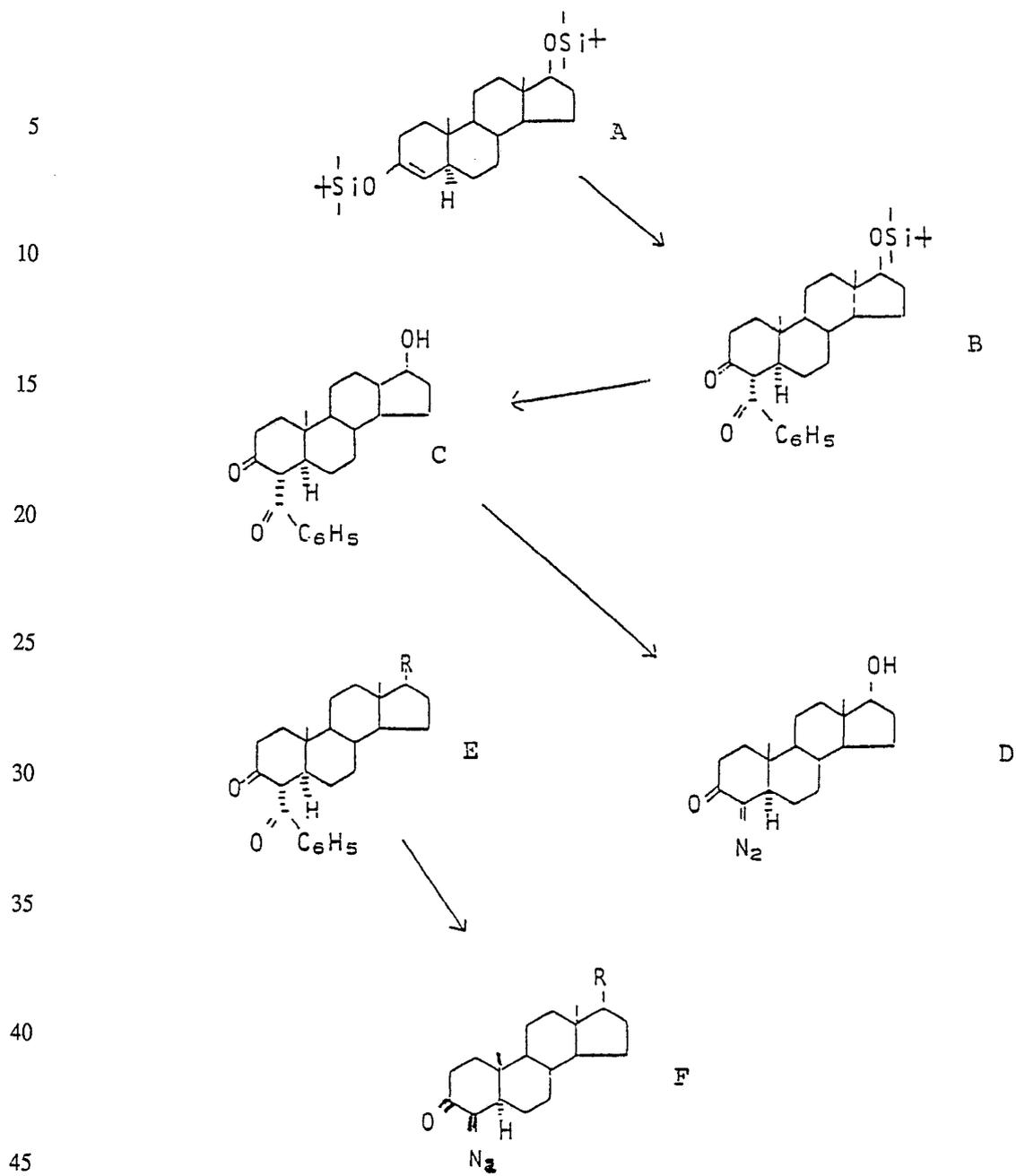
45

50

geschützt wird. Das (geschützte) 3-Keto- $\Delta^4$ -steroid wird nach der von G. Stork et al in J. Am. Chem. Soc. 96, 7114 (1974) allgemein beschriebenen Methode reduziert, worauf das erhaltene Enolat-ion mit trimethylsilylchlorid geschützt und der erhaltene Enoläther, beispielsweise die Verbindung A, isoliert wird.

55

60



Aus dem erhaltenen Enoläther wird das Enolat-anion mittels Lithiumalkylen, beispielsweise Methyl- oder Butyllithium, in einem Äther, wie Tetrahydrofuran oder Diäthyläther, bei 0 bis 25 °C innerhalb 1 bis 60 min regeneriert und mit Benzoylchlorid oder mit einem 1 bis 4 C-Atome im Alkylteil aufweisenden Alkansäurechlorid bei -100 bis -70 °C während 1 bis 20 min in einem inerten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran zur Verbindung B umgesetzt.

Anschließend wird von der Alkoholfunktion die Schutzgruppe mittels eines Fluorionendonators oder mittels einer Säure nach der von in J. Corey et al in J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) beschriebenen Methode oder mittels eines Tetrafluorborats wie Lithium-, Natrium-, Zink-, Zinn-, Magnesium-, Silber-, Kalium-, Triphenylcarbenium, Trialkyloxonioium (z. B. Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl)tetrafluorborat in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, einem Äther, Methylchlorid, Chloroform oder Gemischen solcher Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und 100 °C innerhalb 1 bis 72 h abgespalten. Hierbei wird die t-Butyl-dimethyl-silyl-äthergruppe gespalten und der entsprechende Alkohol, u. zw. der primäre und der sekundäre Alkohol, also die Verbindung C freigesetzt.



Falls R für -OH, -CH<sub>2</sub>OH oder -CH-CH<sub>2</sub>OH oder einen anderen Alkoholrest der für R definierten Art steht,

kann die Umsetzung zur Verbindung D durch Einführen der Diazogruppe direkt vorgenommen werden, indem äquivalente Mengen der Verbindung C und eines Trialkylamins, wie Triäthylamin, mit Natriumhydrid zum entsprechenden Enolat umgesetzt werden und anschließend nach der von J. B. Hendrickson et al in J. Org. Chem. 33, 3610 (1968) beschriebenen Methode durch Zusetzen von Toluolsulfonylazid die Diazogruppe eingeführt wird, was üblicherweise in einem Äther oder in Tetrahydrofuran bei 0 bis 25 °C innerhalb 1 bis 24 h erfolgt. Falls R eine andere Bedeutung als die Bedeutung



besitzt oder eine der einen Alkoholrest aufweisenden Gruppen darstellt, erfolgt die Umwandlung an der 17-Stellung zum gewünschten Substituenten in 17-Stellung unmittelbar vor dem Einführen der Diazogruppe (beispielsweise in Verbindung C bis E und anschließende Umwandlung zur Verbindung F).

Die Alkoholgruppe kann in üblicher Weise zur Aldehydgruppe oder Ketogruppe oxydiert werden, was beispielsweise nach der von E.J. Corey et al in Tet. Letts., 2647 (1975) beschriebenen Methode mittels Pyridiniumchlorchromat oder nach der von R.W. Ratcliffe in Org. Syn. 1973 beschriebenen Methode mittels Chromtrioxyd in Pyridin geschehen kann. Die Alkoholgruppe kann nach der von R. Bowden et al in J. Chem. Soc., 39 (1966) beschriebenen Methode mittels Jones-Reagens zur entsprechenden Säure oxydiert werden. Eine erhaltene Säure kann in den entsprechenden Alkylester übergeführt werden, wobei bei Herstellung des Methylesters Diazomethan und bei Herstellung des Äthylesters und bei Herstellung von Estern mit Alkoholen mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen der entsprechende, mit Chlorwasserstoff gesättigte Alkohol verwendet werden kann. Es ist auch möglich, Ester dadurch herzustellen, daß die Säure zunächst in das Säurechlorid übergeführt und dieses dann mit dem gewünschten Alkohol umgesetzt wird.

Falls R für -OCOAlkyl steht, werden die gewünschten Verbindungen aus dem entsprechenden Alkohol durch Umsetzung mit einem C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>-Alkansäurechlorid oder -anhydrid in Pyridin als Lösungsmittel, beispielsweise bei 0 bis 25 °C innerhalb 1 bis 24 h hergestellt.

Die Diazogruppe kann dann in die entsprechenden Aldehyde, Ketone, Säuren (unter Verwendung von 2 äquivalenten NaH) und Ester eingeführt werden.

Falls R für -COCH<sub>3</sub> steht, ist das im obigen Reaktionsschema aufscheinende Ausgangsmaterial das 20-Ketal, wobei die im Ketal vorhandene Schutzgruppe vor dem Einführen der Diazogruppe durch Austausch in Aceton oder Propanon unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure als Katalysator bei 25 bis 60 °C innerhalb 1 bis 24 h entfernt wird.

Das Furanderivat (R = ) kann ohne Einführung von Schutzgruppen direkt eingesetzt werden, wobei die Reaktionsfolge vom Ausgangsstoff direkt zur gewünschten Diazoverbindung führt.

Die Erfindung wird im folgenden durch Ausführungsbeispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

##### 3-Trimethylsiloxy-5-Alpha-dihydro-17Beta-(dimethyl-t-butyl)-siloxy-androsta-3-en (Verbindung A)

12,0 g (29,8 mmol) Testosteron-dimethyl-t-butyl-silyläther wurde in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst, worauf die erhaltene Lösung einer Lösung von 2,7 g (29,8 mmol) Anilin und 625 mg (89 mmol) Lithium in flüssigem Ammoniak zugesetzt wurde. Nach 1 h wurde die blaue Lösung tropfenweise mit Isopren versetzt, bis die blaue Farbe verschwand. Der Ammoniak wurde sodann abdampfen gelassen, worauf der erhaltene Rückstand im Vakuum (67 Pa) getrocknet wurde. Der erhaltene Rückstand wurde in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst, worauf die Lösung auf 0 °C gekühlt und dann mit einer zuvor zentrifugierten Lösung von 12 ml Trimethylsilylchlorid in 12 ml Triäthylamin versetzt wurde. 15 min später wurde das erhaltene Gemisch mit Pentan verdünnt und das verdünnte Gemisch mit eiskalter 0,5 n-HCl und anschließend noch mit eiskalter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und schließlich über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde aus Äthylacetat umkristallisiert und lieferte 6,6 g der gewünschten Verbindung. Die Mutterlaugen wurden an Silikagel chromatographiert und lieferten beim Eluieren mit einem 10 % Äther enthaltenden Gemisch aus Äther und Pentan eine den gewünschten Stoff enthaltende Fraktion, welcher aus der Fraktion abgetrennt und dann aus Äthylacetat umkristallisiert wurde. Auf diese Weise wurden 2,2 g der gewünschten Verbindung mit Fp = 126 °C erhalten.

##### 4-Benzoyl-5Alpha-dihydro-17Beta-(dimethyl-t-butyl)-silyloxy-androstan-3-on (Verbindung B)

Eine Lösung von 4,89 g (10,27 mmol) des Enoläthers in 20 ml Äther wurde mit 5,5 ml einer 2,05 m-Lösung von Methylithium (11,3 mmol) in Methanol versetzt, worauf das erhaltene Gemisch 1 h bei 25 °C stehengelassen, dann mit einer Pipette aufgesaugt und anschließend einer auf -70 °C gehaltenen Lösung von 1,45 g (10,3 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml Äther langsam zugesetzt wurde. 5 min später wurde dem Reaktionsgemisch eine wässrige Lösung von Ammonchlorid zugesetzt und die entstandene Verbindung aus dem

Gemisch mit Äther extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Äthers vom Extrakt erhaltene Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff 2,0 g der gewünschten Verbindung.

4-Benzoyl-5 $\alpha$ -dihydro-androstan-17 $\beta$ -ol-3-on (Verbindung C)

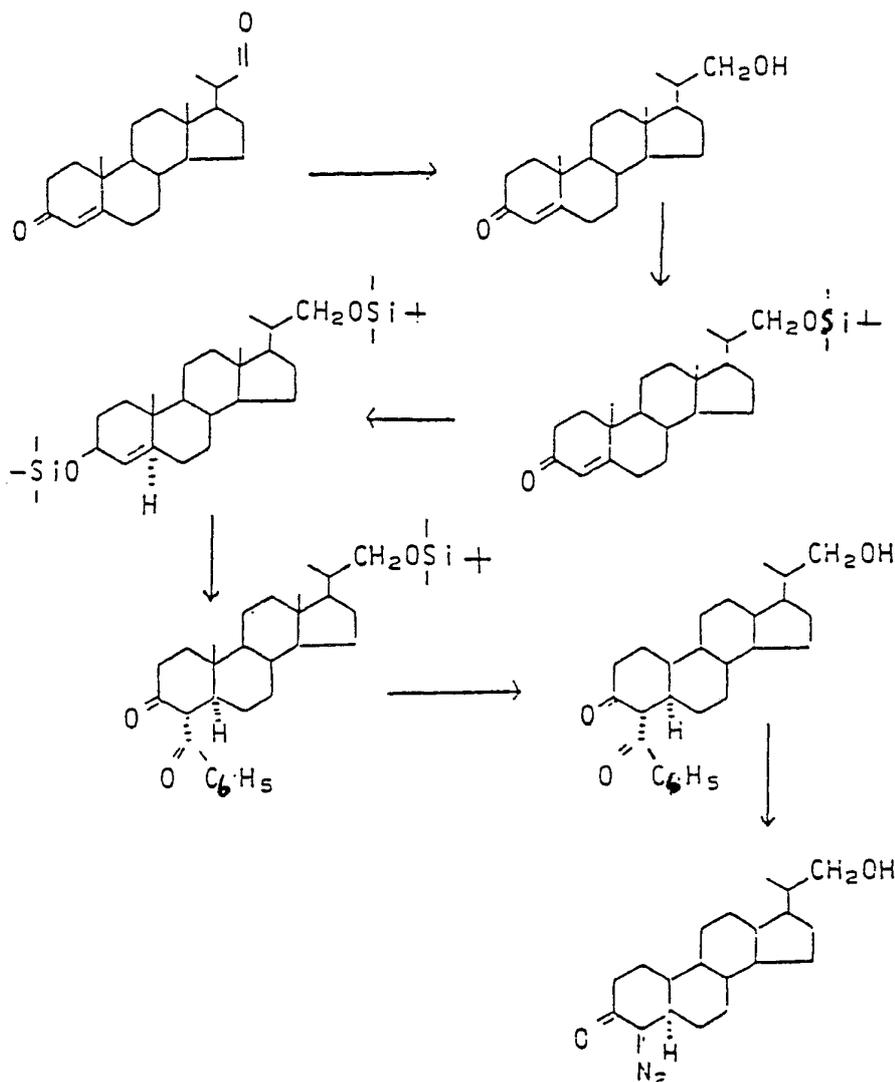
Eine Lösung von 1,64 g (3,2 mmol) in 50 ml Dichlormethan wurde 1 h bei 25 °C mit 1,27 g (3,84 mmol) Tritylfluorborat behandelt, worauf die erhaltene Lösung mit wässrigem Ammonchlorid gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingedampft wurde. Der hierbei erhaltene Rückstand wurde an Silikagel chromatographiert, wobei der in der durch Eluieren der Kolonne mit einem 1 % Methanol enthaltenen Gemisch aus Methanol und Chloroform erhaltenen Fraktion enthaltene Feststoff beim Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Pentan 1,0 g der gewünschten Verbindung lieferte.

4-Diazo-5 $\alpha$ -dihydro-androstan-17 $\beta$ -ol-3-on (Verbindung D)

Eine Lösung von 3,5 mg (0,8 mmol) des Diketons in 2,0 ml Tetrahydrofuran wurde einem Gemisch aus 48 mg (50 %-ige Dispersion) Natriumhydrid in 5 ml Tetrahydrofuran zugesetzt, worauf das erhaltene Gemisch 30 min später mit einem Gemisch aus 157 mg (0,8 mmol) Tosylazid und Tetrahydrofuran versetzt und das erhaltene Gemisch über Nacht bei 25 °C gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde sodann mit Äther versetzt, worauf das erhaltene Gemisch filtriert und das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographiert, wobei die mit einem 70 Vol.-% Äther enthaltenen Gemisch aus Äther und Petroläther erhaltene Fraktion aufgefangen und der beim Eindampfen dieser Fraktion erhaltene Rückstand aus einem Gemisch aus Chloroform und Hexan umkristallisiert wurde. Auf diese Weise wurden 26 mg der gewünschten Verbindung in Form gelber Kristalle mit Fp = 171 °C erhalten.

Beispiel 2

Die in diesem Beispiel eingehaltene Reaktionsfolge wird durch das folgende Reaktionsschema erläutert.



Eine Lösung von 16,4 g (50 mmol) des als Ausgangsstoff eingesetzten Aldehyds in 250 ml Äthanol und 50 ml Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von 675 mg (12,5 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 125 ml Äthanol versetzt, worauf das erhaltene Gemisch zunächst bei 25 °C über Nacht gerührt, dann durch Zusetzen von Eisessig neutralisiert und schließlich in einem drehbaren Verdampfer eingeeengt wurde. Der hiebei erhaltene Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, worauf die erhaltene Lösung zunächst mit gesättigter wässriger Natriumbikarbonatlösung und dann mit Kochsalzlösung gewaschen, anschließend getrocknet und schließlich zur Trockene eingedampft wurde. Der hiebei erhaltene Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus einem Gemisch von Chloroform und Pentan mit einer Ausbeute von 77 % 12,6 g eines farblosen Feststoffes mit Fp = 132,5 °C.

Ein Gemisch aus (20-Beta)-21-Hydroxy-20-methyl-pregn-4-en-3-on, 10 g (30,3 mmol) t-Butyl-dimethylsilylchlorid und Imidazol in 50 ml Dimethylformamid wurde über Nacht bei 40 °C gerührt und dann in Eiswasser gegossen, worauf der erhaltene Niederschlag abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert wurde. Auf diese Weise wurden 8,6 g an Verbindung erhalten.

(20-Beta)-21-Dimethyl-t-butyl-silyloxy-20-methyl-pregn-4-en-3-on wurde in einer Menge von 2,0 g (4,5 mmol) in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, worauf die erhaltene Lösung einer Lösung von 420 mg (4,5 mmol) Anilin und 100 mg (15 mmol) Lithium in flüssigem Ammoniak zugesetzt wurde. Eine Stunde später wurde die entstandene blaue Lösung durch tropfenweises Zusetzen von Isopren entfärbt, worauf vom entstandenen Gemisch der Ammoniak abdampfen gelassen und der erhaltene Rückstand im Vakuum bei 0,5 mmHg getrocknet wurde. Der hiebei erhaltene Rückstand wurde in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, worauf die erhaltene Lösung auf 0 °C gekühlt und dann mit einer zuvor zentrifugierten Lösung von 4 ml Trimethylsilylchlorid in 4 ml Triäthylamin versetzt wurde. 15 min später wurde das erhaltene Gemisch mit Pentan verdünnt, worauf das verdünnte Gemisch zunächst mit eiskalter 0,5 n-HCl und dann mit eiskalter wässriger Natriumbikarbonatlösung gewaschen, dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und schließlich zur Trockene eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus Äthylacetat 1,6 g einer Verbindung mit Fp = 113 °C.

Eine Lösung von 5,08 g (9,8 mmol) des Enoläthers (20Beta, 5Alpha)-3-Trimethylsilyloxy-21-dimethyl-t-butyl-silyloxy-20-methyl-pregnan-3-en in 20 ml Äther wurde mit 5,5 ml einer 2,05 m-Lösung von Methylolithium (11,3 mmol) in Methanol versetzt, worauf das Gemisch 1 h bei 25 °C stehengelassen, die entstandene Lösung in eine Pipette gesaugt und dann die Lösung langsam einer auf -70 °C gehaltenen Lösung von 1,54 g (1,27 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml Äther zugesetzt wurde. 5 min später wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger Ammonchloridlösung versetzt, worauf die Reaktionsprodukte mit Äther extrahiert wurden. Der durch Abdampfen des Äthers vom erhaltenen Extrakt erhaltene Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Chloroform und Äthan 450 mg einer Verbindung mit Fp = 169 °C.

Eine Lösung von 1,06 g (2,0 mmol) des Silyläthers (20Beta, 5Alpha)-4-Benzoyl-21-dimethyl-t-butyl-silyloxy-20-methyl-pregnan-3-on in 50 ml Dichlormethan wurde bei 25 °C 1 h mit 660 mg (2 mmol) Tritylfluorborat umgesetzt, worauf die erhaltene Lösung mit wässriger Ammonchloridlösung gewaschen, dann getrocknet und schließlich eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde an Silikagel chromatographiert. Der Feststoff aus der beim Eluieren der Kolonne mit einem 1 Vol.-% Methanol enthaltenden Gemisch aus Methanol und Chloroform erhaltenen Fraktion lieferte beim Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Pentan 500 mg einer Verbindung mit Fp = 236 bis 238 °C. Diese Verbindung kann auch dadurch hergestellt werden, daß eine Lösung von 5,5 g (10 mmol) des Silyläthers in 200 ml Methylenchlorid und 125 ml Acetonitril mit 2,8 g (30 mmol) Lithium-tetrafluorborat versetzt, dann das Gemisch bei Raumtemperatur 60 h gerührt und anschließend aufeinanderfolgend mit Wasser, wässriger Natriumbikarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und schließlich zur Trockene eingedampft wird, wobei durch Umkristallisieren des erhaltenen Rückstandes aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Heptan mit einer Ausbeute von 86 % 3,8 g des gewünschten Alkohols erhalten werden.

Eine Lösung von 436 mg (1,0 mmol) des erhaltenen (20Beta, 5Alpha)-4-Benzoyl-21-hydroxy-20-methyl-pregnan-3-ons in 2,0 ml Tetrahydrofuran wurde einem Gemisch aus 48 mg (50 %-ige Dispersion) Natriumhydrid und 5 ml Tetrahydrofuran zugesetzt, worauf das erhaltene Gemisch 30 min später mit einem Gemisch aus 196 mg (1,0 mmol) Tosylazid und Tetrahydrofuran versetzt und das nunmehr vorliegende Gemisch über Nacht bei 25 °C gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Äther verdünnt, worauf das verdünnte Gemisch filtriert und das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde an Silikagel chromatographiert. Der Feststoff aus der beim Eluieren der Kolonne mit einem 70 Vol.-% Äther enthaltenden Gemisch aus Äther und Petroläther erhaltenen Fraktion lieferte beim Umkristallisieren aus einem Gemisch von Chloroform und Hexan 30 mg (20Beta, 5Alpha)-4-Diazo-21-hydroxy-20-methyl-pregnan-3-on in Form gelber Kristalle mit Fp = 210 °C (Zers.)

5

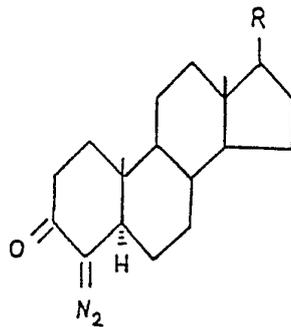
PATENTANSPRÜCHE

10

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Steroidverbindungen der allgemeinen Formel

15

20



, (I)

25

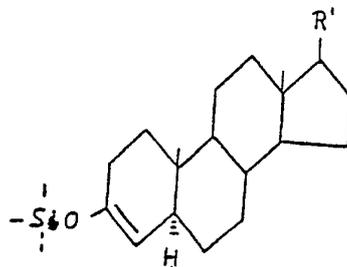
30

worin R für =O, -OH, -OCO-alkyl(C<sub>1-5</sub>), -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOalkyl(C<sub>1-6</sub>), -COCH<sub>3</sub>, -CH-COOH,  
 CH<sub>3</sub>  
 |  
 -CH-COOalkyl(C<sub>1-6</sub>), vorzugsweise  und insbesondere die 20Beta-Isomere von -CH-CH<sub>2</sub>OH  
 CH<sub>3</sub>      CH<sub>3</sub>      CH<sub>3</sub>  
 |            |            |  
 -CH-CHO, -CH-COOH oder -CH-COOalkyl(C<sub>1-6</sub>) steht, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung der  
 allgemeinen Formel

35

40

45



, (II)

50

55

worin R' die oben für R angegebene Bedeutung besitzt und erforderlichenfalls in Form eines Siloxyäthers oder  
 eines Ketals geschützt ist, mit einem Alkylolithium und mit Benzoylchlorid oder mit einem Niederalkan

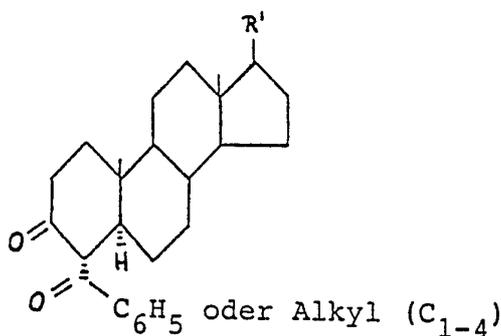
60

Niederalkan (C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>) carbonsäurechlorid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

10

15



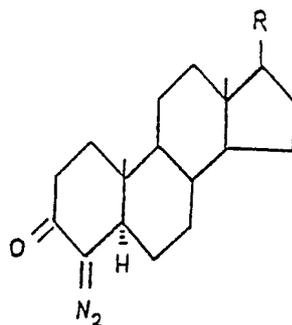
20

umgesetzt wird, gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen im Substituenten R' abgespalten werden, die erhaltene Verbindung dann mit Natriumhydrid oder einem Tri-niederalkylamin und p-Toluolsulfonylazid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

25

30

35



40

mit der obigen Bedeutung für R umgesetzt wird und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I mit der Bedeutung von -OH für R zu einer Verbindung mit der Bedeutung von =O für R oder eine erhaltene Verbindung

45

mit der Bedeutung von  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$  für R zu einer Verbindung mit der Bedeutung von  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$

50

oder  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHO} \end{array}$  für R oder mit der Bedeutung von  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{COOH} \end{array}$  für R oxydiert und eine hierbei erhaltene

Säure gewünschtenfalls zu einer Verbindung mit der Bedeutung von  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOalkyl} \end{array}$  (C<sub>1-6</sub>) oder  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{COOalkyl} \end{array}$  (C<sub>1-6</sub>) verestert wird.

55

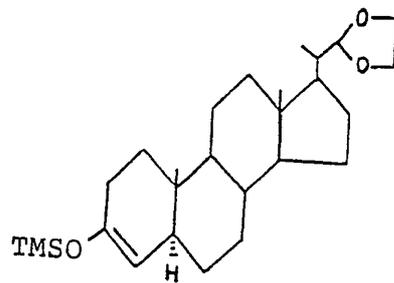
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, worin R die Bedeutung der

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$  oder  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$  besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsprodukt eine Verbindung der Formel

5

10

15



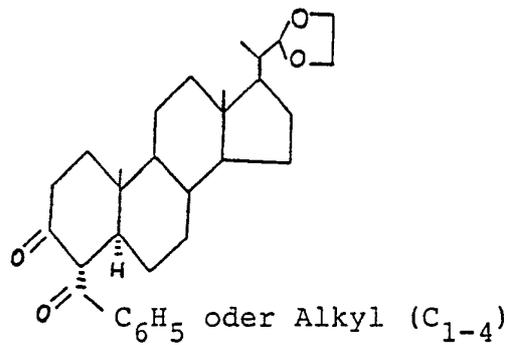
(IIa)

20

eingesetzt und in der daraus erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel

25

30



(IIIa)

35

40

die Aldehydfunktion durch Behandlung mit Aceton oder Butanon in Anwesenheit einer katalytisch wirkenden Menge von p-Toluol-sulfonsäure regeneriert wird und erforderlichenfalls der erhaltene Aldehyd zur entsprechenden Säure oxydiert oder zum entsprechenden Alkohol reduziert wird und anschließend am erhaltenen Aldehyd oder an der erhaltenen Säure oder am erhaltenen Alkohol die Umsetzung mit Natriumhydrid oder einem Tri-niederalkylamin und p-Toluolsulfonylazid vorgenommen wird.

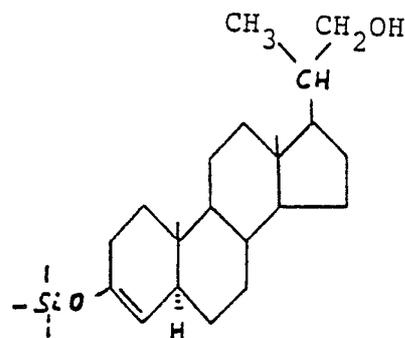
45

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des (5Alpha, 20Beta)-4-Diazo-21-hydroxy-20-methyl-pregnan-3-ons, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb

50

55

60



(IIb)

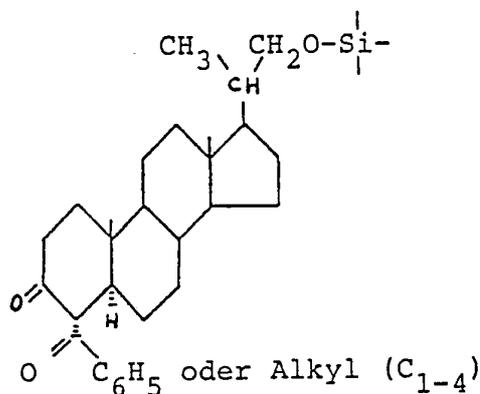
welche gegebenenfalls in 21-Stellung in Form eines tert.-Butyl-dimethylsiloxyäthers geschützt ist, mit einem Alkylolithium und mit Benzoylchlorid oder mit einem Niederalkan (C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>)-carbon-säurechlorid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

10

15

20



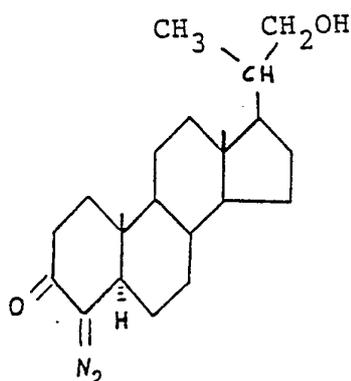
25

umgesetzt wird, die Schutzgruppe abgespalten wird und die erhaltene Verbindung mit Natriumhydrid oder einem Tri-niederalkylamin und p-Toluolsulfonylazid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

35

40



umgesetzt wird.