



# AUSLEGESCHRIFT 1 101 415

S 59963 IVb/12 o

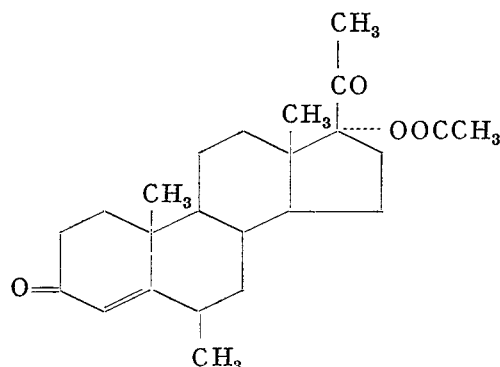
ANMELDETAG: 24. SEPTEMBER 1958

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER  
AUSLEGESCHRIFT:

9. MÄRZ 1961

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -acetoxy-4-pregnen-3,20-dion der folgenden Strukturformel:



Die erfindungsgemäß angewandte Ausgangsverbindung wird aus 6-Methyl-3 $\beta$ -oxy-5,16-pregnadien-20-on oder dessen Estern hergestellt. Hierzu wird eine alkalische Lösung des Steroids mit einem milden Epoxydiationsmittel, wie mit alkalischem Wasserstoffperoxyd, unter Bildung von 3 $\beta$ -Oxy-6-methyl-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxy-5-pregnen-20-on behandelt, das nach der Oxydation nach Oppenauer 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxy-4-pregnen-3,20-dion ergibt.

Diese Verbindung wird dann erfindungsgemäß durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure in einem organischen Lösungsmittel, z. B. Chloroform oder einer niederen Alkansäure, in 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\beta$ -brom-17 $\alpha$ -oxy-4-pregnen-3,20-dion umgewandelt. Das Bromhydrin wird dann durch Behandlung mit einem Hydrierungskatalysator, wie Palladium oder Raney-Nickel, in 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -oxy-4-pregnen-3,20-dion umgewandelt. Es kann dabei auf Calciumcarbonat oder Ammoniumacetat absorbiertes Palladium verwendet werden. Zusammen mit dem Palladiumkatalysator wird eine Lösung des Bromhydrins in einem Lösungsmittel, wie Äthanol, bei Raumtemperatur gerührt, bis ein Moläquivalent Wasserstoff absorbiert worden ist. Ein anderer nützlicher Hydrierungskatalysator ist Raney-Nickel. Dieser kann in alkoholischer Lösung bei Rückflußtemperatur verwendet werden. Das erhaltene 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -oxy-4-pregnen-3,20-dion wird anschließend durch übliche Acetylierungsmittel in das entsprechende 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -acetoxy-5-pregnen-3,20-dion umgewandelt.

Die erfindungsgemäß herstellbare Verbindung zeichnet sich durch eine überraschend hohe progestationale Wirksamkeit aus. Im Vergleich zu Progesteron zeigt das verfahrensgemäß hergestellte 17-Acetat eine 50- bis 60fache Wirksamkeit, während das entsprechende nicht-methylierte Produkt nur etwa die 6fache Wirkung des Progesterons aufweist.

## Verfahren zur Herstellung von 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -acetoxy- 4-pregnen-3,20-dion

Anmelder:

G. D. Searle & Co.,  
Chicago, Ill. (V. St. A.)

Vertreter:

Dr. W. Beil und A. Hoepfner, Rechtsanwälte,  
Frankfurt/M.-Höchst, Antoniterstr. 36

Beanspruchte Priorität:

V. St. v. Amerika vom 27. September 1957

Luis E. Miramontes, Miguel A. Romero  
und O. Fritsche, Mexiko (Mexiko),  
sind als Erfinder genannt worden

2

In dem folgenden Beispiel sind die Mengen in Gewichtsteilen angegeben.

Beispiel

Das als Ausgangsprodukt verwendete 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxy-4-pregnen-3,20-dion wurde durch Umsetzung von 3 $\beta$ -Acetoxy-6-methyl-5,16-pregnadien-20-on mit alkalischer Wasserstoffperoxydlösung zu 3 $\beta$ -Oxy-6-methyl-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxy-5-pregnen-20-on und durch anschließende Oppenauer-Oxydation mit Cyclohexanon in Gegenwart von Aluminiumisopropylat hergestellt. Die Verbindung schmilzt bei etwa 130 bis 134° C, hat eine spezifische Drehung von +129,5° und zeigt im ultravioletten Bereich eine Absorption bei 240 m $\mu$  mit einem Extinktionskoeffizienten von etwa 15830.

Eine Lösung von 0,5 Teilen 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -epoxy-4-pregnen-3,20-dion in Essigsäure wird 30 Minuten mit Bromwasserstoffsäure behandelt. Das Gemisch wird in Eiswasser gegossen und das Bromhydrin durch Filtrieren gewonnen. Nach Trocknung wird das Bromhydrin in Methanol gelöst und 2 Stunden mit dem Zweifachen seines Gewichts an Raney-Nickel unter Rückfluß gehalten. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung fast bis zur Trockne eingedampft. Man läßt den Rückstand 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach Um-

3

kristallisieren der farblosen Nadeln aus einem Gemisch von Wasser und Aceton erhält man 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -oxy-4-pregnen-3,20-dion, das bei etwa 215 bis 217° C schmilzt und eine spezifische Drehung in Chloroform von +78° C hat. Die Verbindung zeigt im ultravioletten Bereich eine Absorption bei 240 m $\mu$  mit einem Extinktionskoeffizienten von etwa 15800. 5

Eine Lösung von 10 Teilen 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -oxy-4-pregnen-3,20-dion in 162 Teilen Essigsäureanhydrid und 1,5 Teilen p-Toluolsulfonsäure wird bei Raumtemperatur 10 15 Stunden gerührt. Die Lösung wird dann in einem Eisbad gekühlt und mit 200 Teilen Wasser langsam versetzt, bis der Anhydridüberschuß zerstört ist. Die Fällung wird abfiltriert und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -acetoxy-4-pregnen-3,20-dion, das bei etwa 214,5 bis 15

4

216° C schmilzt. Die Verbindung zeigt im ultravioletten Bereich eine Absorption bei 214 m $\mu$  mit einem Extinktionskoeffizienten von etwa 16750.

## PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -acetoxy-4-pregnen-3,20-dion, **dadurch gekennzeichnet**, daß man nach bekannten Methoden 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxy-4-pregnen-3,20-dion mit Bromwasserstoffsäure behandelt, das erhaltene 6 $\alpha$ -Methyl-16 $\beta$ -brom-17 $\alpha$ -oxy-4-pregnen-3,20-dion reaktiv entbromiert und das erhaltene Produkt in bekannter Weise acetyliert.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
Journ. Amer. Chem. Soc., 72, S. 5145 (1950).