D. 52.155

Brevet N° 85137 GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 14 décembre 1983

Titre délivré : - 2 AVR. 1984

Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN, 170-178 Müllerstrasse, à 1000 BERLIN 65, Allemagne Fédérale, représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire (1) (2)

dépose(nt) ce quatorze décembre 1900 quatre-vingt-trois (3)

à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : "Hexanor-Brassinolid-22-Äther, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie diese enthaltende Mittel mit wachstumsregulatorischer Wirkung für Pflanzen". (4)
2. la délégation de pouvoir, datée de BERLIN le 1er novembre 1983
3. la description en langue allemande de l'invention en deux exemplaires;
4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 14 décembre 1983

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) : voir au verso (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) brevet déposée(s) en (7) Allemagne Fédérale le 17 février 1983 (No. P 33 05 747.8) (8)

au nom de la déposante (9)
domicile

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg 35, bld. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

14 décembre 1983

à 15 heures

Gouvernement du G. D. de Luxembourg — Service de la propriété industrielle

Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

- Ulrich KERB, Prinzregentenstr. 7, à looo BERLIN 31, Allemagne Fédéra
- Ulrich EDER, Zeltinger Str. 17, à looo Berlin 28, Allemagne Fédérale
- Hansjörg KRÄHMER, Fürstendamm lOA, à looo Berlin 28, Allemagne Fédér

D. 52.155

BEANSPRUCHUNG DER PRIORITÄT

der Patent/~~Gbm~~/ - Anmeldung

IN: DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Vom: 17. Februar 1983

PATENTANMELDUNG

in

Luxemburg

Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN

Betr.: "Hexanor-Brassinolid-22-Äther, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie diese enthaltende Mittel mit wachstumsregulatorischer Wirkung für Pflanzen".

Der Text enthält:
Eine Beschreibung: Seite 6 bis 27
gefolgt von:
Patentansprüchen : Seite 1 bis 5

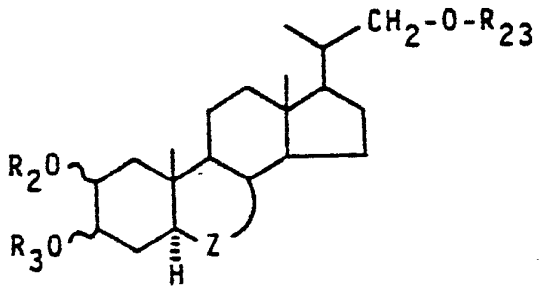
Die Erfindung betrifft neue Hexanor-brassinolid-22-äther, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie diese enthaltende Mittel mit wachstumsregulatorischer Wirkung für Pflanzen.

Aus den Pollen von Raps wurde ein das Pflanzenwachstum förderndes Steroid - das Brassinolid - isoliert und die Struktur aufgeklärt (s. M.D. Grove et al., Nature Vol. 281.216 (1979)). Die wachstumsregulatorische Wirkung dieser Verbindung ist jedoch nicht befriedigend.

Auch Synthesen für dieses Steroid sind bekannt geworden (J. Org. Chem. 44, 5002 (1979); Steroids 39, 89 (1982)). In diesen Publikationen und Patentanmeldungen wird behauptet, daß Sterinseitenketten (mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen), cis Hydroxylgruppen am C_{22} und C_{23}, sowie Alkylgruppen am C_{24} für die Brassinosteroid-Aktivität essentiell sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung neuer Brassinolid-Analoga, die herausragende pflanzenwuchsregulierende Eigenschaften aufweisen, jedoch im Vergleich zu den bekannten analogen Verbindungen eine einfache Struktur besitzen und technisch leichter herstellbar sind.

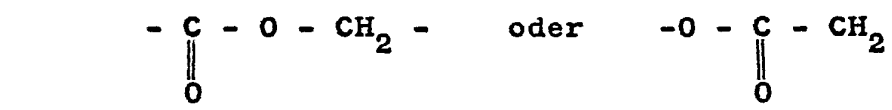
Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Mittel gelöst, das gekennzeichnet ist durch einen Gehalt an einem Hexanor-brassinolid-22-äther der allgemeinen Formel



I

worin Z die Gruppen

$$-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-CH_2- \quad \text{oder} \quad -O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2$$



darstellt,

OR_2 und OR_3 cis 2α, 3α oder 2ß, 3ß orientiert sind, R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen Acylrest aus der Gruppe Formylrest, C_2-C_7-Alkyl-CO-Rest, C_2-C_7-Alkoxy-C_1-C_3-alkyl-CO-Rest oder Aryl-CO-Rest und R_{23} einen gradkettigen oder verzweigten C_1-C_7-Alkylrest oder einen C_1-C_7-Alkoxy-C_1-C_3-alkyl-Rest darstellen.

Durch Schaffung dieser neuen Verbindungen ist es gelungen überraschenderweise einfache Strukturen zu synthetisieren bei denen, verglichen mit den bekannten Brassinolid-Derivaten die drei Asymmetriecentren (C_{22}, C_{23}, C_{24}) in der Seitenkette entfallen und damit auch die aufwendige Trennung der am C_{22} und C_{23} bei den Synthesen anfallenden Diastereomeren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich hervorragend zur Regulierung des Pflanzenwachstums bei verschiedenen Kulturpflanzen und gleichen in ihrem Wirkungsspektrum sowie in ihrer Verträglichkeit überraschenderweise das eingangs genannte Produkt gleicher Wirkungsrichtung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen vermögen das vegetative Wachstum von Kulturpflanzen zu fördern, in gewissen Konzentrationsbereichen aber auch zu hemmen. Darüberhinaus ist es möglich, gewisse Mehrerträge durch die Beeinflussung der generativen Phase zu erreichen.

Im allgemeinen wirken die Substanzen auf das Membransystem bei Kulturpflanzen ein und ändern dessen Permeabilität für verschiedene Stoffe.

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 · Telegramme: Scheringchemie Berl
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Brunn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamar
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-N 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Unter bestimmten Bedingungen können sie eine Anti-Streß-Wirkung entfalten.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl qualitative und quantitative Veränderungen von Pflanzen als auch Veränderungen im Metabolismus der Pflanzen verursachen, sind sie in die Klasse der Pflanzenwachstumsregulatoren einzustufen, die sich durch folgende Anwendungsmöglichkeiten auszeichnen:

Hemmung des vegetativen Wachstums bei holzigen und krautigen Pflanzen zum Beispiel an Straßenrändern, Gleisanlagen und anderen, um ein zu üppiges Wachstum zu unterbinden. Wuchshemmung beim Getreide, um das Lagern oder Umknicken zu unterbinden, bei Baumwolle zur Ertragserhöhung.

Beeinflussung der Verzweigung von vegetativen und generativen Organen bei Zier- und Kulturpflanzen zur Vermehrung des Blütenansatzes oder bei Tabak und Tomate zur Hemmung von Seitentrieben.

Verbesserung der Fruchtqualität, zum Beispiel eine Zuckergehaltssteigerung beim Zuckerrohr, bei Zuckerrüben oder bei Obst und eine gleichmäßigere Reife des Erntegutes, die zu höheren Erträgen führt.

Erhöhung der Widerstandskraft gegen Streß, so zum Beispiel gegen klimatische Einflüsse, wie Kälte und Trockenheit, aber auch gegen phytotoxische Einflüsse von Chemikalien.

Beeinflussung des Latexflusses bei Gummipflanzen.

Ausbildung parthenokarper Früchte, Pollensterilität und Geschlechtsbeeinflussung sind ebenfalls Anwendungsmöglichkeiten.

-9-

Formular Nr. 1439.4

Kontrolle der Keimung von Samen oder des Austriebs von Knospen.

Entlaubung oder Beeinflussung des Fruchtfalles zur Ernteerleichterung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere zur Beeinflussung des vegetativen und generativen Wachstums bei einigen Leguminosen, wie zum Beispiel Soja, und Beta-Rüben.

Die Aufwandmengen betragen je nach Anwendungsziel im allgemeinen von 0,001 bis 1 kg Wirkstoff/ha, gegebenenfalls können auch höhere Aufwandmengen eingesetzt werden.

Die Anwendungszeit richtet sich nach dem Anwendungsziel und den klimatischen Bedingungen.

Als Substituenten R_2 und R_3 gemäß der allgemeinen Formel I sind zu nennen Acylreste aus der Gruppe Formylrest, die C_2-C_7-Alkyl-CO-Reste und die Aryl-CO-Reste wie zum Beispiel Acetoxy, Methoxyacetoxy, Äthoxyacetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Valeryloxy, Pentanoyloxy, Hexanoyloxy, Heptanoyloxy, Dimethylacetoxy, Diäthylacetoxy, Benzyloxy und Phenylacetoxy.

Als Substituenten R_{23} sind weiterhin zu nennen als C_1-C_7-Alkylreste Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und n-Heptyl und als C_1-C_7-Alkoxy-C_1-C_3-alkyl-reste Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Propoxymethyl, Methoxyäthyl u. a..

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine, in Mischung miteinander oder mit anderen Wirkstoffen angewendet werden. Gegebenenfalls können Enblätterungs-, Pflanzenschutz- oder Schädlingsbekämpfungsmittel je nach dem ge-

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Brunn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Ponie, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr 73045224, Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG Konto-Nr 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

wünschten Zweck zugesetzt werden.

Sofern eine Verbreiterung des Wirkungsspektrums beabsichtigt ist, können auch andere Biozide zugesetzt werden. Beispielsweise eignen sich als herbizid wirksame Mischungspartner diejenigen Wirkstoffe, die in Weed Abstracts, Vol. 31, 1981, unter dem Titel "Lists of common names and abbreviations employed for currently used herbicides and plant growth regulators in weed abstracts" aufgeführt sind. Außerdem können auch nicht phytotoxische Mittel angewendet werden, die mit Herbiziden und/oder Wuchsregulatoren eine synergistische Wirkungssteigerung ergeben können, wie unter anderem Netzmittel, Emulgatoren, Lösungsmittel und ölige Zusätze.

Zweckmäßig werden die erfindungsgemäßen Wirkstoffe oder deren Mischungen in Form von Zubereitungen, wie Pulvern, Streumitteln, Granulaten, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, unter Zusatz von flüssigen und/oder festen Trägerstoffen beziehungsweise Verdünnungsmitteln und gegebenenfalls von Netz-, Haft-, Emulgier- und/oder Dispergierhilfsmitteln, angewandt.

Geeignete flüssige Trägerstoffe sind zum Beispiel Wasser, aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexanon, Isophoron, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, weiterhin Mineralölfraktionen.

Als feste Trägerstoffe eignen sich Mineralerden, zum Beispiel Tonsil, Silicagel, Talkum, Kaolin, Attaclay, Kalkstein, Kieselsäure und pflanzliche Produkte, zum Beispiel Mehle.

An oberflächenaktiven Stoffen sind zu nennen zum Beispiel Calciumligninsulfonat, Polyoxyäthylen-alkylphenoläther, Naphthalinsulfonsäuren und deren Salze, Phenolsulfonsäuren und deren Salze, Formaldehydkondensate, Fettalkoholsulfate sowie substituierte Benzolsulfonsäuren und deren Salze.

-11-

Der Anteil des bzw. der Wirkstoffe(s) in den verschiedenen Zubereitungen kann in weiten Grenzen variieren. Beispielsweise enthalten die Mittel etwa 10 bis 80 Gewichtsprozent Wirkstoff, etwa 90 bis 20 Gewichtsprozent flüssige oder feste Trägerstoffe sowie gegebenenfalls bis zu 20 Gewichtsprozent oberflächenaktive Stoffe.

Die Ausbringung der Mittel kann in üblicher Weise erfolgen, zum Beispiel mit Wasser als Träger in Spritzbrühmengen von etwa 100 bis 1000 Liter/ha. Eine Anwendung der Mittel im sogenannten Low- Volume oder Ultra-Low-Volume-Verfahren ist ebenso möglich wie ihre Applikation in Form von sogenannten Mikrogranulaten.

Zur Herstellung der Zubereitungen werden zum Beispiel die folgenden Bestandteile eingesetzt:

A. Spritzpulver

a) 80 Gewichtsprozent Wirkstoff
15 Gewichtsprozent Kaolin
5 Gewichtsprozent oberflächenaktive Stoffe auf Basis des Natriumsalzes des N-Methyl-N-oleyl-taurins und des Calciumsalzes der Ligninsulfonsäure.

b) 50 Gewichtsprozent Wirkstoff
40 Gewichtsprozent Tonmineralien
5 Gewichtsprozent Zellpech
5 Gewichtsprozent oberflächenaktive Stoffe auf der Basis einer Mischung des Calciumsalzes der Ligninsulfonsäure mit Alkylphenolpolyglykoläthern.

c) 20 Gewichtsprozent Wirkstoff
70 Gewichtsprozent Tonmineralien
5 Gewichtsprozent Zellpech
5 Gewichtsprozent oberflächenaktive Stoffe auf der Basis einer Mischung des Calciumsalzes der Ligninsulfonsäure mit Alkylphenolpolyglycoläthern.

Telegramme: Schering Berlin
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-N
Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N

d) 5 Gewichtsprozent Wirkstoff
80 Gewichtsprozent Tonsil
10 Gewichtsprozent Zellpech
5 Gewichtsprozent oberflächenaktive Stoffe auf der Basis eines Fettsäurekondensationsproduktes.

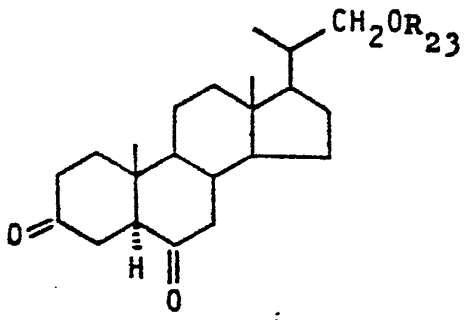
B. Emulsionskonzentrat

20 Gewichtsprozent Wirkstoff
40 Gewichtsprozent Xylol
35 Gewichtsprozent Dimethylsulfoxid
5 Gewichtsprozent Mischung von Nonylphenylpolyoxyäthylen oder Calciumdodecylbenzolsulfonat.

C. Paste

45 Gewichtsprozent Wirkstoff
5 Gewichtsprozent Natriumaluminiumsilikat
15 Gewichtsprozent Cetylpolyglycoläther mit 8 Mol Äthylenoxid
2 Gewichtsprozent Spindelöl
10 Gewichtsprozent Polyäthylenglycol
23 Teile Wasser.

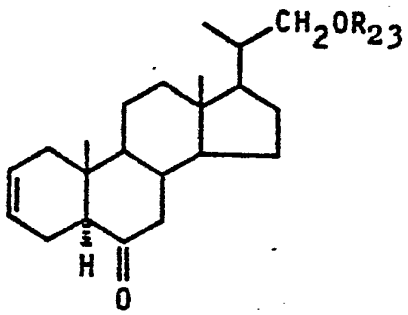
Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich zum Beispiel herstellen, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel



II

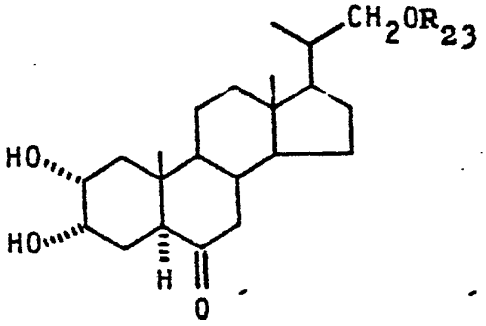
mit Chlortrimethylsilan und Zink zu Verbindungen der allgemeinen Formel

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 · Telegramme: Scheringchemie Berl
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamar
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-N
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10



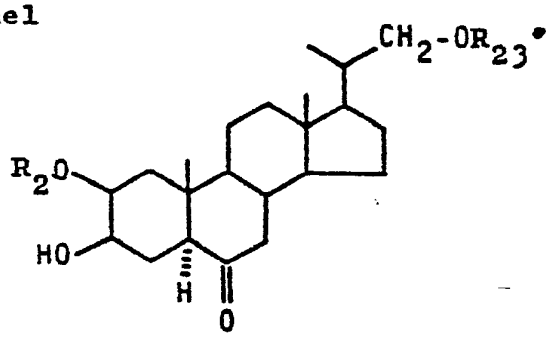
III

umsetzt, worauf man die Verbindungen der Formel III durch Osmiumtetroxid-katalysierte Hydroxylierung mit t-Butylhydroperoxid oder mit N-Methyl-morpholin-N-oxid zu Verbindungen der allgemeinen Formel



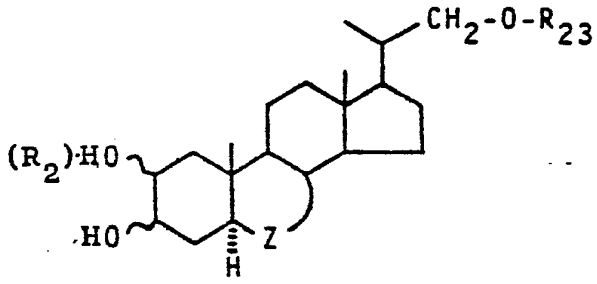
IV

umsetzt, oder Silberacetat und Jod in wäßriger Essigsäure unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel



V

einwirken läßt, darauf die Verbindungen der Formel IV oder der Formel V mit Persäuren unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel



VI

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Ber

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Ponte, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamar
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-N
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

behandelt, bei denen gewünschtenfalls auch die 22-Hydroxylgruppe durch Umsetzung ihres 22-Sulfonsäureesters mit einem Alkalialkoholat verätherт wird, worin R_2 und R_{23} die oben genannte Bedeutung haben.

Zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht man beispielsweise von 20-Acetoxymethyl-5α-pregnan-3,6-dion der Formel II aus und setzt dieses in bekannter Weise mit Chlortrimethylsilan und Zink zu Verbindungen der Formel III um.

Die weitere Umsetzung zu 2α,3α-cis-Glykolen der Formel IV erfolgt in Anlehnung an bekannte Methoden, nämlich durch die Osmiumtetroxid-katalysierten Hydroxylierungen mit 80 %igem t-Butylhydroperoxid oder mit N-Methyl-morpholin-N-oxid.

Zu den 2ß,3ß-cis-Glykolen oder deren Derivaten der Formel V gelangt man durch Prevost-Reaktion mit Silberacetat und Jod in wäßriger Essigsäure.
Die Herstellung der B-Ringlactone der Formel I erfolgt durch Baeyer-Villiger Oxidation mit Persäuren wie Trifluorperessigsäure, Perameisensäure, Permaleinsäure der 6-Ketosteroide der Formeln IV und V.

Die Verätherung der 22 Hydroxylgruppe erfolgt in an sich bekannter Weise durch Umsetzung eines 22 Sulfonsäureesters mit einem Alkalialkoholat. Zuvor ist vorteilhafterweise ein Schutz der 2,3-Diolgruppierung, beispielsweise als Acetonid notwendig, eine Verseifung des 22-Acetats und Umsetzung des erhaltenen 22-Alkohols mit einem Sulfonsäurechlorid, wie Methansulfonsäurechlorid, Benzolsulfonsäurechlorid oder p-Toluolsulfonsäurechlorid erforderlich.

In einer alternativen Synthesesequenz kann die Verätherung an Verbindungen der Formel III durchgeführt werden, der

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramo, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0051 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr. 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Formular Nr. 1433/4

die Hydroxylierung zu den cis Glykolen und danach die Oxidation zu den B-Ringlactonen der Formel I anzuschließen ist, was ebenfalls zum Gegenstand der Erfindung gehört.

Die 2,3-Alkohole der Formel I können partiell oder vollständig verestert werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 · Telegramme: Scheringchemie Berlin

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG Berlin, Konto-Nr. 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr. 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Formular Nr. 1439 4

BEISPIEL 1

a) 20 g 20S-Acetoxymethyl-5α-pregnan-3,6-dion werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst. 40 g Zinkstaub und 37,5 ml Trimethylchlorsilan hinzugefügt und 1,5 Stunden unter Argonbegasung am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man ab, wäscht mit Tetrahydrofuran und Methanol nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Nach Wasserfällung, Trocknen des Rohproduktes und Filtration über Silicagel wird aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Man erhält so 11,5 g 20S-Acetoxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on.
Fp.: 77-78°C

b) 8,4 g 20S-Acetoxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5 g N-Methylmorpholin-N-oxid, 15 ml Wasser und 20 ml t-Butanol versetzt und unter Rühren eine Lösung von 100 mg Osmiumtetroxid in 15 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird unter Lichtausschluß 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird in schwefelsaures Eiswasser, das mit 500 mg Natriumsulfid versetzt war, gefällt, das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in Methylenchlorid aufgenommen und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (8,6 g) wird in 36 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 18 ml Acetanhydrid und 860 mg Dimethylaminopyridin 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Wasserfällung, Absaugen des Produktes, Waschen mit Wasser und Trocknen wird aus Aceton-Hexan kristallisiert. Man erhält so 6,1 g 20S-Acetoxymethyl-2α,3α-diacetoxy-5α-pregnan-6-on.
Fp.: 199-200°C
Durch Chromatographie der Mutterlaugen werden weitere 2,2 g der obigen Verbindung erhalten und 1,6 g 20S-Acetoxymethyl-2ß,3ß-diacetoxy-5α-pregnan-6-on.
Fp.: 142,5-143,5°C.

-17-

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 · Telegramme: Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Ponie, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr. 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10

c) 7,5 ml 30%ig. Wasserstoffperoxid werden in 45 ml Methylenchlorid suspendiert, auf -10°C gekühlt und 46 ml Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft, so daß die Innentemperatur nicht über +10°C ansteigt. Anschließend werden 7,8 g 20S-Acetoxymethyl-2α,3α-diacetoxy-5α-pregnan-6-on, in 40 ml Methylenchlorid gelöst, zugegeben und 75 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie an Silicagel und Umkristallisiation aus Aceton-Hexan erhält man 6,4 g 20S-Acetoxymethyl-2α,3α-diacetoxy-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, Fp.: 228,5-230°C und 650 mg 20S-Acetoxymethyl-2α,3α-diacetoxy-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on.
Fp.: 227,5-229°C

d) 3,9 g 20S-Acetoxymethyl-2α,3α-diacetoxy-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on werden in 40 ml Methanol und 40 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 2,5 g Kaliumhydroxid in 25 ml Methanol 40 Minuten bei 20°C gerührt. Danach wird mit Essigsäure angesäuert, in Eiswasser gefällt, das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Methanol-Methylenchlorid erhält man 2,7 g 2α,3α-Dihydroxy-20S-hydroxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.
Fp.: 242-244°C

e) 1,4 g 2α,3α-Dihydroxy-20S-hydroxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on werden in 60 ml Aceton gelöst, 0,2 ml Bortrifluorid-Ätherat zugegeben und 90 Minuten bei 20°C gerührt. Nach Zugabe von 0,2 ml Pyridin wird im Vakuum eingeengt, in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält so 1,7 g amorphes 2α,3α-Isopropylidendioxy-20S-hydroxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

-18-

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme Scheringchemie Ber

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hama
Sitz der Gesellschaft Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG, Konto-2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10

1,4 g des Acetonids werden in 6 ml Pyridin gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 1 g p-Toluolsulfonylchlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Wasserfällung, Absaugen des Produktes, Waschen mit Wasser und Trocknen, wird aus Äther umkristallisiert. Man erhält so 2α,3α-Isopropylidendioxy-20S-tosyloxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.
Fp.: 146-148°C

f) 500 mg 2α,3α-Isopropylidendioxy-20S-tosyloxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on werden in 5 ml Toluol mit 1 g Kaliumpropylat, gelöst in 2,5 ml Dimethylsulfoxid, versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 5°C gekühlt, 3,5 ml 36%ige Perchlorsäure zugegeben und 5 Stunden bei 20°C gerührt. Nach Aufarbeitung und Kristallisation aus Äther erhält man 385 mg 2α,3α-Dihydroxy-20S-propoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.
Fp.: 122-124°C

Analog wurden hergestellt:
2α,3α-Dihydro-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on Fp.: 125,5-127,5°C
2α,3α-Dihydroxy-20S-(2'methylpropyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on Fp.: 135-136°C
2α,3α-Dihydroxy-20S-(2',2'-dimethylpropyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on
2α,3α-Dihydroxy-20S-(n-pentyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Ber
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hama
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Formular Nr. 1419 4

BEISPIEL 2

a) 1,3 g 20S-Acetoxy-2ß,3ß-diacetoxy-5α-pregnan-6-on werden mit Trifluorperessigsäure umgesetzt wie im Beispiel 1c) beschrieben. Nach Aufarbeitung, Chromatographie und Umkristallisation erhält man 1,1 g 20S-Acetoxymethyl-2ß,3ß-diacetoxy-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on Fp.: 212,5-213,5°C und 130 mg 20S-Acetoxymethyl-2ß,3ß-diacetoxy-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on, Fp.: 190,5-191,5°C.

b) 1,1 g 20S-Acetoxymethyl-2ß,3ß-diacetoxy-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on wirden wie im Beispiel 1d)-f) umgesetzt. Man erhält so 280 mg 2ß,3ß-Dihydroxy-20S-propyloxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, Fp.: 105-108°C.

Analog wurden hergestellt:

2ß,3ß-Dihydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, Fp.: 93-95°C

2ß,3ß-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on;

2ß,3ß-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on.

Formular Nr. 1439-4

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin Konto-Nr. 70045224 Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr. 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

BEISPIEL 3

a) 22,6 g 20S-Acetoxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on werden in 200 ml Methylenchlorid und 250 ml Methanol mit 2,5 g Kaliumhydroxid und unter Argon 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Essigsäure neutralisiert, eingeengt und in Wasser gefällt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Methylenchlorid/Isopropyläther erhält man 18,3 g 20S-Hydroxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on, Fp.: 169,5- 170,5°C.

b) 5 g 20S-Hydroxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on werden in 20 ml Pyridin mit 5 g p-Toluolsulfonylchlorid versetzt 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird in Eiswasser gefällt, das Produkt abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Äther-Pentan erhält man 7 g 20S-Tosyloxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on.
Fp.: 156-158°C

c) 5,4 g des obigen Tosylats werden in 170 ml Äthanol, 40 ml Toluol mit 4,5 g Kaliumäthylat 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisation mit Essigsäure wird im Vakuum eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 4,4 g 20S-Äthoxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on.
Fp.: 64-66°C

d) 4,4 g 20S-Äthoxymethyl-5α-pregn-2-en-6-on werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 2,5 g N-Methylmorpholin-N-oxid, 7,5 ml Wasser und 10 ml tert.-Butanol versetzt und unter Rühren eine Lösung von 50 mg Osmiumtetroxid in 15 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Acetylierung wie im Beispiel 1b) beschrieben

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 · Telegramme: Scheringchemie Berl

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamar
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-N
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Formular-Nr. 1439.4

erhält man nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan 3,15g 2α,3α-Diacetoxy-20S-äthoxymethyl-5α-pregnan-6-on. Fp.: 183-184°C

e) 1,5 ml 30%ig. Wasserstoffperoxid werden in 9 ml Methylenchlorid suspendiert auf -10°C gekühlt und 8,9 ml Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft, so daß die Innentemperatur nicht über +10°C anstieg. Anschließend werden 1,5 g 2α,3α-Diacetoxy-20S-äthoxymethyl-5α-pregnan-6-on, in 8 ml Methylenchlorid gelöst, zugegeben und 1 Stunde bei 22°C gerührt. Nach Aufarbeitung, Chromatographie und Umkristallisation aus Aceton-Hexan erhält man 1,2 g 2α,3α-Diacetoxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, Fp.: 189,5-191°C und 150 mg 2α,3α-Diacetoxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on, Fp.: 198-200°C.

f) 890 mg 2α,3α-Diacetoxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on werden in 15 ml Methanol mit 500 mg Kaliumhydroxid 20 Minuten bei 20°C gerührt und aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus Äther-Pentan erhält man 695 mg 2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, Fp.: 128-130°C.

Analog wurden hergestellt:

2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on Fp.: 151-152°C

2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on Fp.: 136-137°C

2α,3α-Dihydroxy-20S-butoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on

2α,3α-Dihydroxy-20S-2',2'-dimethylpropoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr. 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Formular Nr. 1439 4

2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on Fp.: 46-48°C

2α,3α-Dihydroxy-20S-propoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on

2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxyäthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on

2α,3α-Dihydroxy-20S-butoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on

Formular Nr. 1439.4

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Be

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hama
Sitz der Gesellschaft Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG Berlin, Konto-108700600, Bankleitzahl 100 400 00 Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG, Konto-2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10

BEISPIEL 4

2 g 2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on wurden in 20 ml Pyridin gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 2 ml Acetanhydrid versetzt. Es wurde 5 Stunden bei 0 - 5°C gerührt, in Eiswasser eingegossen, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Man erhält nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan 1,6 g 2α-Acetoxy-3α-hydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on. Fp.: 121-122°C

Analog wurden hergestellt:

2α-Acetoxy-3α-hydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, Fp.: 92-93,5°C

2α-Acetoxy-3α-hydroxy-20S-methoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, eine amorphe Substanz

3ß-Acetoxy-2ß-hydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on, Fp.: 97-98°C

2α-Acetocy-3α-hydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on, Fp.: 111-112,5°C

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie E

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Har
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin Kont
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Kont
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Formular Nr. 1439 4

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen in der Regel kristalline farb- und geruchlose Substanzen dar, die schwerlöslich in Wasser, bedingt löslich in aliphatischen Kohlenwasserstoffen wie Petroläther, Hexan, Pentan, und Cyclohexan, gut löslich in halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Xylol, Äthern, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan, Carbonsäurenitrilen wie Acetonitril, Ketonen wie Aceton, Alkoholen wie Methanol und Äthanol, Carbonsäureamiden wie Dimethylformamid und Sulfoxiden wie Dimethylsulfoxid.

Die folgenden Beispiele erläutern die Anwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in Form der oben angegebenen Zubereitungen erfolgte.

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Ber

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Ponie, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamar
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-N
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin Konto-Nr 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Formular Nr 1439 4

BEISPIEL 5

Sojabohnen wurden mit den erfindungsgemäßen Verbindungen gelöst im Lösungsmittel mit umgerechnet 50 g Wirkstoff/ 100 kg Saatgut gebeizt.

Zur Keimung wurden die Samen in Glasstutzen mit 3 ml Wasser gelegt. Nach 7 Tagen Kultur bei 25°C wurden folgende Symptome bewertet:

Verkürzung und Verdickung des Hypokotyls, Verdrehung des Hypokotylhalses, Reduktion der Wurzelanlagen.

Die Bewertung erfolgte noch durch Bonitur nach dem Schema 0 - 4, wobei 0 = keine Wirkung und 4 = stärkste Wirkung bedeuten.

Erfindungsgemäße Verbindungen	Symptombewertung
2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on	4
2α,3α-Dihydroxy-20S-(2'methylpropyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on	4
2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo -7-oxa-5α-pregnan-6-on	3
2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on	2
Kontrolle	0

Formular Nr. 1439.4

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Ber

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hama
Sitz der Gesellschaft Berlin und Bergkamen Handelsregister AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin Konto-I
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG, Konto-I
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10

BEISPIEL 6

Beta-Rüben wurden im Gewächshaus angezogen und in Hydro-Kulturgefäße mit 5 und 10 ppm der Wirkstoffe, die als pulverförmige Zubereitungen vorlagen, behandelt. Nach 10 Tagen wurde die Verlängerung der Blätter und der Rübendurchmesser im Vergleich zur Kontrolle festgehalten. Es wurden die auf die Kotyledonen folgenden Blätter berücksichtigt.

Erfindungsgemäße Verbindungen	ppm Wirkstoff	Prozentuale Verlängerung der Blätter			Prozentualer Rübendurchmesser
		5	6	7	
2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on	5	162	141	383	142
	10	121	100	383	145
2α,3α-Dihydroxy-20S-propoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on	5	102	102	233	115
	10	114	105	317	115

Es zeigt sich, daß die erfindungsgemäßen Substanzen zu einer intensiven Stimulation des vegetativen Wachstums bei Rüben führen, was eine Ertragssteigerung bedingt.

BEISPIEL 7

Auf Pinto-Bohnen wurden die Prüfsubstanzen in einem acetonhaltigen Lanolinöl gelöst appliziert. Die Applikation erfolgte, nachdem die zweiten Internodien eine Länge von 2 mm erreicht hatten. Es wurden 10, 50 und 100 µg Wirkstoff aufgetragen. Die Auswertung wurde nach drei Tagen durchgeführt.
Im nachfolgenden sind die prozentualen Verlängerungen und die Boniturnoten für das Internodienwachstum aufgeführt (in Klammern).
Die Boniturnoten beziehen sich auf den Grad der Krümmung und Verdickung der Internodien (von 0 bis 5).

Erfindungsgemäße Verbindungen	100 µg	50 µg	10 µg
2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on	20 (4)	131 (4)	39 (1)
2α,3α-Dihydroxy-20S-(2'methylpropyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on	39 (4)	25 (3)	0

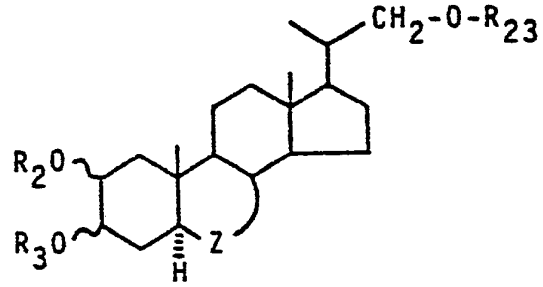
Die Befunde zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine intensive Stimulation des vegetativen Wachstums verursachen.

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Haman
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr. 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Formular Nr. 14.39 4

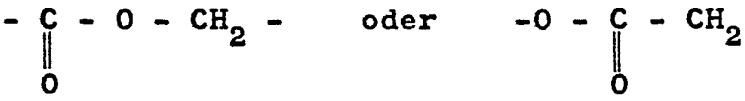
P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Hexanor-Brassinolid-22-Äther der allgemeinen Formel



I

worin Z die Gruppen



darstellt,
OR_2 und OR_3 cis 2α, 3α oder 2ß, 3ß orientiert sind,
R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder einen Acylrest aus der Gruppe Formylrest, C_2-C_7-Alkyl-CO-Rest, C_2-C_7-Alkoxy-C_1-C_3-alkyl-CO-Rest oder Aryl-CO-Rest und R_{23} einen gradkettigen oder verzweigten C_1-C_7-Alkylrest oder einen C_1-C_7-Alkoxy-C_1-C_3-alkyl-Rest darstellen.

2. 2α,3α-Di-hydroxy-20S-propoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

3. 2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

4. 2α,3α-Dihydroxy-20S-(2'-methylpropyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

5. 2α,3α-Dihydroxy-20S-(2',2'-dimethylpropyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

6. 2α,3α-Dihydroxy-20S-(n-pentyloxymethyl)-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 Telegramme: Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr Herbert Asmis, Dr Christian Bruhn, Dr Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Haman
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin Konto-Nr 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Formular Nr 1439-4

7. 2ß,3ß-Dihydroxy-20S-propyloxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

8. 2ß,3ß-Dihydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

9. 2ß,3ß-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

10. 2ß,3ß-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on.

11. 2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

12. 2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

13. 2α,3α-Dihydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on.

14. 2α,3α-Dihydroxy-20S-butoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

15. 2α,3α-Dihydroxy-20S-2',2'-dimethylpropoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

16. 2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

17. 2α,3α-Dihydroxy-20S-propoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

18. 2α,3α-Dihydroxy-20S-methoxyäthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on.

19. 2α,3α-Dihydroxy-20S-butoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

20. 2α-Acetoxy-3α-hydroxy-20S-methoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

21. 2α-Acetoxy-3α-hydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

22. 2α-Acetoxy-3α-hydroxy-20S-methoxyäthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

-3-

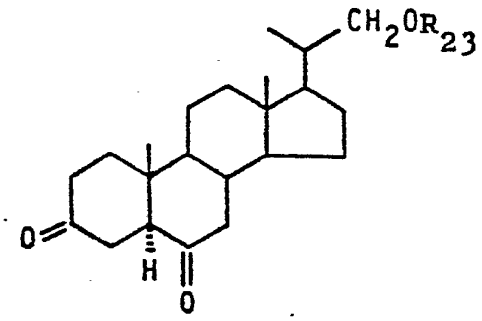
Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 · Telegramme: Scheringchemie Ber

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hama
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-N
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

23. 3ß-Acetoxy-2ß-hydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-7-oxa-5α-pregnan-6-on.

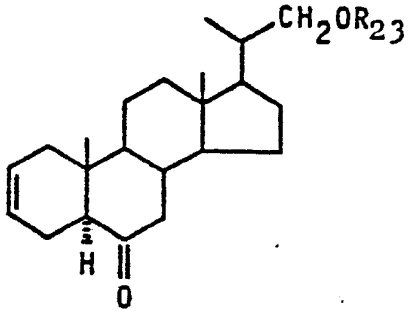
24. 2α-Acetoxy-3α-hydroxy-20S-äthoxymethyl-B-homo-6-oxa-5α-pregnan-7-on.

25. Verfahren zur Herstellung von Hexanor-brassinolid-22-äthern gemäß Ansprüchen 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



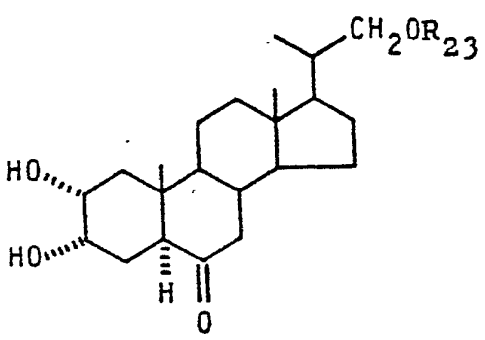
II

mit Chlortrimethylsilan und Zink zu Verbindungen der allgemeinen Formel



III

umsetzt, worauf die Verbindungen der Formel III durch Osmiumtetroxid-katalysierte Hydroxylierung mit t-Butylhydroperoxid oder mit N-Methyl-morpholin-N-oxid zu Verbindungen der allgemeinen Formel

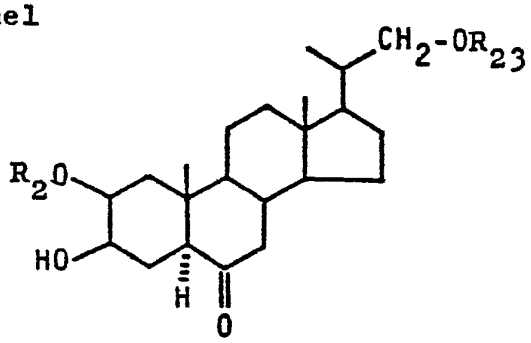


IV

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 · Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-178 · Telegramme: Scheringgnome Berl
Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel · Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamar
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen · Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 · Berliner Commerzbank AG, Berlin Konto-N
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 · Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl 100 202 00 · Deutsche Bank Berlin AG, Konto-N
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 · Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

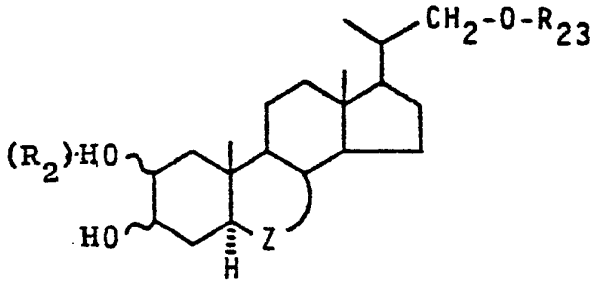
Formular Nr. 1439 4

umsetzt, oder Silberacetat und Jod in wäßriger Essigsäure unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel



V

einwirken läßt, darauf die Verbindungen der Formel IV oder der Formel V mit Persäuren unter Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel



VI

behandelt, bei denen gewünschtenfalls auch die 22-Hydroxylgruppe durch Umsetzung ihres 22-Sulfonsäureesters mit einem Alkalialkoholat verätherт wird, worin R_2 und R_{23} die oben genannte Bedeutung haben.

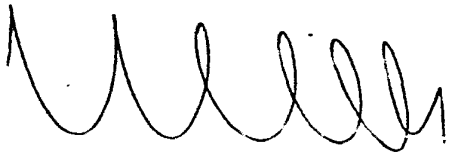
26. Mittel mit wachstumsregulatorischer Wirkung für Pflanzen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 24.

27. Mittel mit wachstumsregulatorischer Wirkung für Pflanzen, gemäß Anspruch 26 in Mischung mit Träger- und/oder Hilfsstoffen.

28. Mittel gemäß Ansprüchen 26 und 27 zur Beeinflussung des vegetativen und generativen Wachstums bei Leguminosen, insbesondere Soja.

-5-

29. Mittel mit wachstumsregulatorischer Wirkung für Pflanzen gemäß Anspruch 26, hergestellt nach Verfahren gemäß Anspruch 25.



Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 - Für Besucher: Berlin-Wedding, Müllerstraße 170-176 Telegramme: Scheringchemie Berlin

Vorstand: Dr. Herbert Asmis, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hannse, Horst Kramp, Dr. Klaus Ponie, Dr. Horst Witzel Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 und AG Kamen HRB 0061 Berliner Commerzbank AG, Berlin Konto-Nr. 108700600, Bankleitzahl 100 400 00 Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224 Bankleitzahl 100 202 00 Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr. 2415008, Bankleitzahl 100 700 00 Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10