



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 063 495 A1** 2009.09.17

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 063 495.3**

(22) Anmeldetag: **29.12.2007**

(43) Offenlegungstag: **17.09.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07J 19/00** (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

(71) Anmelder:

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:

Klar, Ulrich, 13503 Berlin, DE; Kuhnke, Joachim, 14482 Potsdam, DE; Bohlmann, Rolf, 14055 Berlin, DE; Hübner, Jan, 10317 Berlin, DE; Ring, Sven, 07749 Jena, DE; Frenzel, Thomas, 12247 Berlin, DE; Menges, Frederik, 69198 Schriesheim, DE; Borden, Steffen, 13355 Berlin, DE; Muhn, Hans-Peter, 13465 Berlin, DE; Prella, Katja, 13465 Berlin, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 34 02 329 A1

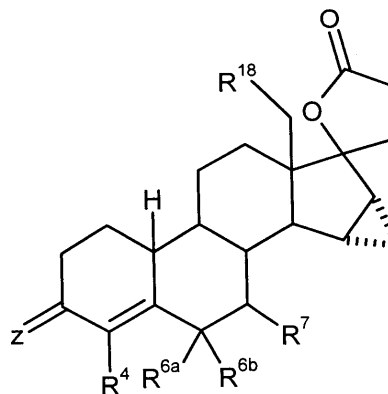
IL Farmaco 57 (2002) 601-607

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **19-Nor-Steroidderivate mit einer 15 α ,16 α -Methylengruppe und einem gesättigten 17,17-Spirolactonring, deren Verwendung sowie diese Derivate enthaltende Arzneimittel**

(57) Zusammenfassung: Die 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate der vorliegenden Erfindung besitzen gestagene Wirksamkeit. Sie haben die allgemeine chemische Formel I, in der Z, ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend ein Sauerstoffatom, zwei Wasserstoffatome, NOR und NNHSO₂R, worin R Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇C₂₀-Aralkyl ist, R⁴ Wasserstoff oder Halogen ist, ferner entweder: R^{6a}, R^{6b} gemeinsam Methylene oder 1,2-Ethandiyl bilden oder R^{6a} Wasserstoff ist und R^{6b} aus der Gruppe ausgewählt ist, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinylnyl, und R⁷, ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinylnyl, oder: R^{6a} Wasserstoff ist und R^{6b} und R⁷ gemeinsam eine Bindung, ein Sauerstoff oder Methylene bilden, R¹⁸ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl darstellt und umfassen außerdem deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate mit gestagener Wirkung, deren Verwendung sowie die Derivate enthaltende Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von prä-, per- und postmenopausalen sowie von prämenstruellen Beschwerden.

[0002] Aus der Literatur sind Verbindungen mit gestagener, antimineralcorticoider, antiandrogener oder antiestrogener Wirkung auf Basis eines Steroidgerüsts bekannt, welche beispielsweise von 19-Nor-androst-4-en-3-on oder einem Derivat davon abgeleitet sind (die Nummerierung des Steroidgerüsts ist beispielsweise Fresenius/Görlitzer 3. Aufl. 1991 „Organisch-chemische Nomenklatur“ S. 60 ff. zu entnehmen).

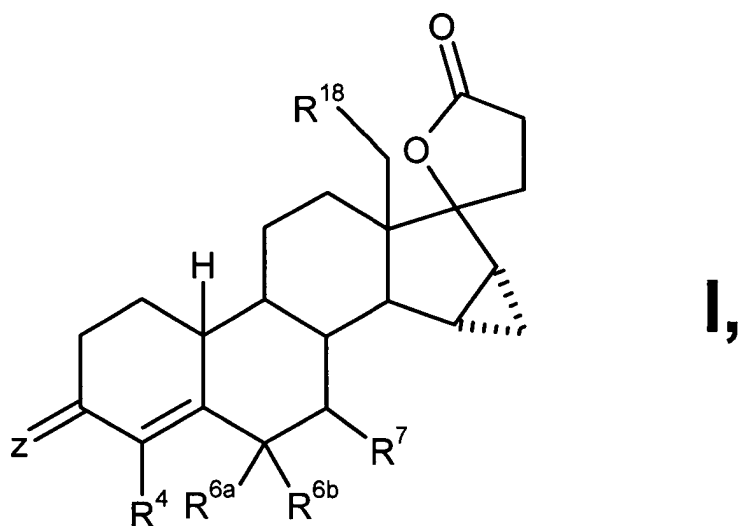
[0003] So offenbart WO 2006072467 A1 die als Gestagen wirkende Verbindung 6 β ,7 β -15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton (Drospirenon), welche beispielsweise in einem oralen Kontrazeptivum sowie einem Präparat zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden verwendet wurde. Aufgrund seiner vergleichsweise geringen Affinität zum Gestagenrezeptor und seiner vergleichsweise hohen Ovulationshemmendosis ist Drospirenon in dem Kontrazeptivum jedoch in der relativ hohen täglichen Dosis von 3 mg enthalten. Drospirenon zeichnet sich darüber hinaus auch dadurch aus, dass es zusätzlich zur gestageneren Wirkung über aldosteronantagonistische (antimineralcorticoide) sowie antiandrogene Wirkung verfügt. Diese beiden Eigenschaften machen Drospirenon in seinem pharmakologischen Profil dem natürlichen Gestagen Progesteron sehr ähnlich, welches aber anders als Drospirenon nicht ausreichend oral bioverfügbar ist. Um die zu verabreichende Dosis zu senken, werden in WO 2006072467 A1 weiter ein 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton sowie diese enthaltende pharmazeutische Präparate vorgeschlagen, welche über eine höhere gestagene Potenz als Drospirenon verfügen.

[0004] Daneben offenbart beispielsweise US-A 3,705,179 Steroide, welche eine antiandrogene Aktivität aufweisen und sich zur Behandlung von Krankheiten eignen, die im Zusammenhang mit Androgenen stehen.

[0005] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die über eine starke Bindung, und zwar vorzugsweise über eine stärkere als das Drospirenon, an den Gestagenrezeptor verfügen. Außerdem sollen die Verbindungen bevorzugt auch eine antimineralcorticoide Wirkung sowie eine im Hinblick auf den Androgenrezeptor neutrale bis leicht androgene Wirkung aufweisen. Ein weiteres wesentliches Ziel der vorliegenden Erfindung besteht auch darin, ein ausgewogenes Wirkungsprofil hinsichtlich der gestageneren Wirkung zur antimineralcorticoiden Wirkung dergestalt zu erreichen, dass das Verhältnis der gestageneren zur antimineralcorticoiden Wirkung geringer ist als bei Drospirenon.

[0006] Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-an-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate gemäß Anspruch 1, die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate gemäß Anspruch 12 sowie ein mindestens ein erfindungsgemäßes Derivat enthaltendes Arzneimittel gemäß Anspruch 14 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0007] Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4,20(Z)-dien-3-an-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

Z Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, eine Gruppe =NOR¹ oder =NNHSO₂R¹,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁴ Wasserstoff oder Halogen,

R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl,

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl,

R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, ein Sauerstoff oder eine Methylengruppe,

R¹⁸ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,

bedeuten.

[0008] Die Reste R^{6a}, R^{6b} und R⁷ sowie der Dreiring können jeweils α- oder β-ständig sein.

[0009] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin

Z Sauerstoff, eine Gruppe =NOR¹,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, C₇-C₁₂-Aralkyl,

R⁴ Wasserstoff oder Halogen,

R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl,

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl,

R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, oder eine Methylengruppe,

R¹⁸ Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl

bedeuten.

[0010] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin

Z Sauerstoff, eine Gruppe =NOR¹,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,

R⁴ Wasserstoff, Chlor oder Brom,

R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, oder gemeinsam Methylen oder gemeinsam 1,2-Ethandiyl,

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Cycloalkyl, C₂-C₄-Alkenyl,

R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, oder eine Methylengruppe,

R¹⁸ Wasserstoff, Methyl

bedeuten.

[0011] Die Nummerierung des C-Gerüsts der erfindungsgemäßen Derivate mit den allgemeinen chemischen Formel I folgt in üblicher Weise der Nummerierung eines Steroidgerüsts, beispielsweise beschrieben in Fresenius, a. a. O. Die Nummerierung der in den Ansprüchen angegebenen Reste entspricht in analoger Weise ihrer Bindungsposition am C-Gerüst der Derivate, soweit dies R⁴, R⁶, R⁷ und R¹⁸ betrifft. So bindet beispielsweise der Rest R⁴ an die C⁴-Position des erfindungsgemäßen Derivats.

[0012] Hinsichtlich der zu Z definierten Gruppen binden die Gruppen NOR¹ und NNHSO₂R¹ jeweils mit einer Doppelbindung über N an das C-Gerüst des Derivats gemäß =NOR¹ bzw. =NNH-SO₂R¹. OR¹ in NOR¹ und

NHSO₂R' in NNHSO₂R' können syn- oder antiständig stehen.

[0013] Als Alkylgruppen R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} und R²² sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1–10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

[0014] Die Alkylgruppen R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} und R²² können perfluoriert oder substituiert sein durch 1–5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1–3 Halogenatome substituiert sein können).

[0015] Als Alkenylgruppen R^{6a} und R^{6b} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkengruppen mit 2–10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Vinyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Isobutenyl, Isopentenyl.

[0016] Als Alkynylgruppen R^{6a} und R^{6b} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkingruppen mit 2–10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isobutinyl, Isopentinyl.

[0017] Die Alkenyl- und Alkynylgruppen R^{6a} und R^{6b} können substituiert sein durch 1–5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₃-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1–3 Halogenatome substituiert sein können).

[0018] Als Cycloalkylgruppen R⁷ kommen in Betracht Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl.

[0019] Die Cycloalkylgruppen R⁷ können substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Acyl, C₁-C₁₀-Acyloxy-Gruppen.

[0020] Als Arylreste R¹, R^{6a}, R^{6b} und R⁷ kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Acyl, C₁-C₁₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0021] Die Aralkylgruppen in R¹ und R⁷ können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

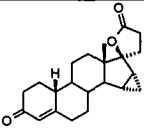
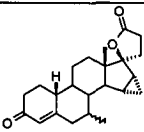
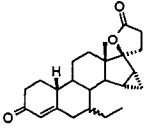
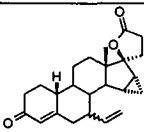
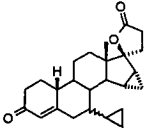
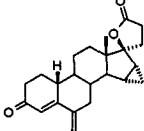
[0022] Halogen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom.

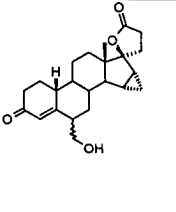
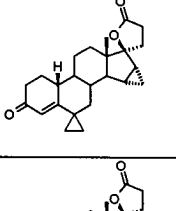
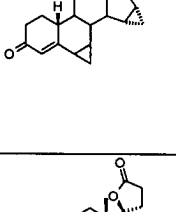
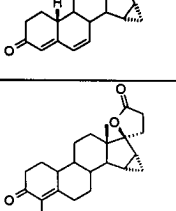
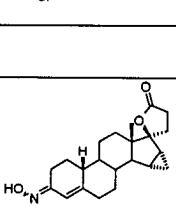
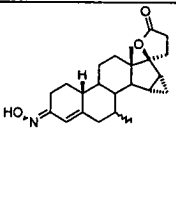
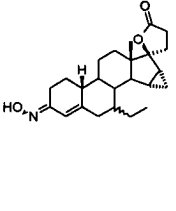
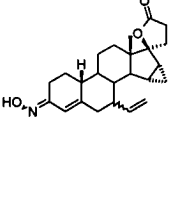

[0023] Die erfindungsgemäßen Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel I umfassen alle Stereoisomeren sowie Gemische derselben.

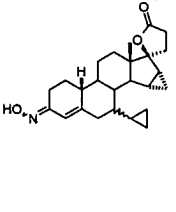
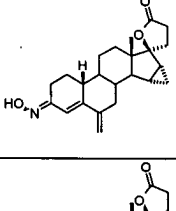
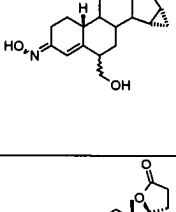
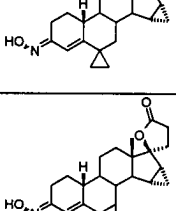
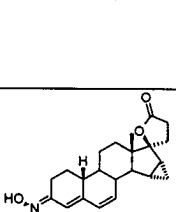
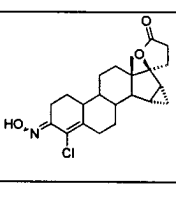
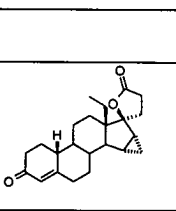
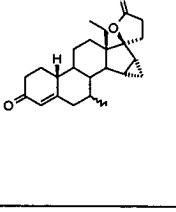

[0024] Die erfindungsgemäßen Derivate können auch in Form von Solvaten, insbesondere von Hydraten vorliegen, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen demgemäß polare Lösungsmittel, insbesondere von Wasser, als Strukturelement des Kristallgitters der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Das polare Lösungsmittel, insbesondere Wasser, kann in einem stöchiometrischen oder auch unstöchiometrischen Verhältnis vorliegen. Bei stöchiometrischen Solvaten, Hydraten spricht man auch von Hemi-, (Semi-), Mono-, Semi-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, usw. Solvaten oder Hydraten.

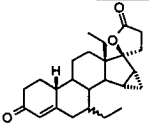
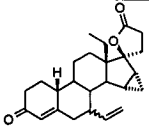
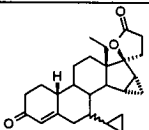
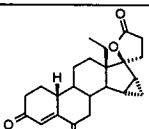
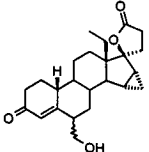
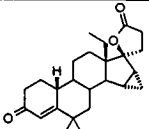
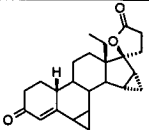
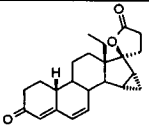
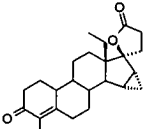
[0025] Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Derivate eine gute gestagene Wirkung aufweisen. Außerdem interagieren einige interessante erfindungsgemäße Verbindungen mit dem Mineralcorticoidrezeptor und sind in der Lage, eine antagonistische Wirkung zu vermitteln. Ferner weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Hinblick auf den Androgenrezeptor eine neutrale bis leicht androgene Wirkung auf. Eine weitere Eigenschaft der Verbindungen besteht darin, dass die Bindungen dieser Verbindungen an den Progesteronrezeptor und an den Mineralcorticoidrezeptor relativ zueinander ausgewogen sind, und zwar dergestalt, dass bei ihnen das Verhältnis der Bindungsfähigkeit zum Progesteronrezeptor zur Bindungsfähigkeit zum Mineralcorticoidrezeptor geringer ist als bei Drospirenon. Somit ist die antimineralcorticoid Wirkung dieser Verbindungen bei gegebener gestagener Wirkung geringer als bei Drospirenon. Wird die Dosierung einer gegebenen erfindungsgemäßen Verbindung aufgrund von deren gestagener Wirkung festgelegt, so ist die antimineralcorticoid Wirkung dieser Verbindung bei dieser Dosierung somit geringer als bei Drospirenon.

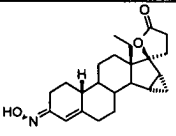
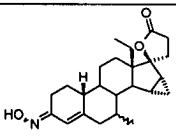
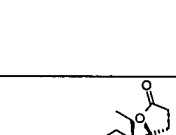
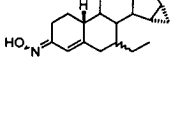
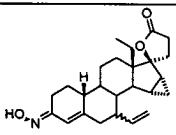
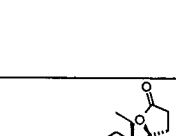
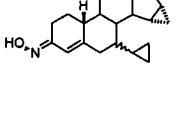
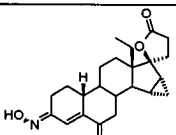
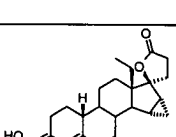
[0026] Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

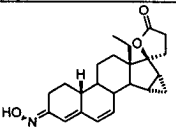
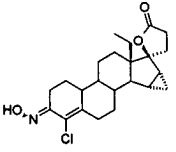
	17β-Hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6-methylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

	17β-Hydroxy-6α-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β,7β,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	4-Chlor-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β,7β,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-4-Chlor-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

	17β-Hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6-methylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6α-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β,7β,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	4-Chlor-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β,7β,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton

	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure γ-Lacton</p>
	<p>(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-4-Chlor-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton</p>

[0027] Aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit können die neuen Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I allein oder in Kombination mit Estrogen in Arzneimitteln zur Kontrazeption verwendet werden.

[0028] Die erfindungsgemäßen Derivate eignen sich daher insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, per- und postmenopausalen Beschwerden, einschließlich der Verwendung in Präparaten für die Hormon-Substitutionstherapie (HRT).

[0029] Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Derivate außerdem besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressiver Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie.

[0030] Besonders bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels mit gestagener, bevorzugt auch antimineralcorticoider und neutraler bis leicht androgener Wirkung.

[0031] Eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Derivaten findet bevorzugt am Menschen statt, kann aber auch an verwandten Säugetierspezies, wie beispielsweise an Hund und Katze, durchgeführt werden.

[0032] Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate als Arzneimittel werden diese mit mindestens einem geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff, beispielsweise Trägerstoff, kombiniert. Der Zusatzstoff ist beispielsweise für die parenterale, vorzugsweise orale, Applikation geeignet. Es handelt sich dabei um pharmazeutisch geeignete organische oder anorganische inerte Zusatzmaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Die Arzneimittel können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsamöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden. Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Derivate in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren. Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

[0033] Die Dosierung der erfindungsgemäßen Derivate in Kontrazeptionspräparaten soll 0,01 bis 10 mg pro Tag betragen. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 0,1 bis 20 mg. Die erfindungsgemäßen gestagenen Derivate werden in Kontrazeptionspräparaten sowie in den Arzneimitteln zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden vorzugsweise oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabreicht.

[0034] Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabreicht.

[0035] Als Estrogene kommen synthetische Estrogene, vorzugsweise Ethinylestradiol, aber auch Mestranol, sowie natürliche Esterogene, einschließlich Phytoestrogene, in Betracht.

[0036] Das Estrogen wird in einer täglichen Menge verabreicht, die der pharmakologischen Wirkung von 0,01 bis 0,04 mg Ethinylestradiol entspricht.

[0037] Als Estrogene in den Arzneimitteln zur Behandlung von prä-, per- und postmenopausalen Beschwerden sowie für die Hormon-Substitutionstherapie kommen in erster Linie natürliche Estrogene zur Anwendung,

vor allem das Estradiol, aber auch die Ester von Estradiol, beispielsweise Estradiolvalerat, oder auch konjugierte Estrogene (CEEs = Conjugated Equine Estrogens).

[0038] Die gestagene, antimineralcorticoide und androgene bzw. antiandrogene Wirkung der erfindungsge-
maßen Verbindungen wurde mit den folgenden Methoden untersucht:

1. Progesteronrezeptor-Bindungstest:

[0039] Unter Verwendung von Cytosol aus Progesteronrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5) wurde die kompetitive Bindefähigkeit an den Progesteronrezeptor ermittelt über die Fähigkeit, ^3H -Progesteron als Bezugssubstanz vom Rezeptor zu verdrängen. Verfügt eine Verbindung über eine Progesteron entsprechende Affinität, entspricht das dem Kompetitionsfaktor (KF) von 1. KF-Werte größer als 1 zeichnen sich durch eine geringere, KF-Werte kleiner als 1 durch eine höhere Affinität zum Progesteronrezeptor aus.

2. Mineralocorticoidrezeptor-Bindungstest:

[0040] Der Test erfolgte analog zu 1., mit folgenden Modifikationen: Zum Einsatz kam Cytosol aus Mineralocorticoidrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5), die Bezugssubstanz war ^3H -Aldosteron.

3. Androgenrezeptor-Bindungstest:

[0041] Der Test erfolgte analog zu 1., mit folgenden Modifikationen: Zum Einsatz kam Cytosol aus Androgenrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5), die Bezugssubstanz war ^3H -Testosteron.

[0042] Die Ergebnisse der Bindungstests sowie das Verhältnis der Kompetitionsfaktoren KF(PR) und KR(MR) sind in Tabelle 1 wiedergegeben, wobei zum Vergleich Rezeptorbindungswerte auch von Drospirenon als Bezugssubstanz A angegeben sind.

4. Bestimmung der gestagene Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

[0043] Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium: 4500 mg/ml Glukose; PAA, #E15-009) mit 10% FCS (Biochrom, S0115, Charge #615B), 4 mM L-Glutamin, 1% Penicillin/Streptomycin, 1 mg/ml G418 und 0,5 µg/ml Puromycin verwendet.

[0044] Reporter-Zelllinien (CHO K1 Zellen stabil transfiziert mit einem Fusionsprotein aus der PR-Ligandenbindungsdomäne und einer Gal4-Transaktivierungsdomäne sowie einem Reporterkonstrukt, das die Luciferase unter der Kontrolle eines Gal4-responsiven Promotors enthielt) wurden in einer Dichte von 4×10^4 Zellen pro Vertiefung in weißen, undurchsichtigen Gewebekulturplatten mit jeweils 96 Vertiefungen angezüchtet (PerkinElmer, #P12-106-017) und in Kultivierungsmedium mit 3% DCC-FCS (Aktivkohle behandeltes Serum, zur Entfernung im Serum enthaltener störender Komponenten) gehalten. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden acht Stunden später zugegeben, und die Zellen wurden mit den Verbindungen 16 Stunden lang inkubiert. Die Versuche wurden dreifach ausgeführt. Am Ende der Inkubation wurde das Effektor enthaltende Medium entfernt und durch Lysis-Puffer ersetzt. Nachdem Luciferase-Assay-Substrat (Promega, #E1501) zugegeben worden war, wurden die Platten mit den 96 Vertiefungen dann in ein Mikroplatten-Luminometer (Pheasant, BMG labtech) eingeführt, und die Lumineszenz wurde gemessen. Die IC_{50} -Werte wurden unter Verwendung einer Software zur Berechnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen ausgewertet. In Tabelle 1 sind Versuchsergebnisse und zum Vergleich entsprechende Ergebnisse von Drospirenon als Bezugssubstanz A wiedergegeben.

[0045] Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen hier nicht beschrieben ist, sind diese dem Fachmann bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die einzelnen Verbindungen aufgetrennt werden. Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuss einer Base oder Säure, die sich gegebenenfalls in Lösung befindet, versetzt, gegebenenfalls den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

[0046] Die Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 (Schema 2) erfolgt nach den in Schema 1 angegebenen Verfahren, worin R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} und Z die vorgenannten Bedeutungen haben und

R^6 , R^7 in 5 und 6 gemeinsam ein Sauerstoff oder eine Methylengruppe,
 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- \square , \square -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, wobei
 R^{19} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest steht,
 R^{20} einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 X eine $NR^{21a}R^{21b}$ -Gruppe, eine Alkoxygruppen OR^{22}
 R^{21a} , R^{21b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl oder gemeinsam eine C_4 - C_{10} - \square , \square -Alkylengruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,
 R^{22} einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,
 bedeuten.

[0047] Die Verbindungen 2 und 3 in Schema 1 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C5 und C6 oder C5 und C10 sowie eine weitere Doppelbindung zwischen C2 und C3 oder C3 und C4.

[0048] Die Verbindungen 7 bis 9 in Schema 1 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C4 und C5 oder C5 und C6 oder C5 und C10.

[0049] Dem Fachmann selbstverständlich ist, dass bei den Beschreibungen der synthetischen Transformationen immer vorausgesetzt wird, dass gegebenenfalls am Steroidgerüst vorhandene sonstige funktionelle Gruppen in geeigneter Form geschützt sind.

[0050] Die Einführung einer 6,7-Doppelbindung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln 4, 13 oder 18 erfolgt über Bromierung der jeweiligen 3,5-Dienolether 3, 12 oder 17 sowie anschließende Bromwasserstoffabspaltung (siehe z. B. J. Fried, J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265–374).

[0051] Die Dienoletherbromierung der Verbindungen 3, 12 oder 17 kann z. B. analog der Vorschrift aus Steroids 1, 233 (1963) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln 4, 13 oder 18 gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie z. B. LiBr oder Li_2CO_3 in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 50–120°C oder aber indem die 6-Bromverbindungen in einem Lösungsmittel wie Collidin oder Lutidin erhitzt werden.

[0052] Die Einführung eines Substituenten R^4 kann zum Beispiel ausgehend von einer Verbindung der Formel 6, 11, 13, 14, 16 oder 18 durch Epoxidierung der 4,5-Doppelbindung mit Wasserstoffperoxid unter alkalischen Bedingungen und Umsetzung der entstandenen Epoxide in einem geeigneten Lösungsmittel mit Säuren der allgemeinen Formel $H-R^4$ erfolgen, wobei R^4 ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, sein kann. Verbindungen, in denen R^4 die Bedeutung von Brom besitzt lassen sich beispielsweise mit 2,2-Difluor-2-(fluorsulfonyl)essigsäuremethylester in Dimethylformamid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid zu Verbindungen umsetzen, in denen R^4 die Bedeutung Fluor besitzt. Alternativ kann ausgehend von einer Verbindung der Formel 6, 11, 13, 14, 16 oder 18 durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid oder Sulfurylbromid in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise Pyridin, direkt Halogen mit R^4 in der Bedeutung Chlor oder Brom eingeführt werden.

[0053] Verbindung 4 wird durch Methenylierung der 6,7-Doppelbindung nach bekannten Verfahren z. B. mit Dimethylsulfoxoniummethylid (siehe z. B. DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291,029; J. Am. Chem. Soc. 84, 867 (1962)) in eine Verbindung 5 (R^6 , R^7 gemeinsam eine Methylengruppe) umgewandelt, wobei ein Gemisch der α - und β -Isomeren erhalten wird, das z. B. durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren getrennt werden kann.

[0054] Verbindungen vom Typ 5 können wie in den Beispielen beschrieben oder analog zu diesen Vorschriften unter Verwendung analoger zu den dort beschriebenen Reagenzien erhalten werden.

[0055] Die Synthese der spirocyclischen Verbindung 18 (R^{6a} , R^{6b} bilden gemeinsam 1,2-Ethandiyl) geht von Verbindungen 11 oder 14 aus, welche zunächst in ein 3-Amino-3,5-dien-Derivat 15 ($X = NR^{21a}R^{21b}$) überführt werden. Durch Umsetzung mit Formalin in alkoholischer Lösung wird das 6-Hydroxymethylen-Derivat 16 ($R^6 =$ Hydroxymethylen) erhalten. Nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat lässt sich Verbindung 18 durch Umsetzung mit Trimethylsulfoxoniumiodid unter Verwendung von Basen wie etwa Alkalihydroxyden, Alkalialkoholaten in geeigneten Lösemitteln wie etwa Dimethylsulfoxyd darstellen.

[0056] Zur Einführung einer 6-Methylengruppe kann Verbindung 16 ($R^6 =$ Hydroxymethylen) mit z. B. Salz-

säure in Dioxan/Wasser dehydratisiert werden. Auch nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat lässt sich Verbindung 18 (R^{6a} , R^{6b} gemeinsam Methylen) erzeugen (siehe DE-A 34 02 3291, EP-A. 0 150 157, US-A 4,584,288; J. Med. Chem. 34, 2464 (1991)).

[0057] Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von 6-Methylenverbindungen 18 besteht in der direkten Umsetzung der 4(5) ungesättigten 3-Ketone wie Verbindung 16 (R^6 = Wasserstoff) mit Acetalen des Formaldehyds in Gegenwart von Natriumacetat mit z. B. Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid in geeigneten Lösungsmitteln wie Chloroform (siehe z. B. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, Synthesis 34 (1982)).

[0058] Die 6-Methylenverbindungen können zur Darstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 18, in denen R^{6a} gleich Methyl ist und R^{6b} und R^7 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden, genutzt werden.

[0059] Hierzu kann man z. B. ein in Tetrahedron 21, 1619 (1965) beschriebenes Verfahren anwenden, bei dem eine Isomerisierung der Doppelbindung durch Erwärmen der 6-Methylenverbindungen in Ethanol mit 5% Palladium-Kohle-Katalysator, der entweder mit Wasserstoff oder durch Erwärmen mit einer geringen Menge Cyclohexen vorbehandelt wurde, erzielt werden. Die Isomerisierung kann auch mit einem nicht vorbehandelten Katalysator erfolgen, wenn zur Reaktionsmischung eine geringe Menge Cyclohexen zugesetzt wird. Das Auftreten geringer Anteile hydrierter Produkte kann durch Zugabe eines Überschusses an Natriumacetat verhindert werden.

[0060] Alternativ kann die Verbindung 17 ($X = OR^{22}$) als Vorstufe verwendet werden. Die direkte Darstellung von 6-Methyl-4,6-dien-3-on-Derivaten ist beschrieben (siehe K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, Lieb. Ann. 712 (1983)).

[0061] Verbindungen 18, in denen R^{6b} eine α -Methylfunktion darstellt, können aus den 6-Methylenverbindungen (18: R^{6a} , R^{6b} gemeinsam Methylen) durch Hydrierung unter geeigneten Bedingungen dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der exo-Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (J. Chem. Soc. 3578 (1954)). Erhitzt man die 6-Methylenderivate 18 in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, in Gegenwart eines Hydriddonators, wie z. B. Cyclohexen, so kommt man in sehr guten Ausbeuten zu 6α -Methylderivaten. Geringe Anteile an 6β -Methylverbindung können sauer isomerisiert werden (Tetrahedron 1619 (1965)).

[0062] Auch die gezielte Darstellung von 6β -Methylverbindungen ist möglich. Hierfür werden die 4-En-3-one wie etwa Verbindung 16 z. B. mit Ethylenglycol, Trimethylorthoformiat in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, zu den entsprechenden 3-Ketalen umgesetzt. Während dieser Ketalisierung isomerisiert die Doppelbindung in die Position 5. Eine selektive Epoxidierung dieser 5-Doppelbindung gelingt z. B. durch Verwendung organischer Persäuren, z. B. m-Chlorperbenzoesäure, in geeigneten Lösungsmitteln wie Dichlormethan. Alternativ hierzu kann die Epoxidierung auch mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von z. B. Hexachloraceton oder 3-Nitrotrifluoracetophenon erfolgen. Die gebildeten $5,6\alpha$ -Epoxide können dann unter Verwendung entsprechender Alkylmagnesiumhalogenide oder Alkylolithiumverbindungen axial geöffnet werden. Man gelangt so zu 5α -Hydroxy- 6β -Alkylverbindungen; Die Spaltung der 3-Ketoschutzgruppe kann unter Erhalt der 5α -Hydroxyfunktion durch Behandeln unter milden sauren Bedingungen (Essigsäure oder 4 n Salzsäure bei 0°C) erfolgen. Basische Eliminierung der 5α -Hydroxyfunktion mit z. B. verd. wässriger Natronlauge ergibt die 3-Keto-4-en-Verbindungen mit einer β -ständigen 6-Alkylgruppe. Alternativ hierzu ergibt die Ketalsspaltung unter drastischeren Bedingungen (wässrige Salzsäure oder eine andere starke Säure) die entsprechenden 6α -Alkylverbindungen.

[0063] Die Einführung einer 7-Alkyl-, 7-Alkenyl- oder 7-Alkynylgruppe zu Verbindungen der allgemeinen Formel 14 erfolgt durch 1,6-Addition einer entsprechenden Metallorganischen Verbindung an die Vorstufe der allgemeinen Formel 13 unter der Einwirkung von Kupfersalzen. Bevorzugt sind zweiwertige Metalle wie Magnesium und Zink, als Gegenion sind bevorzugt Chlor, Brom und Iod. Als Kupfersalze eignen sich ein- oder zweiwertige Kupferverbindungen wie beispielsweise Kupferchlorid, Kupferbromid oder Kupferacetat. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dichlormethan.

[0064] Die erhaltenen Verbindungen 6, 11, 13, 14, 16, 18 oder 20 in denen Z für ein Sauerstoffatom steht, können durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid Alkyloxyaminhydrochloriden oder Sulfonylhydrazinen in Gegenwart eines tertiären Amins bei Temperaturen zwischen -20 und $+40^\circ\text{C}$ in ihre entsprechenden E/Z-konfigurierten Oxime oder Sulfonylhydrazone überführt werden (allgemeine Formel I mit Z in der Bedeutung von =NOR¹, =NNHSO₂R¹). Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triäthylamin,

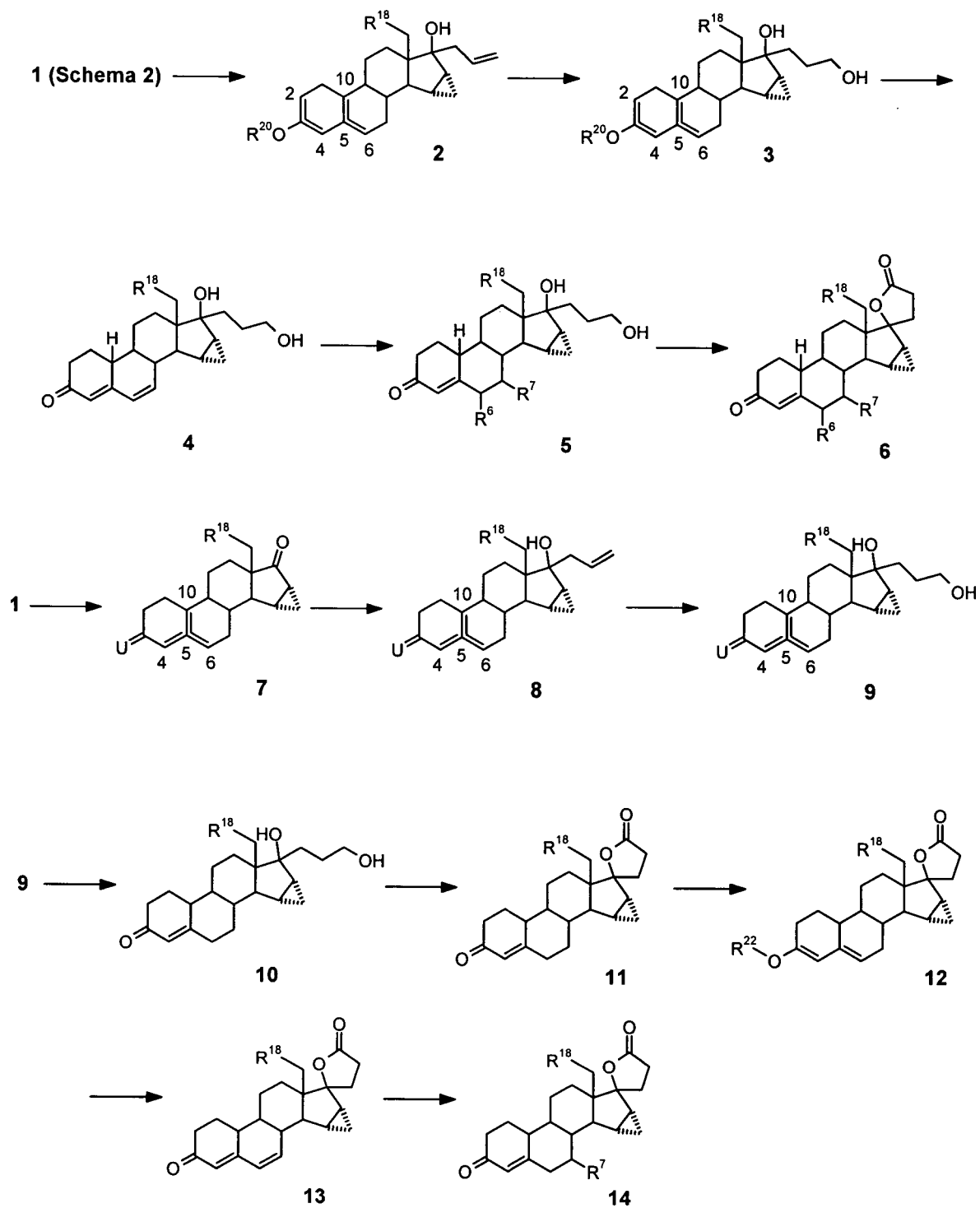
Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU), wobei Pyridin bevorzugt ist. Ein analoges Verfahren ist beispielsweise in WO 98/24801 für die Herstellung entsprechender 3-Oxyimino-Derivate des Drospirenon beschrieben.

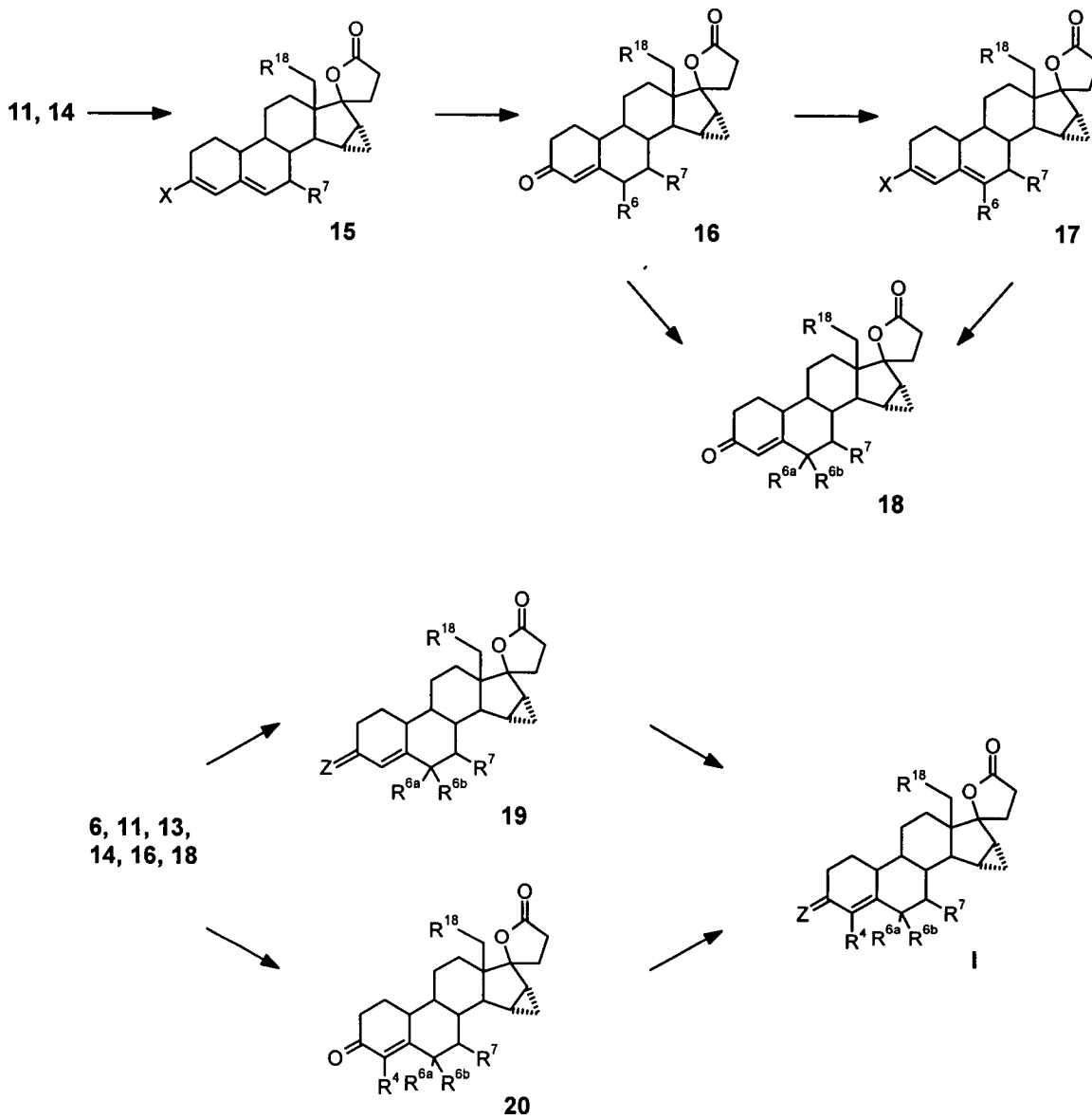
[0065] Die Entfernung der 3-Oxogruppe zur Herstellung eines Endprodukts der allgemeinen Formel I mit Z in der Bedeutung von zwei Wasserstoffatomen kann beispielsweise nach der in DE-A 28 05 490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung eines Thioketals der 3-Ketoverbindung erfolgen auf einer geeigneten Vorstufe wie beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formeln 6, 11, 13, 14, 16, 18 oder 20 erfolgen.

[0066] Die Spirolactonbildung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln 6 oder 11 erfolgt ausgehend von den entsprechenden 17-Hydroxypropenylverbindungen 5 oder 10 durch Oxidation. Als Oxidationsverfahren seien beispielsweise genannt die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z. B. 2-Methyl-2-buten oder durch Oxidation mit Braunstein.

[0067] Alternativ lässt sich das Spirolacton direkt aus den Ketonen der allgemeinen Formeln 1 oder 7 gegebenenfalls auch nach Spaltung der Enoether in 1 bzw. Ketale in 7 nach dem von Georges Sturtz et. al. in Tetrahedron Letters 47 (1976) beschriebenen Verfahren direkt einführen.

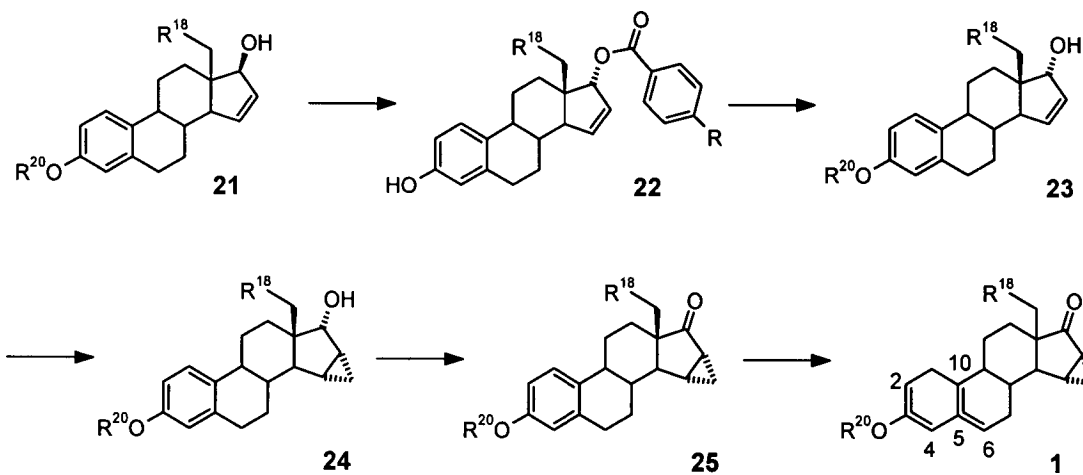
Schema 1





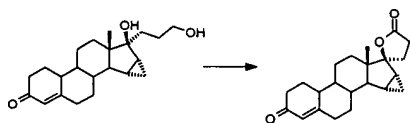
[0068] Die Verbindung 1 in Schema 2 trägt jeweils eine Doppelbindung zwischen C5 und C6 oder C5 und C10 sowie eine weitere Doppelbindung zwischen C2 und C3 oder C3 und C4.

Schema 2



[0069] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne diese auf die angeführten Beispiele einzugrenzen:

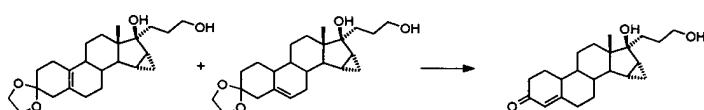
Beispiel 1: (17-Spirolactonisierung mit Braunstein)

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

[0070] Die Lösung von 150 mg der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 7 ml Dichlormethan versetzt man mit 1,14 g Braunstein und rührt ca. 16 Stunden bei 23°C. Man filtriert über Celite und isoliert nach Einengen und Chromatographie 125 mg der Titelverbindung.

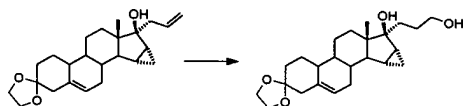
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,52 (1H), 0,57 (1H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,15 (1H), 1,22 (3H), 1,23-134 (3H), 1,43-1,65 (3H), 1,76-1,86 (2H), 1,97-2,56 (11H), 5,84 (1H) ppm.

Beispiel 1a: (3-Ketalspaltung)

17 α (Z)-(3'-Hydroxyprop-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-4-en-3-on

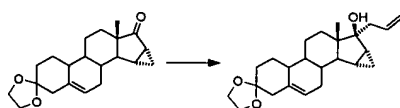
[0071] Die Lösung von 880 mg der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindungen in 35 ml Aceton versetzt man mit 1,8 μ l einer 4 N Salzsäure und rührt 1 Stunde bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 580 mg der Titelverbindung.

Beispiel 1b: (Hydroborierung)

17 α (Z)-(3'-Hydroxyprop-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 17 α (Z)-(3'-Hydroxyprop-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal

[0072] Die Lösung von 643 mg der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 7,5 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 10,5 ml einer 0,5 molaren Lösung von 9-Borabicyclononan in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man kühlt auf 4°C, versetzt mit 4,6 ml einer 5%-igen Natriumhydroxidlösung, 1,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt 15 Stunden bei 23°C nach. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumthiosulfatlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 880 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

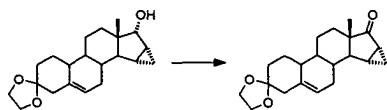
Beispiel 1c: (17-Allyladdition)

17 α -(2'-propen-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 17 α -(2'-propen-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal

[0073] Die Lösung von 600 mg der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 10 ml Dichlormethan versetzt man bei 4°C mit 4,38 ml einer 1 molaren Lösung von Allylmagnesiumbromid in Diethylether, rührt 1 Minute und gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 690 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 1d: (Oxidation von 17-OH)

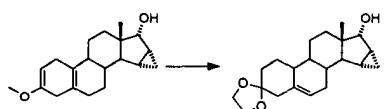
15 α ,16 α -Methylen-estra-5-en-3,17-dion-3-ethylenketal und 15 α ,16 α -methylen-estra-5(10)-en-3,17-dion-3-ethylenketal



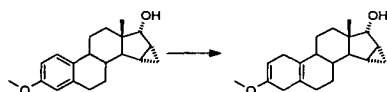
[0074] Die Lösung von 1,06 g der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 32 ml Dichlormethan versetzt man einer Spatelspitze Molekularsieb 4 Å, 700 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 90 mg Tetrabutylammoniumper ruthenat und rührt bei 23°C ca. 16 Stunden. Man ent ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie. Isoliert werden 878 mg der Titelverbindungen.

Beispiel 1e: (3-Enolether zu Ethylenketal)

15 α ,16 α -Methylen-17 α -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 15 α ,16 α -Methylen-17 α -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal



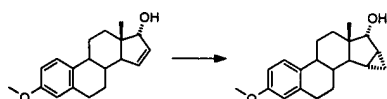
[0075] Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 10 ml Ethylenglycol, 4,4 mg p-Toluolsulfonsäure Hydrat und rührt bei 23°C 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 359 mg der Titelverbindung.

Beispiel 1f: (Birch) 3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-2,5(10)-dien

[0076] 597 ml Ammoniak werden bei -75°C mit 9,91 g Lithium versetzt und innerhalb von 1 Stunde die Lösung von 24,6 g der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 1,2 l Tetrahydrofuran zugetropft. Man versetzt mit 720 ml Ethanol läßt nach 1 stunde auf -50°C erwärmen und rührt weitere 2 Stunden. Anschließend versetzt man mit 600 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 27,1 g der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

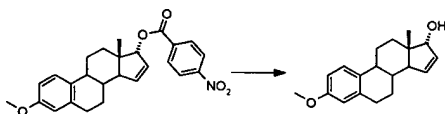
Beispiel 1g: (Simmons Smith)

3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien



[0077] Eine Suspension aus 1,5 g Kupfer(II)acetat in 900 ml Diethylether versetzt man mit 86,6 g Zinkstaub und erhitzt 10 Minuten unter Rückfluß. Anschließend versetzt man mit 11,7 ml Diiodmethan und erhitzt weitere 30 Minuten unter Rückfluß. Man gibt die Lösung von 37,6 g der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran sowie über insgesamt 40 Stunden verteilt insgesamt weitere 35 ml Diiodmethan zu. Das erhaltene Gemisch filtriert man über Celite, wäscht das Filtrat mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Umkristallisation. Isoliert werden 24,6 g der Titelverbindung.

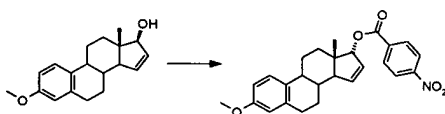
Beispiel 1h: (Benzoatverseifung)

3-Methoxy-17 α -hydroxyestra-1,3,5(10),15-tetraen

[0078] Die Lösung von 96,3 g der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 1,1 l Methanol versetzt man mit 75,5 g Kaliumcarbonat und rührt bei 50°C 2 Stunden. Man engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Umkristallisation. Isoliert werden 46 g der Titelverbindung.

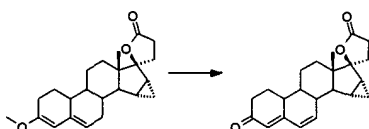
Beispiel 1i: (Mitsunobu)

4-Nitro-benzoesäure 3-Methoxy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-yl ester



[0079] Die Lösung von 43,9 g 3-Methoxy-17 β -hydroxyestra-1,3,5(10),15-tetraen in 1,6 l Tetrahydrofuran versetzt man mit 121 g Triphenylphosphin, 27,1 g 4-Nitrobenzoesäure, 30,9 ml Azodicarbonyldiisopropylester und rührt bei 23°C 2 Stunden. Man versetzt mit gesättigter Natriumchloridlösung, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand nimmt man in 1,2 l Aceton auf, versetzt unter Kühlung mit 80 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung und gießt nach 20 Minuten unter Kühlung in 600 ml einer halbkonzentrierten Natriumthiosulfatlösung ein. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Umkristallisation. Isoliert werden 52,5 g der Titelverbindung.

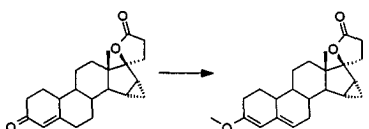
Beispiel 2: (Dienonbildung aus Dienolether)

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

[0080] Die Lösung von 1,14 g der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung in 2,1 ml N-Methylpyrrolidon versetzt man bei -10°C mit 119 mg Natriumacetat, 1,2 ml Wasser und portionsweise mit insgesamt 460 g Dibromhydantoin. Nach 30 Minuten versetzt man mit 447 mg Lithiumbromid, 392 mg Lithiumcarbonat und erhitzt 2,5 Stunden bei einer Badtemperatur von 100°C. Man gießt auf ein Gemisch aus Eis und Natriumchloridlösung und saugt das ausgefallene Produkt ab. Isoliert werden 910 mg der Titelverbindung als kristallines Rohprodukt das direkt weiter umgesetzt werden kann.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,59 (1H), 0,72 (1H), 1,00 (1H), 1,10 (1H), 1,19-1,59 (5H), 1,24 (3H), 1,79 (1H), 1,87 (1H), 1,99-2,59 (9H), 5,80 (1H), 6,24 (1H), 6,38 (1H) ppm.

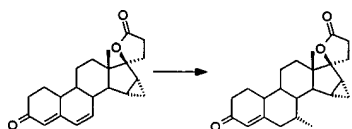
Beispiel 2a: (Dienoletherbildung)

17 β -Hydroxy-3-methoxy-15 α ,16 α -methylene-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure γ -Lacton

[0081] Die Lösung von 2 g der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 29 ml 2,2-Dimethoxypropan versetzt man mit 221 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und erhitzt 4 Stunden unter Rückfluß. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Kristallisation. Isoliert werden 1,15 g der Titelverbindung.

Beispiel 3: (1,6-Addition (Methyl))

17 β -Hydroxy-7 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und
17 β -Hydroxy-7 β -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

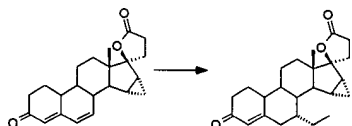


[0082] Zu der auf -30°C gekühlten Suspension von 7 mg Kupfer(I)-chlorid in 1,2 ml Tetrahydrofuran tropft man 250 μl einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran und rührt noch 10 Minuten. Man kühlt auf -25°C und tropft die Lösung zu 100 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 5 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 2 Minuten gießt man auf 1 N Salzsäure, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 23 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,51$ (1H), 0,66 (1H), 0,81 (3H), 0,94-1,10 (2H), 1,22 (3H), 1,18-1,60 (6H), 1,74-1,91 (3H), 2,00-2,58 (10H), 5,85 (1H) ppm.

Beispiel 4:

17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und
17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

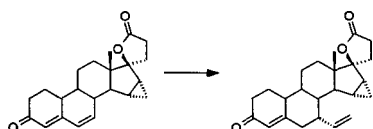


[0083] In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 200 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 81 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,51$ (1H), 0,75 (1H), 0,90 (3H), 0,95-1,10 (3H), 1,18-1,38 (4H), 1,22 (3H), 1,44 (1H), 1,50 (1H), 1,77-1,96 (4H), 2,01-2,10 (2H), 2,15 (1H), 2,22-2,54 (6H), 2,60 (1H), 5,86 (1H) ppm.

Beispiel 5:

17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und
17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

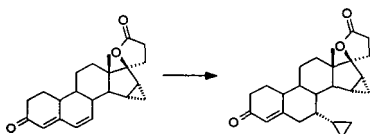


[0084] In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 210 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 16 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,45$ (1H), 0,63 (1H), 0,97-1,10 (2H), 1,16-1,36 (4H), 1,23 (3H), 1,40-1,57 (2H), 1,78-2,17 (5H), 2,22-2,54 (6H), 2,60 (1H), 2,79 (1H), 5,10 (1H), 5,18 (1H), 5,69 (1H), 5,88 (1H) ppm.

Beispiel 6:

17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-an-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

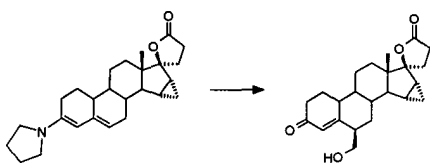


[0085] In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 200 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 71 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,05 (1H), 0,41-0,53 (4H), 0,56 (1H), 0,99 (1H), 1,12 (1H), 1,16-1,32 (5H), 1,23 (3H), 1,43-1,57 (2H), 1,81-1,93 (3H), 2,02-2,21 (3H), 2,24-2,34 (2H), 2,38-2,57 (5H), 5,90 (1H) ppm.

Beispiel 7: (6-Hydroxymethyl)

17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

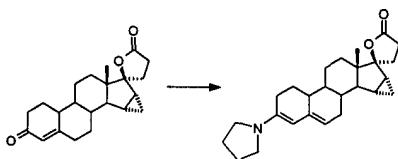


[0086] Die Lösung von 400 mg der nach Beispiel 7a dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 4 ml Toluol und 8 ml Ethanol versetzt man mit 400 μ l einer 37%igen wässrigen Formaldehydlösung und rührt 3 Stunden bei 23°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie. Isoliert werden 180 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,52 (2H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,21 (3H), 1,17-1,86 (10H), 1,97-2,56 (9H), 2,68 (1H), 3,73 (2H), 5,93 (1H) ppm.

Beispiel 7a: (Dienamin für 6-Alkylierung)

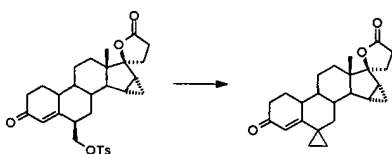
17 β -Hydroxy-3-pyrrolidiny-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure γ -Lacton



[0087] Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 5,3 ml Methanol versetzt man mit 280 μ l Pyrrolidin und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt ab, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit wenig kaltem Methanol nach und erhält 406 mg der Titelverbindung, die man ohne zusätzliche Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 8: (6-Spirocyclopropanierung (Corey))

6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-an-21-carbonsäure γ -Lacton

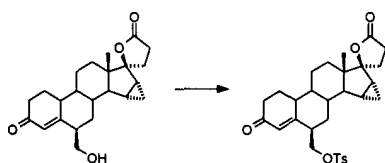


[0088] Man löst 100 mg Trimethylsulfoxoniumiodid in 1,0 ml Dimethylsulfoxid, versetzt mit 18,5 mg einer 60%igen Natriumhydrid-Dispersion und rührt 2 Stunden bei 23°C. Anschließend tropft man die Lösung von 58 mg der nach Beispiel 8a dargestellten Verbindung in 2,5 ml Dimethylsulfoxid zu und rührt weitere 3,5 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 20 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,43$ (1H), 0,50 (1H), 0,53-0,62 (2H), 0,74 (1H), 0,85 (1H), 1,00 (1H), 1,17-1,37 (5H), 1,24 (3H), 1,42-1,53 (2H), 1,66 (1H), 1,78-1,88 (3H), 2,02 (1H), 2,09-2,32 (4H), 2,37-2,54 (3H), 5,70 (1H) ppm.

Beispiel 8a: (6-Tosyloxymethyl)

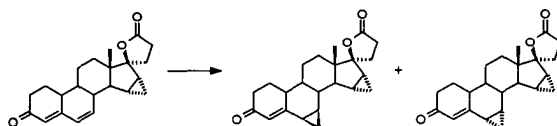
17 β -Hydroxy-6 β -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-15 α ,16 α -methylene-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton



[0089] Die Lösung von 150 mg der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 7,5 ml Dichlormethan versetzt man mit 665 μl Triethylamin, 190 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid und rührt 37 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 131 mg der Titelverbindung.

Beispiel 9:

17 β -Hydroxy-6 β ,7 β -15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-6 α ,7 α -15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

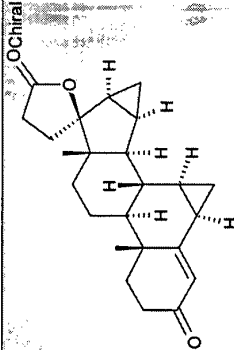
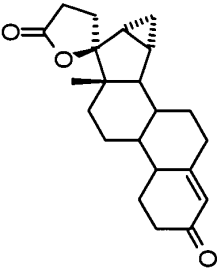
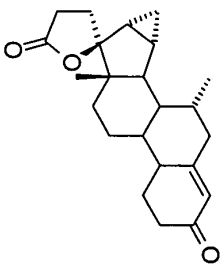


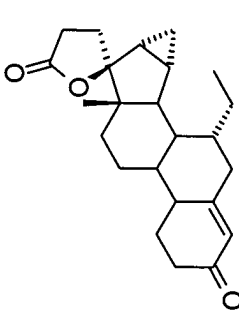
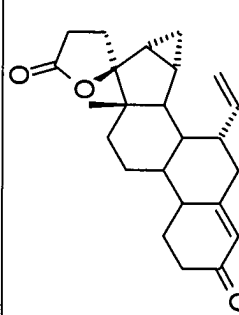
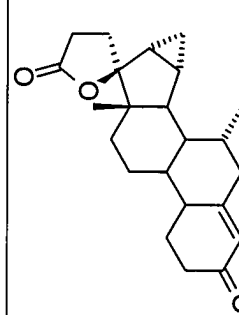
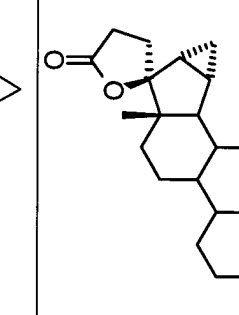
[0090] In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,13 g der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 46 mg der Titelverbindung A sowie 222 mg der Titelverbindung B.

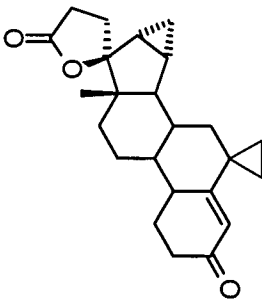
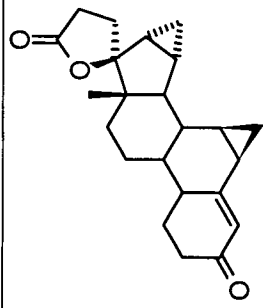
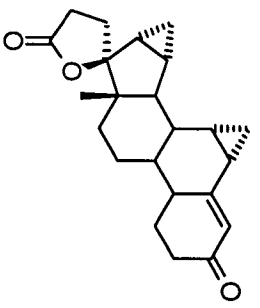
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,58$ -0,68 (2H), 0,80-0,97 (2H), 1,09-1,37 (4H), 1,24 (3H), 1,43-1,96 (8H), 2,05-2,60 (8H), 6,15 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,60$ (1H), 0,64-0,74 (2H), 0,95 (1H), 1,08 (1H), 1,14-1,51 (5H), 1,25 (3H), 1,66 (1H), 1,73-1,90 (3H), 1,98-2,58 (10H), 6,04 (1H) ppm.

Tabelle 1

	Struktur	Rezeptorbindung				In vitro Transaktivität		
		Progesteron-rezeptor (PR)		Androgenrezeptor		Progesteron-rezeptor (PR)		
		IC50 [nM]	Competition factor	IC50 [nM]	Competition factor	Agonisten EC50 [nM]	Agonisten Wirksamkeit [%]	
Bsp. A		43,3	2,7	0,5	630	88	72,2	5,40
1		15	0,74	1,8	6	0,1	55,9	0,41
3		12,1	0,60	1,3	61	0,6	87,0	0,46

4		33	1,74	1,2	74	5,6	0,7	56,7	1,45
5		15	1,16	1,4	55	3,0	3,4	66,1	0,83
6		51	2,65	1,6	78	6,3	1,0	48,6	1,66
7		1100	49,90	2,1	10000	1000,0	910,0	22,8	23,76

8		8,9	0,71	0,9	26	1,4	0,1	69,7	0,79
9		16	0,86	0,7	420	38,5	1	77,4	1,16
9		24	1,28	0,5	330	30,3	23	107,4	2,46

Die Verbindungen der Beispiele 1, 3-6 und 8-9 besitzen eine verbesserte Selektivität am Progesteronrezeptor (PR) verglichen mit dem Mineralokortikoidrezeptor (MR) ausgedrückt durch den Quotienten der Kompetitionsfaktoren KF-PR/KF-MR. Die Quotienten liegen in einem Bereich von 0,41-2,46 und damit deutlich unter dem von DRSP (5,4

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

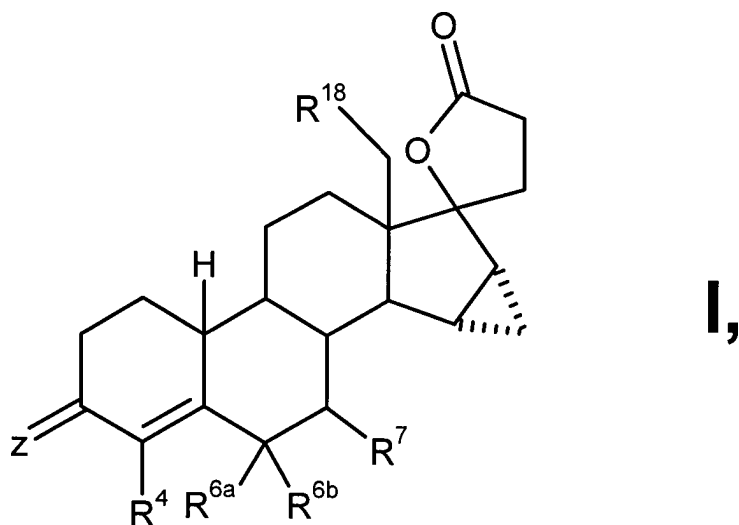
- WO 2006072467 A1 [0003, 0003]
- US 3705179 A [0004]
- DE 1183500 A [0053]
- DE 2922500 A [0053]
- EP 0019690 A [0053]
- US 4291029 A [0053]
- DE 34023291 A [0056]
- EP 0150157 A [0056]
- US 4584288 A [0056]
- WO 98/24801 [0064]
- DE 2805490 A [0065]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Fresenius/Görlitzer 3. Aufl. 1991 „Organisch-chemische Nomenklatur“ S. 60 ff. [0002]
- Fresenius, a. a. O. [0011]
- J. Fried, J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265–374 [0050]
- Vorschrift aus Steroids 1, 233 (1963) [0051]
- J. Am. Chem. Soc. 84, 867 (1962) [0053]
- J. Med. Chem. 34, 2464 (1991) [0056]
- K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, Synthesis 34 (1982) [0057]
- Tetrahedron 21, 1619 (1965) [0059]
- K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, Lieb. Ann. 712 (1983) [0060]
- J. Chem. Soc. 3578 (1954) [0061]
- Tetrahedron 1619 (1965) [0061]
- Georges Sturtz et. al. in Tetrahedron Letters 47 (1976) [0067]

Patentansprüche

1. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

Z Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, eine Gruppe =NOR¹ oder =NNHSO₂R¹,

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R⁴ Wasserstoff oder Halogen,

R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl,

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl,

R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, ein Sauerstoff oder eine Methylengruppe,

R¹⁸ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,

bedeuten,

sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze.

2. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-an-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, NOR¹ und NNHSO₂R¹.

3. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z für Sauerstoff steht.

4. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ Wasserstoff oder Chlor ist.

5. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{6a}, R^{6b} gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils Wasserstoff sind.

6. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁷ Wasserstoff oder Methyl oder Ethyl oder Vinyl ist.

7. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{6a} und R⁷ gemeinsam eine Methylengruppe bilden.

8. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{6a} und R⁷ gemeinsam eine Bindung darstellen.

9. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl ist.

10. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach

γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6-methylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 α -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -methyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -methyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-21-carbonsäure γ -Lacton.

11. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, per- und postmenopausalen Beschwerden.

12. Verwendung der 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-an-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, per- und postmenopausalen Beschwerden.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel gestagene, antimineralkortikoide und androgene Wirkung aufweist.

14. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-an-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff.

15. Arzneimittel nach Anspruch 14, enthaltend außerdem mindestens ein Estrogen.
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen Ethinylestradiol ist.
17. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen ein natürliches Estrogen ist.
18. Arzneimittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Estrogen Estradiol ist.
19. Arzneimittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Estrogen Estradiolvalerat ist.
20. Arzneimittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Estrogen ein konjugiertes Estrogen ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen