

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 711/83

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07J 33/00**  
C07J 17/00, 41/00, //A61K 31/59

(22) Anmeldetag: 1. 3.1983

(42) Beginn der Patentdauer: 15.10.1992

(45) Ausgabetag: 25. 6.1993

(30) Priorität:

1. 3.1982 FR 82-03338 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2801416

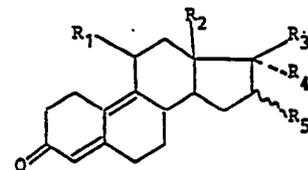
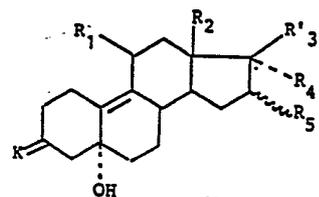
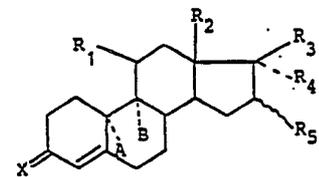
(73) Patentinhaber:

ROUSSEL-UCLAF  
F-75007 PARIS (FR).

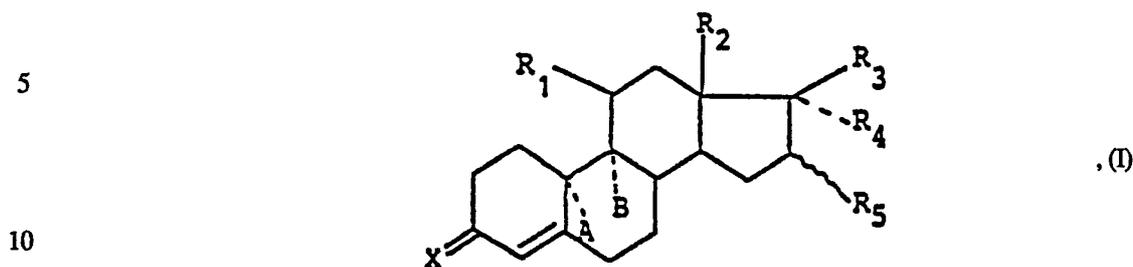
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER 3-KETO-DELTA 4,9,19-NORSTEROID-DERIVATE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen (I), wobei als Ausgangsprodukt eine Verbindung II, worin K eine in Form eines Ketals, Thioketals, Oxims oder Methyloxims geschützte Ketogruppe ist, eingesetzt wird und durch Dehydratation in eine Verbindung (I<sub>A</sub>) übergeführt wird, welche nach mehreren Varianten zur Verbindung (I) umgesetzt wird.

Die Verbindungen (I) besitzen eine ausgeprägte Affinität für die glucocorticoiden und progestogenen Rezeptoren.



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der allgemeinen Formel



15  
20  
25

worin  $R_1$  entweder eine gegebenenfalls durch Halogen substituierte Thienylgruppe, eine Furylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 3 - 6 C-Atomen, eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppe(n), ausgewählt unter den Gruppen Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, gegebenenfalls oxydiert in Form des Sulfoxids oder des Sulfons, substituiert ist, Alkenyloxy mit höchstens 6 C-Atomen und Phenyloxy bedeutet, oder für eine Naphthyl- oder Phenyl-Phenyl-Gruppe oder eine Alkyl- oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls mehrere Unsättigungen und 2 - 6 C-Atome aufweist;

$R_2$  eine Methylgruppe,

$R_3$  eine Hydroxylgruppe, eine Acetyl-, Hydroxyacetyl-, Carboxyalkoxy-Gruppe mit 2 - 4 C-Atomen, gegebenenfalls verestert oder in Salzform, oder eine Acyloxyalkylgruppe,

$R_4$  Propinyl, gegebenenfalls substituiert durch eine Dialkylamino-Gruppe,

$R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$X$  ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyimino- oder Alkoxyiminogruppe mit 1 - 4 C-Atomen in syn- oder anti-Stellung bedeuten,

A und B für eine  $\alpha$ -Epoxyfunktion oder die Gegenwart einer zweiten Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10 stehen, sowie der Salze dieser Verbindungen mit Säuren, falls  $R_4$  eine Gruppe mit einer Aminofunktion bedeutet.

30 Unter den Substituenten der Thienylgruppe kann man Fluor, Chlor und Brom nennen. Die Cycloalkylgruppen können Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppen sein.

35 Unter den möglichen Substituenten für die Phenylgruppe, die  $R_1$  darstellen kann, sind Alkylgruppen wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl und Hexyl zu nennen. Die Alkoxy- und Alkylthio-Gruppen leiten sich von den vorstehend genannten Alkylgruppen ab. Man bevorzugt die Alkoxy- und Alkylthio-Gruppen.

Die Alkenyloxygruppen sind vorzugsweise die Vinyl- und Allyloxy-Gruppen.

Unter den Alkylgruppen, die  $R_1$  darstellen können, sind die vorstehend genannten Alkylgruppen zu nennen.

40 Unter den Alkenylgruppen kann man die Vinyl- und Allyl-Gruppen nennen. Zu nennen sind auch Gruppen, welche mehrere Unsättigungen aufweisen, wie z. B. die 1,2-Propadienylgruppe.

Unter den Bedeutungen für  $R_3$ , die anders als die vorstehend genannten sind, bevorzugt man tert.-Butoxycarbonylmethoxy, Carboxymethoxy, gegebenenfalls in Salzform, wie z. B. in Form von Salzen der Alkali- und Erdalkalimetalle, von Magnesium, Ammonium oder von organischen Aminen.

Zu nennen sind beispielsweise die Salze von Natrium, Kalium, Lithium, Calcium, Magnesium oder Ammonium.

45 Unter den organischen Basen kann man Methylamin, Propylamin, Trimethylamin, Diäthylamin, Triäthylamin, N,N-dimethyläthanolamin, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Äthanolamin, Pyridin, Picolin, Dicyclohexylamin, Morpholin, Benzylamin, Procain, Lysin, Arginin, Histidin und N-methylglucamin nennen.

Man bevorzugt das Natriumsalz.

50 Unter den Bedeutungen für  $R_4$  ist besonders Prop-1-ynyl zu nennen. Zu nennen ist auch 3-Dimethylaminoprop-1-ynyl.

Unter den Alkyloximen, die X darstellen können, bevorzugt man Methyloxim.

Als Additionssalze mit Säuren kann man jene Salze nennen, die mittels Salz-, Essig-, Trifluoressig-, Malein-, Wein-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Phosphor-, Schwefel- oder Bromwasserstoff-Säure gebildet sind.

55 Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R_1$  eine Cycloalkylgruppe mit 3 - 6 C-Atomen oder eine Halogen-substituierte Thienylgruppe ist, wobei X entweder eine Hydroxyimino- oder Alkoxyimino-Gruppe mit 1 - 4 C-Atomen in syn- oder anti-Stellung bedeuten, oder die Buchstaben A und B stellen eine  $\alpha$ -Epoxyfunktion dar, oder  $R_5$  bedeutet eine Methylgruppe.

Die Erfindung betrifft ganz besonders ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin  $R_3$  eine Hydroxylgruppe,  $R_4$  eine Propinylgruppe,  $R_2$  eine Methylgruppe und  $R_5$  ein Wasserstoffatom bedeuten.

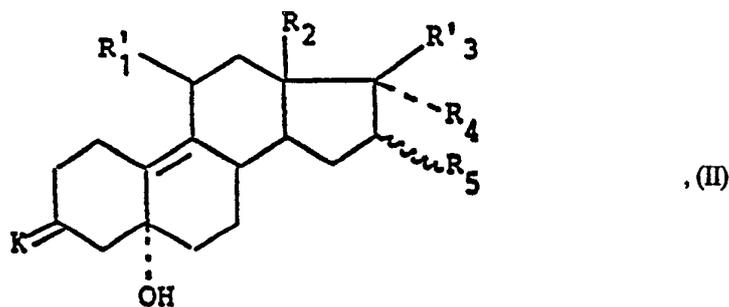
Unter den erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen kann man jene nennen, in denen  $R_1$  eine Cyclopropylgruppe, eine Phenylgruppe, allenfalls substituiert durch Chlor, Fluor, Methylthio, Methylsulfonyl, Methoxy, Hydroxy und Allyloxy, oder eine Chlorthienylgruppe und  $R_4$  eine Propinylgruppe bedeuten.

Eine bevorzugte Verbindungsklasse wird ebenfalls von Verbindungen der Formel (I) gebildet, worin A und B eine Epoxygruppe darstellen.

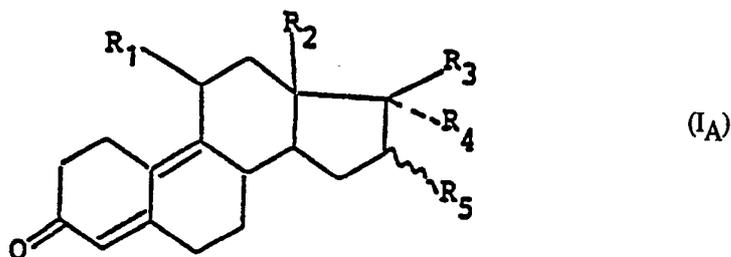
Die nachfolgend in den Beispielen beschriebenen Verbindungen sind besonders bevorzugt. Dies gilt insbesondere für die folgenden Verbindungen:

- 11 $\beta$ -[(4-Chlor)phenyl]17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11 $\beta$ -[(5-Chlor)thienyl]17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11 $\beta$ -[(3-Chlor)phenyl]17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11 $\beta$ -[(4-Methylthio)phenyl]17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11 $\beta$ -[(3-Fluor)phenyl]17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11 $\beta$ -Cyclopropyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11 $\beta$ -[3(2-propenyloxy)phenyl]17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$  Epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4-en 3-on;
- 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$  Epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -[(4-methylsulfonyl)phenyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4-en 3-on;
- 11 $\beta$ -[(3-Fluor)phenyl]3-hydroxyimino 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien 17 $\beta$ -ol; anti-Isomere;
- 17 $\beta$ -Hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$ -(4-hydroxyphenyl)estra 4,9-dien-3-on; und besonders für das
- 11 $\beta$ -[(4-Methylthio)phenyl]17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dien-3-on.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin K eine in Form eines Ketals, Thioketals, Oxims oder Methyloxims geschützte Ketogruppe ist,  $R_3$  die oben für  $R_3$  angegebenen Bedeutungen hat und auch geschütztes Acetyl sein kann,  $R_1$ , die für  $R_1$  angegebene Bedeutung hat und außerdem Phenyl, substituiert durch eine geschützte Hydroxylgruppe sein kann,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, der Einwirkung eines Dehydrationsmittels unterwirft, das fähig ist, geschützte Gruppen freizusetzen, damit man eine Verbindung der Formel



erhält, entsprechend einer Verbindung der Formel I, worin X ein Sauerstoffatom darstellt und A und B miteinander eine zweite Bindung zwischen den sie tragenden C-Atomen bilden, welche Verbindung der Formel I<sub>A</sub> in beliebiger

Reihenfolge einer oder mehreren der folgenden Reaktionen unterzogen werden kann:

- 5 a) Oxydation in solcher Weise, daß man Verbindungen erhält, in denen A und B eine Epoxydfunktion bilden und, falls R<sub>1</sub> ein Schwefelatom enthält, die Oxydation dieses Schwefelatoms in Sulfoxid oder Sulfon überführt;
- b) Einwirkung von Hydroxylamin oder einem alkylierten Hydroxylaminderivat zwecks Erhalt von Verbindungen, in denen X eine Hydroxyimino- oder Alkoxyimino-Gruppe darstellt;
- 10 c) Hydrolyse und allfällige Salzbildung von Verbindungen, in denen R<sub>3</sub> eine veresterte Carboxyalkoxygruppe darstellt;
- d) Salzbildung von Verbindungen, in denen R<sub>4</sub> eine Propinyl-Gruppe bedeutet, die durch eine Dialkylamino-Gruppe substituiert ist.

Besonders bevorzugt ist die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I unter Einsatz einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin

15 R'<sub>1</sub> für gegebenenfalls durch Chlor substituiertes Thienyl, für Furyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, für gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor, Brom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Methylthio, 3-Methylbutylthio, Methylsulfoxy, 3-Methylbutylsulfoxy, Allyloxy, Hydroxy, geschütztes Hydroxyl, Phenylloxy substituiertes Phenyl, für Phenyl-Phenyl, Naphthyl, Methyl, Ethyl oder Ethenyl steht, oder

20 R<sub>2</sub> Methyl bedeutet,  
R<sub>3</sub> Hydroxyl, Acetyl, geschütztes Acetyl, Carboxymethyloxy, Hydroxyacetyl, 1-Acetyloxyethyl,  
R<sub>4</sub> Propinyl, oder Dimethylaminopropinyl,  
R<sub>5</sub> Wasserstoff oder Methyl,  
X Sauerstoff, Hydroxyimino oder Methoxyimino, und  
A und B Epoxy oder eine Doppelbindung bedeuten.

25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform dieses Verfahrens ist das zur Freisetzung von geschützten Keto- oder Hydroxyfunktionen fähige Dehydrationsmittel ein Sulfonharz (Säureform), z. B. ein handelsübliches Sulfonharz auf Basis von Polystyrol oder einem Styrol-Divinylbenzol-Harz, aber man kann auch eine Mineralsäure wie Salz- oder Schwefelsäure in einem niederen Alkanol, oder Perchlorsäure in Essigsäure, oder eine Sulfonsäure wie p-Toluolsulfonsäure verwenden.

30 Das Oxidationsmittel ist vorzugsweise eine Persäure, wie meta-Chlorperbenzoesäure, Peressigsäure oder Perphthalsäure. Man kann aber auch Wasserstoffsuperoxid allein oder in Gegenwart von Hexachlor- oder Hexafluoraceton verwenden.

Es sei festgestellt, daß je nach der Anzahl der Funktionen, die oxidiert werden können, man ein oder mehrere Äquivalente an Oxydationsmittel verwenden kann.

35 Dies geschieht z. B. dann, wenn man das Schwefelatom, das R<sub>1</sub> aufweist, in ein Sulfon und die Doppelbindung in ein Epoxyd umwandeln möchte, in welchem Falle man mindestens 3 Äquivalente Oxidationsmittel verwendet.

Die Einwirkung von Hydroxylamin oder einem alkylierten Hydroxylaminderivat, vorzugsweise von Methylhydroxylamin, erfolgt vorzugsweise in einem Alkohol wie Äthanol. Man verwendet ebenfalls vorzugsweise ein Salz, insbesondere das Chlorhydrat.

40 Die eventuelle Hydrolyse und Salzbildung bei Produkten, in denen R<sub>3</sub> eine veresterte Carboxyl-Alkoxygruppe aufweist, erfolgt nach den üblichen Bedingungen.

Die Hydrolyse kann am Rückfluß in einem organischen Lösungsmittel, wie Benzol, in Gegenwart einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure ausgeführt werden.

Man kann aber auch eine basische Hydrolyse in Gegenwart einer Base ausführen, gefolgt von Ansäuerung.

45 Die Salzbildung erfolgt gemäß üblichen Bedingungen. Man kann beispielsweise in Gegenwart äthanolischer Kalilauge arbeiten. Gleichfalls verwenden kann man ein Natriumsalz wie das Carbonat oder saure Carbonat von Kalium oder Natrium.

Die Salzbildung mittels einer Säure wird ebenfalls nach üblichen Methoden vollzogen. Man arbeitet vorzugsweise mit Salzsäure, beispielsweise in ätherischer Lösung.

50 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des obgenannten Verfahrens verwendet man Verbindungen der Formel II, worin R'<sub>3</sub> eine Hydroxylgruppe, R<sub>4</sub> eine Propinylgruppe, R<sub>2</sub> eine Methylgruppe und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, oder jene, in denen R'<sub>1</sub> eine Cyclopropylgruppe, oder eine Chlorthienylgruppe und R<sub>4</sub> eine Propinylgruppe bedeutet.

55 Die Verbindungen gemäß Formel I sowie ihre Additionsalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren sind Produkte, die besonders vom Blickpunkt der Pharmakologie interessant sind; sie besitzen insbesondere eine antiglucocorticoide Aktivität, wie dies die Ergebnisse der später beschriebenen Tests zeigen werden.

Die Untersuchung von Verbindungen an hormonellen Rezeptoren zeigten das Vorhandensein von

progestomimetischen oder antiprogestomimetischen, androgenen oder antiandrogenen Aktivitäten.

Die Verbindungen der Formel I sowie ihre Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren können daher als Medikamente prinzipiell zur Bekämpfung von Sekundäreffekten von Glucocorticoiden verwendet werden, und sie können auch gegen Störungen aufgrund einer Hypersekretion von Glucocorticoiden und insbesondere aus Altersgründen verwendet werden und ganz besonders gegen Bluthochdruck, Arteriosklerose, Osteoporose, Diabetes, Fettleibigkeit sowie gegen Immunodepression und Schlaflosigkeit.

Die Verbindungen der Formel I sowie ihre Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren, die antiprogestomimetische Eigenschaften besitzen, können als Kontrazeptiva verwendet werden; sie können gegen hormonelle Unregelmäßigkeiten verwendet werden; überdies können sie bei der Behandlung von hormonabhängigen Krebserkrankungen von Interesse sein.

Bestimmte Verbindungen der Formel I sowie ihre Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren können auch progestomimetische Eigenschaften besitzen und zur Behandlung von Menstruationsstörungen und lutealen Insuffizienzen verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie ihre Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren, die antiandrogene Eigenschaften besitzen, können zur Behandlung von Hypertrophien und Krebs der Prostata, der Hyperandrogenie, der Anämie, des Hirsutismus und der Akne verwendet werden.

Unter den gemäß der Erfindung hergestellten Verbindungen sind besonders die folgenden Produkte als Medikamente zu nennen:

- 11β-[(4-Chlor)phenyl]17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11β-[(5-Chlor)thienyl]17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11β-[(3-Chlor)phenyl]17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11β-[(4-Methylthio)phenyl]17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11β-[(3-Fluor)phenyl]17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11β-Cyclopropyl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 11β-[3(2-Propenyloxy)phenyl]17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on;
- 9α, 10α-Epoxy 17β-hydroxy 11β-(4-methoxyphenyl) 17α-(prop-1-inyl)estra-4-en-3-on;
- 9α, 10α-Epoxy 17β-hydroxy 11β-[(4-methylsulfonyl)phenyl] 17α-(prop-1-inyl)estra-4-en-3-on;
- 11β-[(3-Fluor)phenyl]3-hydroxyimino 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien 17β-ol; anti-Isomere;
- 17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl) 11β-(4-hydroxyphenyl)estra 4,9-dien-3-on; und besonders das
- 11β-[(4-Methylthio)phenyl]17β-hydroxy 17α-(prop-1-inyl)estra 4,9-dien-3-on.

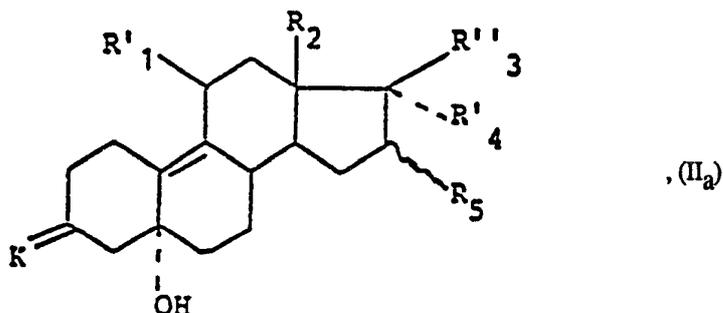
Die Medikation variiert je nach der zu behandelnden Krankheit und dem Verabreichungsweg: sie variiert z. B. von 10 mg bis zu 1 g pro Tag beim Erwachsenen auf oralem Wege.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre Salze können zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen dienen, welche als Wirkstoff mindestens eines dieser Produkte enthalten.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze werden über den Verdauungstrakt, parenteral oder lokal verabreicht. Sie können als einfache oder umhüllte Tabletten, Kapseln, Granalien, Suppositorien, injizierbare Zubereitungen, Pomaden, Cremen, Gele usw. vorliegen und werden nach üblichen Methoden zubereitet.

Der oder die Wirkstoff(e) können in übliche Exzipienten für pharmazeutische Zubereitungen, wie Talk, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, wässrige oder nichtwässrige Vehikel, Fette tierischer oder pflanzlicher Herkunft, Paraffinderivate, Glykole, verschiedene Netz-, Dispergier-, Emulgier- und Konservierungsmittel einverleibt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Herstellung neuer Zwischenprodukte der allgemeinen Formel



worin R<sub>1</sub>, entweder eine gegebenenfalls durch Chlor substituierte Thienylgruppe, eine Furylgruppe, eine

Cycloalkylgruppe mit 3 - 6 C-Atomen, eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt unter Halogenen, Hydroxy, gegebenenfalls geschützt, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, gegebenenfalls oxydiert in Form des Sulfoxids oder des Sulfons, Alkenyloxy mit höchstens 6 C-Atomen und Phenyl- oder Äthyl-Gruppe, substituiert ist, bedeutet, oder R'<sub>1</sub> eine Naphthyl- oder Phenyl-Phenyl-Gruppe oder eine Alkyl- oder Alkenylgruppe, gegebenenfalls mit mehreren Unsättigungen und mit höchstens 6 C-Atomen, R<sub>2</sub> eine Methyl- oder Äthylgruppe und R'<sub>3</sub> eine Hydroxylgruppe, Acetyl, gegebenenfalls in Form eines Ketals geschützt, Hydroxyacetyl, Carboxyalkoxy mit 2 - 4 C-Atomen, verestert, oder Acyloxyalkyl und R'<sub>4</sub> eine Propinylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch eine Dialkylaminogruppe, R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in α oder β-Stellung bedeuten und K für eine in Form des Ketals, des Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims geschützte Ketogruppe steht, ausgenommen jene Verbindungen, in denen K eine (1,2-Äthandyl)acetalgruppe ist.

Unter diesen Verbindungen kann der Substituent der Thienylgruppe Chlor sein, wie oben beschrieben wurde. Dies trifft auch bei den Cycloalkylgruppen zu und den Bedeutungen von R'<sub>1</sub>, die identisch jenen von R<sub>1</sub> sind.

Die Hydroxylgruppe kann durch eine in der organischen Chemie klassische Schutzgruppe geschützt sein. Man kann z. B. die Acylgruppen wie Acetyl, Chloracetyl, Trifluoracetyl und Phenoxyacetyl nennen.

Gleichfalls zu nennen sind Gruppen wie Tetrahydropyranyl, Trityl, Benzyl, Benzhydryl oder Trimethylsilyl.

Die Acyloxyalkylgruppe, die R'<sub>3</sub> darstellen kann, ist vorzugsweise die 1-Acetoxyäthylgruppe.

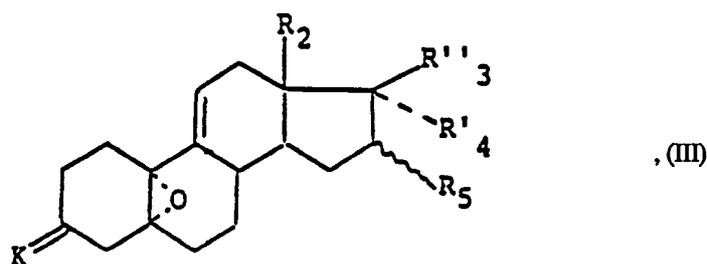
Der leicht spaltbare Äther, der R'<sub>4</sub> darstellen kann, ist vorzugsweise mit Trimethylsilyl gebildet.

Die Ketogruppe ist vorzugsweise in Form des Äthandilyls geschützt.

Unter den Verbindungen der Formel IIa bevorzugt man jene, in denen R'<sub>3</sub> eine Hydroxylgruppe, R'<sub>4</sub> eine Propinylgruppe, R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>2</sub> eine Methylgruppe bedeutet.

Was die Bedeutung von R'<sub>1</sub> betrifft, so bevorzugt man die Bedeutungen Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, die Bedeutung Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch eine Gruppe ausgewählt unter Chlor, Fluor, Methylthio, Methylsulfonyl, Hydroxymethoxy und Allyloxy und schließlich die Bedeutung Chlorthienyl.

Die Verbindungen der Formel IIa können hergestellt werden, indem man auf eine Verbindung der Formel



worin K, R<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die obige Bedeutung haben, eine Verbindung der Formel:



worin R'<sub>1</sub> die obige Bedeutung hat und Hal ein Halogenatom darstellt, gegebenenfalls in Anwesenheit einer katalytischen Menge an Kupferhalogenid, einwirken läßt, damit man eine Verbindung der Formel IIa erhält.

Wenn man die Verbindung der Formel (R'<sub>1</sub>)<sub>2</sub>CuLi verwendet, arbeitet man vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -100 und 0 °C.

Wenn man die Verbindung der Formel R'<sub>1</sub>Mg Hal verwendet - Hal bedeutet vorzugsweise ein Brom- oder Chloratom - dann arbeitet man in Anwesenheit einer katalytischen Menge von Kupferchlorid oder -bromid, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -40 und 0 °C.

Falls man die Verbindung der Formel R'<sub>1</sub>Li verwendet, dann arbeitet man in Gegenwart einer katalytischen Menge Kupferchlorid oder -bromid bei einer Temperatur zwischen -40 °C und 0 °C.

Das Kupferhalogenid wird eventuell in Form des Komplexes mit einem Dialkylsulfid eingesetzt.

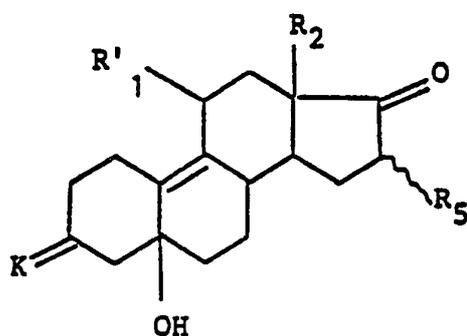
In allen Fällen arbeitet man vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel oder einer Lösungsmittelmischung wie z. B. Äthyläther, Isopropyläther oder Tetrahydrofuran. Bei einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens - falls R'<sub>1</sub> eine von der Allylgruppe verschiedene Gruppe ist - verwendet man zur Einführung des Substituenten in 11β die Verbindung der Formel R'<sub>1</sub>MgBr in Gegenwart einer katalytischen Menge Kupferchlorid, wobei man bei einer Temperatur zwischen -40 und -20 °C in Äthyläther und/oder Tetrahydrofuran arbeitet, und falls R'<sub>1</sub> die Allylgruppe darstellt, verwendet man zur Einführung des Substituenten in 11β die Verbindung der Formel (R'<sub>1</sub>)<sub>2</sub>CuLi, wobei man bei einer Temperatur zwischen -90 und -10 °C arbeitet.

Die Verbindungen der Formel IIa, in denen  $R'_3$  eine Hydroxylgruppe und  $R'_4$  eine Propinyl-Gruppe bedeutet, können ebenfalls durch Einwirkung eines Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylmagnesiumhalogenids auf eine Verbindung der Formel

5

10

15



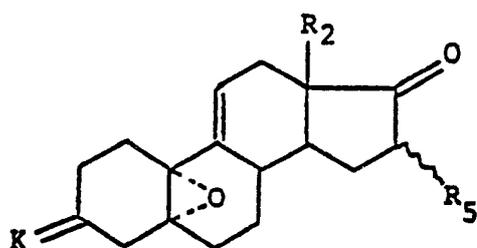
(IV)

20

erhalten werden, worin  $K$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$  und  $R_5$  die obige Bedeutung haben. Die Verbindungen der Formel IV können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel  $(R'_1)_2CuLi$ ,  $R'_1MgHal$  oder  $R'_1Li$  unter den vorstehend angegebenen Bedingungen auf eine Verbindung der Formel

25

30



(V)

35

einwirken läßt.

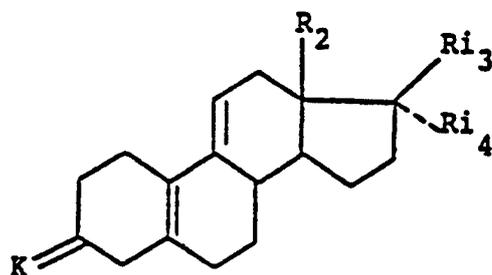
Die Verbindungen der Formeln III oder V sind vielfach in der Literatur beschrieben oder können leicht aus literaturbekannten Verbindungen hergestellt werden.

Diese Verbindungen werden im allgemeinen hergestellt durch Einwirkung eines Oxydationsmittels wie Wasserstoffsuperoxid in Gegenwart eines Katalysators oder einer organischen Persäure auf eine Verbindung der Formel

40

45

50

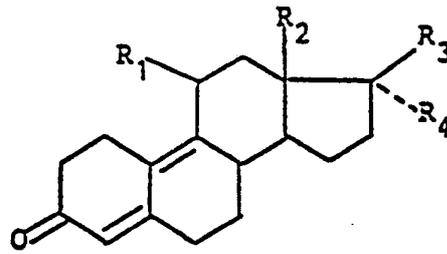


worin  $Ri_3$  und  $Ri_4$  die Bedeutung haben, die zuvor für  $R'_3$  und  $R'_4$  angegeben worden sind oder  $Ri_3$  und  $Ri_4$  bilden miteinander eine Ketogruppe.

55

Im folgenden experimentellen Teil findet man Beispiele zur Herstellung von Ausgangsprodukten III oder V.

Außer den folgenden nichteinschränkenden, die Erfindung erläuternden Beispielen, sind die folgenden Verbindungen solche, die im Rahmen vorliegender Erfindung erhalten werden können.



5

10

15

20

25

30

35

40

45

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		CH <sub>3</sub>	OH	-C≡C-CH <sub>3</sub>
	"	"	"	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H
		CH <sub>3</sub>	OH	-CH <sub>2</sub> -C≡C-H

**Herstellung 1:****3,3-Äthylen bis (oxy) 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(2'-thienyl) estr-9-en 5α, 17β-diol**

Man fügt bei -25 °C unter Stickstoff 0,82 g Kupferchlorid zu 162 cm<sup>3</sup> Thienylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (1,05 M/l).

Man rührt 15 min und setzt tropfenweise eine Lösung von 15 g 3,3-Äthylen bis (oxy) 5α, 10α-epoxy 17α(prop-1-ynyl) estr 9 (11) en 17β-ol in 80 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran derart zu, daß die Temperatur -20 °C nicht überschreitet.

Man beläßt unter Stickstoff, rührt 17 Stunden bei -25 °C und sodann 2 Stunden bei 0 °C. Hierauf gießt man in eine wässrige eisgekühlte Ammonchloridlösung.

Man rührt, extrahiert mit Äther, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und konzentriert im Vakuum, wobei man 18,8 g Rohprodukt erhält. Man reinigt durch Chromatographie an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Chloroform-Äthylacetat 9 - 1) und isoliert dabei 9,85 g des Produktes mit F = 250 °C.

Herstellung des Ausgangsproduktes:

Das 3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11) en 17 $\beta$ -ol, das man als Ausgangsmaterial bei der Herstellung 1 verwendete, wurde wie folgt erhalten:

5 a) 3,3 bis Methoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5(10) 9(11) dien-17 $\beta$ -ol  
 $\alpha$ ) Propinmagnesiumbromid:

Man bringt unter Stickstoff 350 cm<sup>3</sup> Lösung von Äthylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (1,1 M/l) ein. Man kühlt auf 0 °C und leitet während 2 Stunden Propin hindurch, wobei man die Temperatur mittels eines Eisbades auf +10 °C hält.

10 Dann läßt man die Temperatur auf 20 °C ansteigen, wobei man mit dem Durchleiten von Propin fortfährt.

B) Kondensation:

15 In die erhaltene Lösung bringt man bei 20 °C innerhalb von 50 min eine Lösung von 50 g 3,3-bis Methoxy estra 5(10) 9(11) dien-17-on in 240 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran und 2 Tropfen Triäthylamin ein, rührt 75 min und gießt dann in eine wässrige eisgekühlte Ammonchloridlösung.

20 Man rührt 15 min, extrahiert dann mit Äther und wäscht mit einer gesättigten Lösung von saurem Natriumcarbonat in Wasser, welches 2 Tropfen Pyridin enthält. Man trocknet, konzentriert im Vakuum und erhält 62,4 g Rohprodukt; 974 mg dieses Produktes chromatographiert man an Siliziumdioxid [Eluiermittel: Äthyläther - Petroläther (Sp. 60 - 80 °C) 3 - 1] und erhält so 744 mg gereinigtes Produkt, welches man in der Wärme aus einer 5,5 cm<sup>3</sup> Isopropyläther, 0,4 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und Spuren von Pyridin enthaltenden Lösung umkristallisiert. Man filtriert, konzentriert, löst die Kristallisation aus, wäscht mit Isopropyläther, trocknet und erhält 444 mg Reinprodukt vom F = 138 °C.

25 b) 3,3-Äthylen bis oxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 5(10) 9(11) dien-17 $\beta$ -ol:

Man fügt unter Stickstoff 88,5 g des in a) erhaltenen Produktes zu 442,5 cm<sup>3</sup> Glykol. Man erhitzt unter Rühren unter Stickstoff und fügt 4,425 g Pyridin-Chlorhydrat zu. Man rührt dann 15 min bei 60 °C, kühlt dann auf 20 °C und im Verlauf der Abkühlung (bei 40 °C) setzt man 17,7 cm<sup>3</sup> Triäthylamin zu. Die Suspension wird bei 20 °C in 3 l Eiswasser gegossen.

30 Man beläßt 1 Stunde bei 0 °C, saugt ab, wäscht mit Wasser, trocknet und erhält 75,4 g Produkt vom F = 135 - 140 °C.

35 c) 3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11) en 17 $\beta$ -ol

Man kühlt 30 g des unter b) erhaltenen Produktes in 150 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid, enthaltend 2 Tropfen Pyridin, auf 0 °C und setzt 1,8 cm<sup>3</sup> Hexafluoraceton-Sesquihydrat zu, fügt sodann tropfenweise 4,35 cm<sup>3</sup> Wasserstoffsuperoxid (85 %ig) zu, rührt 72 Stunden bei 0 °C und gießt dann in eine Mischung aus 250 g Eis in 500 cm<sup>3</sup> 0,2 N Natriumthiosulfonat. Man rührt und extrahiert sodann mittels Methylenchlorid. Man wäscht die organische Phase, trocknet sie, konzentriert im Vakuum und erhält 31,6 g des erwarteten Produktes.

Herstellung 2:

40 3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -(p-fluorphenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol

Man läßt unter den gleichen Bedingungen wie bei der Herstellung 1 p-Fluorphenylmagnesiumbromid auf dasselbe Produkt 3,3- Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9(11) en 17 $\beta$ -ol in Gegenwart von Kupferchlorid in Tetrahydrofuran einwirken.

45 Nach Chromatographie erhält man das erwartete Produkt  $[\alpha]_D = -57,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1 % CHCl<sub>3</sub>).

Herstellung 3:

50 3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -(p-trifluormethylphenyl) 17 $\beta$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol:

Man arbeitet wie bei den Herstellungen 1 und 2 unter Verwendung von p-Trifluormethylphenylmagnesiumbromid, das man auf selbiges Produkt einwirken läßt. Man erhält das erwartete Produkt.

$[\alpha]_D = -56^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,4 % CHCl<sub>3</sub>).

Herstellung 4:

55 3,3-bis-Methoxy 11 $\beta$ -methyl 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol

Auf 0 °C kühlt man unter Stickstoff eine Mischung aus 11,4 g Kupferjodid in 120 cm<sup>3</sup> Äther und fügt in 30 min 69 cm<sup>3</sup> Lithiummethyl zu 1,74 M in Äther hinzu. Man rührt noch 10 min bei 0 °C und setzt dann tropfenweise in 30 min 5,5 g 3,3-bis-Methoxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9(11) en 17 $\beta$ -ol in 50 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran zu. Man rührt noch 2 Stunden bei 0 °C und gießt sodann in eine wässrige, eisgekühlte Lösung von Ammonchlorid.

Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, extrahiert mit Äther, wäscht, trocknet, dampft im Vakuum zur Trockne ein und erhält 5,7 g Rohprodukt.

Das erhaltene Produkt chromatographiert man wie angegeben an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Methylchlorid - Aceton 9 - 1) mit 1 % Triäthylamin). Man erhält 4,05 g erwartetes Produkt  $F = 155^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}} = 80^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1\%$   $\text{CHCl}_3$ ).

Herstellung des Ausgangsmaterials:

Das 3,3-bis Methoxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11) en 17 $\beta$ -ol, das man als Ausgangsmaterial bei der Herstellung 4 einsetzte, wurde wie folgt hergestellt:

Man fügt unter Stickstoff 62,4 g 3,3-bis Methoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 5(10) 9(11)-dien-17 $\beta$ -ol, zubereitet bei der Herstellung 1, zu 280  $\text{cm}^3$  Methylchlorid. Man kühlt unter Rühren auf  $0^\circ\text{C}$  und setzt in einem Guß 8,5  $\text{cm}^3$  Hexafluoraceton-Sesquihydrat zu und dann tropfenweise 10,1  $\text{cm}^3$  85 %iges Wasserstoffsuperoxid. Man rührt 41 Stunden bei  $0^\circ\text{C}$ , gießt dann in eine Mischung aus 1,4 l 0,5 M/l Natriumbisulfidlösung, 200 g Eis und 5 Tropfen Pyridin. Man rührt 15 min und extrahiert dann mit 2 Tropfen Pyridin enthaltendem Methylchlorid. Man wäscht die organische Phase mit Spuren Pyridin enthaltendem Wasser, trocknet, dampft im Vakuum zur Trockne ein und erhält so 63,8 g erwartetes Produkt.

Herstellung 5:

3,3-bis Methoxy 11 $\beta$ -(propa-1,2-dienyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9 en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol:

$\alpha$ ) Allenyllithium ( $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHLi}$ )

Man kühlt 300  $\text{cm}^3$  trockenes Tetrahydrofuran auf  $0^\circ\text{C}$  und leitet Allengas hindurch, bis etwa 18 - 20 g gelöst sind. Man kühlt dann auf  $-70^\circ\text{C}$  und setzt tropfenweise in 30 min 180  $\text{cm}^3$  n-Butyllithium in n-Hexan (1,35 N) zu. Man rührt 1 Stunde bei  $-70^\circ\text{C}$ .

$\beta$ ) Diallenylkupferlithium [ $(\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2)_2\text{CuLi}$ ]

Zur vorstehend erhaltenen Suspension fügt man in kleinen Fraktionen in 15 min etwa 24,66 g des Dimethylsulfid-Kupferbromid Komplexes. Man rührt noch 1 Stunde 30 bei  $-70^\circ\text{C}$ .

$\gamma$ ) Kondensation am Epoxid

Man fügt tropfenweise bei  $-70^\circ\text{C}$  in 10 min eine Lösung von 11 g 3,3 bis Methoxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9(11) en 17 $\beta$ -ol in 60  $\text{cm}^3$  trockenem Tetrahydrofuran zu und läßt langsam auf  $-20^\circ\text{C}$  gelangen (etwa  $\pm 5^\circ\text{C}$ ). Man rührt unter Stickstoff 18 Stunden bei dieser Temperatur.

Man gießt sodann unter Rühren in eine wässrige, eisgekühlte Ammonchloridlösung. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur extrahiert man mit Äther, wäscht, trocknet und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Man erhält so 11,2 g erwartetes Rohprodukt.

Man chromatographiert an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Methylchlorid - Aceton 9 - 1) mit 1 % Triäthylamin). Man erhält 6,6 g erwartetes Produkt.

$[\alpha]_{\text{D}} = -25^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1\%$   $\text{CHCl}_3$ )

Herstellung 6:

3,3-bis Methoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$ -tert. butyl estr 9-en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol:

Man arbeitet wie bei Herstellung 1, ausgehend von 13,8  $\text{cm}^3$  tert.-Butylmagnesiumbromid (0,65 M) in Tetrahydrofuran und 1,1 g 3,3-bis Methoxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9(11) en 17 $\beta$ -ol. Nach dreistündigem Rühren bei  $-20^\circ\text{C}$  erhält man das erwartete Produkt  $F = 148 - 150^\circ\text{C}$ .

Herstellung 7:

3,3-bis Methoxy 11 $\beta$ -(2-furyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol:

Man arbeitet wie bei Herstellung 5, wobei man das Difurylkupferlithium mit demselben Produkt 3,3-bis Methoxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9(11) en 17 $\beta$ -ol kondensiert.

Man erhält das erwartete Produkt  $[\alpha]_{\text{D}} = -62^\circ \pm 1,5^\circ$  ( $c = 1\%$   $\text{CHCl}_3$ ).

Herstellungen 8 - 28:

Man arbeitet wie bei Herstellung 1 und erhält die folgenden Verbindungen: siehe die folgende Tabelle

	Ausgangsverbindungen		Endverbindungen	Arbeitsbedingungen
5	<u>Herstellung 8:</u> 4-Methyl phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(4-methyl)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 172 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -70° ± 1,5° (c = 0,9 %, CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden bei -20 °C
10	<u>Herstellung 9:</u> 3-Methyl phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-methyl)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 206 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -72,5° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 bei -20 °C
15	<u>Herstellung 10:</u> 4-Chlorphényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(4-chlor)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 180 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -62° ± 2° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -10 °C
20	<u>Herstellung 11:</u> 2-Chlorthien-5-yl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(5-chlor)thienyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 204 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -23° ± 1° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	18 Stunden bei -10 °C
25	<u>Herstellung 12:</u> 3-Chlorphényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-chlor)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 191 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -67,5° ± 2,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -20 °C
30	<u>Herstellung 13:</u> 3-Methoxy phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-methoxy)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 228 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -74° ± 2° (c = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -20 °C

Ausgangsverbindungen		Endverbindungen	Arbeitsbedingungen	
5	<u>Herstellung 14:</u> 4-Méthoxy phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -(4-methoxy-phényl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 226 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -68° ± 2,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden bei -20 °C
10	<u>Herstellung 15:</u> 3,4-bis Méthoxy phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3,4-bis-methoxy)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 230 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -67° ± 2° (c = 0,85 %, CHCl <sub>3</sub> )	≈ 2 Stunden bei -15 °C
15	<u>Herstellung 16:</u> 3-Trifluorométhyl phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-trifluor-methyl)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 179 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -58° ± 2° (c = 0,8 %, CHCl <sub>3</sub> )	≈ 30 Minuten bei -20 °C
20	<u>Herstellung 17:</u> 3-Trifluorméthyl 4-chlorophényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-trifluoro-methyl, 4-chlor)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -47,5° ± 1,5° (c = 0,9 %, CHCl <sub>3</sub> )	30 Minuten bei -10 °C
25	<u>Herstellung 18:</u> 2-Naphthyl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -(2-naphthyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 276,5 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -14° ± 2° (c = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	30 Minuten bei -15 °C
30	<u>Herstellung 19:</u> 4-Phenoxy phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(4-phenoxy)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 163 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -68° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	45 Minuten bei -10 °C

	Ausgangsverbindungen		Endverbindungen	Arbeitsbedingungen
5	<u>Herstellung 20:</u> phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -phényl 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 234 °C [ $\alpha$ ] <sub>b</sub> = -74,5° ± 2,5° (c = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	3 h. 15 mn bei -25 °C + 16 Stunden bei 0 °C
10	<u>Herstellung 21:</u> [(3-Brom)phényl] magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-brom)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol [ $\alpha$ ] <sub>b</sub> = -61° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Nacht bei -20 °C
15	<u>Herstellung 22:</u> [(4-Brom)phényl] magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(4-brom)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol [ $\alpha$ ] <sub>b</sub> = -55° ± 2° (c = 0,8 %, CHCl <sub>3</sub> )	30 Minuten bei -15 °C
20	<u>Herstellung 23:</u> 4-Methyl thiophényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(4-méthyl-thio)phényl] 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 190 °C puis 214 °C, [ $\alpha$ ] <sub>b</sub> = -57° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden bei -20 °C
25	<u>Herstellung 24:</u> Thienyl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-thienyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 240 °C [ $\alpha$ ] <sub>b</sub> = -38° ± 2,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -20 °C
30	<u>Herstellung 25:</u> Propyl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -propyl 17 $\alpha$ -(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 192 °C [ $\alpha$ ] <sub>b</sub> = -108,5° ± 3° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -20 °C

	Ausgangsverbindungen		Endverbindungen	Arbeitsbedingungen
5	<u>Herstellung 26:</u> Fluor phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-fluor)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 228 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -58,5° ± 2,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -15 °C
10	<u>Herstellung 27:</u> 3-Phényloxy phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(3-phénylyl-oxy)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 190 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -59,5° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	45 Minuten bei -20 °C
15	<u>Herstellung 28:</u> 4-Phényl phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis (oxy) 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estra 9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[(4-phénylyl)phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 165 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -52° ± 2° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -20 °C
20				
25	<u>Herstellung</u> Cyclopropyl cuprolithium nach J. Org. Chem. 41, S. 3629 (1976)	3,3-Äthylen bis oxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr 9(11) èn 17 $\beta$ -ol	11 $\beta$ -Cyclopropyl 3,3-äthylen bis oxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol	30 Minuten bei -70 °C und 3 h. 30 bei -40 °C

Herstellung 30:

[(3,3-Äthylen bisoxy 11 $\beta$ -(3-methoxyphenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 17 $\beta$ -estr-9-en 5 $\alpha$ -hydroxy 17-yl) oxyessigsäure-tert.butylester.

5 Man kühlt eine Lösung von 960 mg 3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -(3-methoxyphenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol (hergestellt in Herstellung 13) in 30 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran auf -40 °C und setzt tropfenweise 3,2 cm<sup>3</sup> Lithiumbutyl in n-Hexan (1,25 M/l) zu. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und setzt dann tropfenweise 1,3 cm<sup>3</sup> Bromessigsäure-tert.butylester zu.

10 Nach 1 1/2 Stunden gießt man in eine wässrige Ammonchloridlösung, extrahiert mit Äther, wäscht, trocknet, dampft zur Trockne ein und erhält so das erwartete Produkt.

(Es folgt eine Quertabelle)

15

20

25

30

35

40

45

50

55

	Anfangsverbindungen		Endverbindungen	Arbeitsbedingungen
5	<b>Herstellung 31:</b> Isopropyl phényl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis oxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -(4-isopropyl-phénylyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn-5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 194 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -66,5° ± 2,5° (c = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -20 °C dann 1 Stunde 30 bei -0 °C
10	<b>Herstellung 32:</b> 3-Methyl thio-phénylyl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis oxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -(3-méthyl-thiophénylyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 250 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -65,6° ± 2° (c = 0,7 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 bei -15 °C - 20 °C
15	<b>Herstellung 33:</b> 3-(2-Propénylyl-oxy)phénylyl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis oxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -[(3(2-propénylyl-oxy)phénylyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol, F = 165 °C [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -71° ± 2,5° (c = 0,8 %, CHCl <sub>3</sub> )	16 Stunden bei -20 °C
20	<b>Herstellung 34:</b> Cyclophénylyl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis oxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -cyclophénylyl 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -98° ± 2° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	unmittelbar bei -30 °C
25	<b>Herstellung 35:</b> 4-(3-Methyl butyl thio) phénylyl magnésium bromid	3,3-Äthylen bis oxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -époxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9 (11) èn 17 $\beta$ -ol	3,3-Äthylen bis (oxy) 11 $\beta$ -[4(3-méthyl)butyl-thio- phénylyl] 17 $\alpha$ -(prop-1-ynylyl) estr-9-èn 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> = -52° ± 1,5° (C = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde bei -20 °C
30				

Herstellung 36:[[3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -(4-hydroxyphenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol]]a) Herstellung des 4-Trimethylsilyloxyphenylmagnesiumbromids:

5 Man fügt 7,8 g p-Bromphenol, gelöst in 15 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran und sodann 5,75 cm<sup>3</sup> Trimethylsilylchlorid zu 50 cm<sup>3</sup> einer 0,9 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran. Man gießt die Lösung auf 1,2 g Magnesiumspäne. Man setzt ein wenig 1,2-Dibromäthan und dann 2 cm<sup>3</sup> Hexamethylphosphortriamid zu und erhitzt 2 1/2 Stunden am Rückfluß.

b) [[3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -(4-hydroxyphenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-9-en 5 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol]]

10 Man fügt 350 mg Kupferchlorid und dann 1,45 g 3,3-Äthylen bis oxy 5 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr 9 (11) en 17 $\beta$ -ol, gelöst in 15 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran zu 75 cm<sup>3</sup> der Lösung der vorstehend beschriebenen Organomagnesiumverbindung.

15 Man gießt in eine wässrige Ammonchloridlösung, extrahiert mit Äther, wäscht die organische Phase mit normaler Natronlauge, dann trocknet man und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum.

Nach Chromatographie an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Benzol - Äthylacetat 7 - 3) isoliert man 207 mg gesuchte Verbindung.

Analyse: C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>

Berechnet: C%: 74,97 H%: 7,81

Gefunden: 75,0 7,9

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -58,5° ± 2,5° (c = 0,5 %, CHCl<sub>3</sub>)Beispiel 1:17 $\beta$ -Hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) 11 $\beta$ -(2-thienyl) estra 4,9-dien-3-on

25 Man fügt 9,85 g der in Herstellung 1 erhaltenen Verbindung zu 330 cm<sup>3</sup> 95%igem Äthanol. Man erhitzt am Rückfluß und gibt in einem Guß 9,85 g Redex CF Harz zu. Man beläßt am Rückfluß unter Rühren und unter Stickstoff während 4 Stunden. Man filtriert sodann, spült mit Äthanol und dampft im Vakuum ein. So erhält man 9 g Rohprodukt, das man an Siliziumdioxid chromatographiert (Eluiermittel: Chloroform - Äthylacetat 9 - 1). Man isoliert so 6,5 g der erwarteten Verbindung, die man aus Isopropyläther umkristallisiert. Man saugt ab, spült mit Isopropyläther, trocknet und erhält 5,315 g reine Verbindung.

F = 192 °C

Analyse: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>S

Berechnet: C%: 76,5 H%: 7,18 S%: 8,16

Gefunden: 76,4 7,5 8,0

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +83° ± 2° (1 %, CHCl<sub>3</sub>).

(Es folgen Quertabellen)

	Ausgangsverbindungen	Endverbindungen	Rückflußdauer
5	<b>Beispiel 2:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(4-fluorophenyl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 2)	11β-(4-Fluorphenyl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-on, F = 135°-140°C dann 162°/164 °C [α] <sub>D</sub> = +19° ± 1,5 (c = 0,8 %, CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden
10	<b>Beispiel 3:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(4-tri-fluoromethyl phenyl), 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 3)	11β-[(4-Trifluormethyl)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-on, F = 180 °C dann 218 °C [α] <sub>D</sub> = +29° ± 1° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden
15	<b>Beispiel 4:</b> 3,3-bis Methoxy 11β-méthyl 17α (prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 4)	11β-Methyl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-on, F = 213 °C [α] <sub>D</sub> = -153° ± 2,5° (c = 1,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 Minuten
20	<b>Beispiel 5:</b> 3,3-bis Methoxy 11β-(propa-1,2-diényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 5)	11β-(Propa 1,2-diényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-on, F = 133 °C [α] <sub>D</sub> = +122° ± 2° (c = 0,9 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
25	<b>Beispiel 6:</b> 3,3-bis-Methoxy 11β-tert butyl 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 6)	11β-tert Butyl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-on, F = 168 °C [α] <sub>D</sub> = -152° ± 2,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
30	<b>Beispiel 7:</b> 3,3-bis-Methoxy 11β-(2-furyl) 17α-(prop-1-ynyl) estr 9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 7)	11β-(2-Furyl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-on, F = 208 °C [α] <sub>D</sub> = +2,5° ± 1° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
35	<b>Beispiel 8:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(4-methyl)phenyl] 17α-(prop-1-ynyl) estr 9-èn 5α-17β-diol (Herstellung 8)	11β-[(4-méthyl)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn 3-on. F = 232 °C [α] <sub>D</sub> = +70° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 Minuten

	Ausgangsverbindungen	Endverbindungen	Rückflußdauer
5	<b>Beispiel 9:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(3-methyl)phényl] 17α-(prop-1-yny)l) estra-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 9)	11β-[(3-Méthyl)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l) estra 4,9-dien 3-on, F = 182 °C [α] <sub>D</sub> = +35° ± 1° (1 % dans CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden
10	<b>Beispiel 10:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(4-chloro)phényl] 17α-(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 10)	11β-[(4-chlor)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l) estra 4,9-dien 3-on, F = 214 °C [α] <sub>D</sub> = +87° ± 2,5° (c = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	45 Minuten
15	<b>Beispiel 11:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(5-chlorothiényl) 17α-(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 11)	11β-(5-Chlorothiényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l) estra 4,9-dien 3-on [α] <sub>D</sub> = +115,5° ± 2° (c = 1 % dans CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden
20	<b>Beispiel 12:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(3-chlorophényl) 17α-(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 12)	11β-(3-Chlorophényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l) estra 4,9-dien 3-on. Analyse: Berechnet C% : 77,03, H%: 6,94, Cl%: 8,42 Gefunden: 76,8 7,0 8,4 [α] <sub>D</sub> = +44° ± 2,5° (c = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	45 Minuten
25			
30	<b>Beispiel 13:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(3-methoxyphényl) 17α-(prop-1-yny)l) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 13)	11β-(3-Methoxyphényl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l) estra 4,9-dien 3-on, F = 120 °C [α] <sub>D</sub> = +45° ± 1° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 Minuten
35	<b>Beispiel 14:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(4-methoxyphényl) 17α-(prop-1-yny)l) estr 9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 14)	11β-[4-Methoxyphényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l) estra 4,9-dien 3-on, F = 120 °C [α] <sub>D</sub> = +73° ± 2° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 Minuten

	Ausgangsverbindungen	Endverbindungen	Rückflußdauer
5	<b>Beispiel 15:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(3,4-bis methoxy)phényl] 17α-(prop-1-yny) estr 9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 15)	11β-[(3,4-bis Methoxy)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dien 3-on, F = 209 °C [α] <sub>D</sub> = +53,5° ± 1,5° (c = 1,2 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 15 Minuten
10	<b>Beispiel 16:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(3-trifluor methyl)phényl] 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 16)	11β-[(3-Trifluoromethyl)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dien 3-on, F = 202 °C [α] <sub>D</sub> = +21,5° ± 1° (c = 0,9 %, CHCl <sub>3</sub> )	45 Minuten
15	<b>Beispiel 17:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(3-trifluoromethyl, 4-chlor)phényl] 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 17)	11β-[(3-Trifluoromethyl-4-chlor)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estr 4,9-dien 3-on, F = 188 °C [α] <sub>D</sub> = +69° ± 2,5° (c = 0,7 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
20	<b>Beispiel 18:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(2-naphtyl) 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 18)	11β-(2-Naphtyl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dien 3-on, F # 170 °C [α] <sub>D</sub> = +252° ± 4° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	30 Minuten
25	<b>Beispiel 19:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(4-phénoxy-phényl)] 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol, (Herstl. 19)	11β-[(4-Phenoxy)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dien 3-on, [α] <sub>D</sub> = +73,5° ± 1,5° (c = 0,8 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
30	<b>Beispiel 20:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-phényl 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol, (Herstellung 20)	11β-phényl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dien-3-on, F = 190 °C, [α] <sub>D</sub> = +35,5° ± 2° (c = 0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
35	<b>Beispiel 21:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(3-brom)phényl] 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 21)	11β-[(3-Brom)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dien 3-on. Analyse: Berechnet: C%: 69,67, H%: 6,28, Br%: 17,17 Gefunden: 69,7 6,3 17,2 [α] <sub>D</sub> = +45,5° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde

	Ausgangsverbindungen	Endverbindungen	Rückflußdauer
5	<b>Beispiel 22:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(4-bromo)phényl] 17α-(prop-1-yny)l estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 22)	11β-[(4-Brom)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l estra 4,9-dien 3-on, F = 214 °C [α] <sub>D</sub> = +88,5° ± 2° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 15 Minuten
10	<b>Beispiel 23:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(4-methylthio)phényl] 17α-(prop-1-yny)l estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 23)	11β-[(4-Methylthio)phényl] 17β-hydroxy 17α (prop-1-yny)l estra 4,9-dien 3-on, F = 148-150 °C [α] <sub>D</sub> = +135° ± 2,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
15	<b>Beispiel 24:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-(3-thienyl) 17α (prop-1-yny)l estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 24)	11β-(3-Thienyl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l estra 4,9-dien 3-on, F = 202 °C [α] <sub>D</sub> = +91,5° ± 2° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	2 Stunden
20	<b>Beispiel 25:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-propyl 17α-(prop-1-yny)l estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 25)	11β-Propyl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l estra 4,9-dien 3-on, F = 141 °C [α] <sub>D</sub> = -146,5° ± 2,5° (c = 0,75 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
25	<b>Beispiel 26:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(3-fluoro)phényl] 17α-(prop-1-yny)l estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 26)	11β-[(3-Fluor)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l estra 4,9-dien 3-on, F = 172 °C [α] <sub>D</sub> = +25° ± 2° (0,5 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 Minuten
30	<b>Beispiel 27:</b> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(3-phényloxy)phényl] 17α-(prop-1-yny)l estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 27)	11β-[(3-Phényloxy)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny)l estra 4,9-dien 3-on. Analyse: Berechnet: C%: 82,81, H%: 7,16 Gefunden: 82,6 7,3 [α] <sub>D</sub> = +51° ± 1,5° (c = 0,95 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde 30 Minuten

	Ausgangsverbindungen	Endverbindungen	Rückflußdauer
5	<u>Beispiel 28:</u> 3,3-Äthylen bis (oxy) 11β-[(4-phényl)phényl] 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 28)	11β-[(4-Phényl)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dièn 3-on, F = 240 °C [α] <sub>D</sub> = +181,5° ± 3° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
10	<u>Beispiel 29:</u> 11β-Cyclopropyl 3,3-äthylen bis oxy 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 29)	11β-Cyclopropyl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dièn 3-on Analyse: Berechnet: C%: 82,24, H%: 8,63 Gefunden: 82,2 8,7 rf = 0,28	1 Stunde

5

10

15

20

25

30

35

Beispiel 30:

[[11 $\beta$ -(3-Methoxyphenyl)3-oxo 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) (17 $\beta$ ) estra-4,9-dien-17-yl]oxy]essigsäure-tert. butylester

Man nimmt mit 40 cm<sup>3</sup> Methanol und 4 cm<sup>3</sup> 2N Salzsäure den in Herstellung 30 erhaltenen [[3,3-Äthylen bis oxy 11 $\beta$ -(3-methoxy-phenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) (17 $\beta$ ) estr-9-en 5 $\alpha$ -hydroxy 17-yl]oxy]essigsäure-tert. Butylester auf. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man in eine halbgesättigte, wässrige Natriumbicarbonatlösung, rührt 5 min, extrahiert mit Äther, wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet und dampft im Vakuum zur Trockne ein.

Man chromatographiert den Rückstand an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Petroläther Sp. 60 - 80 °C - Äthylacetat 7 - 3). So erhält man 720 mg erwartete Verbindung, die man als solche verwendet.

Beispiel 31:

[[11 $\beta$ -(3-Methoxyphenyl)3-oxo 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) (17 $\beta$ ) estra-4,9-dien-17-yl]oxy]essigsäure

Man erhitzt 5 Stunden am Rückfluß eine Mischung aus 5 g des in Beispiel 30 erhaltenen Produktes, 500 mg p-Toluolsulfonsäure und 100 cm<sup>3</sup> Benzol. Man dampft das erhaltene Harz zur Trockne ein und chromatographiert an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Methylenchlorid - Methanol 92,5 - 7,5). Man erhält 886 mg erwartete Verbindung.  
 $[\alpha]_D^{20} = +50,5^\circ$ , c = 0,3 % in CHCl<sub>3</sub>

Beispiel 32:

Natriumsalz der [[11 $\beta$ -(3-Methoxyphenyl)3-oxo 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) (17 $\beta$ ) estra-4,9-dien-17-yl]oxy]essigsäure

Man rührt eine Mischung aus 305 mg der in Beispiel 31 erhaltenen Säure und 3 cm<sup>3</sup> äthanolische Natronlauge (0,2 M/l) bis zur Auflösung und filtriert Unlösliches ab. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, verreibt den Rückstand mit Isopropyläther bis zum Festwerden. Man rührt, saugt ab und spült mit Isopropyläther. Man trocknet und erhält 280 mg erwartete Verbindungen F > 270 °C.

% Na berechnet: 4,63

gefunden: 4,45.

(Es folgt eine Quertabelle)

	Ausgangsverbindungen	Endverbindungen	Rückflußdauer
5	<b>Beispiel 33:</b> 3,3-Äthylen bis oxy 11β-(4-isopropylphényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 31)	11β-[(4-Isopropyl)phényl] 17β-hydroxy, 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien 3-on, F = 192 °C [α] <sub>D</sub> = +73° ± 2° (c = 0,7 %, CHCl <sub>3</sub> )	45 Minuten
10	<b>Beispiel 34:</b> 3,3-Äthylen bis oxy 11β-(3-methylthiophényl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 32)	11β-[(3-Methylthio)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien 3-on Analyse: Berechnet: C% 77,73, H%: 7,45 Gefunden: 77,7 7,6 [α] <sub>D</sub> = +52° ± 1,5° (c = 1 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde
15			
20	<b>Beispiel 35:</b> 3,3-Äthylen bis oxy 11β-[3-(2-propényloxy) phényl] 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 33)	11β-[3(2-Propényloxy)phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1- ynyl) estra 4,9-dien-3-on. Analyse: Berechnet: C%: 81,41 H%: 7,74 Gefunden 81,7 7,9 [α] <sub>D</sub> = +52,5° ± 2,5° (c = 0,7 % dans CHCl <sub>3</sub> )	40 Minuten
25			
30	<b>Beispiel 36:</b> 3,3-Äthylen bis oxy 11β-cyclo-pentyl 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 34)	11β-Cyclopentyl 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-on. Analyse: Berechnet: C%: 82,49 H%: 9,05 Gefunden: 82,2 9,3 [α] <sub>D</sub> = +122° ± 2,5° (c = 0,9 %, CHCl <sub>3</sub> )	1 Stunde

Beispiel 37:9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -Epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-methoxyphenyl)-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-4-en-3-on

Man fügt unter Rühren in Fraktionen 700 mg 85%ige m-Chlorperbenzoesäure zu einer auf 0 °C gehaltenen Lösung von 1,3 g 11 $\beta$ -(4-Methoxy)phenyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-3-on, hergestellt gemäß Beispiel 14, in 25 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid.

Nach 1 Stunde bei 0 °C läßt man Raumtemperatur annehmen, wäscht mit 0,5N wässriger Natriumthiosulfatlösung und dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet und verdampft sodann das Lösungsmittel. Man chromatographiert den Rückstand an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Methylenchlorid - Aceton 95 - 5) und erhält 1,075 g erwartete Verbindung, die man aus einer Mischung Methanol, Isopropyläther umkristallisiert.

F = 185 - 189 °C.

Beispiel 38:9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -Epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 11 $\beta$ -(4-methylsulfonyl)-phenyl 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-4-en 3-on

Man fügt in 5 min in kleinen Portionen 960 mg 85%ige m-Chlorperbenzoesäure zu einer Lösung von 570 mg 11 $\beta$ -[(4-Methyl-thio)phenyl] 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien 3-on, erhalten gemäß Beispiel 23, in 13 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid bei 0 °C zu.

Man rührt 1 1/2 Stunden bei 0 °C unter Stickstoff, gießt dann unter Rühren in 100 cm<sup>3</sup> einer 0,5 M wässrigen Natriumthiosulfatlösung und rührt einige Augenblicke bei Raumtemperatur.

Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mittels Natriumbicarbonatlösung, trocknet und dampft zur Trockne ein.

Das erhaltene Produkt chromatographiert man an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Benzol - Äthylacetat 1 : 1). Man erhält 750 mg erwartete Verbindung, die man aus einer Mischung Isopropyläther und Methylenchlorid umkristallisiert. F = 205 - 208 °C.

$[\alpha]_D = +67,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1 %, CHCl<sub>3</sub>)

Beispiel 39:3-Methoxyimino 11 $\beta$ -(4-bromphenyl) 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-17 $\beta$ -ol [syn Isomer (Z) und anti (E)]

Man fügt 170 mg Methylhydroxylamin-Chlorhydrat zu einer Lösung von 700 mg 11 $\beta$ -[(4-Brom)phenyl] 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-3-on, erhalten gemäß Beispiel 22, in 10 cm<sup>3</sup> Äthanol und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt in Wasser, extrahiert mit Äther und dann mit Methylenchlorid. Man trocknet die organische Phase, verdampft das Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Benzol - Äthylacetat 9 - 1).

(Es folgt eine Quertabelle)

Ausgangsverbindungen	Endverbindungen	Rückflußdauer
<p><b>Beispiel 41:</b> 3,3-Äthylen bis oxy 11β-[4(3-méthyl)butylthio- phényl] 17α-(prop-1-yny) estr-9-èn 5α, 17β-diol (Herstellung 35)</p>	<p>11β-[4[(3-méthyl)butylthio]phényl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-yny) estra 4,9-dien-3-on. Analyse: Berechnet: C%: 78,62, H%: 8,25, S%: 6,56 Gefunden: 78,4 8,3 6,4 [α]<sub>D</sub> = +133,5° ± 2,5° (c = 1 %, CHCl<sub>3</sub>)</p>	45 Minuten

5

10

15

20

25

30

35

Man erhält so 408 mg anti Isomer (E)  $F = 185^\circ\text{C}$  und dann 200 mg syn Isomer z.  $F = 217^\circ\text{C}$

Analyse der anti-Verbindung:

5	Berechnet:	C%: 68,01	H%: 6,52	N%: 2,83	Br%: 16,16
	Gefunden:	68,3	6,6	2,9	16,0

Beispiel 40:

11 $\beta$ -(3-Fluorphenyl)3-hydroxvimino 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien 17 $\beta$ -ol (syn-Isomer (Z) und anti (E):

10 Man fügt in einem Guß 1,27 g Hydroxylamin-Chlorhydrat zu einer Lösung von 3,7 g 11 $\beta$ -[(3-Fluor)phenyl] 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-3-on, erhalten gemäß Beispiel 26, in 44,4 cm<sup>3</sup> absolutem Äthanol und 7,6 cm<sup>3</sup> Pyridin.

Man erhitzt 1 Stunde am Rückfluß, kühlt dann auf 0 °C und gießt unter Rühren in 450 cm<sup>3</sup> einer Eis-Wasser-Mischung. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organischen Phasen mit Wasser, trocknet und dampft sie im Vakuum ein.

15 Das Rohprodukt chromatographiert man unter Druck (Eluiermittel: Cyclohexan - Äthylacetat 7 - 3). Abschließend erhält man 2,7 g anti Isomer (E) und 857 mg syn Isomer (Z).

Die anti Verbindung wird aus einer Mischung von 20 cm<sup>3</sup> Isopropyläther und 10 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält 2,145 g reine Verbindung.  $F = 210^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}} = +35^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c = 0,5\%$ , CHCl<sub>3</sub>)

20

Analyse:

	Berechnet:	C%: 77,3	H%: 7,21	N%: 3,34
	Gefunden:	77,3	7,5	3,3

25

Beispiel 42:

11 $\beta$ -tert. Butyl 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-4-en-3-on:

Man arbeitet wie in Beispiel 37, ausgehend von 2,11 g 11 $\beta$ -tert. Butyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-3-on, erhalten wie in Beispiel 6, und 2,92 g m-Chlorperbenzoesäure, wobei man nach Chromatographie 0,55 g erwartete Verbindung erhält,  $F = 186 - 187^\circ\text{C}$ .

30

Analyse:

	Berechnet:	C%: 78,49	H%: 8,96
	Gefunden:	78,4	9,0

$[\alpha]_{\text{D}} = +38^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1\%$ , CHCl<sub>3</sub>)

35

Beispiel 43:

11 $\beta$ -Cyclopentyl 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-4-en 3-on:

Man arbeitet wie in Beispiel 37, ausgehend von 1,5 g 11 $\beta$ -Cyclopentyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-3-on, wie erhalten in Beispiel 36, und 0,8 g m-Chlorperbenzoesäure. Man erhält nach Chromatographie 0,7 g erwartete Verbindung.

40

$F = 170^\circ\text{C}$ .

Analyse:

45	Berechnet:	C%: 79,15	H%: 8,68
	Gefunden:	79,6	8,7

$[\alpha]_{\text{D}} = +6,5^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1\%$ , CHCl<sub>3</sub>)

Beispiel 44:

11 $\beta$ -(3-Methoxyphenyl) 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-4-en 3-on:

50 Man arbeitet wie in Beispiel 37, ausgehend von 1,05 g 11 $\beta$ -(3-Methoxyphenyl) 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien 3-on, wie erhalten in Beispiel 13, und 0,608 g m-Chlorperbenzoesäure. Man erhält nach Chromatographie 0,65 g erwartete Verbindung.

$[\alpha]_{\text{D}} = +43^\circ \pm 2,5^\circ$  ( $c = 0,6\%$ , CHCl<sub>3</sub>).

55

Beispiel 45:

11 $\beta$ -Phenyl 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-4-en-3-on:

Man arbeitet wie in Beispiel 37, ausgehend von 1,15 g 11 $\beta$ -Phenyl 17 $\beta$ -hydroxy 17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl) estr-4,9-dien

3-on, wie erhalten in Beispiel 20, und 0,608 g m-Chlorperbenzoesäure. Man erhält nach Chromatographie 0,85 g Kristalle. F = 186 - 187 °C.

**Analyse:**

5 Berechnet: C%: 80,56 H%: 7,51  
 Gefunden: 80,6 7,3  
 $[\alpha]_D = +47,5^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1 %, CHCl<sub>3</sub>)

**Beispiel 46:**

10 11β-[4(3-Methyl)butylsulfonyl]phenyl 9α, 10α-epoxy 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4-en 3-on:  
 Man arbeitet wie in Beispiel 38, ausgehend von 11β-[4-[(3-Methyl-butylthio)phenyl] 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dien 9-on wie erhalten in Beispiel 35. Man erhält das erwartete Produkt. F = 174 °C  
 $[\alpha]_D = +62^\circ \pm 2,5^\circ$  (c = 0,6 %, CHCl<sub>3</sub>)

**Beispiel 47:**

15 17β-Hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(4-hydroxyphenyl) estr-4,9-dien 3-on:  
 Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur eine Lösung von 90 mg 3,3-Äthylen bis oxy 11β-(4-hydroxyphenyl) 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-en 5α, 17β-diol (wie erhalten in Herstellung 36) in 2 cm<sup>3</sup> Methanol und 0,3 cm<sup>3</sup> 2N Salzsäure. Man gießt in eine halbgesättigte eisgekühlte Lösung von saurem Natriumcarbonat, extrahiert mit Äther und dann mit Methylenchlorid.  
 20 Man wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Siliziumdioxid (Eluiermittel: Methylenchlorid - Aceton 92,5 - 7,5). Man erhält 71 mg der erwarteten Verbindung.  
 $[\alpha]_D = +67^\circ$  (c = 0,25 %, CHCl<sub>3</sub>).

**Beispiel 48:**

11β-(3-Hydroxyphenyl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dien-3-on

**Stufe A:**

30 3,3-Äthylendioxy 11β-[3-(2-tetrahydropyranlyoxy)phenyl] 17α-(prop-1-ynyl) estr-9-en 5α, 17β-diol

**a) Herstellung der Grignardverbindung**

Man mischt unter Stickstoff 20,6 g Tetrahydropyranyläther des m-Bromphenols und 160 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran. Man gießt 10 cm<sup>3</sup> der Lösung auf 2,2 g Magnesiumspäne, dann, nach dem Starten der Reaktion, gießt man langsam den Rest der Lösung zu, wobei man die Temperatur bei 52 ± 2 °C hält. Dann erhitzt man 30 min lang am Rückfluß und kühlt sodann auf 20 °C.

**b) Zusatz der Grignardverbindung**

40 Man löst unter inertem Gas, 5,55 g 3,3-Äthylendioxy 5α, 10α-epoxy 17α-(prop-1-ynyl) estr 9 (11) en 17β-ol in 55 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran und fügt 0,36 g wasserfreies Kupferchlorid und 0,18 g Lithiumchlorid zu. Man fügt zu der Lösung in 30 min bei 0,3 °C 102 cm<sup>3</sup> der vorstehend erhaltenen Lösung der Grignardverbindung. Man rührt 1 Stunde bei 0 °C und setzt dann 50 cm<sup>3</sup> wässrige Ammonchloridlösung zu. Man dekantiert, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Man chromatographiert den Rückstand an Siliziumdioxid unter Eluierung mittels einer Mischung aus Methylenchlorid-Aceton (95 - 5) mit 1 % Triäthylamin. Man erhält 6,3 g erwartetes Produkt, das man aus Äthyläther umkristallisiert. F = 216 °C.

**Stufe B:**

11β-(3-Hydroxyphenyl) 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) estr-4,9-dien-3-on

50 Man suspendiert unter Inertgas bei 20 °C 5,42 g des in Stufe A erhaltenen Produktes in 100 cm<sup>3</sup> 95 %igem Äthanol. Man fügt 5,5 g Redex CF Harz zu und erhitzt 1 1/2 Stunden am Rückfluß. Man filtriert, verdampft das Lösungsmittel und chromatographiert den Rückstand an Siliziumdioxid unter Eluierung mit einer Mischung aus Cyclohexan - Äthylacetat (1 - 1). Man erhält 3,8 g erwartetes Produkt, das man aus Äthylacetat und dann aus Aceton kristallisiert. F = 215 °C.

$[\alpha]_D = +34,5^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1 %, CHCl<sub>3</sub>).

55 Analyse: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (402,51)  
 Berechnet: C%: 80,56 H%: 7,51  
 Gefunden: 80,3 7,5

Pharmakologische Untersuchung erfindungsgemäß erhaltener Verbindungen.

1) Untersuchung der Aktivität erfindungsgemäß erhaltener Verbindungen an hormonellen Rezeptoren:

Mineralocorticoider Rezeptor der Rattenniere:

5 Männliche Sprague-Dawley EOPS Ratten mit einem Gewicht von 140 - 160 g, die über den Nieren seit 4 - 8 Tagen ektomisiert wurden, wurden getötet und ihre Nieren werden in situ mit 50 ml eines 10 mM Puffers Saccharose 0,25 M, HCl pH 7 perfundiert. Die Nieren werden sodann entnommen, von den Kapseln befreit und bei 0 °C mit Hilfe eines Potter Teflon-Glases (1 g Gewebe pro 3 ml Puffer) homogenisiert. Das Homogenisat wird 10 min bei 800 g und 0 °C zentrifugiert.

10 Zwecks Eliminierung der Bindung des verriebenen Aldosterons an den glucocorticoiden Rezeptor, wird das 11 $\beta$ , 17 $\beta$ -Dihydroxy-21-methyl pregna 1,4,6-trien 20-yn 3-on Steroid, das sich nur an den glucocorticoiden Rezeptor bindet, zum Überstehenden bis zu einer Endkonzentration von 10<sup>-6</sup>M gefügt. Dieses Überstehende wird bei 105 000 g während 60 min bei 0 °C ultrazentrifugiert. Aliquote Mengen des so erhaltenen Überstehenden werden bei 0 °C mit einer konstanten Konzentration (T) an tritiiertem Aldosteron in Gegenwart zunehmender Konzentrationen (0 - 2500 · 10<sup>-9</sup>M) gefrorenem Aldosteron oder gefrorenem, zu untersuchendem Produkt inkubiert. Nach einer Inkubationszeit (t) wird die Konzentration des gebundenen, tritiierten Aldosterons (B) gemessen und zwar nach der Adsorptionstechnik an Kohle-Dextran.

Androgener Rezeptor aus der Rattenprostate

20 Männliche Sprague Dawley EOPS Ratten mit einem Gewicht von 160 - 200 mg werden kastriert. 24 Stunden nach der Kastration werden die Tiere getötet, die Prostata werden entnommen, gewogen und bei 0 °C mit Hilfe eines Potter Teflon-Glases in einer gepufferten TS Lösung (Tris 10 mM, Saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) homogenisiert (1 g Gewebe pro 5 ml TS). Das Homogenisat wird sodann bei 0 °C ultrazentrifugiert (105 000 g während 60 min). Aliquote Mengen des so erhaltenen Überstehenden werden bei 0 °C während einer Inkubationszeit E inkubiert, u. zw. mit einer konstanten Konzentration (T) an tritiiertem Testosteron in Gegenwart zunehmender Konzentrationen (0 - 1000 · 10<sup>-9</sup>M), entweder an gefrorenem Testosteron oder dem zu prüfenden, gefrorenen Produkt. Die Konzentration des tritiierten, gebundenen Testosterons (B) wird dann an jedem Inkubat gemessen, u. zw. nach der Adsorptionstechnik an Kohle-Dextran.

Progesterogener Rezeptor des Kaninchenuterus

30 Unreife Kaninchen von etwa 1 kg erhielten eine cutane Verabreichung von 25  $\mu$ g Östradiol. 5 Tage nach dieser Behandlung wurden die Tiere getötet, die Uteri entnommen, gewogen und bei 0 °C mit Hilfe eines Potter Teflon-Glases in einer gepufferten TS Lösung (Tris 10 mM, Saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) homogenisiert (1 g Gewebe pro 50 ml TS). Das Homogenisat wird dann bei 0 °C ultrazentrifugiert (105 000 g 90 Minuten). Aliquote Mengen des so erhaltenen Überstehenden werden bei 0 °C während einer Zeit (t) mit einer konstanten Konzentration (T) des tritiierten Produktes R (17,21-Dimethyl 19-nor-4,9-pregnadien-3,20-dion) in Gegenwart zunehmender Konzentrationen (0 - 2500 · 10<sup>-9</sup>M), entweder an gefrorenem Progesteron oder an gefrorenem, zu prüfenden Produkt inkubiert. Die Konzentration des gebundenen, tritiierten Produktes R (B) wird sodann an jedem Inkubat gemessen u. zw. nach der Adsorptionstechnik an Kohle-Dextran.

Glucocorticoider Rezeptor der Thymusdrüse der Ratte

45 Männliche Sprague Dawley OPS Ratten im Gewicht von 160 - 200 g werden über der Niere ektomisiert. 4 - 8 Tage nach dieser Abtragung werden die Tiere getötet und die Thymusdrüsen entnommen und bei 0 °C in einem Puffer aus Tris 10 mM, Saccharose 0,25 M, Dithiothreitol 2 mM, HCl pH 7,4 mit Hilfe eines Potter-Teflon-Glases homogenisiert (1 g Gewebe pro 10 ml TS). Das Homogenisat wird dann bei 0 °C ultrazentrifugiert (105 000 g x 90 mn). Aliquote Mengen des so erhaltenen Überstehenden werden bei 0 °C während einer Zeit (t) bei konstanter Konzentration (T) von verriebenen Dexamethason in Gegenwart zunehmender Konzentrationen (0 - 2500 · 10<sup>-9</sup>M) gefrorenem Dexamethason oder an gefrorenem, zu prüfenden Produkt inkubiert. Die Konzentration des tritiierten, gebundenen Dexamethasons (B) wird sodann an jedem Inkubat gemessen, u. zw. nach der Adsorptionstechnik an Kohle-Dextran.

Östrogenener Rezeptor des Mäuseuterus

50 Unreife weibliche Mäuse im Alter von 18 - 21 Tagen werden getötet, die Uteri entnommen und dann bei 0 °C mit Hilfe eines Potter-Teflon Glases in einer gepufferten TS Lösung (Tris 10 mM, Saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) homogenisiert (1 g Gewebe pro 25 ml TS). Sodann wird das Homogenisat bei 0 °C ultrazentrifugiert (105 000 g x 90 mn). Aliquote Mengen des so erhaltenen Überstehenden werden bei 0 °C oder bei 25 °C während einer Zeit (t) mit einer konstanten Konzentration (T) an tritiiertem Östradiol in Gegenwart zunehmender Konzentrationen (0 - 1000 · 10<sup>-9</sup>M) entweder an gefrorenem Östradiol oder zu prüfendem Produkt inkubiert. Die

Konzentration an tritiiertem, gebundenem Östradiol (B) wird dann an jedem Inkubat gemessen, u. zw. nach der Adsorptionstechnik an Kohle-Dextran.

Berechnung der relativen Bindungsaffinität

Die Berechnung der relativen Bindungsaffinität (ARL) ist bei allen Rezeptoren gleich.

Man zeichnet die folgenden 2 Kurven auf: den Prozentsatz des tritiierten gebundenen Hormons  $\frac{B}{T}$  als Funktion des Logarithmus der Konzentration des gefrorenen Bezugshormons und  $\frac{B}{T}$  als Funktion des Logarithmus der Konzentration des zu prüfenden gefrorenen Produktes.

Man bestimmt die Gerade der Gleichung  $I_{50} = (\frac{B}{T} \text{ max} + \frac{B}{T} \text{ min})/2$ .

$\frac{B}{T} \text{ max}$  = Prozentsatz des tritiierten gebundenen Hormons für eine Inkubation dieses tritiierten Hormons bei der Konzentration (T).

$\frac{B}{T} \text{ min}$  = Prozentsatz des tritiierten gebundenen Hormons für eine Inkubation dieses tritiierten Hormons bei der Konzentration (T) in Gegenwart eines großen Überschusses an gefrorenem Hormon ( $2500 \cdot 10^{-9}M$ ).

Die Kreuzungspunkte der Geraden  $I_{50}$  und der Kurven ermöglichen die Bestimmung der Konzentrationen des gefrorenen Bezugshormons (CH) und des zu prüfenden gefrorenen Produktes (CX), die 50 % der Bindung des tritiierten Hormons am Rezeptor inhibieren.

Die relative Bindungsaffinität (ARL) des geprüften Produktes ist durch die Gleichung

$$ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)} \text{ bestimmt.}$$

Man erhielt folgende Ergebnisse:

Verbindungen der Beispiele	Mineralo corticoid		Androgen		Pro-gestogen		Gluco-corticoid		Östrogen	
	1 H	24 H	1/2 H	24 H	2 H	24 H	4 H	24 H	2 H	5 H (25°C)
28	≤ 0,01		≤ 0,1	0,6	108	513	164	204	≤ 0,01	
29	0,02	0,02	0,6	0,4	11	9	186	128	≤ 0,01	
35	0,3	0,1	18	6,4	8,2	3,6	171	117	≤ 0,01	
37	1,4	0,1	13	5,6	41	67	136	140	≤ 0,01	
38	0,5	0,07	8,3	2,4	24	62	40	64	≤ 0,01	
40	0,35	0,04	0,13	0,05	19	16	160	100	3,5	0,80

Schlußfolgerung:

Die untersuchten Verbindungen besitzen eine sehr ausgeprägte Affinität für die glucocorticoiden und progestogenen Rezeptoren, sowie eine mäßige Affinität für den androgenen Rezeptor.

Aus den erhaltenen Ergebnissen kann man schließen, daß die Verbindungen agonistische und antagonistische glucocorticoide, progestogene und androgene Aktivitäten bieten können.

Antiglucocorticoide Aktivitäten:

Die verwendete Technologie leitet sich von jener Methode ab, die von Dausse und Mitarbeiter in „Molecular

Pharmacology“ 13, 948 - 955 (1977) („the relationship between glucocorticoid structure and effects upon Thymocytes“) für die Thymozyten von Mäusen beschrieben worden ist.

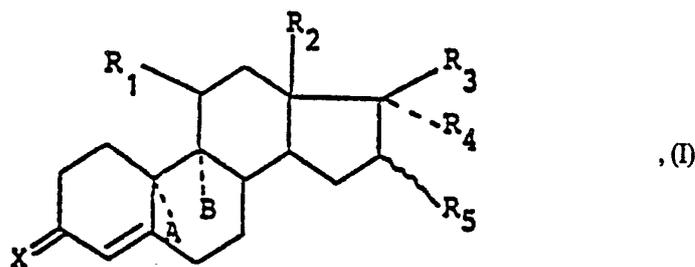
Thymozyten von Ratten, die über den Nieren ektomisiert worden sind, werden bei 37 °C während 3 Stunden in einem Nährmedium inkubiert, das  $5 \cdot 10^{-8}$ M Dexamethason in Gegenwart oder Abwesenheit eines zu untersuchenden Produktes bei verschiedenen Konzentrationen enthält. Man fügt tritiiertes Uridin zu und fährt mit der Inkubierung 1 Stunde fort. Man kühlt die Inkubate, behandelt sie mit 5%iger Trichloressigsäurelösung, filtriert über Whatman GF/A Papier, wäscht dreimal mit 5%iger Trichloressigsäurelösung und bestimmt die am Filter zurückgehaltene Radioaktivität.

Die Glucocorticoide und insbesondere das Dexamethason bewirken eine Verminderung des Einbaues von tritiiertem Uridin. Die Verbindungen der Beispiele 29, 35, 37, 38 und 40 wirken gegen diesen Effekt.

Verbindung von Beispiel	$5 \cdot 10^{-8}$ Dexamethason + zu prüfende Verbindung bei der Konzentration von:	% Inhibierung des Effekts von Dexamethason
29	$10^{-8}$ M	7
	$10^{-7}$ M	22
	$10^{-6}$ M	61
35	$10^{-8}$ M	15
	$10^{-7}$ M	21
	$10^{-6}$ M	100
37	$10^{-8}$ M	0
	$10^{-7}$ M	23
	$10^{-6}$ M	65,5
38	$10^{-8}$ M	13
	$10^{-7}$ M	17
	$10^{-6}$ M	49
40	$10^{-8}$ M	26
	$10^{-7}$ M	76
	$10^{-6}$ M	72

#### PATENTANSPRÜCHE

##### 1. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R<sub>1</sub> entweder eine gegebenenfalls durch Halogen substituierte Thienylgruppe, eine Furylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 3 - 6 C-Atomen, eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppe(n), ausgewählt unter den Gruppen Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, gegebenenfalls oxydiert in Form des Sulfoxids oder des Sulfons, substituiert ist, Alkenyloxy mit höchstens 6 C-Atomen und Phenylloxy bedeutet, oder für eine Naphthyl- oder Phenyl-Phenyl-Gruppe oder eine Alkyl- oder Alkenylgruppe steht, die gegebenenfalls mehrere

Unsättigungen und 2 - 6 C-Atome aufweist,

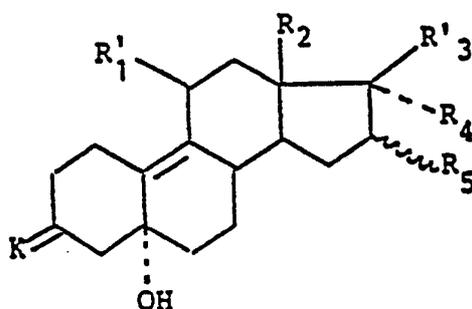
R<sub>2</sub> eine Methylgruppe,  
R<sub>3</sub> eine Hydroxylgruppe, eine Acetyl-, Hydroxyacetyl-, Carboxyalkoxy-Gruppe mit 2 - 4 C-Atomen, gegebenenfalls verestert oder in Salzform, oder eine Acyloxyalkylgruppe,

R<sub>4</sub> Propinyl, gegebenenfalls substituiert durch eine Dialkylamino-Gruppe,

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

X ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyimino- oder Alkoxyiminogruppe mit 1 - 4 C-Atomen in syn- oder anti-Stellung bedeuten,

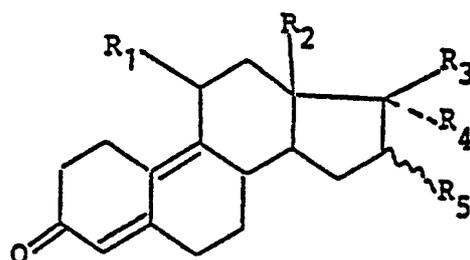
A und B für eine  $\alpha$ -Epoxyfunktion oder die Gegenwart einer zweiten Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10 stehen, sowie der Salze dieser Verbindungen mit Säuren, falls R<sub>4</sub> eine Gruppe mit einer Aminofunktion bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

worin

K eine in Form eines eines Ketals, Thioketals, Oxims oder Methyloxims geschützte Ketogruppe ist, R<sub>3</sub> die oben für R<sub>3</sub> angegebenen Bedeutungen hat und auch geschütztes Acetyl sein kann, R<sub>1</sub> die für R<sub>1</sub> angegebene Bedeutung hat und außerdem Phenyl, substituiert durch eine geschützte Hydroxylgruppe sein kann, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die oben angegebenen Bedeutungen haben, der Einwirkung eines Dehydrationsmittels unterwirft, das fähig ist, geschützte Gruppen freizusetzen, wobei man eine Verbindung der Formel



(IA)

erhält, entsprechend einer Verbindung der Formel I, worin X ein Sauerstoffatom darstellt und A und B miteinander eine zweite Bindung zwischen den sie tragenden C-Atomen bilden, welche Verbindung der Formel I<sub>A</sub> in beliebiger Reihenfolge einer oder mehreren der folgenden Reaktionen unterzogen werden kann:

- Oxydation in solcher Weise, daß man Verbindungen erhält, in denen A und B eine Epoxydfunktion bilden und, falls R<sub>1</sub> ein Schwefelatom enthält, die Oxydation dieses Schwefelatoms in Sulfoxid oder Sulfon überführt,
- Einwirkung von Hydroxylamin oder einem alkylierten Hydroxylaminderivat zwecks Erhalt von Verbindungen,

in denen X eine Hydroxyimino- oder Alkoxyimino-Gruppe darstellt,

c) Hydrolyse und allfällige Salzbildung von Verbindungen, in denen R<sub>3</sub> eine veresterte Carboxyalkoxygruppe darstellt,

5 d) Salzbildung von Verbindungen, in denen R<sub>4</sub> eine Propinyl-Gruppe bedeutet, die durch eine Dialkylamino-Gruppe substituiert ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II eingesetzt wird, worin R'<sub>1</sub> für gegebenenfalls durch Chlor substituiertes Thienyl, für Furyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, für gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor, Brom, Trifluormethyl, Methyl, Methoxy, Methylthio, 3-Methylbutylthio, Methylsulfoxy, 3-Methylbutylsulfoxy, Allyloxy, Hydroxy, geschütztes Hydroxyl, Phenyloxy substituiertes Phenyl, für Phenyl-Phenyl, Naphthyl, Methyl, Ethyl oder Ethenyl steht, oder

R<sub>2</sub> Methyl bedeutet,

R<sub>3</sub> Hydroxyl, Acetyl, geschütztes Acetyl, Carboxymethyloxy, Hydroxyacetyl, 1-Acetyloxyethyl,

R<sub>4</sub> Propinyl oder Dimethylaminopropinyl,

15 R<sub>5</sub> Wasserstoff oder Methyl,

X Sauerstoff, Hydroxyimino oder Methoxyimino, und

A und B Epoxy oder eine Doppelbindung bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II) einsetzt, worin R'<sub>3</sub> eine Hydroxylgruppe, R<sub>4</sub> eine Propinylgruppe, R<sub>2</sub> eine Methylgruppe und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II) einsetzt, worin R'<sub>1</sub> eine Cyclopropylgruppe oder eine Chlorthienylgruppe und R<sub>4</sub> eine Propinylgruppe bedeutet.

25

30

35

40

45

50

55