



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 J

1/00

①9

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

623 061

⑳ Gesuchsnummer: 14045/76

㉔ Anmeldungsdatum: 08.11.1976

㉓ Priorität(en): 12.11.1975 DE 2551214

㉔ Patent erteilt: 15.05.1981

㉔ Patentschrift veröffentlicht: 15.05.1981

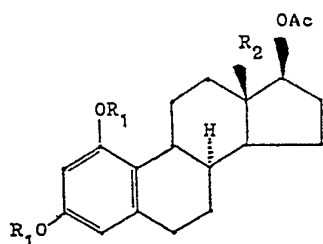
㉔ Inhaber:
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,
Berlin 65 (West)

㉔ Erfinder:
Dr. Ulrich Eder, Berlin (West)
Dr. Gerhard Sauer, Berlin (West)
Dr. Gregor Haffer, Berlin (West)
Dr. Günter Neef, Berlin (West)
Prof. Dr. Rudolf Wiechert, Berlin (West)

㉔ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

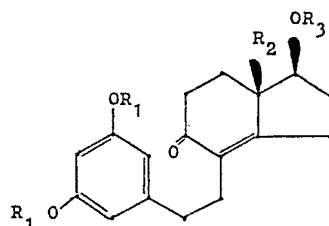
㉔ **Verfahren zur Herstellung von 1,3-oxygenierten 8 α -Oestratrienen.**

㉔ Es werden 1,3-oxygenierte 8 α -Oestratriene der Formel



(I)

worin R₁ gegebenenfalls substituiertes Alkyl, R₂ Niederalkyl und Ac Alkanoyl bedeuten, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man einen p-Toluolsulfonsäure-(3,5-Dialkoxy-phenyl-äthyl)-ester mit einer entsprechenden Indanverbindung kondensiert. Das Reaktionsprodukt der Formel



(IV)

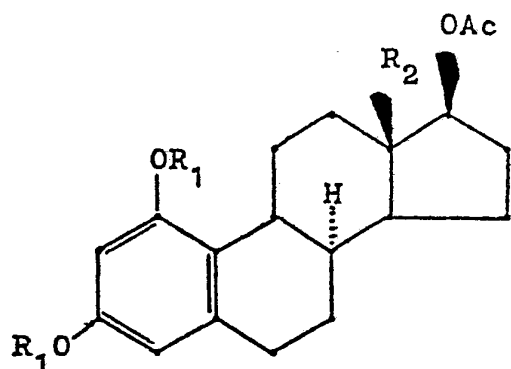
worin R₃ in Anspruch 1 definiert ist, wird dann zu einem 17 β -Acyloxy-1,3-dialkoxy-1,3,5(10), 8,14-östrapentaen cyclisiert, welches man anschließend hydriert.

Durch Aetherspaltung und anschließende Veresterung werden die Verbindungen der Formel I in entsprechende 1,3-Dialkanoyloxyverbindungen überführt.

Die 1,3-Dialkoxy- sowie auch die 1,3-Dialkanoyloxyverbindungen können als Mittel zur Behandlung von Frauen in der Postmenopause verwendet werden.

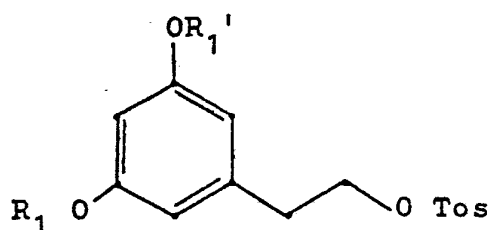
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1,3-oxygenierten 8 α -Östratrienen der Formel



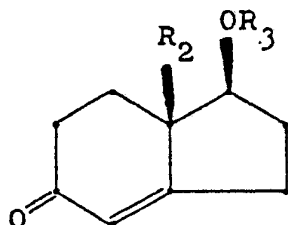
worin

R₁ einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest,
R₂ einen niederen Alkylrest und
Ac einen Alkanoylrest bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



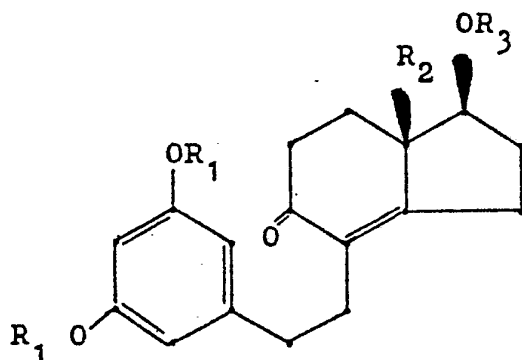
worin

R₁ die oben angegebene Bedeutung hat und
Tos einen Tosylatrest bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



worin

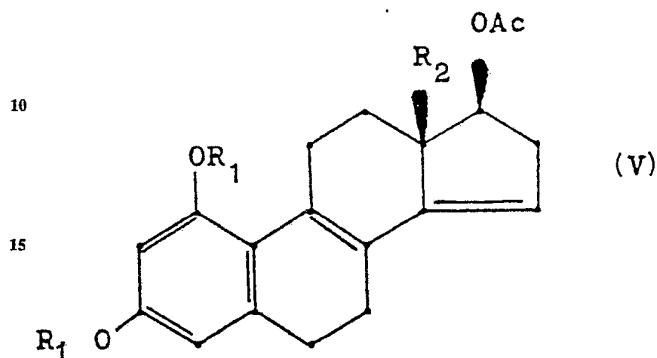
R₂ die oben angegebene Bedeutung hat und
R₃ eine leicht abspaltbare Ätherschutzgruppe bedeutet, in
Gegenwart von Deprotonierungsmitteln kondensiert zu Verbindungen der Formel



2

worin

R₁, R₂ und R₃ die oben angegebene Bedeutung haben, und die
Verbindungen der Formel IV in Gegenwart von starken Säuren
und Acylanhydriden cyclisiert zu Verbindungen der Formel



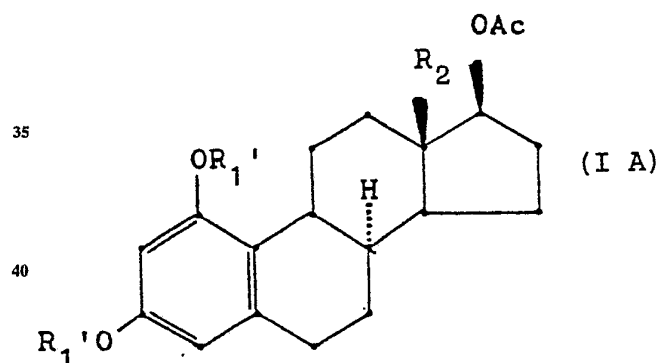
worin

R₁, R₂ und Ac die oben angegebene Bedeutung haben und
anschliessend in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren die
Verbindungen der Formel V hydriert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass man 1,3-Dimethoxy-17 β -acetoxy-8 α -östra-1,3,5(10)-
trien herstellt.

3. Verfahren zur Herstellung von 1,3-oxygenierten 8 α -
Östratrienen der Formel

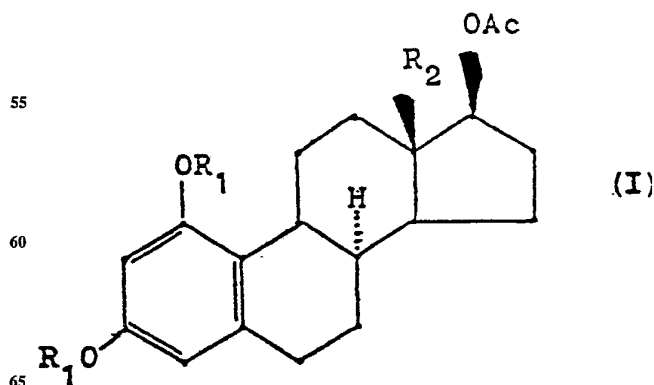
(I A)



(III)

worin

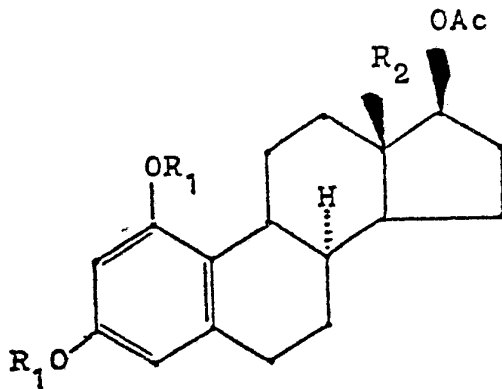
R₁' einen Alkanoylrest,
R₂ einen niederen Alkylrest und
Ac einen Alkanoylrest bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren
gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel



herstellt, worin R₂ und Ac weiter oben definiert sind und
R₁ ein gegebenenfalls substituiertes Alkylrest ist, diese einer

Ätherspaltung unterwirft und anschliessend die erhaltene 1,3-Dihydroxyverbindung verestert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-oxygenierten 8 α -Östratrienen der Formel

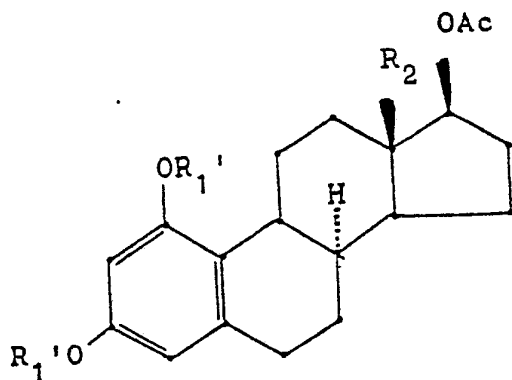


(I)

worin

R₁ einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest, R₂ einen niederen Alkylrest und Ac einen Alkanoylrest bedeuten.

Des weiteren bezieht sich die Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



(I A)

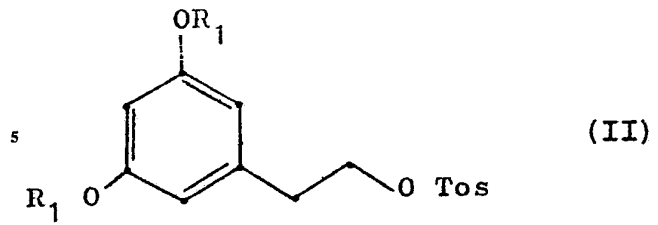
worin R₂ und Ac weiter oben definiert sind und R₁' einen Alkanoylrest bedeutet.

1,3-oxygenierte 8 α -Östratriene der Formeln I und IA zeichnen sich bekanntlich durch eine stark vaginotrope Wirkung bei schwach uterotroper Nebenwirkung aus (Deutsche Offenlegungsschrift 2 336 431) und eignen sich demzufolge hervorragend zur Behandlung von Frauen in der Postmenopause.

Jedoch sind die bisher bekannten Verfahren zur Herstellung dieser Substanzen technisch sehr aufwendig.

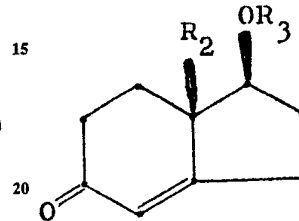
Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein technisch einfacheres Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen zu erstellen, welches ausgehend von leicht zugänglichen Ausgangsprodukten in relativ wenigen mit guten bis sehr guten Ausbeuten ablaufenden Synthesestufen zu den gewünschten Verbindungen führt.

Diese Aufgabe zur Herstellung von Verbindungen der Formel I wurde durch ein Verfahren gelöst, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

worin R₁ weiter oben definiert ist und Tos einen Tosylatrest bedeutet, mit einer Verbindung der Formel

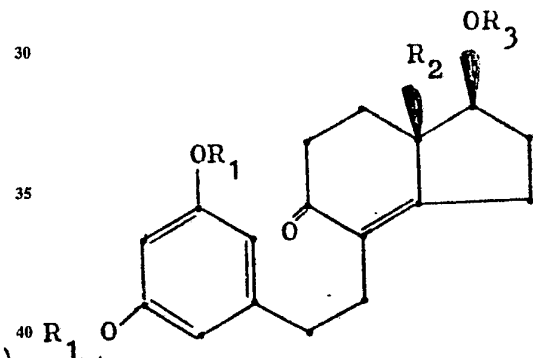


(III)

worin

R₂ die oben angegebene Bedeutung hat und

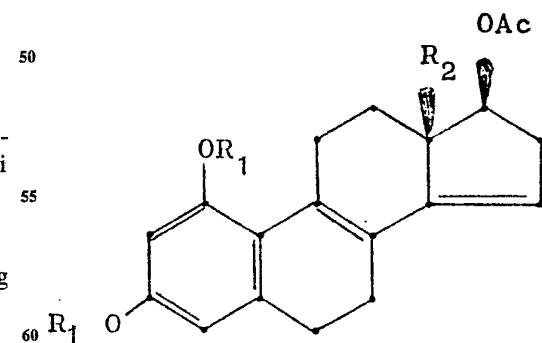
R₃ eine leicht abspaltbare Ätherschutzgruppe bedeutet, in Gegenwart von Deprotonierungsmitteln kondensiert zu Verbindungen der Formel



(IV)

worin

R₁, R₂ und R₃ die oben angegebene Bedeutung haben, und die Verbindungen der Formel IV in Gegenwart von starken Säuren und Acylanhydriden cyclisiert zu Verbindungen der Formel



(V)

worin

R₁, R₂ und Ac die oben angegebene Bedeutung haben und anschliessend in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren die Verbindungen der Formel V hydriert.

Die Verbindungen der Formel IA werden erfindungsgemäss erhalten, indem man zuerst, wie weiter oben beschrieben, Verbindungen der Formel I herstellt, diese einer Ätherspaltung

unterwirft und dann die erhaltene 1,3-Dihydroxyverbindung verestert.

Da die optisch aktiven Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III in einfacher Weise synthetisiert werden können (Deutsche Offenlegungsschrift 2 014 757), sind die erfindungsgemässen Verfahren besonders geeignet zur Herstellung optisch aktiver 1,3-oxygenerter 8 α -Östratriene.

Als Alkylreste R₁ kommen vorzugsweise Alkylreste mit 1–8 C-Atomen in Betracht, die in üblicher Weise substituiert oder verzweigt sein können. Bevorzugt sind Alkylreste mit 1–7 C-Atomen und niedere Aralkylreste. Besonders bevorzugt sind niedere geradkettige Alkylreste wie beispielsweise Methyl und Äthyl und Phenylalkylgruppen wie beispielsweise Benzyl.

Als niedere Alkylreste R₂ kommen vorzugsweise Alkylgruppen mit 1–5 Kohlenstoffatomen in Betracht, von denen beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Pentylgruppe genannt seien. Bevorzugte Reste sind die Methyl- und Äthylgruppe.

Als Alkanoylreste R_{1'} und Ac kommen insbesondere solche von physiologisch verträglichen Säuren in Betracht. Bevorzugt sind organische Carbonsäuren mit 1–8 C-Atomen. Beispielsweise seien folgende Carbonsäuren genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Önanthensäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Adipinsäure, Milchsäure u. a. Besonders bevorzugt sind Säuren mit 1–3 C-Atomen wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure, von denen die Essigsäure am bevorzugtesten anzusehen ist.

Als leicht abspaltbare Ätherschutzgruppen R₃ kommen Ätherschutzgruppen in Frage wie beispielsweise die tert.-Butyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, α -Äthoxyäthyl-, Trimethylsilyl- und Tri-p-xylyl-silylgruppen. Bevorzugt ist der tert.-Butyl- und der THP-Rest.

Für den ersten Reaktionsschritt des erfindungsgemässen Verfahrens verwendet man als Deprotonierungsmittel bevorzugt Alkalihydride, Alkalialkoholate, Alkaliamide u. a. Als basische Katalysatoren seien beispielsweise genannt Natriumhydrid, Natriumamid, Kaliumhydrid, Na-tert.-butylat, Lithium-amid, Triphenylmethylkalium usw. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt.

Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise polare Äther, wie 1,2-Dimethoxyäthan, 2',2'-Dimethoxy-diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, sekundäre oder tertiäre Alkohole, wie Isopropanol, Butanol-(2) oder tertiär-Butanol oder dipolare aprotische Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, N-Methylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Andererseits ist es aber auch möglich, für diese Reaktion Lösungsmittelgemische aus den obengenannten Lösungsmitteln und relativ unpolaren Lösungsmitteln, wie Benzol oder Toluol, anzuwenden.

Für diesen Reaktionsschritt ist es vorteilhaft, bei erhöhter Temperatur von 30°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels unter einer Schutzgasatmosphäre wie beispielsweise Argon oder Stickstoff zu arbeiten.

Mit oder vorzugsweise nach Zugabe des Deprotonierungsmittels wird die Reaktionsmischung mit einem Tosylat der Formel II umgesetzt. Diese Umsetzung erfolgt vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur von +10°C bis 80°C.

Bei dieser Umsetzung werden hohe Ausbeuten von 60–80% an Verbindungen der Formel IV erzielt, was für den Fachmann überraschend ist, da strukturanaloge monooxygenierte Tosylate nur mit mässigen Ausbeuten an die Verbindungen der Formel III kondensiert werden können (US Patent 3 317 566).

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IV erfolgt vorzugsweise in einer Inertgasatmosphäre, wie z.B. Stickstoff- oder Argonatmosphäre, in Gegenwart starker Säuren, wie beispielsweise Mineralsäuren, Sulfonsäuren, Lewissäuren oder stark dissoziierende Carbonsäuren. Beispielsweise seien

genannt: Ameisensäure, Monofluoressigsäure, Trichloressigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Bortrifluorid.

Besonders bevorzugt sind Mineralsäuren, wie beispielsweise Perchlorsäure und Phosphorsäure.

Geeignete protische Lösungsmittel für die Cyclisierung sind Carbonsäuren, wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformid, N-Methylpyrrolidon oder Hexomethylphosphorsäuretriamid. Die Cyclisierung kann sowohl bei tiefer Temperatur – etwa ab 0°C – als auch bei erhöhter Temperatur – bis etwa 150°C – durchgeführt werden. Vorzugsweise erfolgt die Cyclisierung bei einer Reaktionstemperatur von 5°C bis 25°C.

Die im Reaktionsgemisch enthaltenen Acylanhydride sind beispielsweise Anhydride von Fettsäuren mit 1–8 C-Atomen und gemischte Anhydride. Bevorzugt seien genannt Formylacetat, Acetanhydrid, Propionanhydrid.

Für den Fachmann überraschend ist es, dass auf dieser Reaktionsstufe gleichzeitig die Cyclisierung und die Ätherspaltung der C₁₇-ständigen verätherten Hydroxylgruppe unter gleichzeitiger Veresterung erfolgt. Damit ist eine Vereinfachung des Syntheseweges gefunden, da ohne aufwendige Trennoperationen in guten Ausbeuten das gewünschte Produkt erhalten werden kann.

Die Hydrierung der Verbindungen der Formel V erfolgt durch katalytische Hydrierung. Als Katalysatoren kommen unter anderem Schwermetallkatalysatoren, vorzugsweise solche der 8. Nebengruppe, wie Palladium, gegebenenfalls auf Trägern wie Calciumcarbonat, Aktivkohle oder Bariumsulfat verteilt, oder Raney-Nickel in Frage.

Die Hydrierung kann sowohl bei Raumtemperatur als auch bei niedrigerer oder erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Für die Durchführung der Reaktion wird vorzugsweise eine Reaktionstemperatur von 0°C bis 50°C gewählt.

Die Hydrierung kann sowohl unter Normaldruck als auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise erfolgt die Hydrierung bei einem Wasserstoffdruck von 1–80 Atmosphären.

Die Überführung der im A-Ring ständigen Alkoxy-Gruppe in eine Alkanoyloxygruppe wird gewöhnlich nach an sich bekannten Methoden vorgenommen. Beispielsweise genannt sei die Spaltung mit Halogenwasserstoffsäuren in Gegenwart von niederen Carbonsäuren bei Temperaturen unter 150°C. Die anschliessende Acylierung in 1,3-Stellung kann üblicherweise mit Pyridin/Säureanhydrid bzw. Pyridin/Säurechlorid bei Raumtemperatur erfolgen.

Die Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt:

3,5-Dimethoxy-phenylessigsäure-methylester

522,5 g (3 Mol) Acetondicarbonsäure-dimethylester werden unter Rühren anteilweise mit 5,3 g Natriummetall versetzt. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird für 2 Stunden auf 140°C Innentemperatur erhitzt, wobei die leichtsiedenden Bestandteile abdestilliert werden. Zu dem noch warmen Rückstand (~100°C) werden 2,82 Liter 12% wässrige Natronlauge gegeben; anschliessend wird für 2 Stunden auf 100°C erhitzt, wobei auch hier leichtsiedende Bestandteile (Methanol) abdestilliert werden. Die auf 80°C abgekühlte Lösung wird dann tropfenweise mit 245 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt, 3 Stunden gekocht, abgekühlt und nach Sättigung mit NaCl und Essigester extrahiert.

Die Extrakte werden mehrmals mit halbgesättigter Kochsalzlösung ausgewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben

182,9 g rohe 3,5-Hydroxy-phenylelessigsäure als halbkristallines Produkt.

Zu der siedenden Suspension von 470 g Kaliumcarbonat in 1600 ml Aceton wird innerhalb von 40 Minuten unter starkem Rühren die Lösung von 182,9 g roher 3,5-Hydroxy-phenylelessigsäure und 315 ml Dimethylsulfat in 800 ml Aceton zuge-
tropft und darauf 16 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Suspension wird filtriert, der Filtrückstand mehr-
mals mit Aceton ausgewaschen, die Filtrate vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das braungelbe Rohprodukt (188,7 g) wird im Hochva-
kuum abdestilliert.

Ausbeute: 154,2 g (= 49% der Theorie) 3,5-Dimethoxy-
phenylelessigsäure-methylester als farbloses Öl von Kp 110–
115°C/0,03 Torr.

3,5-Dimethoxyphenäthylalkohol

Zu der auf –40°C gekühlten Lösung von 132,3 g 3,5-Dimethoxyphenylelessigsäure-methylester in 1,3 Liter absolutem Toluol tropft man innerhalb von 40 Minuten 1,12 Liter einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zu, wobei die Temperatur auf –10°C ansteigt. Nach weiteren 20 Minuten bei –10°C werden vorsichtig 151 ml Wasser so zuge-
tropft, dass die Temperatur nicht +10°C übersteigt. Man fügt 200 g Natriumsulfat zu, rührt für 2 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert die Feststoffe ab und wäscht mit insgesamt 1 Liter Methylenchlorid nach.

Von den vereinigten Filtraten wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert; man erhält 108,1 g (= 94,4% der Theorie) rohen 3,5-Dimethoxyphenäthylalkohol, der ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.

p-Toluolsulfonsäure-(3,5-dimethoxy-phenäthyl)-ester

Zu der auf 0°C gekühlten Lösung von 109,9 g rohem 3,5-Dimethoxyphenäthylalkohol in 330 ml Pyridin tropft man innerhalb von 40 Minuten eine Lösung von 150 g p-Toluolsulfochlorid in 330 ml Pyridin zu. Nach 2 Stunden bei Eiskühlung und 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Suspension in 5 Liter eiskalte 1,5 n HCl eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden zweimal mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und dann mit verdünnter Kochsalzlösung neutralgewaschen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (~200 g) aus Äther kristallisiert.

Ausbeute: 135,4 g (62,1% der Theorie) p-Toluolsulfonsäure-(3,5-dimethoxy-phenäthyl)-ester vom Schmelzpunkt 73–75°C.

Beispiel 1

1. Stufe:

(1S,7aS)-1-t-Butoxy-7a-methyl-4-(3,5-dimethoxyphenäthyl)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-on

Die entgaste und unter Argon befindliche Lösung von 75 g (1S,7aS)-1-t-Butoxy-7a-methyl-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-on-(+) in 750 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit 9,74 g NaH (mit Hexan entölt) versetzt und für 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Bei 40–45°C wird dann innerhalb von 20

Minuten eine Lösung von 124 g p-Toluolsulfonsäure-(3,5-dimethoxy-phenäthyl)-ester in 375 ml absolutem Tetrahydrofuran zuge-
tropft. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei 40–45°C werden 300 ml gesättigte Natriumdihydrogenphosphat-Lösung zugegeben, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit insgesamt 2 Liter Methylenchlorid extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 146,6 g braunes, öliges Rohprodukt.

2. Stufe:

17β-Acetoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10),8,14-östrapentaen

Die Lösung von 146,6 g rohem (1S,7aS)-1-t-Butoxy-7a-methyl-4-(3,5-dimethoxyphenäthyl)-5,6,7,7a-tetrahydroindan-5-on in 375 ml Eisessig und 87 ml Acetanhydrid wird unter Argonschutzgas bei Kühlung mit 3,6 ml 72% wässrige Perchlorsäure versetzt. Nach einer weiteren Stunde bei Kühlung (10–15°C) wird für 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die dunkelbraune Reaktionslösung in 3 Liter Eiswasser eingerührt. Hierbei fällt das Produkt teilweise kristallin aus. Es wird dann mehrmals mit Toluol extrahiert, die Toluolextrakte mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und anschließend mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das kristalline Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert mit Hexan-Aceton (0–15%). Die dünn-
schichteneinheitlichen Fraktionen werden zusammengefasst und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 67,19 g (= 56% der Theorie).

Schmelzpunkt 142,5–143,5°C (Diisopropyläther).

3. Stufe:

17β-Acetoxy-1,3-dimethoxy-8α-östra-1,3,5(10)-trien

18,85 g 17β-Acetoxy-1,3-dimethoxy-1,3,5(10),8,14-östrapentaen werden in 400 ml Toluol mit 5 g wasserfreiem Ranickel hydriert. Die Reaktionszeit bei Raumtemperatur und 50 Atm. Wasserstoffdruck beträgt 16 Stunden.

Ausbeute: 14,8 g (78,5% der Theorie) vom Schmelzpunkt 109–110°C (Methanol).

Beispiel 2

1,3,17β-Triacetoxy-8α-östra-1,3,5(10)-trien

Die Lösung von 9 g 17β-Acetoxy-1,3-dimethoxy-8α-östra-1,3,5(10)-trien (hergestellt in Beispiel 1, Stufe 3) in 99 ml HBr, Eisessig (37%) und 27 ml Wasser wird für 6 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt, dann abgekühlt, in Eis-Wasser-Kochsalz eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die CH₂Cl₂-Extrakte werden mit halbgesättigter Kochsalzlösung mehrmals gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 185 ml Pyridin und 80 ml Acetanhydrid versetzt und nach 16 Stunden bei Raumtemperatur nach Einrühren in eine Eis-Wasser-Kochsalzmischung wie üblich aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Benzin-Aceton (10–30%) chromatographiert.

Ausbeute: 7,67 g vom Schmelzpunkt 156–157°C (i-Propyläther).