



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 12 438 T2** 2006.06.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 287 017 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 12 438.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB01/02103**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 928 120.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/085755**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.05.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.11.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07J 41/00** (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

C07J 13/00 (2006.01)

C07J 51/00 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

203462 P 11.05.2000 US

(73) Patentinhaber:

**Research Institute for Medicine and Chemistry
Inc., Cambridge, Mass., US**

(74) Vertreter:

**Reitstötter, Kinzebach & Partner (GbR), 81679
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**HESSE, Henry, Robert, Winchester, US; SETTY,
Katugam, Sundara, Acton, US; PECHET, Murdoch,
Maurice, Cambridge, US; GILE, Michael, Methuen,
US**

(54) Bezeichnung: **2-SUBSTITUIRTE PREGNA-1,3,5(10)-TRIEN- UND CHOLA-1,3,5(10)-TRIEN- DERIVATE UND IHRE
BIOLOGISCHE AKTIVITÄT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sterolderivate, insbesondere am Ring A 2-substituierte aromatische Sterolderivate mit vergleichsweise kurzer Hydrocarbylseitenkette in 17-Position, die in einer Carboxaldehydgruppe oder einer gegebenenfalls substituierten Hydroxylgruppe endet. Es wurde gefunden, dass derartige Verbindungen zellmodulierende Aktivität besitzen und wertvolle antiproliferative und antiangiogene Effekte aufweisen können.

[0002] Die WO-A-0068246 offenbart eine Reihe von 3-Sterolen und O-geschützte Derivate mit einem aromatischen A-Ring und einer Seitenkette in 17-Position, die in einer an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebundenen Amin-, Amid- oder Hydroxylgruppe endet. Diese Verbindungen zeigen einen starken Effekt auf die Modulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung, wie beispielsweise durch ihre Fähigkeit gezeigt wird, das Wachstum von Krebszellen in vitro und in vivo zu inhibieren, wobei sie aufgrund ihrer niedrigen calcämischen Aktivität, wie beispielsweise anhand ihrer Wirkungen auf den Serumcalcium- und Phosphorspiegel bei Ratten bestimmt, ein vorteilhaftes therapeutisches Verhältnis aufweisen. In dieser Hinsicht ähnelt die Aktivität der Verbindungen derjenigen verschiedener Vitamin-D-Analoga trotz der Tatsache, dass sie einen intakten tetracyclischen Kern aufweisen und das seco-Steroidtriensystem von Vitamin-D-Analoga aber ebenso wie die Fähigkeit, ein konjugiertes Konformationsisomer davon nachzuahmen, fehlt.

[0003] Es ist auch bekannt, dass 2-Methoxyoestradiol, bei dem es sich wie bei 2-Methoxyoestron um einen natürlichen Metaboliten des Oestradiols handelt, die Proliferation verhindert und den Tod von Krebszellen in vivo fördert. Studien haben ergeben, dass diese Effekte wenigstens zum Teil durch die Inhibition oder Fehlleitung der Tubulinpolymerisation in ähnlicher Weise vermittelt werden, wie das bei Colchicin der Fall ist; es wurde somit beobachtet, dass der Metabolit an die Colchicin-Bindungsstelle des Tubulins bindet.

[0004] Wie von Cushman et al. in J. Med. Chem. 38(12), S. 2041–2049 [1995] festgestellt wurde, hat sich gezeigt, dass 2-Methoxyoestradiol die Angiogenese (die Bildung neuer Blutgefäße) inhibiert; das ist möglicherweise eine äußerst wertvolle Eigenschaft bei der Krebsbehandlung, weil Angiogenese für das Wachstum fester Tumore erforderlich ist. Sowohl Cushman et al. (op. cit.) als auch Lovely et al. (J. Med. Chem. 39(9), S. 1917–1923 [1996] berichten über die Synthese und Cytotoxizitätsbestimmung verschiedener 2-Methoxyoestradiol-Analoga; alle untersuchten Verbindungen waren 17-on-Verbindungen oder gegebenenfalls substituierte 17-ol-Verbindungen.

[0005] Die antiproliferativen und antiangiogenen Effekte des 2-Methoxyoestradiols werden von Pribluda et al. in Cancer and Metastatic Reviews 19 (1–2), S. 173–179 [2000] diskutiert, wo angegeben ist, dass es sowohl auf Tumorzell- als auch Endothelialzellkompartimente zielt, indem es Apoptose in rasch proliferierenden Zellen induziert und Blutgefäßbildung auf verschiedenen Stufen der angiogenen Kaskade inhibiert. Es wird auch gesagt, dass es die Metastasenausbreitung in einigen Modellen inhibiert.

[0006] Dubey et al. berichten in Biochem Biophys. Comm. 178(1), S. 27–33 [2000], dass endogene Methoxyoestradiole die antimitogenen Effekte von Oestradiol auf vaskuläre glatte Muskelzellen über Östrogenrezeptor-unabhängige Mechanismen mediert.

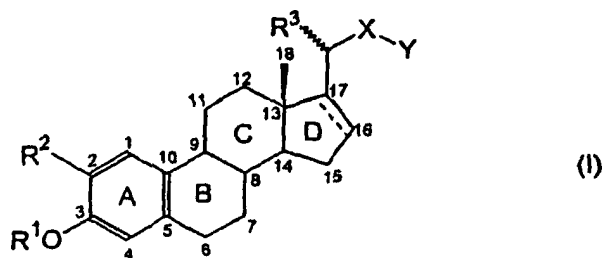
[0007] Die WO-A-9933859 offenbart verschiedene 1,3,5-Oestratriene mit Heteroatomhaltigen Hydrocarbylseitenketten in 17-Position. Die Verbindungen werden als Östrogenantagonisten bezeichnet, und es gibt keinen Hinweis, dass sie antiproliferative oder antiangiogene Effekte oder eine Colchicin-ähnliche Beeinflussung der Tubulinpolymerisation aufweisen können.

[0008] Die WO-A-9933858 offenbart 3-Sulfamoyloxy-1,3,5-oestratriene, die in 17-Position relativ kurze Hydrocarbylseitenketten enthalten, und es wird gesagt, dass sie als Inhibitoren steroidaler Sulfataseenzyme wirken. Es gibt wiederum keinen Hinweis, dass sie antiproliferative oder antiangiogene Effekte oder eine Colchicin-ähnliche Beeinflussung der Tubulinpolymerisation zeigen könnten.

[0009] Die vorliegende Erfindung beruht auf der überraschenden Feststellung, dass eine Reihe von aromatischen Sterolderivaten, die am Ring A 2-substituiert sind und eine vergleichsweise kurze Hydrocarbylseitenkette in 17-Position aufweisen, welche in einer Carboxaldehydgruppe (-CHO) oder einer gegebenenfalls O- und/oder C-substituierten Hydroxymethylgruppe endet, starke zellmodulierende Aktivität aufweist. Gewebekulturassays zeigen, dass derartige Verbindungen für Colchicin charakteristische Dosis-Wirkungs-Kurven aufweisen, was darauf hinweist, dass ihre antiproliferative Aktivität wenigstens zum Teil von einer Colchicin-ähnlichen Beeinflussung der Tubulinpolymerisation stammt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher Angiogenese in analoger, im Vergleich zu Verbindungen, wie 2-Methoxyoestradiol, aber stärkerer Weise inhibieren. Die Verbindungen zeigen auch eine reduzierte, aber noch signifikante Bindung an Östrogenrezeptoren, was darauf hinweist, dass sie weitere Anwendungen finden können, die zu denjenigen anderer Modulatoren der nicht-uterotrophen Östrogenantwort analog sind.

[0010] Gemäß einer Ausführungsform der Erfin-

dung werden Verbindungen der Formel (I)



zur Verfügung gestellt, worin:

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine O-Schutzgruppe steht,

R² für eine Hydroxyl-, Niedrigalkoxy-, Carboxyaldehyd-, Niedrig-alk-1-enyl oder Hydroxy- oder Niedrigalkoxy-substituierte Niedrigalkylgruppe steht;

R³ für eine Methylgruppe mit α - oder β -Konfiguration steht;

X für eine C₁₋₃-Alkylengruppe oder eine Valenzbindung steht;

Y für eine Carboxyaldehydgruppe oder eine Gruppe der Formel -C(R⁴)(R⁵)OR¹ steht, worin R¹ wie oben definiert ist und R⁴ oder R⁵, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ausgewählt sind unter Wasserstoffatomen, Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen, derart, dass der Gesamtkohlenstoffgehalt von R⁴ und R⁵ drei Atome nicht übersteigt, unter der Voraussetzung, dass X eine Valenzbindung ist, falls sowohl R⁴ als auch R⁵ nicht Wasserstoff sind; und

die gestrichelte Linie bedeutet, dass in 16(17)-Position gegebenenfalls eine Doppelbindung vorhanden sein kann.

[0011] O-Schutzgruppen, die als R¹-Gruppen vorhanden sind, können beispielsweise irgendeine geeignete, spaltbare O-Schutzgruppe, wie sie im Stand der Technik bekannt ist, umfassen. Zu repräsentativen Gruppen zählen (i) verethernde Gruppen, wie Silylgruppen (z.B. Tri(Niedrigalkyl)silylgruppen, wie Trimethylsilyl, Triethylsilyl, Triisopropylsilyl oder t-Butyldimethylsilyl; Tri(aryl)silylgruppen, wie Triphenylsilyl; und gemischte Alkyl-Arylsilylgruppen), Niedrig- (d.h. C₁₋₆)-Alkylgruppen, die gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochen (z.B. wie Methyl, Ethyl, Methoxymethyl oder Methoxyethoxymethyl) oder mit einer Niedrig- (z.B. C₃₋₈)-Cycloalkylgruppe (z.B. wie in Cyclopentylmethyl) oder einer Acyloxygruppe (z.B. einer Niedrigalkanoyloxygruppe, wie beispielsweise in Pivaloyloxymethyl) und cyclischen Ethergruppen (z.B. wie Tetrahydropyranyl) substituiert sind und (ii) veresternden Gruppen, wie Niedrig- (z.B. C₁₋₆)-Alkanoyl (z.B. wie Acetyl, Propionyl, Isobutyryl, Pivaloyl oder Hemisuccinyl), Aroyl (z.B. enthaltend 7–15 Kohlenstoffatome, wie Benzoyl oder 4-Phenylazobenzoyl), Niedrig- (z.B. C₁₋₆)-Alkansulfonyl (z.B. Methansulfonyl oder halogeniertes Methansulfonyl), Arylsulfonyl (z.B. p-Toluolsulfonyl) und Sulfamoyl, beispielsweise Gruppen der Formel (R⁶)(R⁷)N-SO₂-, worin R⁶ und R⁷ jeweils unabhängig ausgewählt sind unter Wasserstoffatomen und Niedrig- (d.h. C₁₋₆)-Alkyl-

gruppen oder zusammen eine Niedrig- (z.B. C₃₋₁₀)-Alkylenkette bilden, die gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochen ist, die ausgewählt sind unter O, N und S. R¹ in 3-Position kann gleich oder verschieden von jedem R¹ in der Seitenkette in 17-Position sein.

[0012] Wenn R² für eine Niedrigalkoxygruppe steht, handelt es sich um eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxygruppe, wie eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe. Niedrig-alk-1-enyl-Gruppen enthalten 2–6 Kohlenstoffatome, beispielsweise wie in Vinyl, Prop-1-enyl- und But-1-enylgruppen. Zu repräsentativen Hydroxy- und Niedrigalkoxy-substituierten Niedrigalkylgruppen zählen Hydroxymethyl-, 1- und 2-Hydroxyethyl-, 1-, 2- und 3-Hydroxypropylgruppen und die entsprechenden Methoxy- und Ethoxy-substituierten Gruppen. Niedrigalkoxy-substituierte Niedrigalkylgruppen enthalten insgesamt bis zu 6 Kohlenstoffatome.

[0013] Wenn R³ in Formel (I) für eine Methylgruppe in α -Konfiguration steht, zeigen die Verbindungen die 20R-Konfigurationscharakteristika natürlicher Sterole, wie Cholesterol; wenn sich R³ in β -Konfiguration befindet, haben die Verbindungen die 20S-Konfiguration der entsprechenden epi-Derivate. Die Erfindung umfasst auch Gemische dieser beiden Isomere.

[0014] Wenn X für eine C₁₋₃-Alkylengruppe steht, kann es sich beispielsweise um eine Methyl-, Ethyl- oder Trimethylengruppe handeln.

[0015] Wenn Y für eine Gruppe der Formel -C(R⁴)(R⁵)OR¹ steht, kann es sich vorteilhafterweise um eine gegebenenfalls O-geschützte Hydroxymethylgruppe oder eine substituierte Hydroxymethylgruppe handeln, wobei einer der Reste R⁴ und R⁵ für Methyl, Ethyl, Vinyl, Ethinyl oder Propargyl und der andere für Wasserstoff steht, oder wobei R⁴ und R⁵ beide für Methyl stehen.

[0016] Verbindungen der Formel (I), worin R¹ für Wasserstoff, eine metabolisch labile O-Schutzgruppe (z.B. eine Niedrigalkanoylgruppe, wie Acetyl oder Hemisuccinyl; eine Acyloxymethylgruppe, beispielsweise eine Niedrigalkanoyloxymethylgruppe, wie Pivaloyloximethyl; oder eine Sulfonylgruppe, beispielsweise wie in einer Sulfat- oder Sulfamatgruppe) oder eine verethernde C₁₋₆-Alkyl-O-Schutzgruppe, wie Methyl, Ethyl oder Isobutyl steht, können direkt in der Therapie verwendet werden. Die Verwendung der Verbindungen, bei denen R¹ für eine biolabile Sulfamoylgruppe steht, kann vorteilhaft sein, da derartige Gruppen dazu neigen, Steroidsulfatasen zu inhibieren, welche ansonsten Steroid-3-ole, die durch Entfernung einer derartigen Schutzgruppe aus der 3-Position gebildet werden, abbauen können. Die Verbindungen (I), die nichtmetabolisch-labile O-Schutzgruppen (z.B. sterisch anspruchsvolle Silyl ethergrup-

pen, wie Triisopropyl, t-Butyldimethylsilyl oder Triphenylsilyl) enthalten, sind grundsätzlich als synthetische Zwischenprodukte verwendbar.

[0017] Aufgrund der Kombination aus zellmodulierender Aktivität der aktiven erfindungsgemäßen Verbindungen und der bei ihnen im Wesentlichen nicht vorhandenen nachteiligen Nebenwirkungen sind die Verbindungen sowohl alleine als auch begleitend bei der Behandlung von Erkrankungen, welche mit anormaler Zellproliferation einhergehen, wie neoplastische Erkrankungen, insbesondere myelogene Leukämien sowie neoplastische Erkrankungen des Hirns, der Brust, des Magens, des Gastrointestinaltrakts, der Prostata, des Pankreas und des Urogenitaltrakts (von Männern und Frauen) und der pulmonaren Neoplasie, von Interesse. Ihre Fähigkeit, die Schließung von Ohrwunden bei Mäusen zu fördern, legt ihre Verwendung alleine oder begleitend als Mittel zur Förderung der Wundheilung nahe.

[0018] Ihre zellmodulierende Aktivität legt nahe, dass aktive erfindungsgemäße Verbindungen, wie andere Modulatoren der Östrogenantwort, weitere Anwendungsmöglichkeiten alleine oder begleitend bei der Chemotherapie von Infektionen oder bei anderen therapeutischen Verfahren von Nutzen sein können, bei welchen mononukleare Phagozyten beteiligt sind, beispielsweise bei der Behandlung von Knochenkrankungen (insbesondere Osteoporose, Osteopenie und Osteodystrophie, wie bei Rachitis oder renaler Osteodystrophie), Autoimmunerkrankungen, Wirt-Transplantat-Reaktionen, Transplantat-Abstoßungen, entzündlichen Erkrankungen (einschließlich der Modulation von immuninflammatorischen Reaktionen), Neoplasien und Hyperplasien, wobei sich ihre potentielle Eignung zur Behandlung von Neoplasien und Hyperplasien in ihrer Fähigkeit, das Wachstum einer Reihe humaner Krebszellen zu inhibieren, zeigt. Außerdem können sie bei der Behandlung dermatologischer Erkrankungen (beispielsweise einschließlich Akne, Alopezie, Ekzem, Pruritus, Psoriasis und Hautalterung, einschließlich Photoalterung), Bluthochdruck, rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis, Asthma, kognitiven Störungen und seniler Demenz (einschließlich der Alzheimer-Erkrankung), für die Steuerung der Empfängnisbereitschaft bei Mensch und Tier, bei der Senkung von erhöhtem Serumcholesterin und bei der Behandlung von Erkrankungen mit Blutgerinnung (z.B. durch Auflösung von vorhandenen Blutgerinnseln und/oder durch Verhinderung der Blutgerinnung) geeignet sein. Die Erfindung umfasst die Verwendung dieser Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von solchen Erkrankungen und für die Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei einer solchen Behandlung oder Prophylaxe.

[0019] Aktive erfindungsgemäße Verbindungen können für die Verabreichung auf allen herkömmli-

chen Wegen formuliert werden, z.B. oral (einschließlich sublingual), parenteral, rektal oder über Inhalation; auf diese Weise formulierte pharmazeutische Zusammensetzungen stellen einen Gegenstand der Erfindung dar.

[0020] Oral zu verabreichende Zusammensetzungen können, wenn gewünscht, einen oder mehrere physiologisch verträgliche Träger und/oder Exzipienten enthalten und können fest oder flüssig sein. Die Zusammensetzungen können in jeder herkömmlichen Form vorliegen, z.B. als Tabletten, beschichtete Tabletten, Kapseln, Pastillen, wässrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups, Elixiere und Trockenprodukte, die zur Rekonstitution mit Wasser oder anderen geeigneten flüssigen Vehikeln vor Gebrauch geeignet sind. Die Zusammensetzungen können vorteilhafterweise in Form von Dosiereinheiten zubereitet werden. Erfindungsgemäße Tabletten und Kapseln können, wenn gewünscht, herkömmliche Bestandteile, wie Bindemittel, z.B. Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragacanth oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Gleitmittel, z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyethylenglycol oder Siliciumdioxid; Zerfallsmittel, z.B. Kartoffelstärke; oder akzeptable Netzmittel, wie Natriumlaurylsulfat, enthalten. Tabletten können gemäß herkömmlichen Verfahren beschichtet werden.

[0021] Flüssige Zusammensetzungen können herkömmliche Additive, wie Suspendiermittel, z.B. Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose-/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte essbare Fette; Emulgatoren, z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum; nichtwässrige Vehikel, die essbare Öle enthalten können, z.B. Pflanzenöle, wie Arachisöl, Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, Fischleberöle, ölige Ester, wie Polysorbat 80, Propylenglycol oder Ethylalkohol; und Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Flüssige Zusammensetzungen können geeigneterweise z.B. in Gelatine zu einem Produkt in Form von Dosiereinheiten verkapselt sein.

[0022] Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung können unter Verwendung eines injizierbaren flüssigen Trägers, wie steriles, pyrogenfreies Wasser, steriles, peroxidfreies Ethyloleat, wasserfreier Alkohol oder wasserfreies Propylenglycol oder ein Gemisch aus wasserfreiem Alkohol/Propylenglycol, formuliert werden und können intravenös, intraperitoneal oder intramuskulär injiziert werden.

[0023] Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung können unter Verwendung einer herkömmlichen Suppositoriumsgrundlage, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, formuliert werden.

[0024] Zusammensetzungen für die Verabreichung durch Inhalation werden geeigneterweise so formuliert, dass sie selbsttreibend abgegeben werden, z.B. in dosierter Form, beispielsweise als Suspension in einem Treibmittel, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe, die in einen mit einer Dosierabgabedüse versehenen Aerosolbehälter gefüllt sind.

[0025] Es kann von Vorteil sein, in die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ein Antioxidans, z.B. Ascorbinsäure, butyliertes Hydroxyanisol oder Hydrochinon, einzusetzen, um ihre Lagerfähigkeit zu verbessern.

[0026] Wenn die obigen Zusammensetzungen in Form von Dosiereinheiten zubereitet werden, können diese beispielsweise 2 µg bis 100 mg des erfindungsgemäßen Wirkstoffs pro einzelner Dosierform enthalten; solche Dosiereinheiten können beispielsweise 1 bis 4 mal am Tag verabreicht werden. Wenn gewünscht, können die Zusammensetzungen einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten.

[0027] Eine geeignete Tagesdosis des erfindungsgemäßen Wirkstoffs kann in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, z.B. der Stärke der zu behandelnden Erkrankung und dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten, beispielsweise im Bereich von 2 µg bis 400 mg pro Tag liegen.

[0028] Erfindungsgemäße Verbindungen können durch herkömmliche Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch die ein- oder mehrstufige Umsetzung einer Verbindung, welche eine Vorstufe der gewünschten Seitenkette an der 17-Position enthält, mit einem oder mehreren Reagenzien, welche die gewünschte Seitenkette an der 17-Position bilden, und, wenn erforderlich und/oder gewünscht, anschließende Entfernung von vorhandenen O-Schutzgruppen.

[0029] Erfindungsgemäße Verbindungen können somit beispielsweise aus entsprechend 2-substituierten, z.B. 2-hydroxylierten oder 2-alkoxylierten, Oestronderivaten, beispielsweise durch Wittig-Reaktion mit einem Ethylidenphosphoran hergestellt werden, um das 17-on gemäß dem von Krubiner und Oliveto, J. Org. Chem. 31, S. 24–26 [1965] beschriebenen Verfahren in die entsprechende 17(20) Z-Ethylidenverbindung umzuwandeln. Alternativ kann das entsprechende E-Isomer nach dem Verfahren von Midland and Kwon, Tetrahedron Lett. 23(20), S. 2077–2080 [1982] erhalten werden. Die so erhaltenen Alkene können herkömmlichen stereospezifischen Hydroborierungsreaktionen unterworfen werden, gefolgt von einer oxidativen Aufarbeitung mit alkalischer Wasserstoffperoxidlösung (Krubiner op. cit.), wobei die entsprechenden 20-ole erhalten werden, die mit Chromtrioxid (Krubiner, op. cit.) zu 20-onen oxidiert werden können. Wittig-Reaktion mit

Methoxymethylentriphenylphosphoran und anschließender Hydrolyse des Enolethers mit wässriger Säure liefert eine nicht-stereospezifische Verbindung (I), worin X für eine Valenzbindung steht und Y für eine Aldehydgruppe steht. Reduktion mit Natriumborhydrid ergibt eine entsprechende Verbindung der Formel (I), worin X eine Valenzbindung ist und Y für Hydroxymethyl steht.

[0030] Erfindungsgemäße Verbindungen mit einer Doppelbindung in 16(17)-Position können beispielsweise stereospezifisch hergestellt werden, indem man die entsprechende, wie oben beschrieben hergestellte E- oder Z-17(20)-Ethylidenverbindung einer stereospezifischen en-Reaktion unterwirft. Beispielsweise umfassen derartige en-Reaktionen die Behandlung mit Formaldehyd, Bortrifluorid und gegebenenfalls Acetanhydrid (Batcho et al., Helv. Chim. Acta 64, S. 1682–1687 [1981]), wobei Verbindungen der Formel (I) gebildet werden, bei denen X eine Valenzbindung ist und Y für Hydroxymethyl und Acetoxymethyl steht. Bei einer alternativen en-Reaktion ergibt die Behandlung mit Ethylpropiolat/Diethylaluminiumchlorid (Dauben und Brookhart, J. Am. Chem. Soc. 103, S. 237–238 [1980]) Ethylester der $\Delta^{16,17}$ -Säuren, welche reduziert werden können, wobei Verbindungen erhalten werden, bei denen Y für Hydroxymethyl steht. Wenn es angebracht ist, können die oben beschriebenen $\Delta^{16,17}$ -Verbindungen stereospezifisch hydriert werden, z.B. katalytisch, wobei eine Einfachbindung in 16(17)-Position gebildet wird.

[0031] Die Acetylgruppe in Verbindungen, bei denen Y für Acetoxymethyl steht, kann durch Hydrolyse entfernt und durch eine Abgangsgruppe, wie Tosyloxy, ersetzt werden. Homologisierungsreaktionen können dann durchgeführt werden, um die Größe von X zu vergrößern; dazu zählen (i) Behandlung mit einem Metallcyanid, Hydrolyse der Cyanogruppe zu einer Carboxygruppe oder Reduktion der Cyanogruppe (z.B. mit einem Metallhydrid-Reduktionsmittel, wie Diisobutylaluminiumhydrid) zu einer Carboxaldehydgruppe und, soweit es angebracht ist, Reduktion der Carboxy- oder Carboxaldehydgruppe (z.B. unter Verwendung von Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid) zu einer Hydroxymethylgruppe, die wiederum einer Tosylierung und, falls gewünscht, einem weiteren nukleophilen Austausch unterworfen werden kann; und (ii) Behandlung mit einem metallierten Derivat eines Esters oder Thioesters der Essigsäure, mit einem Derivat, das ein anderes carbanionisches Äquivalent der Essigsäure (z.B. ein metalliertes Derivat von Acetonitril) enthält, oder mit einem metallierten Malonatester (wobei in dem letzten Fall das Reaktionsprodukt teilweise zu einem Monoester hydrolysiert wird, der durch Erhitzen zu einem Carboxylatester decarboxyliert werden kann), Reduktion des erhaltenen Ester- oder Thioesterprodukts zu einem Alkohol (z.B. unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid) und Umwandlung der erhaltenen Hydro-

xylgruppe in eine Abgangsgruppe, wie eine Tosylatgruppe oder ein Halogenatom, z.B. wie oben beschrieben. Alternativ können Verbindungen, bei denen Y eine Carboxyldehydgruppe bedeutet, durch Wittig-Reaktion mit Methoxymethylentriphenylphosphoran homologisiert werden, gefolgt von einer Hydrolyse des erhaltenen Enolethers, z.B. mit wässriger Säure.

[0032] Es ist ersichtlich, dass derartige Verfahren nach Bedarf wiederholt werden können, um Verbindungen der Formel (I) zu ergeben, worin X für die gewünschte Alkylengruppe steht.

[0033] Verbindungen, bei denen Y für eine Gruppe $-C(R^4)(R^5)OR^1$ steht, worin R^4 und/oder R^5 von Wasserstoff verschieden sind, können anhand herkömmlicher Methoden hergestellt werden, beispielsweise aus einem entsprechenden Aldehyd oder Keton durch Reaktion mit einem entsprechenden metallorganischen Reagens, beispielsweise einem Grignard-Reagens, Metallacetylid, Alkylolithium oder Alkylsilan.

[0034] Erfindungsgemäße Verbindungen können auch aus einem in 2-Position unsubstituierten Östrogen durch Aufbau der gewünschten Seitenkette in 17-Position und anschließende Einführung des gewünschten 2-Substituenten als spätere Stufe beispielsweise nach den Verfahren von Cushman et al. (op. cit.), hergestellt werden. Die das Schlüsselprodukt darstellenden, in derartigen Verfahren verwendeten 2-Formylverbindungen können einfach durch Bildung eines 3-Methoxymethylethers, selektive Lithiierung in 2-Position und Formylierung mit Dimethylformamid nach dem Verfahren von Lovely et al. (op. cit.) hergestellt werden.

[0035] Sulfamoyl- R^1 -Gruppen können durch herkömmliche Methoden, wie Reaktion mit einem entsprechenden Sulfamoylchlorid in Anwesenheit einer milden Base, z.B. wie von Schwartz et al. in Steroids 61, S. 710–717 [1996] oder in der WO-A-99338558 beschrieben, hergestellt werden. Wenn es beispielsweise gewünscht ist, eine Sulfamoylgruppe selektiv in 3-Position einzuführen, kann jede Hydroxylgruppe der Seitenkette in 17-Position während der Sulfamierung geschützt werden, beispielsweise als Carbonsäureester (z.B. ein Acetat) oder als Silylether; derartige Schutzgruppen können anschließend durch Hydrolyse ohne die Sulfamoylgruppe zu beeinflussen, entfernt werden.

[0036] Im Allgemeinen können O-Schutzgruppen beispielsweise durch herkömmliche Methoden, wie sie in der Literatur beschrieben sind, entfernt werden. So können veresternde Acylgruppen durch basische Hydrolyse, z.B. unter Verwendung eines Alkalimetallalkoxids in einem Alkanol, entfernt werden. Vereathernde Gruppen, wie Silylgruppen, können durch

saure Hydrolyse oder Behandlung mit einem Fluoridsalz, z.B. ein Tetraalkylammoniumfluorid, entfernt werden. Die Verwendung derartiger säurelabiler aber basenstabiler Schutzgruppen kann während der Homologierungsstufen zum Aufbau der gewünschten Seitenkette im Hinblick auf die für derartige Reaktionen normalerweise verwendeten stark basischen Bedingungen von besonderem Vorteil sein.

[0037] Der Inhalt aller in der vorliegenden Beschreibung angesprochenen Dokumente wird hier durch Bezugnahme aufgenommen.

[0038] Die folgenden, nicht begrenzenden Beispiele, dienen zur Erläuterung der Erfindung. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Herstellung 1

2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-19-nor-pregn-1,3,5(10), 17(20)Z-tetraen

[0039] Natriumhydrid (294 mg, 50 %) in Dimethylsulfoxid (6 ml) wurde 1 Stunde bei 70 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Ethyltriphenylphosphoniumiodid (2,75 g) in Dimethylsulfoxid (10 ml) wurde zugetropft und das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt. Eine Lösung des 2-Methoxy-oestron-3-triisopropylsilylethers (600 mg, hergestellt durch Silylierung der 3-OH-Verbindung mit Triisopropylsilylchlorid und Imidazol in Dichlormethan über Nacht bei Raumtemperatur) in Dimethylsulfoxid (10 ml) wurde zugetropft. Die erhaltene Lösung wurde 30 Minuten gerührt, wonach die Temperatur auf 70 °C erhöht und das Rühren über Nacht fortgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt und aufgearbeitet. Abtrennung und Reinigung der Produkte durch Chromatographie ergaben die Titelverbindung (125 mg, siehe unten) und das 3-OH-Analogon (300 mg): IR ($CDCl_3$) ν_{max} 1590, 3520 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0,9 (s, 18-H's), 1,67 (d, =CH-CH's), 3,8 (s, OCH's), 4,7–5,2 (q, =CHMe), 6,5, 6,7 (s, 1,4-H's).

[0040] Silylierung dieser 3-OH-Verbindung (300 mg) wie oben angegeben und Reinigung des Produkts durch Chromatographie ergab die Titelverbindung (370 mg): IR ($CDCl_3$) ν_{max} 1600 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0,9 (s, 18-H's), 1,68 (d, =CH-CH's), 3,7 (s, OCH's), 4,7–5,3 (q, =CHMe), 6,4, 6,6 (s, 1,4-H's).

Beispiel 1

a) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-19-nor-chol-1,3,5(10), 16-tetraen-24-carbonsäuremethylester (Formel (I): $R^1 = (i-Pr)_3Si$, $R^2 = CH_3O$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = (CH_2)_2$, $Y = COOCH_3$, Δ^{16} -Doppelbindung

[0041] Ethylaluminiumdichlorid (1,4 m, 2,4 mmol, in Toluol) wurde zu einer Lösung des Produkts der Her-

stellung 1 (370 mg) in Dichlormethan (4 ml), das Methylacrylat (144 µl) enthält, getropft. Das erhaltene Gemisch wurde 4 Stunden gerührt, anschließend wurde weiteres Methylacrylat (144 µl) zugegeben und das Rühren über Nacht fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann aufgearbeitet und das Produkt durch Chromatographie gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde (345 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 1720 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-H's), 3,6 (s, OCH's), 5,1–5,4 (bs, 16-H's), 6,4, 6,58 (s, 1,4-H's).

b) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-19-nor-chol-1,3,5(10), 16-tetraen-24-ol [Formel (I): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = (CH₂)₂, Y = CH₂OH, Δ 16-Doppelbindung]

[0042] Lithiumaluminiumhydrid (1 ml einer 1M-Lösung in Ether) wurde zu einer Lösung des obigen Esters (a) (265mg) in Ether (5 ml) getropft, anschließend wurde das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt und mit feuchtem Natriumsulfat gequenchet, wobei die rohe Titelverbindung erhalten wurde (248 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 3380–3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-H's), 3,3–3,8 (b, HOCH's), 3,7 (s, OCH's), 5,1–5,4 (bs, 16-H's), 6,4–6,6 (s, 1,4-H's).

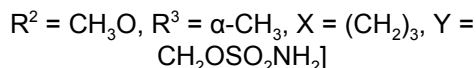
c) 2-Methoxy-3-hydroxy-19-nor-chol-1,3,5(10), 16-tetraen-24-ol [Formel (I): R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = (CH₂)₂, Y = CH₂OH, Δ 16-Doppelbindung]

[0043] Die Titelverbindung wurde durch Desilylierung des obigen Produkts (b) durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur über Nacht hergestellt: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200–3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-Me), 1,15 (d, 21-Me), 3,4–3,7 (t, 24-OH, OMe), 5,1–5,4 (ea m, 16-H), 6,5–6,63 (m, 1,4-H's).

d) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-19-nor-chol-1,3,5(10), 16-tetraen-24-ol-24-sulfamatester [Formel (I): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = (CH₂)₃, Y = CH₂OSO₂NH₂]

[0044] Sulfamoylchlorid (60 mg) wurde zu einer Lösung des obigen Alkohols aus (b) (55 mg) und Dimethylaminopyridin (62 mg) in Methylenchlorid (2 ml) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden gerührt. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (60 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 3100–3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-Me), 3,7 (s, OMe), 3,9–4,4 (bt, 24-H's), 4,5–5,0 (b, NH's), 5,1–5,5 (m, 16-H); 6,43, 6,63 (ea s, 1,4-H's).

e) 2-Methoxy-3-hydroxy-19-nor-chol-1,3,5(10), 16-tetraen-24-ol-24-sulfamatester [Formel (I): R¹ = H,



[0045] Das obige Produkt gemäß (d) wurde wie oben in (c) beschrieben desilyliert, wobei die Titelverbindung (39 mg) erhalten wurde: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200–3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-Me), 1,8 (d, 21-H's), 3,8 (s, OMe), 3,9–4,4 (bt, 24-H's), 4,5–4,9 (b, NH's), 4,9–5,5 (m, 16-H), 6,53–6,67 (ea s, 1,4-H's).

Beispiel 2

a) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregna-1,3,5(10), 16-tetraen [Formel (I): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCOCH₃, Δ 16-Doppelbindung]

[0046] Ein Gemisch aus Bortrifluorid-etherat (6 µl) und Acetanhydrid (0,66 ml) in Dichlormethan (0,3 ml) wurde zu einer Lösung von 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-19-nor-pregn-1,3,5(10), 17(20)Z-tetraen aus Herstellung 1 (0,20 g) in Dichlormethan (1 ml), das Acetanhydrid (0,1 ml) und Paraformaldehyd (13 mg) enthielt, getropft. Das Gemisch wurde 2 Stunden gerührt, anschließend wurde gesättigtes Natriumhydrogencarbonat zugegeben und das Rühren wurde 3 Stunden fortgesetzt. Das Produkt wurde durch Extraktion in Dichlormethan isoliert und durch Chromatographie gereinigt, wobei die Titelverbindung (205 mg) erhalten wurde: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1605, 1725 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-H's), 1,97 (s, OCOCH's), 3,6 (s, OCH's), 3,7–4,3 (b, 22-H's), 5,2–5,5 (bs, 16-H's), 6,4, 6,57 (s, 1,4-H's).

b) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCOCH₃]

[0047] Eine Lösung des obigen Produkts gemäß (a) (205 mg) in Ethanol (5 ml), enthaltend 5 % Platin auf Kohle (40 mg), wurde 18 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Filtration und Entfernung des Lösungsmittels ergaben die Titelverbindung im Gemisch mit unumgesetztem Ausgangsmaterial (195 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 1720 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-H's) [Ausgangsmaterial], 0,8 (s, 18-H's [Produkte]), 2,0 (s, OCOCH's), 3,6 (s, OCH's), 3,4–4,3 (b, 22-H's), 5,1–5,5 (bs, 16-H's), 6,4, 6,6 (s, 1,4-H's).

c) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH und 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -hydroxy-methyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen [Formel (I): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ =

α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH, Δ 16-Doppelbindung]

[0048] Lithiumaluminiumhydrid (0,5 ml einer 1M-Lösung in Ether) wurde zu dem obigen Produktgemisch gemäß (b) (195 mg) in Ether (4 ml) getropft. Das erhaltene Gemisch wurde 30 Minuten gerührt, mit nassem Natriumsulfat behandelt und aufgearbeitet, wobei ein rohes Gemisch der Titelverbindungen (175 mg) erhalten wurde: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 3620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-H's [Ausgangsmaterial]), 0,8 (s, 18-H's [Produkte, ca. 1:1-Mischung]), 3,7 (s, OCH's), 3,2–3,7 (b, 22-H's), 5,1–5,5 (bs, 16-H's), 6,4, 6,6 (s, 1,4-H's).

d) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-trien [Formel (I): R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH] und 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen [Formel (I): R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH, Δ 16-Doppelbindung]

[0049] Das obige Produktgemisch gemäß (c) (45 mg) in Tetrahydrofuran (0,3 ml) wurde durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (0,3 ml) bei Raumtemperatur über Nacht desilyliert, wobei die Titelverbindung erhalten wurde (28 mg), halb gereinigt durch präparative Dünnschichtchromatographie: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 3400–3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-H's [Ausgangsmaterial]), 0,83 (s, 18-H's [Produkte, ca. 1:1-Mischung]), 3,8 (s, OCH's), 3,2–3,7 (b, 22-H's), 5,2–5,5 (bs, 16-H's), 6,4–6,63 (s, 1,4-H's).

Beispiel 3

2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen [Formel (I): R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH, Δ 16-Doppelbindung]

[0050] Die Titelverbindung wurde aus dem Produkt gemäß Beispiel 2 (a) nach den Verfahren des Beispiels 2 (c) und (d) hergestellt: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1580, 3420–3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,83 (s, 18-Me), 1,07 (d, 21-Me), 3,3–4,0 (bm, 22-H's), 3,8 (s, OMe), 5,1–5,6 (bm, 16-H, OH), 6,47, 6,6 (2 \times d, 1,4-H's).

Beispiel 4

2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen [Formel (I): R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCOCH₃, Δ 16-Doppelbindung]

[0051] Die Titelverbindung wurde durch Desilylierung des Produkts des Beispiels 2 (a) unter Verwendung des Verfahrens gemäß Beispiel 2 (d) hergestellt: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1580, 3420–3660 cm⁻¹; NMR

(CDCl₃) δ 0,77 (s, 18-Me), 1,05 (d, 21-Me), 2,0 (s, OMe), 3,2–4,3 (bm, 22-H's), 3,8 (s, OMe), 5,0–5,6 (bm, 16-H, OH), 6,47, 6,6 (2 \times d, 1,4-H's).

Beispiel 5

2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-trien [Formel (I): R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH]

[0052] Eine Lösung des Produkts aus Beispiel 3 (60 mg) in Ethanol (6 ml), enthaltend 5 % Platin auf Kohle (20 mg), wurde über Nacht unter Wasserstoff gerührt, anschließend wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel wurde verdampft und das so erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, wobei die Titelverbindung (44 mg) erhalten wurde: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1580, 3420–3640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-Me), 1,07 (d, 21-Me), 3,3–3,7 (bm, 22-H's), 3,83 (s, OMe), 6,5–6,63 (2 \times d, 1,4-H's).

Beispiel 6

a) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen-3-O-sulfamat [Formel (I): R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCOCH₃, Δ 16-Doppelbindung]

[0053] Sulfamoylchlorid (130 mg) wurde zu einer Lösung des Produkts gemäß Beispiel 4 (84 mg) und Di-tert.-butylaminopyridin (134 mg) in Methylenchlorid (5 ml) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde dann mit Ether verdünnt, mit Wasser und anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet, danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, wobei unumgesetztes Ausgangsmaterial (14 mg) und die Titelverbindung (61 mg) erhalten wurden: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 1715, 3200–3500 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-Me), 2,0 (s, OMe), 3,6–4,3 (bm, 22-H's, OMe), 5,1–5,4 (bm, 16-H, OH), 6,77, 6,9 (2 \times d, 1,4-H's).

b) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-trien-3-O-sulfamat [Formel (I): R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCOCH₃]

[0054] Die Titelverbindung wurde durch Desilylierung des Produkts des Beispiels 2 (b) gemäß dem Verfahren des Beispiels 2 (d) und Sulfamoylierung der so erhaltenen 3-Hydroxyverbindung wie oben unter (a) beschrieben, hergestellt. Alternativ kann das Produkt gemäß (a) nach der Methode des Beispiels 2 (b) hydriert werden.

Beispiel 7

a) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxyme-thyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen-3-O-sulfamat [Formel (I): R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH, Δ 16-Doppelbindung]

[0055] Das Produkt aus Beispiel 6 (a) (40 mg) in Methanol (3 ml) und Wasser (1 ml), enthaltend Natriumbicarbonat (38 mg), wurde über Nacht gerührt. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (16 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 3200–3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,83 (s, 18-Me), 3,3–3,83 (bm, 22-H's, OMe), 4,1–4,8 (bm), 5,2–5,6 (bm, 16-H, OH), 6,4, 7,1 (2 \times d, 1,4-H's).

b) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxyme-thyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-3-O-sulfamat [Formel (I): R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH]

[0056] Die Titelverbindung wurde durch Hydrolyse des Produkts des Beispiels 6 (b) unter Anwendung der obigen Methode (a) oder durch Hydrierung des obigen Produkts (a) unter Anwendung der Methode des Beispiels 2 (b) hergestellt.

Beispiel 8

a) 3-Hydroxy-20 α -hydroxyme-thyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-3,22-bis-methoxymethylether [Formel (I): R¹ = CH₃OCH₂, R² = H, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

[0057] Das entsprechende 3,22-Diol (850 mg), das durch Desilylierung des Produkts der Präparation 3 (b) der WO-A-0068246 hergestellt werden kann, wurde in Tetrahydrofuran (23 ml), das Diisopropylethylamin (3,9 ml) enthielt, gelöst und in der Kälte (0 °C) durch Zutropfen von Methoxymethylchlorid (1 ml) behandelt. Man ließ das erhaltene Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und erhitze es anschließend über Nacht unter Rückfluss. Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie ergab die Titelverbindung (900 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,7 (s, 18-Me), 1,08 (d, 21-Me), 3,27, 3,37 (ea s, OMe), 4,5, 5,0 (ea s, OCH₂O), 6,5–7,3 (m, 1,2,4-H's).

b) 2-Formyl-3-hydroxy-20 α -hydroxyme-thyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-3,22-bis-methoxymethylether [Formel (I): R¹ = CH₃OCH₂, R² = HCO, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

[0058] Eine Lösung von s-Butyllithium in Tetrahydrofuran (3,3 ml, 4,3 mM) wurde bei –78 °C zu einer Lösung des obigen Ethers (a) (440 mg) in Tetrahydrofuran (6,6 ml) getropft. Die erhaltene Lösung wurde 2 Stunden bei –78 °C gerührt, mit wasserfreiem Dime-

thylformamid (2 ml) behandelt; anschließend ließ man die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie ergab die Titelverbindung (323 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 1730 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,7 (s, 18-Me), 1,08 (d, 21-Me), 3,3, 3,43 (ea s, OMe), 4,5, 5,13 (ea s, OCH₂O), 6,73, 7,57 (ea s, 1,4-H's), 10,2 (s, O=CH).

c) 2,3-Dihydroxy-20 α -hydroxyme-thyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-3,22-bis-methoxymethylether [Formel (I): R¹ = CH₃OCH₂, R² = HO, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

[0059] Eine Lösung von m-Chlorperbenzoesäure (204 mg) in Methylenchlorid (2 ml) wurde zu einer Lösung der obigen Formylverbindung (b) (220 mg) in Methylenchlorid (4 ml), das Dinatriumhydrogenphosphat (245 mg) enthielt, getropft. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend aufgearbeitet, wobei ein 2-Formiat-Zwischenprodukt erhalten wurde. Dieses Zwischenprodukt wurde in Methanol (4 ml) gelöst und die Lösung wurde mit Argon deoxygeniert. Wässriges Natriumhydroxid (1 ml, 1 M) wurde zugegeben und die erhaltene Lösung wurde 2 Stunden gerührt und anschließend auf pH 7 gebracht. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (152 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200–3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,7 (s, 18-Me), 1,14 (d, 21-Me), 3,27, 3,42 (ea s, OMe), 4,5, 5,0 (ea s, OCH₂O), 5,5–5,7 (bm, OH), 6,5, 6,9 (ea s, 1,4-H's).

d) 2-Ethoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxyme-thyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-3,22-bis-methoxymethylether [Formel (I): R¹ = CH₃OCH₂, R² = C₂H₅O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

[0060] Eine Lösung der obigen 2-Hydroxyverbindung (c) (90 mg) in wasserfreiem Dimethylformamid (2,5 ml), das wasserfreies Kaliumcarbonat (300 mg) enthielt, wurde 10 Minuten gerührt, anschließend mit Ethyliodid (378 mg) und dann mit Tetabutylammoniumiodid (4 mg) behandelt. Das erhaltene Gemisch wurde weitere 5 Stunden gerührt, anschließend wurde mehr Tetabutylammoniumiodid (378 mg) zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (72 mg): IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-Me), 1,1 (d, 21-Me), 1,4 (t, Et), 3,35, 3,5 (ea s, OMe), 3,7–4,7 (q, Et), 4,58, 5,08 (ea s, OCH₂O), 5,5–5,7 (bm, OH), 6,75 (s, 1,4-H's).

e) 2-Ethoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxyme-thyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): R¹ = H,

$R^2 = C_2H_5O$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = \text{Valenzbindung}$, $Y = CH_2OH$

[0061] Der obige bis-Ether aus (d) (72 mg) in Tetrahydrofuran (1,6 ml), das Salzsäure (0,8 ml, 6 N) enthielt, wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach dieser Zeit noch Ausgangsmaterial vorhanden war. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab unumgesetztes Ausgangsmaterial (25 mg) und die Titelverbindung (20 mg): NMR ($CDCl_3$) δ 0,72 (s, 18-Me), 3,2–3,7 (bm, 22-H's), 3,7–4,3 (q, Et), 5,2–5,5 (bm, OH), 6,47, 6,61 (ea s, 1-, 4-H's).

f) 2-Formyl-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = H$, $R^2 = HCO$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = \text{Valenzbindung}$, $Y = CH_2OH$]

[0062] Eine Lösung der obigen Formylverbindung (b) (100 mg) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde mit Salzsäure (6 ml, 6 N) behandelt und das Gemisch wurde 2 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt, wobei nach dieser Zeit noch Ausgangsmaterial vorhanden war. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (54 mg): IR ($CDCl_3$) ν_{\max} 1600, 1650, 3100–3660 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0,8 (s, 18-Me), 3,2–3,9 (m, 22-H's), 6,6–7,2 (ea s, 1,4-H's), 9,63 (s, O=CH).

g) 2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = H$, $R^2 = HOCH_2$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = \text{Valenzbindung}$, $Y = CH_2OH$]

[0063] Lithiumaluminiumhydrid (0,75 ml einer 1 M-Lösung in Tetrahydrofuran) wurde zu einer Lösung der obigen 2-Formylverbindung (f) (32 mg) in Tetrahydrofuran (1,5 ml) bei 0 °C getropft. Man ließ die erhaltene Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte sie anschließend 3 Stunden. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (10 mg): IR ($CDCl_3$) ν_{\max} 3500–3660 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0,73 (s, 18-Me), 3,2–3,8 (m, 22-H's), 4,4–4,8 (bm, 2- CH_2OH), 6,6–7,2 (ea s, 1,4-H's).

h) 2-Propenyl-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = H$, $R^2 = CH_3CH=CH$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = \text{Valenzbindung}$, $Y = CH_2OH$]

[0064] Die Titelverbindung wird erhalten durch Zugabe einer Lösung der obigen 2-Formylverbindung (f) in Tetrahydrofuran zu einer Lösung des durch Umsetzung von Ethyltriphenylphosphoniumbromid in Tetrahydrofuran mit Lithium-bis-trimethylsilylamid gebildeten Ylids. Alternativ kann die obige geschützte 2-Formylverbindung (b) mit dem gleichen Ylid umgesetzt werden, gefolgt von Entfernung der Methoxy-

methyl-Schutzgruppen wie oben unter (f).

Beispiel 9

a) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = (i-Pr_3)Si$, $R^2 = CH_3O$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = \text{Valenzbindung}$, $Y = CH_2OH$]

[0065] Das 20 α -Acetoxymethylprodukt aus Beispiel 2 (a) (360 mg) wurde zunächst durch 30-minütige Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid (1,2 ml, 2,5 Äq.) in Ether (7 ml) bei Raumtemperatur deacetyliert. Die so erhaltene rohe 20 α -Hydroxymethylverbindung (200 mg) wurde anschließend über 5 % Platin auf Kohle (40 mg) in Ethanol (10 ml) hydriert. Filtration und Entfernung des Lösungsmittels ergaben die Titelverbindung (175 mg): IR ($CDCl_3$) ν_{\max} 1600, 3300–3640 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0,73 (s, 18-Me), 3,1–3,5 (m, 22-H; s, OMe), 6,43, 6,62 (ea s, 1,4-H's).

b) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-20 α -carboxaldehyd [Formel (I): $R^1 = (i-Pr_3)Si$, $R^2 = CH_3O$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = \text{Valenzbindung}$, $Y = CHO$]

[0066] Der obige Alkohol (a) (175 mg) in Methylenchlorid (4 ml) wurde mit Pyridiniumdichromat (165 mg) 2,5 Stunden behandelt. Da sich gezeigt hatte, dass die Umsetzung unvollständig war (50 %, Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie) wurde weiteres Pyridiniumdichromat (165 mg) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 2,5 Stunden gerührt, wobei beobachtet wurde, dass nach dieser Zeit der größte Teil des Ausgangsmaterials verbraucht war. Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (125 mg): IR ($CDCl_3$) ν_{\max} 1600, 1710 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0,73 (s, 18-Me), 3,67 (s, OMe), 6,4, 6,6 (ea s, 1,4-H's), 9,38 (d, CH=O).

c) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -(1-hydroxyethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = (i-Pr_3)Si$, $R^2 = CH_3O$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $X = \text{Valenzbindung}$, $Y = CH(CH_3)OH$]

[0067] Methylmagnesiumbromid (0,53 ml einer 1,4 M-Lösung in Tetrahydrofuran/Toluol) wurde zu einer Lösung des obigen Aldehyds (b) (125 mg) in Ether bei 0 °C getropft. Nach 30 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid beendet und das Produkt wurde aufgearbeitet, wobei die Titelverbindung (125 mg) erhalten wurde: IR ($CDCl_3$) ν_{\max} 1590, 3500–3640 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0,7 (s, 18-Me), 3,3–3,67 (m, $CHOH$; s, OMe), 6,4, 6,6 (ea s, 1,4-H's).

d) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(1-hydroxyethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = H$,

$R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$]

[0068] Das obige Produkt (c) (45 mg) wurde durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid (0,3 ml) in Tetrahydrofuran (0,3 ml) desilyliert (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie, etwa 4 Stunden). Aufarbeitung und Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie ergab die Titelverbindung (24 mg): IR (CDCl_3) ν_{max} 1580, 3460–3640 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,75 (s, 18-Me), 1,05 (d, 21-Me), 3,4–4,1 (m, CHOH; s, OMe), 6,5, 6,65 (ea s, 1,4-H's).

e) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(1-hydroxyprop-2-yl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$]

[0069] Die Titelverbindung wird hergestellt durch Behandlung des obigen Aldehyds (b) mit Natriumacetylid, gefolgt von Desilylierung wie oben unter (d).

f) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(1-hydroxybut-3-yl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$]

[0070] Die Titelverbindung wird hergestellt durch Behandlung des obigen Aldehyds (b) mit Propargylaluminium-Reagens, hergestellt wie beschrieben in Beispiel 3 (b) der WO-A-00/68246, gefolgt von Desilylierung wie oben unter (d).

g) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(1-hydroxyprop-2-yl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$]

[0071] Die Titelverbindung wird erhalten durch Oxidation der obigen 20 α -(1-hydroxyethyl)-Verbindung (c) unter Verwendung von Pyridinium-dichromat gemäß der obigen Methode (b), anschließende Reaktion mit Methylmagnesiumbromid wie oben unter (c) und Desilylierung wie oben unter (d).

h) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-20 β -carboxaldehyd [Formel (I): $R^1 = (\text{i-Pr}_3)\text{Si}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = CHO]

[0072] Die Titelverbindung wurde erhalten durch Isomerisierung des obigen Aldehyds (b) durch Behandlung mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in ähnlicher Weise wie in Präparation 5 der WO-A-95/16672 beschrieben und Isolierung des neu gebildeten Isomers durch Chromatographie (Silicagel G, Toluol/Hexan, polareres Isomer).

i) 2-Methoxy-3-hydroxy-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-20 β -carboxaldehyd (Formel (I): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = CHO]

[0073] Die Titelverbindung wird gebildet durch Desilylierung des obigen Epi-Aldehyds (h) gemäß der obigen Methode (d).

j) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 β -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = CH_2OH]

[0074] Die Titelverbindung wird erhalten durch Reduktion des obigen Epi-Aldehydprodukts (h) mit Natriumborhydrid und anschließender Desilylierung wie oben unter (d).

k) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -(2-oxoethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = (\text{i-Pr}_3)\text{Si}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = CH_2 , Y = CHO]

[0075] Die Titelverbindung wird hergestellt aus dem obigen Aldehydprodukt (b) durch Reaktion mit Methoxymethyltriphenylphosphoran und anschließender Säurehydrolyse des Enoether-Zwischenprodukts in ähnlicher Weise wie in Präparation 1 der WO-A-99/45024 beschrieben.

l) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(2-oxoethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = CH_2 , Y = CHO]

[0076] Die Titelverbindung wird hergestellt durch Desilylierung des obigen Produkts (k) wie oben unter (d).

m) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(2-hydroxyethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien [Formel (I): $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = CH_2 , Y = CH_2OH]

[0077] Die Titelverbindung wird hergestellt durch Reduktion des obigen Aldehydprodukts (k) mit Natriumborhydrid und anschließender Desilylierung wie oben unter (d).

Beispiel 10

2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen-3,22-bis-O-sulfamat [Formel (I): $R^1 = \text{NH}_2\text{SO}_2$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, X = Valenzbindung, Y = $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{NH}_2$, Δ^{16} Doppelbindung]

[0078] Sulfamoylchlorid (62 mg) wurde zu einer Lösung des Produkts aus Beispiel 3 (16 mg) und Dimethylaminopyridin (60 mg) in Methylenchlorid (1 ml) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde über Nacht gerührt. Die Mischung wurde dann mit Ether verdünnt, mit Wasser und anschließend mit Koch-

salzlösung gewaschen und getrocknet, wonach das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde, wobei die Titelverbindung (10 mg) erhalten wurde: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1620, 3100–3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-Me), 1,12 (d, 21-Me), 3,77 (OMe), 5,0–5,5 (bm, 16-H), 6,73, 6,87 (ea s, 1,4-H's).

Beispiel 11

a) 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen-22-O-sulfamat [Formel (I): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OSO₂NH₂, Δ 16 Doppelbindung]

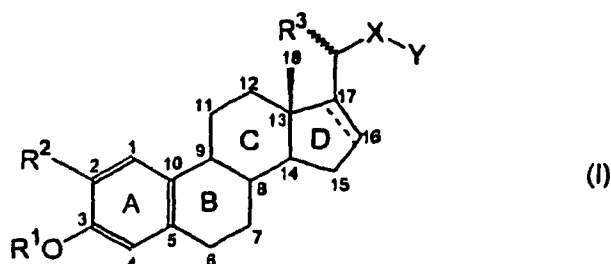
[0079] Sulphamoylchlorid (60 mg) wurde zu einer Lösung von 2-Methoxy-3-triisopropylsilyloxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen [Formel (1): R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OH, Δ 16 Doppelbindung, erhalten aus der ersten Stufe des Beispiels 9 (a)] (50 mg) und Dimethylaminopyridin (60 mg) in Methylenchlorid (2,5 ml) gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 1 Stunde gerührt. Das Gemisch wurde anschließend mit Ether verdünnt, mit Wasser und dann mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet, wonach das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde, wobei die Titelverbindung (55 mg) erhalten wurde: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200–3500 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,83 (s, 18-Me), 3,7 (s, OMe), 4,4–4,8 (bm, NH's), 5,2–5,5 (bm, 16-H), 6,4, 6,6 (ea s, 1,4-H's).

b) 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10), 16-tetraen-22-O-sulfamat [Formel (I): R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = Valenzbindung, Y = CH₂OSO₂NH₂, Δ 16 Doppelbindung]

[0080] Der obige Silylether (a) (55 mg) wurde durch 3-stündige Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur desilyliert und aufgearbeitet und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, wobei die Titelverbindung (30 mg) erhalten wurde: IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200–3600 cm⁻¹.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



worin:

R¹ für ein Wasserstoffatom oder eine O-Schutzgruppe steht;

R² für eine Hydroxyl-, C₁₋₆-Alkoxy-, Carboxaldehyd-, C₂₋₆-Alk-1-enyl- oder Hydroxy- oder Alkoxy-substituierte Alkylgruppe, die insgesamt bis zu 6 Kohlenstoffatome enthält, steht;

R³ für eine Methylgruppe mit α - oder β -Konfiguration steht;

X für eine C₁₋₃-Alkylengruppe oder eine Valenzbindung steht;

Y für eine Carboxaldehydgruppe oder eine Gruppe der Formel -C(R⁴)(R⁵)OR¹ steht, worin R¹ die oben angegebene Bedeutung hat und R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ausgewählt sind unter Wasserstoffatomen, Alkyl-, Alkenyl- und Alkynyl-Gruppen, wobei der Gesamtkohlenstoffgehalt von R⁴ und R⁵ drei Atome nicht übersteigt, mit der Maßgabe, dass X eine Valenzbindung ist, falls sowohl R⁴ als auch R⁵ nicht Wasserstoff sind; und die gestrichelte Linie bedeutet, dass eine Doppelbindung gegebenenfalls in der 16(17)-Position vorliegen kann.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R² für eine Hydroxy- oder C₁₋₆-Alkoxygruppe steht und Y eine Carboxaldehydgruppe oder eine Gruppe der Formel -C(R⁴)(R⁵)OR¹ ist, worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und sowohl R⁴ als auch R⁵ für Wasserstoffatome stehen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin Y eine Gruppe der Formel C(R⁴)(R⁵)OR¹ ist, worin R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, einer der Reste R⁴ und R⁵ Methyl, Ethyl, Vinyl, Ethinyl oder Propargyl und der andere Wasserstoff ist, oder sowohl R⁴ als auch R⁵ für Methylgruppen stehen.

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R¹ jeweils unter Wasserstoffatomen, C₁₋₆-Alkylgruppen und metabolisch labilen O-Schutzgruppen ausgewählt ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, worin die metabolisch labilen O-Schutzgruppen Sulphamoylgruppen sind.

6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R² unter Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Vinyl-, Prop-1-enyl-, But-1-enyl-, Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-, Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Methoxypropyl-, Ethoxymethyl-, Ethoxyethyl- und Ethoxypropyl-Gruppen ausgewählt ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 1:
2-Methoxy-3-hydroxy-19-nor-chol-1,3,5(10),16-tetraen-24-ol;
2-Methoxy-3-hydroxy-19-nor-chol-1,3,5(10),16-tetraen-24-ol-24-sulphamatester;

2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10),16-tetraen;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10),16-tetraen;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10),16-tetraen-3-O-sulphamat;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -acetoxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-3-O-sulphamat;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10),16-tetraen-3-O-sulphamat;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-3-O-sulphamat;
 2-Ethoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Hydroxymethyl-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Propenyl-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(1-hydroxyethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(1-hydroxyprop-2-yl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(1-hydroxybut-3-yl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(2-hydroxyprop-2-yl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien-20 β -carboxaldehyd;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 β -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(2-oxoethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -(2-hydroxyethyl)-19-nor-pregn-1,3,5(10)-trien;
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10),16-tetraen-3,22-bis-O-sulphamat; und
 2-Methoxy-3-hydroxy-20 α -hydroxymethyl-19-nor-pregn-1,3,5(10),16-tetraen-22-O-sulphamat.

8. Aktive Verbindungen der Formel (I) nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung neoplastischer Erkrankung; als Mittel zur Förderung der Wundheilung; bei der Behandlung von Knochenerkrankungen, Autoimmunerkrankung, Wirt-Transplantat-Reaktion, Transplantatabstoßung, entzündlichen Erkrankungen, Neoplasien oder Hyperplasien, dermatologischen Erkrankungen, Hypertonie, rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis, Asthma, kognitiven Störungen oder seniler Demenz; bei der Steuerung der Fruchtbarkeit bei Mensch oder Tier; bei der Absenkung erhöhten Serumcholesterins oder der Behandlung von Störungen, an denen eine Blutgerinnung beteiligt ist.

9. Aktive Verbindungen nach Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung als Anti-angiogenetika.

10. Verwendung einer aktiven Verbindung nach Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung neoplastischer Erkrankung; als Mittel zur Förderung der Wundheilung; bei der Behandlung von Knochenerkrankungen, Autoimmunerkrankung, Wirt-Transplantat-Reaktion, Transplantatabstoßung, entzündlichen Erkrankungen, Neoplasien oder Hyperplasien, dermatologischen Erkrankungen, Hypertonie, rheumatoider Arthritis, psoriatischer Arthritis, Asthma, kognitiven Störungen oder seniler Demenz; bei der Steuerung der Fruchtbarkeit bei Mensch oder Tier; bei der Absenkung erhöhten Serumcholesterins oder der Behandlung von Störungen, an denen eine Blutgerinnung beteiligt ist.

11. Pharmazeutisches Mittel umfassend eine aktive Verbindung nach Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 7 im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch verträglichen Trägern oder Exzipienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen