CH 618 440 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 J 63/00

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) **618 446**

(21) Gesuchsnummer: 13719/77

(62) Teilgesuch von: 13989/74

(22) Anmeldungsdatum: 18.10.1974

(24) Patent erteilt: 31.07.1980

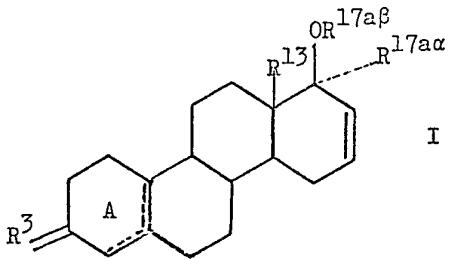
(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.07.1980

(73) Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel

(72) Erfinder:
Dr. Andor Fürst, Basel
Dr. Marcel Müller, Frenkendorf
Dr. Jürg Albert Walter Gutzwiller, Bettingen
Dr. Ulrich Kerb, Berlin (West)
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (West)

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen D-Homosteroiden.

(57) Es werden neue D-Homosteroide der Formel



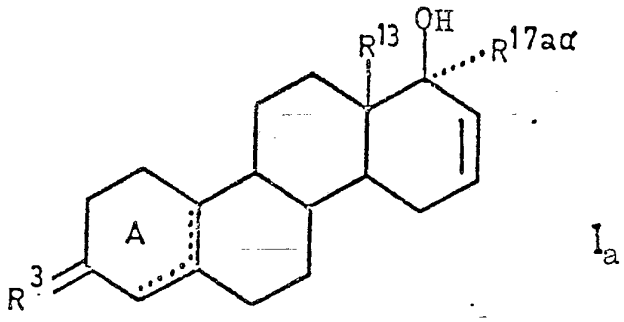
I

hergestellt, worin R^3 (H,H) oder (α-H, β-O-Acyl), R^{13} nieder-Alkyl, $R^{17a\beta}$ H oder Acyl, $R^{17a\alpha}$ Aethinyl, 1-Propinyl, Vinyl, Chloräthinyl, Butadienyl oder Propadienyl bedeuten und die punktierte Linie im A-Ring eine zusätzliche C-C-Bindung in 4,5- oder 5(10)-Stellung bezeichnet.

Diese D-Homosteroide haben hormonale Wirksamkeit und können in an sich bekannter Weise ausgehend von den den D-Homosteroiden der Formel I entsprechenden 17-Keto-D-homosteroiden hergestellt werden einerseits durch Umsetzen dieser 17-Keto-steroide mit einer einen Rest $R^{17a\alpha}$ abgebenden metallorganischen Verbindung oder anderseits, indem man anschliessend an diese Reaktion das erhaltene 17aβ-Hydroxy-D-homosteroid acyliert.

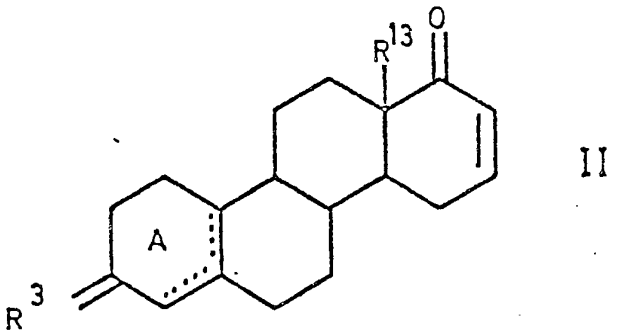
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



Ia

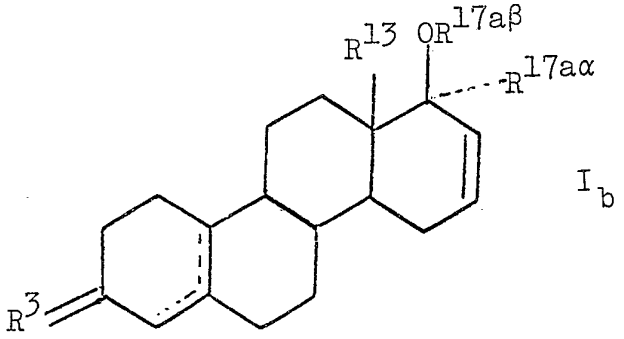
worin R^3 (H,H) oder (α-H, β-O-Acyl), R^{13} nieder-Alkyl, $R^{17a\alpha}$ Äthinyl, 1-Propinyl, Vinyl, Chloräthinyl, Butadienyl oder Propadienyl bedeuten und die punktierte Linie im A-Ring eine zusätzliche C-C-Bindung in 4,5- oder 5(10)-Stellung bezeichnet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



II

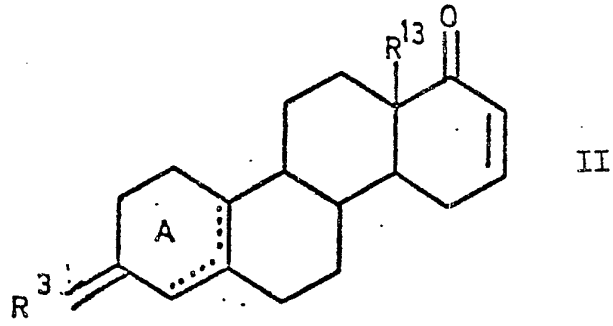
worin R^{13}, R^3 und die punktierte Linie im A-Ring die angegebene Bedeutung besitzen, mit einer einen Rest $R^{17a\alpha}$ abgebenden metallorganischen Verbindung umsetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel



Ib

worin R^3 (H,H) oder (α-H, β-O-Acyl), R^{13} nieder-Alkyl, $R^{17a\beta}$ Acyl, $R^{17a\alpha}$ Äthinyl, 1-Propionyl, Vinyl, Chloräthinyl, Butadienyl oder Propadienyl bedeuten und die punktierte Linie im A-Ring eine zusätzliche C-C-Bindung in 4,5- oder 5(10)-Stellung bezeichnet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der Formel



II

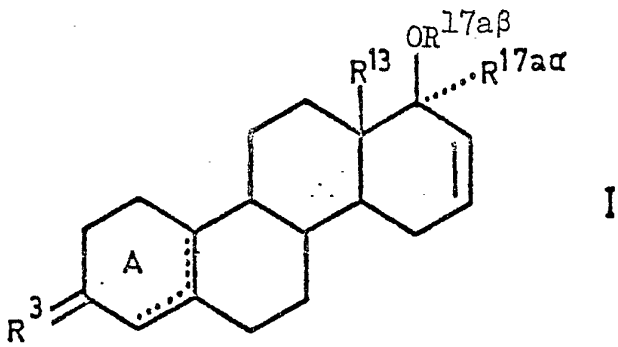
worin R^{13}, R^3 und die punktierte Linie im A-Ring die angegebene Bedeutung besitzen, mit einer einen Rest $R^{17a\alpha}$ abgebenden metallorganischen Verbindung umsetzt und das erhaltene 17aβ-Hydroxy-D-homosteroid verestert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ia herstellt, in der $R^{17a\alpha}$ Äthinyl, Chloräthinyl oder Butadienyl darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ia herstellt, in der R^{13} Methyl oder Äthyl darstellt und die Doppelbindung sich in Ring A in 4,5-Stellung befindet.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ib herstellt, in der R^{13} Methyl oder Äthyl darstellt und die Doppelbindung sich in Ring A in 4,5-Stellung befindet.

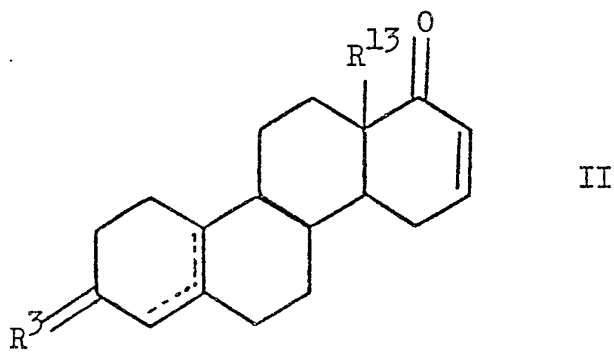
Die Erfindung betrifft die Herstellung von neuen D-Homosteroiden der Formel



I

worin R^3 (H,H) oder (α-H, β-O-Acyl), R^{13} nieder-Alkyl, $R^{17a\beta}$ H oder Acyl, $R^{17a\alpha}$ Äthinyl, 1-Propinyl, Vinyl, Chloräthinyl, Butadienyl oder Propadienyl bedeuten und die punktierte Linie im A-Ring eine zusätzliche C-C-Bindung in 4,5- oder 5(10)-Stellung bezeichnet.

Die D-Homosteroide der Formel I, worin $R^{17a\beta}$ Wasserstoff ist, werden erfindungsgemäss dadurch erhalten, dass man ein D-Homosteroid der Formel



II

worin R^{13}, R^3 und die punktierte Linie im A-Ring die angegebene Bedeutung besitzen, mit einer einen Rest $R^{17a\alpha}$ abgebenden metallorganischen Verbindung umsetzt. Verbindungen der Formel I, worin $R^{17a\beta}$ Acyl ist, werden erhalten, indem man den so erhaltenen Alkohol anschliessend verestert.

Der Ausdruck Acyl soll insbesondere organische Säurereste bezeichnen, z.B. Reste von Alkancarbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Capronsäure, Valeriansäure; oder Oxalsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure oder Reste von aromatischen Carbonsäuren wie Benzoesäure.

Niedere Alkylreste können bis zu 7 C-Atome enthalten und geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele hierfür sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und Isomere. Bevorzugte Reste R^{13} sind Methyl und Äthyl.

Eine bevorzugte Verbindungsgruppe innerhalb der Formel I sind die Verbindungen, worin R^3 Oxo, R^{13} Methyl oder Äthyl und die Doppelbindung in Ring A in 4,5-Stellung ist. Weiterhin sind solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen $R^{17a\alpha}$ Äthinyl, Chloräthinyl oder Butadienyl und $R^{17a\beta}$ Wasserstoff ist.

Beispiele von Verbindungen der Formel I sind:

17aα-Äthinyl-17αβ-hydroxy-13-methyl-D-homogona-4,16-dien;
17aα-Äthinyl-13-äthyl-17aβ-hydroxy-D-homogona-4,16-dien;
17aβ-Acetoxy-17aα-äthinyl-13-äthyl-D-homogona-4,16-dien;
3β,17aβ-Diacetoxy-17aα-äthinyl-13-methyl-D-homogona-4,16-dien;
3β.17aβ-Diacetoxy-17aα-äthinyl-13-äthyl-D-homogona-4,16-dien.

Die Reaktion der 17a-Ketogruppe einer Verbindung der Formel II mit einer metallorganischen Verbindung kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Die metallorganische Verbindung kann eine Grignardverbindung (z.B. Äthinylmagnesiumbromid, Propinylmagnesiumbromid, Vinylmagnesiumbromid) oder eine alkalimetallorganische Verbindung, wie Na-, K- oder Li-Acetylid, oder Vinyllithium sein.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten D-Homosteroide der Formel III können wie in der deutschen Offenlegungsschrift 2 546 613 beschrieben oder in Analogie dazu hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I sind hormonal, z.B. stark gestagen und ovulationshemmend wirksam. Sie können z.B. als Fertilitätshemmer oder Cyklusregulatoren Verwendung finden. Hierfür kommen Dosierungen von 0,01–0,1 mg/kg in Betracht.

Die Verfahrensprodukte können in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten und können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen.

Beispiel

Zu einer Lösung von 2,6 g 13-Äthyl-D-homogona-4,16-dien-17a-on in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gab man 1,66 g Lithiumacetylid-Äthylendiamin-Komplex und rührte die Mischung unter ständigem Durchleiten von Acetylen 90 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung vorsichtig auf 250 ml Wasser gegossen und mit Äther dreimal extrahiert. Die Äther-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde auf 100 g Silicagel chromatographiert. Mit Hexan-Aceton (95:5) wurde 1,8 g reines 17aα-Äthinyl-13-äthyl-17a-hydroxy-D-homo-gona-4,16-dien eluiert. Smp. 95–97° (Äther-Hexan), $[\alpha]_D^{25} = -193°$ (C = 1,0 in Dioxan).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 3,14 g 13-Äthyl-3-methoxy-D-homogona-2,5(10),16-trien-17aβ-ol in 150 ml Methanol wurde mit 10 ml 1 N und 3 ml conc. wässriger Salzsäure versetzt und während 12 Std. bei 25° gerührt. Das Methanol wurde am Rollverdampfer eingeengt und der wässrige Rückstand dreimal mit Dichlormethan ausgezogen. Die organischen Phasen lieferten nach Waschen mit Bicarbonatlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen am Rollverdampfer 2,9 g 13-Äthyl-17aβ-hydroxy-D-homogona-4,16-dien-3-on; smp. 191–192°.

4,0 g 17aβ-Hydroxy-13-äthyl-D-homo-gona-4,16-dien-3-on wurden mit Äthandithiol in Methanol und Bortrifluoridätherat als Katalysator zu 3,3-Äthylendithio-13-äthyl-17aβ-hydroxy-D-homo-gona-4,16-dien vom Smp. 156–158° umgesetzt. Dieses wurde in Tetrahydrofuran gelöst, zu einer Mischung von 150 ml flüssigem Ammoniak und 30 ml Tetrahydrofuran bei –50° gegeben und anschliessend durch Zugabe von 800 mg Lithium in 50 ml flüssigem Ammoniak zu dem amorphen 13-Äthyl-17aβ-hydroxy-D-homo-gona-4,16-dien reduziert. 1,90 g dieser Substanz wurden in 65 ml Aceton gelöst, auf 0° abgekühlt und innert 5 Minuten mit 2,0 ml Jones-Reagens (CrO_3 in 8 N H_2SO_4). Das Rohprodukt lieferte nach Umkristallisieren 1,3 g reines 13-Äthyl-D-homo-gona-4,16-dien-17a-on. Smp. 78–79° (Methanol); $[\alpha]_D^{25} = -10,1°$ (c = 1,0 in Dioxan); $\varepsilon_{225} = 7870$.