



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft

Eidgenössisches Amt für Geistiges Eigentum

Klassierung: **12 o, 25/04**
 Gesuchsnummer: 46219/57
 Anmeldungsdatum: 17. November 1952, 19¼ Uhr
 Priorität: Mexiko, 22. November 1951 (32543)
 Patent erteilt: 30. Juni 1963
 Patentschrift veröffentlicht: 15. August 1963

HAUPTPATENT

American Syntex Incorporated, Mexiko City (Mexiko)

Verfahren zur Darstellung einer Verbindung der Androstenreihe

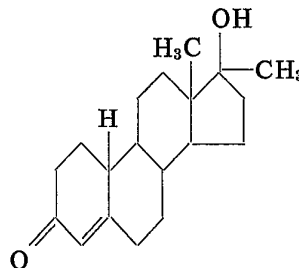
Carl Djerassi, Mexiko D.F., Luis Miramontes, Tacubaya D.F., und George Rosenkranz, Mexiko D.F. (Mexiko), sind als Erfinder genannt worden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Androstenreihe, nämlich des Δ^4 -19-Nor-17 α -methyl-androsten-17 β -ol-3-ons.

5 Im Zusammenhang mit der Darstellung von 19-Norprogesteron wurde gefunden, daß diese Verbindung eine noch stärkere progestatische Wirkung besitzt als das Progesteron selbst. Es zeigte sich nun, daß nach dem für die Darstellung von 19-Norprogesteron angewendeten Verfahren auch analoge

Verbindungen der Androstenreihe, z. B. Δ^4 -19-Nor-androsten-3,17-dion, erhalten werden können.

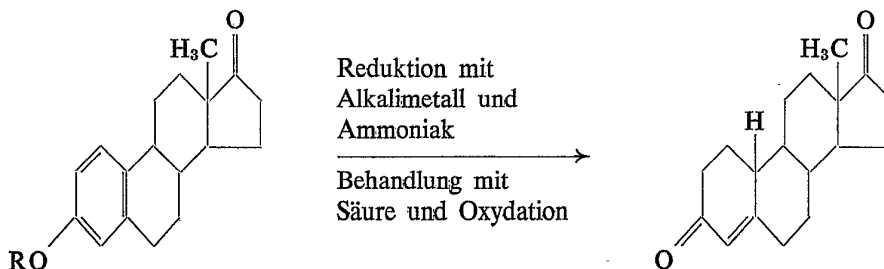
Wenn man die 3-Ketogruppe dieser Verbindung, z. B. durch Bildung eines Enoläthers, schützt und 40 den entstandenen 3-Enoläther mit geeigneten Reagentien behandelt, kann man das Δ^4 -19-Nor-17 α -methyl-androsten-17 β -ol-3-on erhalten. Diese Verbindung hat eine stärkere androgene Wirkung als das homologe Methyltestosteron. Sie hat die Formel 45



20 Gegenstand des Patentes ist nun ein Verfahren zur Herstellung von einer Verbindung der Androstenreihe, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man auf einen niederen Alkyläther eines Östrons ein Alkalimetall in flüssigem Ammoniak zur Einwirkung 25 bringt, das Reaktionsprodukt mit einer Säure hydrolysiert, mit Chromsäure oxydiert, um Δ^4 -19-Nor-androsten-3,17-dion zu bilden, einen 3-Enoläther

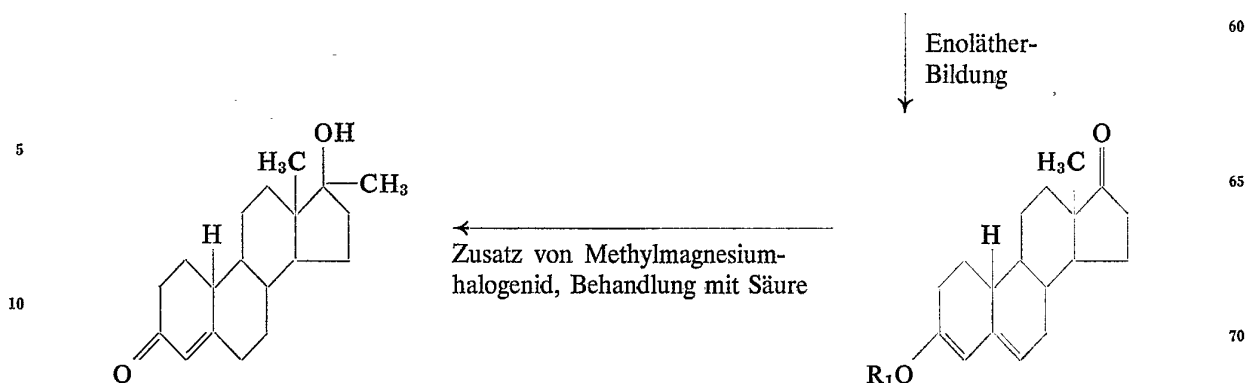
des Dions darstellt, diesen mit einem Methylmagnesiumhalogenid zur Reaktion bringt und die entstehende Verbindung mit einer Mineralsäure zum Δ^4 -19-Nor-17 α -methylandrosten-17 β -ol-3-on hydrolysiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Reaktionsschema veranschaulicht werden:



30
35

50
55
60
65
70



In der vorstehend aufgeführten Formel bedeutet
 15 R eine niedere Alkylgruppe, z. B. Methyl oder Äthyl,
 und R_1 z. B. eine niedere Alkylgruppe, wie Methyl
 und Äthyl, einen Benzylrest oder eine von den an-
 dern Gruppen, die in Enoläthern vorkommen, wie
 sie gewöhnlich bei der Darstellung der 3-Ketogruppe
 20 von Steroiden verwendet werden. Es können also
 statt der Alkyl- oder Benzylenoläther auch Benzyl-
 thioenoläther oder andere Thioenoläther gebildet
 werden.

Man geht zweckmäßig wie folgt vor: Ein nie-
 25 derer 3-Alkyläther eines Östrons, z. B. die 3-Meth-
 oxyverbindung, wird in einem Lösungsmittel, z. B.
 wasserfreiem Dioxan, gelöst. Der gerührten Lösung
 wird wasserfreies flüssiges Ammoniak und ein Alkali-
 metall, z. B. Lithium oder Natrium, zugesetzt. Nach
 30 kurzem, z. B. einstündigem Rühren wird Äthanol
 zugesetzt. Wenn die Reaktion beendet ist und die
 Blaufärbung verschwunden ist, wird Wasser zugesetzt,
 das Ammoniak im Dampfbad ausgetrieben und das
 Produkt in 2 Litern Wasser aufgenommen. Nach
 35 Extraktion mit einem Lösungsmittel, z. B. Äther,
 und Äthylacetat und nachfolgendem Eindampfen
 zur Trockne im Vakuum wird ein gelbes Öl erhalten,
 das in einem Lösungsmittel, wie Methanol, gelöst
 40 und eine Stunde mit einer Mineralsäure, z. B. Salz-
 säure, am Rückfluß gekocht wird.

Nach Reinigung, Extraktion usw. erhält man ein
 gelbes Öl mit dem für Δ^4 -3-Keto-steroiden kennzeich-
 nenden Ultraviolett-Absorptionsmaximum. Durch
 Zusatz von Chromsäure in essigsaurer Lösung zu der
 45 gerührten essigsaurer Lösung des Öls bei einer unter-
 halb 20° liegenden Temperatur wird das Öl oxydiert
 und nach Reinigung des Oxydationsproduktes Δ^4 -19-
 Norandrost-3,17-dion erhalten.

Die 3-Ketogruppe des Δ^4 -19-Norandrost-3,17-
 50 dions wird nun für die weitere Verarbeitung durch
 Umwandlung in einen Enoläther geschützt. Zum
 Beispiel wird mit Äthylorthoformiat das $\Delta^{3,5}$ -19-
 Nor-3-äthoxy-androstadien-17-on gebildet. Wenn
 dieser Enoläther dann nach Lösung in einem Lö-
 55 sungsmittel, wie wasserfreiem Äther, mit einem Me-
 thylmagnesiumhalogenid, z. B. mit Methylmagnesium-
 bromid, behandelt und mit einer Mineralsäure, z. B.
 Salzsäure, angesäuert wird, ergibt sich das neue
 Δ^4 -19-Nor-17 α -methyl-androst-17 β -ol-3-on.

Beispiel

7,5 g des 3-Methyläthers von Östron wurden in
 75 750 cm³ wasserfreiem Dioxan in einem 3halsigen
 Kolben in einen mit Watte isolierten Kasten gelagert
 und unter Rühren 2 Liter wasserfreien flüssigen
 Ammoniaks und 15 g Lithium in Drahtform einge-
 bracht. Nach einstündigem Rühren wurden 150 cm³
 80 abs. Äthanol so rasch zugesetzt, daß kein Stoßen
 erfolgte. Nach Verschwinden der Blaufärbung wur-
 den 500 cm³ Wasser in der gleichen Weise zugege-
 ben. Dann wurde das Ammoniak im Dampfbad aus-
 getrieben und das Produkt in 2 Litern Wasser auf-
 genommen, mit Äther, danach mit Äthylacetat extra-
 85 hirt, der gesamte Extrakt neutralgewaschen und im
 Vakuum zur Trockne eingedampft.

Es wurden 7,4 g eines gelblich gefärbten Öls ge-
 wonnen, die in 400 cm³ Methanol gelöst und eine
 Stunde lang mit 150 cm³ 4n Salzsäure am Rückfluß
 90 gekocht wurden. Das Gemisch wurde in eine Koch-
 salzlösung gegossen, mit Äthylacetat extrahiert, neu-
 tralgewaschen, getrocknet und zur Trockne einge-
 dampft. Das so gewonnene gelbe Öl hatte das für
 Δ^4 -3-Keto-steroiden kennzeichnende Ultraviolett-Ab-
 95 sorptionsmaximum bei 240 m μ (log E = 4,31).

Der Lösung dieses Öls in Essigsäure wurde unter
 Rühren mit Einhaltung einer Temperatur unter 20°
 eine Lösung von 2,7 g Chromsäure in 20 cm³
 Wasser und 100 cm³ Essigsäure zugesetzt. Nach
 100 1½stündigem Stehen wurden 50 cm³ Methanol zu-
 gesetzt, das Gemisch im Vakuum (20 mm) einge-
 engt und der Rückstand mit Äther extrahiert, neu-
 tralgewaschen und zur Trockne verdampft. Der halb-
 kristallinische Rückstand (7 g) wurde über Tonerde
 105 chromatographiert. Die Fraktionen ergaben nach
 dem Ausziehen mit Äther 3,2 g Δ^4 -19-Nor-andro-
 st-3,17-dion vom Smp. 163–167°.

Bei Ersatz des Lithiums durch 15 g Natrium
 wurde das gleiche Ergebnis erhalten. 110

Eine Lösung von 2 g Δ^4 -19-Norandrost-3,17-
 dion und 0,4 g Pyridinhydrochlorid in 50 cm³ thio-
 phenfreiem Benzol wurde durch Destillation ent-
 wässert und nach Zusatz von 4 cm³ Alkohol abs.
 und 4 cm³ Äthylorthoformiat 3 Stunden am Rück-
 115 fluß gekocht. 5 cm³ des Gemisches wurden dann
 destilliert und nach Zusatz von weiteren 4 cm³
 Äthylorthoformiat wurde weitere 2 Stunden am

Rückfluß erhitzt. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der zuerst aus Hexan-Aceton
5 und dann aus Äther kristallisierte Rückstand liefert das $\Delta^{3,5}$ -19-Nor-3-äthoxy-androstadien-17-on vom Smp. 140–142°, $(\alpha)_D = -83,05^\circ$, Ultraviolett-Absorptionsmaximum bei 242 $m\mu$ ($\log E = 4,4$).

10 Eine Lösung von 1 g $\Delta^{3,5}$ -19-Nor-3-äthoxy-androstadien-17-on in 10 cm^3 wasserfreiem Äther wurde in eine Lösung von 10 g Methylmagnesiumbromid in 25 cm^3 wasserfreiem Äther eingetragen und das Gemisch 2 Stunden am Rückfluß gekocht, dann in Wasser gegossen, mit 50prozentiger Salz-
15 säure auf pH 1 angesäuert und dann eine Stunde sich selbst überlassen. Es wurde dann mit Äther extrahiert, neutralgewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Nach mehreren Kristallisatio-

nen aus Äther-Hexan ergab sich Δ^4 -19-Nor-17 α -methyl-androsten-17 β -ol-3-on vom Smp. 154–156°,
20 $(\alpha)_D = +30,3^\circ$, Ultraviolett-Absorptionsmaximum bei 240 $m\mu$ ($\log E = 4,32$).

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Androstenreihe, dadurch gekennzeichnet, daß man
25 auf einen niederen Alkyläther eines Östrons ein Alkalimetall in flüssigem Ammoniak zur Einwirkung bringt, das Reaktionsprodukt mit einer Säure hydrolysiert, mit Chromsäure oxydiert, um Δ^4 -19-Nor-androsten-3,17-dion zu bilden, einen 3-Enoläther
30 des Dions darstellt, diesen mit einem Methylmagnesiumhalogenid zur Reaktion bringt und die entstehende Verbindung mit einer Mineralsäure zum Δ^4 -19-Nor-17 α -methyl-androsten-17 β -ol-3-on hydrolysiert.
35

American Syntex Incorporated

Vertreter: Dr. Schoenberg, Basel