



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **277 685 A1**

4(51) C 07 J 53/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 J / 322 580 4

(22) 05.12.88

(44) 11.04.90

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD
 (72) Kasch, Helmut, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Bertram, Gudrun, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von $16\alpha,17\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-onen

(55) $16\alpha,17\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-diene, $16\alpha,17\alpha$ -Cyclohexano-3-methoxy-estra-2,5(10)-diene, Enoletherspaltung, Bromierung, Dehydrobromierung, progestagen, antigestagen

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von $16\alpha,17\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-dienen beschrieben, die für die Synthese von Hormon-agonisten und -antagonisten für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse sind. Bei ihrer Herstellung geht man von $16\alpha,17\alpha$ -Cyclohexano-3-methoxy-estra-2,5(10)-dienen aus, die man durch Enoletherspaltung mittels einer Säure in einem wäßrig organischen Lösungsmittel in $16\alpha,17\alpha$ -Cyclohexano-estr-5(10)-en-3-one umwandelt, daraus durch Bromierung/Dehydrobromierung $16\alpha,17\alpha$ -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-one herstellt, und diese gegebenenfalls oxidiert und/oder verestert.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 16 α ,17 α -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I, worin R₁ = CH₃ oder C₂H₅, R₂ und R₃ = H oder CH₃ und X = CHO, COOH, CH₂OH, CH₂OAlkyl, COOAlkyl, wobei Alkyl jeweils einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 7 C-Atomen darstellt, COOArlyl, CH₂OAcyl, wobei unter Acyl eine Acylgruppe mit 1 bis 7 C-Atomen zu verstehen ist, und CH₂OAröyl bedeuten, auf chemisch synthetischem Wege, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 16 α ,17 α -Cyclohexano-3-methoxy-estra-2,5(10)-diene der allgemeinen Formel II durch Enoletherspaltung mit einer Säure in einem wasserhaltigen Lösungsmittel oder einer Lösungsmittelkombination in 16 α ,17 α -Cyclohexano-estr-5(10)-en-3-one der allgemeinen Formel III umwandelt, diese durch Bromierung/Dehydrobromierung in Gegenwart einer Pyridinbase in 16 α ,17 α -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-one überführt und 17 β -Hydroxymethyl-estra-4,9-dien-3-one gegebenenfalls oxidiert und/oder verestert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Säuren Essigsäure, Oxalsäure, Pyridiniumtosylat, verdünnte Perchlor- oder Schwefelsäure, als Lösungsmittel Aceton, tert. Butanol, Methylenchlorid, Chloroform, Benzen oder Toluol verwendet werden und die Bromierung/Dehydrobromierung mittels Pyridinhydrobromidperbromid oder Brom in Pyridin, Toluidin oder Lutidin durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß 17 β -Hydroxymethyl-estra-4,9-dien-3-one durch Behandeln mit einem Säureanhydrid oder Säurechlorid in Gegenwart einer Pyridinbase verestert werden können.
4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß 17 β -Hydroxymethyl-estra-4,9-dien-3-one mittels Chromsäure in Aceton, Pyridiniumdichromat oder Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid in die 17 β -Carbonsäure oder 17 β -Carbaldehyde überführt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß Estra-4,9-diene mit einer 17 β -Carbonsäuregruppierung mittels Diazomethan in Ether, durch direkte Veresterung mit einem Alkohol oder durch Umesterung der primär hergestellten Ester verestert werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 16 α ,17 α -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I, worin R₁ = CH₃ oder C₂H₅, R₂ und R₃ = H oder CH₃ und x = CHO, COOH, CH₂OH, CH₂OAlkyl, COOAlkyl, wobei Alkyl jeweils einen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 7 C-Atomen darstellt, COOArlyl, CH₂OAcyl, wobei unter Acyl eine Acylgruppe mit 1 bis 7 C-Atomen zu verstehen ist, und CH₂OAröyl bedeuten. Verbindungen der allgemeinen Formel I sind für die Synthese von biologisch wirksamen Verbindungen für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die nach dem Verfahren herstellbaren Verbindungen sind neu, ihre Darstellung ist bisher noch nicht beschrieben worden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von 16 α ,17 α -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-onen

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, technologisch leicht zu realisierendes chemisch synthetisches Verfahren zur Herstellung von 16 α ,17 α -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I anzugeben. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 16 α ,17 α -Cyclohexano-3-methoxy-estra-2,5(10)-diene der allgemeinen Formel II durch Enoletherspaltung in 16 α ,17 α -Cyclohexano-estr-5(10)-en-3-one der allgemeinen Formel III umwandelt und daraus durch Bromierung/Dehydrobromierung 16 α ,17 α -Cyclohexano-estra-4,9-dien-3-one herstellt, die man gegebenenfalls derivatisiert. In der bevorzugten Ausführung des Verfahrens werden für die Enoletherspaltung katalytische Mengen einer Säure, wie Essigsäure, Oxalsäure, Pyridiniumtosylat, verdünnte Perchlor- oder Schwefelsäure in wasserhaltigem Aceton oder ein homogenes Lösungsmittelgemisch bestehend aus Wasser, tert. Butanol und Methylenchlorid verwendet. Die Bromierung/Dehydrobromierung wird mit Pyridinhydrobromidperbromid oder Brom in Pyridin durchgeführt. Im weiteren Ausbau des Verfahrens wurde gefunden, daß man die Derivatisierung der 17 β -Hydroxymethyl-estra-4,9-dien-3-one der allgemeinen Formel I, wie die Acetylierung, mit einem Säureanhydrid oder Säurechlorid in Gegenwart von Pyridin, die Oxidation zu den entsprechenden 17-Carbonsäuren oder 17-Carbaldehyden mittels Chromsäure in Aceton, Pyridiniumdichromat oder

Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid und die Veresterung der primär hergestellten 17-Carbonsäuren mittels Daizomethan, durch direkte Veresterung mit einem Alkohol oder durch Umesterung vornimmt. Das beiliegende Reaktionsschema erläutert das erfindungsgemäße Verfahren.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zeichnen sich durch eine hohe Bindung zum Progesteronrezeptor aus und erweisen sich im McPhail-Test am Kaninchen im Vergleich zum Progesteron als wirksamer. Darüber hinaus können sie als Zwischenprodukte für die Herstellung antigestagen wirksamer Substanzen dienen.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

16 α ,17 α -Cyclohexano-17 β -hydroxymethyl-estr-5(10)-en-3-on

14,6g 16 α ,17 α -Cyclohexano-17 β -hydroxymethyl-3-methoxy-estra-2,5(10)-dien werden in 240ml 80%igem Aceton suspendiert, unter kräftigem Rühren mit 0,3ml 25%iger Schwefelsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach erfolgter Umsetzung, die Lösung klart auf, wird das Steroid durch Wasserzugabe ausgefällt. Man erhält 13,64g des 3-Keto-5(10)-produktes, das aus Aceton/Wasser umkristallisiert werden kann.

F.: 108°C α_D : 130°

16 α ,17 α -Cyclohexano-17 β -hydroxymethyl-4,9-dien-3-on

6,15g 16 α ,17 α -Cyclohexano-17 β -hydroxymethyl-estr-5(10)-en-3-on werden in 90ml Pyridin gelöst und anschließend unter Kühlung (-5°C) mit 7,56g Pyridinhydrobromidperbromid innerhalb von 10 Minuten versetzt. Dann wird die Kühlung weggenommen und die sich langsam auf Raumtemperatur erwärmende Reaktionslösung etwa 30 Minuten gerührt und anschließend mit 2 ml Methylbuten versetzt, wobei überschüssiges Bromierungsmittel verbraucht wird. Danach wird 4 bis 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Wasser zugegeben, wobei das Steroid in ölig kristalliner Form anfällt. Zur vollständigen Kristallisation bewahrt man 10 Stunden im Kühlschrank auf und frittet das Steroid ab. Man erhält 6,06 g des 4,9-Dien-3-ons, welches aus Aceton umkristallisiert werden kann.

F.: 151 bis 156°C α_D : -286°

