

①⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

②① Anmeldenummer: **78100302.5**

⑤① Int. Cl.²: **C07J63/00, A61K31/365,**
A61K31/19

②② Anmeldetag: **04.07.78**

③③ Priorität: **06.07.77 LU 77699**

⑦① Anmelder: **F. Hoffmann-La Roche & Co.**
Aktiengesellschaft, Abt. VIII-Pt, CH-4002 Basel (CH)

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: **24.01.79**
Patentblatt 79/2

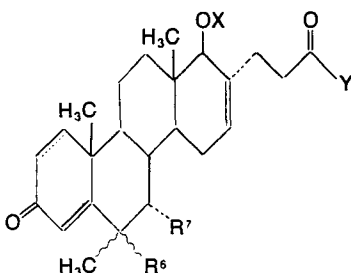
⑦② Erfinder: **Fürst, Andor, Dr., Magnolienpark 14, CH-4052**
Basel (CH)
Keller, Peter, Dr., Hinterlindenweg 53, CH-4153
Reinach (CH)
Müller, Marcel, Dr., Quellenweg 10, CH-4402
Frenkendorf (CH)

④④ Benannte Vertragsstaaten: **BE CH DE FR GB LU NL SE**

⑦④ Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte**
Lederer, Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22, D-8000
München 80 (DE)

⑤④ **D-Homosteroide und solche enthaltende Präparate sowie Verfahren zur Herstellung solcher D-Homosteroide und Präparate.**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft neue D-Homosteroide der Formel



worin die punktierte Linie im A-Ring eine fakultative C—C-Bindung; X und Y zusammen eine O—C-Bindung oder X Wasserstoff und Y Hydroxy; R⁶ Wasserstoff und R⁷ Wasserstoff oder Acylthio oder R⁶ und R⁷ zusammen eine C—C-Bindung darstellen, und physiologisch verträgliche Salze hiervon. Diese Verbindungen sind diuretisch wirksam. Sie können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

0000368

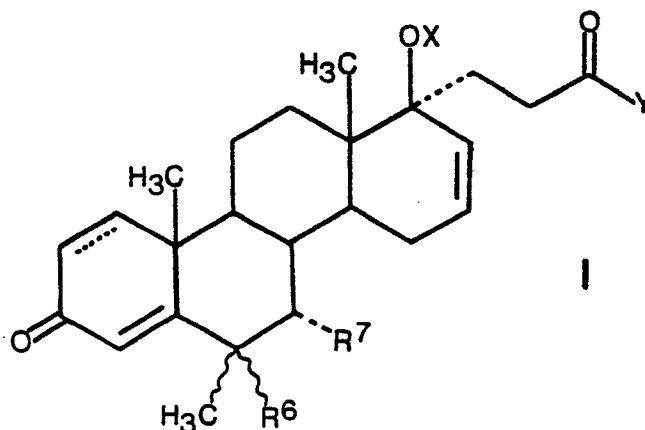
4. Juli 1978

RAN 4104/154

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

D-Homosteroide und solche enthaltende Präparate sowie Verfahren
zur Herstellung solcher D-Homosteroide und Präparate.

Die Erfindung betrifft neue D-Homosteroide der Formel



5

worin die punktierte Linie im A-Ring eine
fakultative C-C-Bindung; X und Y zusammen
eine O-C-Bindung oder X Wasserstoff und Y
Hydroxy; R⁶ Wasserstoff und R⁷ Wasserstoff
oder Acylthio oder R⁶ und R⁷ zusammen

1 eine C-C-Bindung darstellen,
und physiologisch verträgliche Salze hiervon.

5 Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I sowie pharmazeutische Präparate, welche eine Verbindung der Formel I enthalten.

10 Der Ausdruck "Acyl" bezieht sich auf den Rest einer gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Carbonsäure, einer cycloaliphatischen, einer araliphatischen oder aromatischen Carbonsäure mit vorzugsweise bis zu 15 C-Atomen. Beispiele solcher Säuren sind Ameisen-, Essig-, Pivalin-, Propion-, Butter-, Capron-, Oenanth-, Undecylen-, Oel-, Cyclohexylpropion-, Cyclopentylpropion-, Phenylessig- und Benzoesäure. Besonders
15 bevorzugte Acylgruppen sind C₁₋₇-Alkanoylgruppen, insbesondere Acetyl.

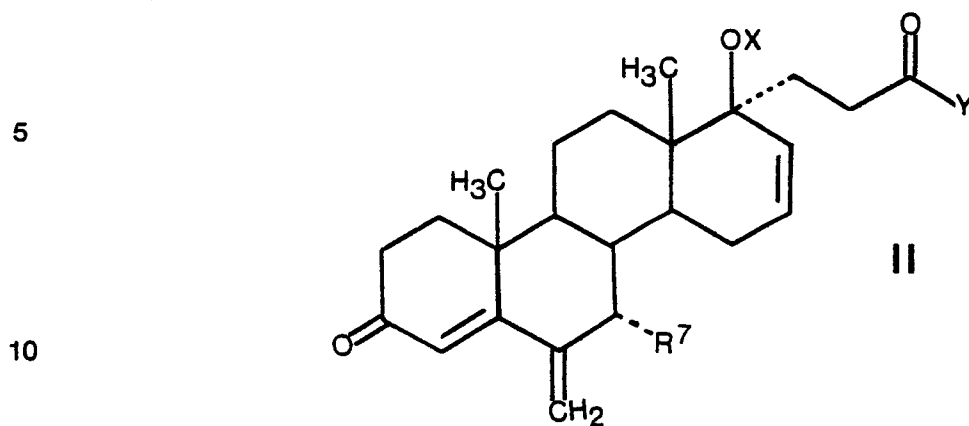
20 Als physiologisch verträgliche Salze der Säuren der Formel I kommen insbesondere Alkalimetallsalze, z.B. die Na- und K-Salze sowie die Ammoniumsalze; und Erdalkalimetallsalze, z.B. die Calciumsalze in Betracht. Von den Salzen sind die Kaliumsalze bevorzugt.

25 Die Methylgruppe in 6-Stellung kann α - oder β -ständig sein, bevorzugt sind die 6 α -Methyl-Isomeren.

30 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind diejenigen Verbindungen, in denen R⁷ Acylthio, insbesondere C₁₋₇-Alkanoylthio ist. Weiterhin sind die Lactone der Formel I bevorzugt.

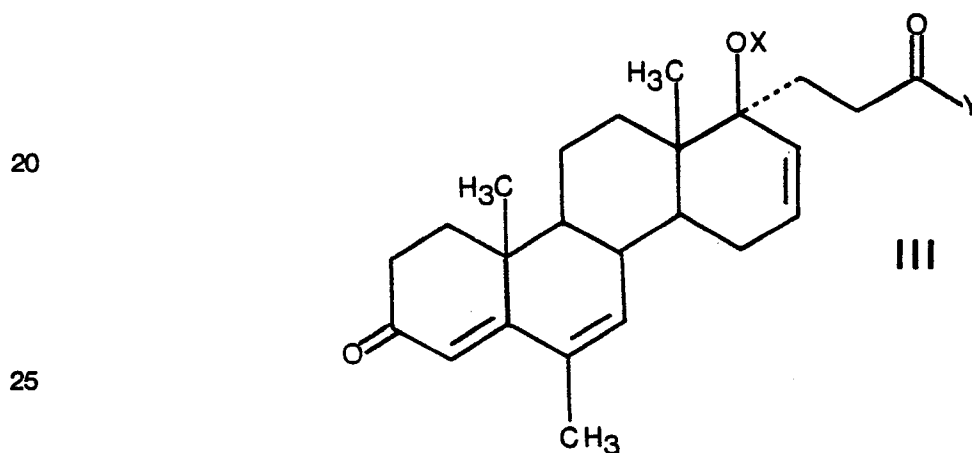
 Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

1 a) ein D-Homosteroid der Formel



oder ein Salz davon hydriert oder isomerisiert, oder

15 b) ein D-Homosteroid der Formel

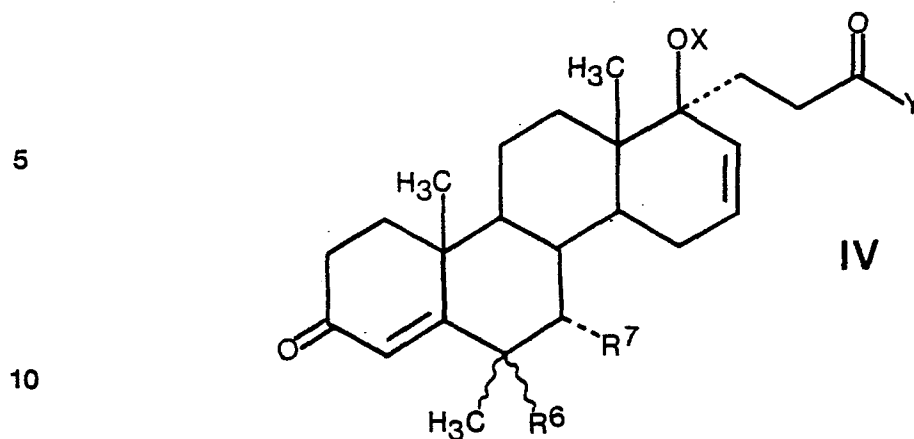


oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel R^7H um-
setzt, oder

30

35

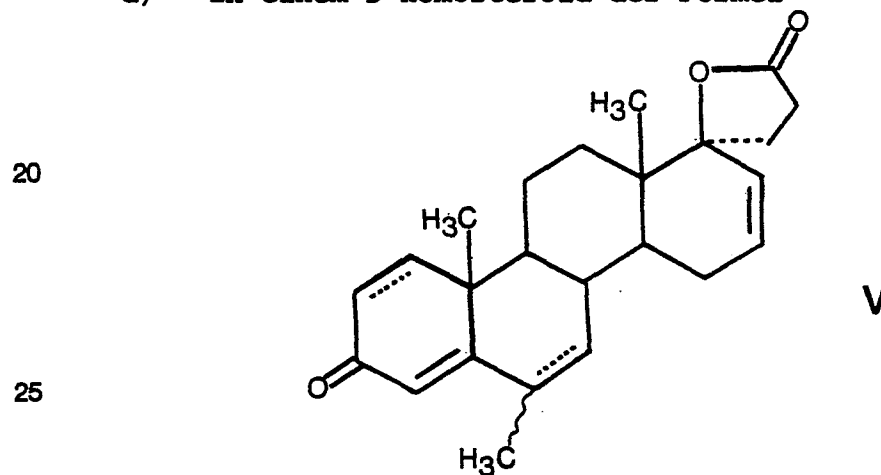
1 c) ein D-Homosteroid der Formel



oder ein Salz davon in 1,2-Stellung und/oder, falls R^6 und R^7 Wasserstoff sind, in 6,7-Stellung dehydriert, oder

15

d) in einem D-Homosteroid der Formel

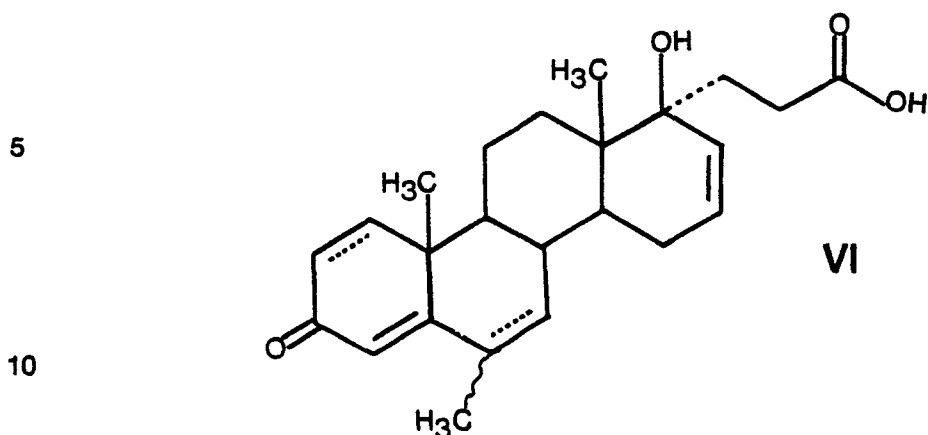


den Lactonring öffnet, oder

30

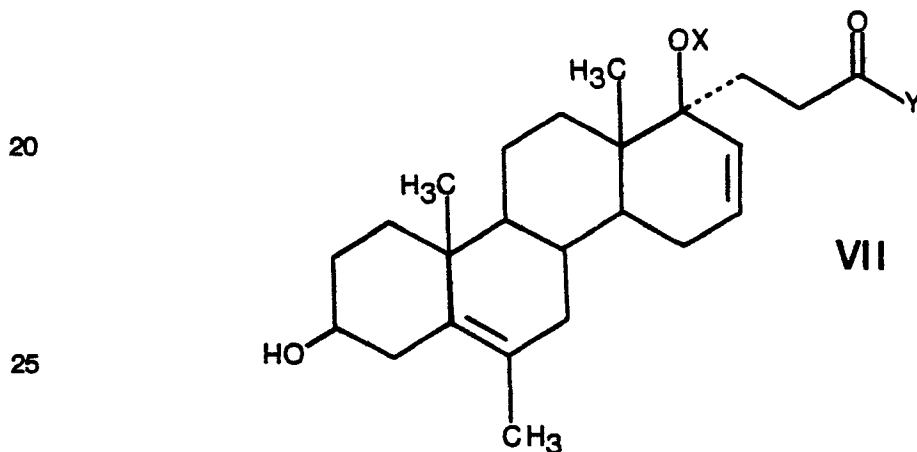
35

1 e) ein D-Homosteroid der Formel



oder ein Salz davon laktonisiert, oder

15 f) ein D-Homosteroid der Formel



30 oder ein Salz davon zu einem entsprechenden Δ^4 -, $\Delta^{4,6}$ - oder $\Delta^{1,4,6}$ -3-Keton oxydiert, wobei X, Y, R^6 und R^7 in den obigen Formeln die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und die punktierten 1,2- und 6,7-Bindungen in den Formeln V und VI fakultativ sind.

35 Die Hydrierung der 6-Methylengruppe in einem D-Homosteroid der Formel II gemäss Verfahrensvariante a) kann in an sich bekannter Weise mittels Hydrierkatalysatoren, z.B. Edelmetallkatalysatoren, wie Palladium, durchgeführt werden.

1 Die Isomerisierung der 6-Methylengruppe unter Ausbildung
einer 6-Methyl- Δ^6 -Gruppierung kann ebenfalls in an sich be-
kannter Weise, z.B. katalytisch durchgeführt werden. Als Iso-
merisierungskatalysatoren eignen sich z.B. Metallkatalysatoren
5 wie sie beispielsweise auch bei Hydrierungen verwendet werden,
insbesondere Palladium in Aethanol. Zweckmässig setzt man noch
einen Wasserstoffdonator, wie Cyclohexen, als Aktivator für
den Katalysator zu. Unerwünschte Nebenreaktionen, wie Hydrie-
rungen durch den Wasserstoffdonator, können durch Pufferung
10 des Reaktionsgemisches vermieden werden.

Nach der Verfahrensvariante a) werden 1,2-gesättigte Ver-
bindungen der Formel I erhalten, in denen R^6 und R^7 Wasserstoff
oder zusammen eine C-C-Bindung darstellen.

15 Die Einführung eines Acylthio-Substituenten R^7 in ein
D-Homosteroid der Formel III (Verfahrensvariante b) kann in an
sich bekannter Weise durch Behandlung des Steroids mit einer
entsprechenden Thiocarbonsäure erfolgen. Die Reaktion kann in
20 einem inerten Lösungsmittel wie einem Aether, z.B. Dioxan oder
Tetrahydrofuran, oder einem Alkohol, wie Methanol oder Aethanol,
oder in einem Chlorkohlenwasserstoff, wie Chloroform durchge-
führt werden; das Reagens, z.B. die Thiocarbonsäure wird zweck-
mässigerweise im Ueberschuss eingesetzt und kann dabei als
25 Lösungsmittel dienen.

Mittels der Verfahrensvariante b) erhält man 1,2-gesättigte
D-Homosteroiden der Formel I, in denen R^6 Wasserstoff und R^7
Acylthio darstellen.

30 Die 1,2-Dehydrierung eines D-Homosteroids der Formel IV
(Verfahrensvariante c) kann in an sich bekannter Weise z.B.
auf mikrobiologischem Wege oder mittels Dehydrierungsmitteln
wie Selendioxyd, 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon, Chloranil,
35 Thalliumtriacetat oder Bleitetraacetat vorgenommen werden. Ge-
eignete Mikroorganismen für die 1,2-Dehydrierung sind bei-
spielsweise Schizomyceten, insbesondere solche der Genera

- 1 Arthrobacter, z.B. A. simplex ATCC 6946; Bacillus, z.B.
B. lentus ATCC 13805 und B. sphaericus ATCC 7055; Pseudomonas,
z.B. P. aeruginosa IFO 3505; Flavobacterium, z.B. F. flavescens
IFO 3058; Lactobacillus, z.B. L. brevis IFO 3345 und Nocardia,
5 z.B. N. opaca ATCC 4276.

Die Einführung einer Δ^6 -Doppelbindung kann z.B. mit einem
substituierten Benzochinon, wie Chloranil [vgl. J. Am. Chem.
Soc. 82, 4293 (1960); 81, 5951 (1959)] oder mit 2,3-Dichlor-
10 5,6-dicyanobenzochinon oder mit Mangandioxid [vgl. J. Am. Chem.
Soc. 75, 5932 (1953)] erfolgen.

Mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon oder Chloranil kann
auch direkt die 1,4,6-Trisdehydro-Verbindung erhalten werden.

15

Die Verfahrensvariante c) führt zu 4,6-Dien-, 1,4-Dien-
und 1,4,6-Trien-D-Homosteroiden der Formel I.

Die Aufspaltung des Lactonrings gemäss Verfahrensvariante
20 d) kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, z.B.
mittels einer Base, wie Kalium- oder Natriumhydroxyd, in einem
Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol wie Methanol, Aethanol oder
Isopropanol, bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und Rück-
flusstemperatur des Reaktionsgemisches, zweckmässig bei etwa
25 50°C. Die so erhaltenen, der verwendeten Base entsprechenden
Salze können durch Ansäuern, z.B. mittels Chlorwasserstoffsäure,
in die freien Säuren übergeführt werden. Letztere können durch
Umsetzung mit geeigneten Basen in Salze übergeführt werden.

30

Die Verfahrensvariante d) liefert Verbindungen der Formel
I, in denen X Wasserstoff und Y Hydroxy darstellen, und deren
Salze.

35

Die Lactonisierung einer Verbindung der Formel VI (Variante
e) oder eines Salzes hiervon kann in an sich bekannter Weise
durchgeführt werden, z.B. mittels einer starken Säure, wie
Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure,

1 in einem Lösungsmittel, z.B. Wasser, einem Alkohol, wie
Methanol, oder Gemischen hiervon, bei einer Temperatur zwischen
etwa -50° und 100°C , zweckmässig bei Zimmertemperatur.

5 Die Oxydation einer Verbindung der Formel VII (Verfahrens-
variante f) kann nach Oppenauer, z.B. mittels Aluminiumiso-
propylat, oder mit Oxydationsmitteln wie Chromtrioxid (z.B.
Jones'Reagens), oder nach Pfitzner-Moffatt mittels Dimethyl-
sulfoxid/Dicyclohexylcarbodiimid (wobei das primär erhaltene
10 Δ^5 -3-Keton anschliessend zum Δ^4 -3-Keton isomerisiert werden
muss), oder mittels Pyridin/ SO_3 vorgenommen werden. Bei An-
wendung der vorstehend genannten Oxydationsmittel wie
 $\text{Br}_2/\text{LiBr}/\text{Li}_2\text{CO}_3$ in Dimethylformamid oder bei der Oxydation nach
Oppenauer in Gegenwart von Benzochinon liefert die Oxydation
15 eine 3-Keto- $\Delta^{4,6}$ -Gruppierung. Für die Oxydation zu einem
3-Keto- $\Delta^{1,4,6}$ -steroid ist beispielsweise 2,3-Dichlor-5,6-
dicyano-benzochinon (DDQ) geeignet.

20 Die Ausgangsverbindungen der Formeln II-VII können, sofern
ihre Herstellung nicht bereits bekannt oder nachstehend be-
schrieben ist, in Analogie zu bekannten bzw. den nachstehend
beschriebenen Methoden hergestellt werden.

25 Die D-Homosteroide der Formel I und die Salze hiervon
zeigen pharmakologische Wirkung. Unter anderem sind sie diure-
tisch wirksam und geeignet, die Wirkung von Aldosteron oder von
Desoxycorticosteron-acetat zu blockieren und können somit bei-
spielsweise als kaliumsparende Diuretika oder zur Ausschwemmung
von Oedemen Anwendung finden. Als Dosierungsrichtlinie kommen
30 etwa 0,1 bis 10 mg/kg pro Tag in Betracht.

Die Wirksamkeit der D-Homosteroide der Formel I und der
Salze hiervon kann wie folgt festgestellt werden:
Die Testsubstanz wird episiotamizierten und catheterisierten
35 Hunden in einer Gelatine kapsel peroral verabreicht. Unmittelbar
danach werden den Tieren 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Aldosteron subcutan inji-
ziert. Der Harn der Tiere wird über eine Periode von 6 Stunden

1 gesammelt. Das aus der Gesamtausscheidung errechnete Na^+/K^+
 Verhältnis wird als Mass für den Aldosteron-Antagonismus
 gewonnen. Bei Durchführung des Versuchs mit 7α -Acetylthio- 6α -
 methyl-3-oxo-D-homo- 17α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton
 5 (Verbindung A) und 7α -Acetylthio- 6α -methyl-3-oxo-D-homo-
 17α -pregna-1,4,16-trien-21,17a-carbolacton (Verbindung B)
 wurden folgende Ergebnisse erhalten:

10

Substanz	Dosis mg/kg	Na^+/K^+ in % der Kontrolle
Kontrolle	0	100
15 A	4	210
B	1	244
B	3	510
B	10	652

20

Die Verbindungen der Formel I und die Salze hiervon können
 als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwen-
 dung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem
 für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten orga-
 25 nischen oder anorganischen inertem Trägermaterial, wie z.B.
 Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesium-
 stearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline,
 usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester
 30 Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; oder
 in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emul-
 sionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw.
 oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-,
 Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen
 35 Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch
 wertvolle Stoffe enthalten.

1 Die Herstellung der Arzneimittel kann in an sich bekannter
Weise erfolgen, indem man die Verbindung der Formel I mit zur
therapeutischen Verabreichung geeigneten, nicht-toxischen,
inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen und/oder
5 flüssigen Trägermaterialien, wie z.B. den vorstehend genannten,
vermischt und gegebenenfalls in die gewünschte Form bringt.

10

15

20

25

30

35

1

Beispiel 1

Eine Mischung von 1,0 g 6-Methylen-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton, 0,5 g Natriumacetat, 50 mg 5% Palladium/Kohle und 35 ml Aethanol wurde 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Gleichzeitig wurden pro Stunde 2 ml einer 0,5%igen Lösung von Cyclohexen in Aethanol zugetropft. Zur Aufarbeitung wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde auf 55 g Silicagel chromatographiert. Mit Methylenchlorid-Aceton (98:2) konnten 820 mg reines 6-Methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolacton eluiert werden. Smp. 197-198° (aus Aceton-Hexan). $[\alpha]_D^{25} = +41^\circ$ (c = 0,1 in Dioxan), $\epsilon_{287} = 22100$.

Diese Verbindung kann auch durch Ansäuern einer Lösung des Kalium-17a-hydroxy-6-methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,6,16-trien-21-carboxylats mit verdünnter Salzsäure erhalten werden.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

3-Oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton wurde mit Pyrrolidin in Methanol in das Enamin 3-(1-Pyrrolidiny1)-D-homo-17 α -pregna-3,5,16-trien-21,17a-carbolacton übergeführt. Durch Reaktion dieser Verbindung mit Formaldehyd in Benzol-Methanol-Wasser erhielt man 6 β -Hydroxymethyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton, Smp. 246-249°, $[\alpha]_D^{25} = +6^\circ$ (c = 0,1 in Dioxan). Behandlung dieser Verbindung mit wässriger HCl in Dioxan führte zu 6-Methylen-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton, Smp. 216-220°, $[\alpha]_D^{25} = +175^\circ$ (c = 0,1 in Dioxan).

Beispiel 2

Eine Lösung von 1,0 g 6-Methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolacton in 10 ml Thioessigsäure wurde 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die überschüssige Thioessig-

1 säure wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand auf 100 g
Silicagel chromatographiert. Mit Hexan-Aceton konnten 0,9 g
reines 7 α -Acetylthio-6 α -methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-
dien-21,17a-carbolacton eluiert werden. Smp. 215-217° (aus
5 Aceton-Hexan). $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ (c = 0,1 in Dioxan). $\epsilon_{237} = 19900$.

Beispiel 3

10 Eine Lösung von 1,0 g 7 α -Acetylthio-6 α -methyl-3-oxo-D-
homo-17 α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton und 0,9 g DDQ
in 50 ml Dioxan wurde 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die
abgekühlte Lösung wurde durch 20 g Alox Akt. II filtriert und
das Produkt mit 300 ml Essigester vollständig eluiert. Das
15 Eluat ergab nach Abdampfen des Lösungsmittels 1,0 g Rohprodukt,
das auf 50 g Silicagel chromatographiert wurde. Mit Hexan-Aceton
(6:1) konnten 730 mg reines 7 α -Acetylthio-6 α -methyl-3-oxo-D-
homo-17 α -pregna-1,4,16-trien-21,17a-carbolacton eluiert werden.
Smp. 160-162°. $[\alpha]_D^{25} = -29^\circ$ (c = 1,0 in Dioxan). $\epsilon_{240} = 17400$.

20

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 700 mg 6-Methyl-3-oxo-D-homo-17 α -
pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolacton in 7 ml 2-Propanol gab
man eine Lösung von 126 mg KOH (85%) in 0,68 ml Wasser und er-
25 hitzte die Mischung 30 Minuten zum Rückfluss. Die Lösung wurde
im Vakuum zur Trockene verdampft, der Rückstand durch Zugabe
und Abdampfen von abs. Alkohol wasserfrei gemacht. Den Rück-
stand suspendiert man in 30 ml Essigester und nutschte das
Produkt ab. Nach Trocknen über Nacht im Vakuum bei 60° erhielt
30 man 800 mg reines 17a-Hydroxy-6-methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-
4,6,16-trien-21-carbonsäure-Kaliumsalz. $[\alpha]_D^{25} = -120^\circ$ (c = 0,1
in Methanol). $\epsilon_{290} = 22800$.

35

1

Beispiel 5

Eine Mischung von 1,0 g 6-Methylen-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton, 200 mg 5% Pd/C, 5 ml Benzol und 5 ml Cyclohexen wurde 12 Stunden unter Argon am Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Alkohol und Aceton erhielt man reines 6 β -Methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21,17a-carbolacton, Smp. 238-240°. $[\alpha]_D^{25} = +2^\circ$ (c = 0,1 in Dioxan). $\epsilon_{241} = 15700$.

10

Beispiel 6

2,5 g 3 β -Hydroxy-6-methyl-D-homo-17 α -pregna-5,16-dien-21,17a-carbolacton werden in 67 ml Dimethylformamid gelöst. Dem Gemisch werden 3,1 g Lithiumbromid und 3,1 g Lithiumcarbonat zugegeben. Die weisse Suspension wird unter Rühren und Argonbegasung auf 80°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird innert 80 Minuten eine Lösung von 2,62 g Brom in 21 ml Dioxan zugetropft. Nach beendigter Zugabe wird die gelb-orange Suspension noch weitere 30 Minuten bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die erhaltene Lösung mit 6 ml Eisessig versetzt, auf 1000 ml Wasser gegossen und mit 3 x 400 ml Aether-Methylenchlorid (4:1) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung neutral gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an der 100-fachen Menge Kieselgel mit Methylenchlorid-Aceton (98:2) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden zusammen genommen und aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Man erhält so 3-Oxo-6-methyl-D-homo-17 α -pregna-4,6,16-trien-21,17a-carbolacton in Form von farblosen Kristallen vom Schmelzpunkt 197-198°, $[\alpha]_D = +41^\circ$ (Dioxan c = 0,1)

35

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Dimethylsulfoxoniummethyldid wird mit 3 β -Hydroxy-6-methyl-androst-5-en-17-on in Dimethylsulfoxid zu 17,20-Epoxy-3 β -

1 hydroxy-6-methyl-21-norpregn-5-en umgesetzt. Letzteres wird
mit Ammoniak unter Druck zu 20-Amino-3 β ,17-dihydroxy-6-methyl-
21-norpregn-5-en geöffnet. Durch Demjanov-Ringerweiterung
5 wird 3 β -Hydroxy-6-methyl-D-homoandrost-5-en-17a-on erhalten,
welches durch Bromierung mit Kupfer II-bromid in siedendem
Methanol und nachfolgende Bromwasserstoffabspaltung mit
Calciumcarbonat in siedendem Dimethylacetamid über 17 α -Brom-
3 β -hydroxy-6-methyl-D-homoandrost-5-en-17a-on in 3 β -Hydroxy-
10 6-methyl-D-homoandrosta-5,16-dien-17a-on übergeführt wird.
Eine Lithium-Grignard-Reaktion mit 3-Brompropionaldehyd-
dimethylacetal und nachfolgende Acetylierung mit Acetanhydrid-
Pyridin liefern 3 β -Acetoxy-21-dimethylacetal-17a-hydroxy-6-
methyl-D-homo-17 α -pregna-5,16-dien. Dieses Acetal wird mit einer
15 wässrigen 70%igen Essigsäurelösung zum entsprechenden Aldehyd
gespalten. Dieser cyclisiert spontan zu 3 β -Acetoxy-6-methyl-
D-homo-17 α -pregna-5,16-dien-21,17a-carbolactol. Jones-
Oxidation liefert das entsprechende 21,17a-carbolacton, das
mit Kaliumcarbonat in Methanol zu 3 β -Hydroxy-6-methyl-D-
20 homo-17 α -pregna-5,16-dien-21,17a-carbolacton verseift wird.

Beispiel A

25 Eine Tablette zur oralen Verabreichung kann folgende
Zusammensetzung aufweisen:

Verbindung der Formel I oder Salz hiervon	25 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	50 mg
30 Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	2 mg

1

Beispiel B

Eine Kapsel zur oralen Verabreichung kann folgende
Zusammensetzung aufweisen:

5

Verbindung der Formel I oder Salz hiervon	25 mg
Maisstärke	125 mg
Lactose	125 mg

10

15

20

25

30

35

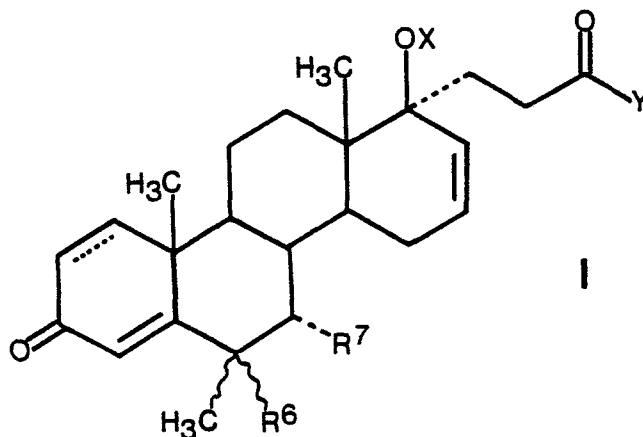
1

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von D-Homosteroiden der Formel

5

10



15

worin die punktierte Linie im A-Ring fakultative C-C-Bindung; X und Y zusammen eine O-C-Bindung oder X Wasserstoff und Y Hydroxy; R^6 Wasserstoff und R^7 Wasserstoff oder Acylthio oder R^6 und R^7 zusammen eine C-C-Bindung darstellen,

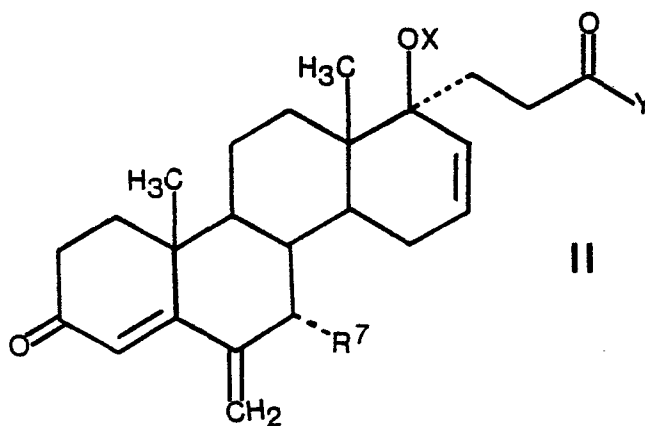
20

und physiologisch verträgliche Salze hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man

25

a) ein D-Homosteroid der Formel

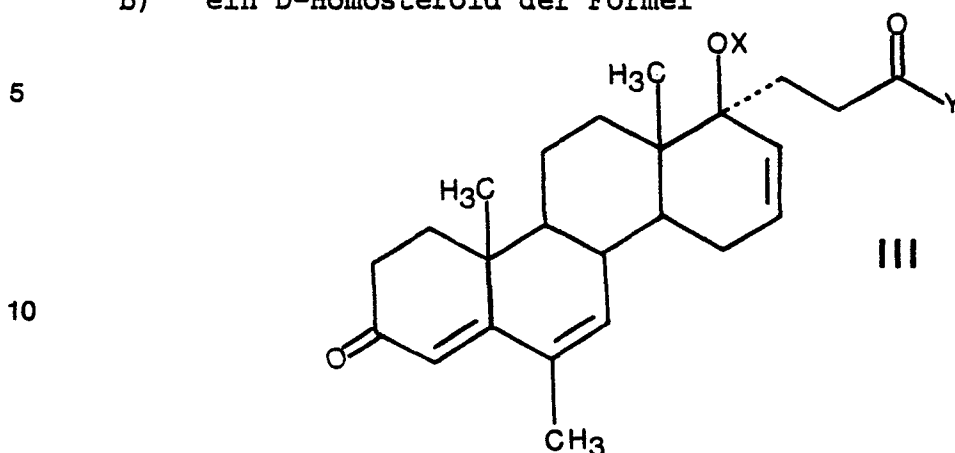
30



35

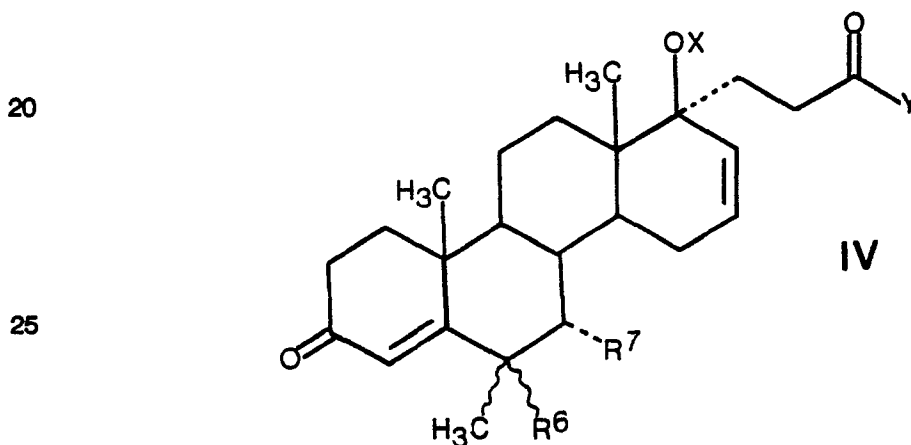
1 oder ein Salz davon hydriert oder isomerisiert, oder

b) ein D-Homosteroid der Formel



15 oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel R^7H um-
setzt, oder

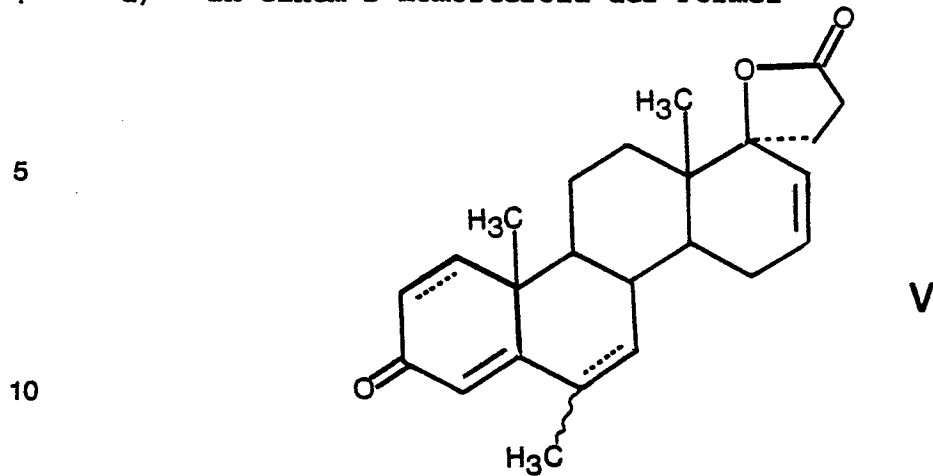
c) ein D-Homosteroid der Formel



30 oder ein Salz davon in 1,2-Stellung und/oder, falls R^6 und
 R^7 Wasserstoff sind, in 6,7-Stellung dehydriert, oder

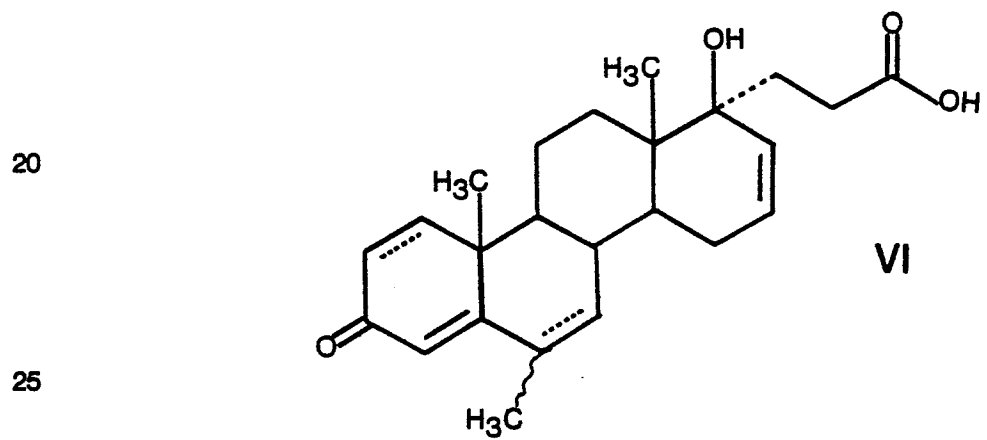
35

1 d) in einem D-Homosteroid der Formel



den Lactonring öffnet, oder

15 e) ein D-Homosteroid der Formel

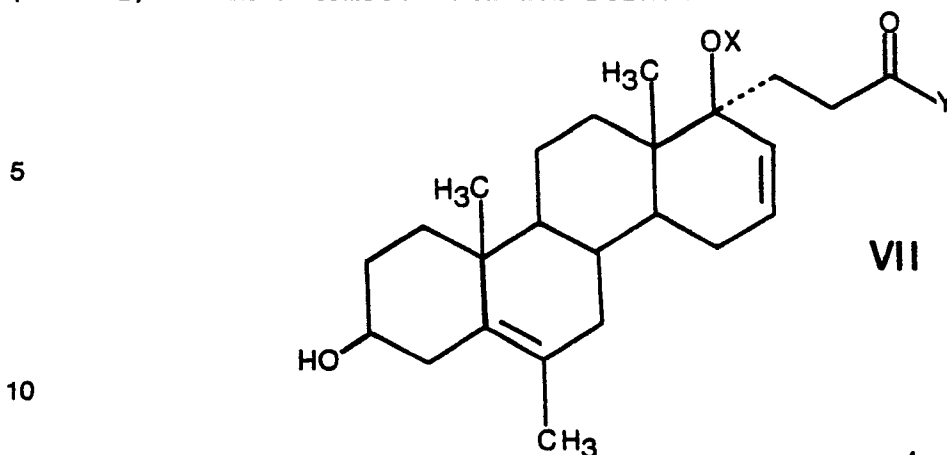


oder ein Salz davon laktonisiert, oder

30

35

1 f) ein D-Homosteroid der Formel



oder ein Salz davon zu einem entsprechenden Δ^4 -, $\Delta^{4,6}$ - oder $\Delta^{1,4,6}$ -3-Keton oxydiert, wobei X, Y, R^6 und R^7 in den obigen Formeln die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und die punktierten 1,2- und 6,7-Bindungen in den Formeln V und VI fakultativ sind.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man D-Homosteroide der Formel I oder Salze davon her-

20 stellt, in denen R^7 Acylthio darstellt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man D-Homosteroid-Lactone der Formel I herstellt.

25 4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man D-Homosteroide der Formel I herstellt, in denen R^7 C_{1-7} -Alkanoylthio ist.

30 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4 dadurch gekennzeichnet, dass man 7 α -Acetylthio-6 α -methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-1,4,16-trien-21,17 α -carbolacton herstellt.

1 6. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Prä-
paraten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein D-Homosteroid der
Formel I gemäss Definition in Anspruch 1 oder ein physiologisch
5 verträgliches Salz davon mit zur therapeutischen Verabreichung
geeigneten, nicht-toxischen, inerten, an sich in solchen Prä-
paraten üblichen festen und/oder flüssigen Trägern vermischt.

10

15

20

25

30

35

1 7. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen
Gehalt an einem D-Homosteroid der Formel I gemäss Definition in
Anspruch 1 oder einem physiologisch verträglichen Salz davon.

5

10

15

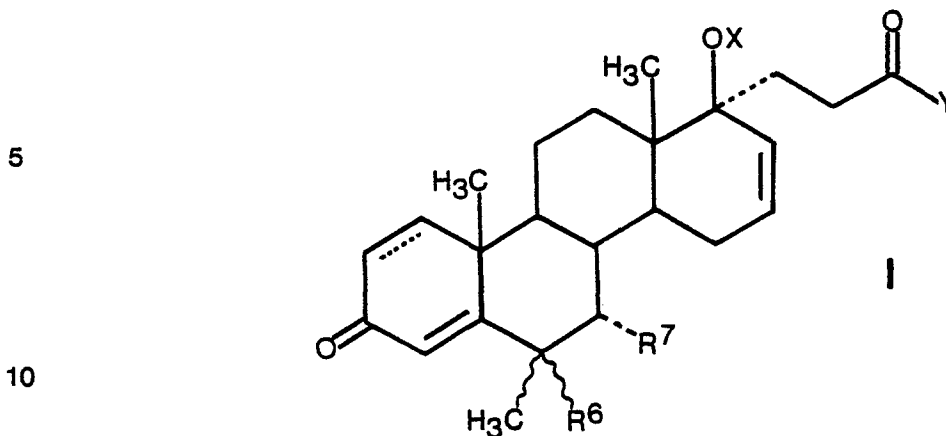
20

25

30

35

1 8. D-Homosteroide der Formel



15 worin die punktierte Linie im A-Ring fakul-
tative C-C-Bindung; X und Y zusammen eine
O-C-Bindung oder X Wasserstoff und Y Hydroxy;
R⁶ Wasserstoff und R⁷ Wasserstoff oder Acylthio
oder R⁶ und R⁷ zusammen eine C-C-Bindung
darstellen,
und physiologisch verträgliche Salze hiervon.

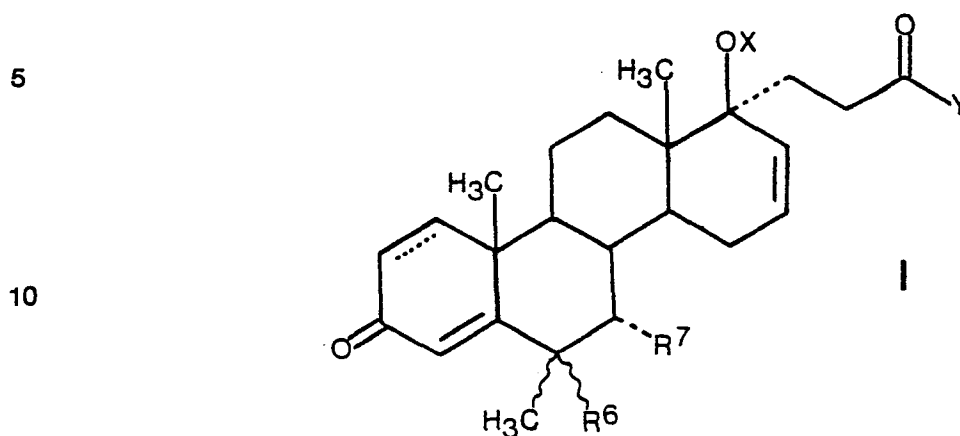
20 9. D-Homosteroide und Salze davon gemäss Anspruch 8,
wobei R⁷ Acylthio ist.

25 10. D-Homosteroid-Lactone gemäss Anspruch 8 oder 9.

11. D-Homosteroide und Salze davon gemäss Anspruch 8-10,
wobei R⁷ C₁₋₇-Alkanoylthio ist.

30 12. 7 α -Acetylthio-6 α -methyl-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-
1,4,16-trien-21,17 α -carbolacton.

1 13. D-Homosteroide der Formel I



15 worin die punktierte Linie im A-Ring fakul-
tative C-C-Bindung; X und Y zusammen eine
O-C-Bindung oder X Wasserstoff und Y Hydroxy;
R⁶ Wasserstoff und R⁷ Wasserstoff oder Acylthio
oder R⁶ und R⁷ zusammen eine C-C-Bindung
20 darstellen,
und physiologisch verträgliche Salze hiervon,
wenn hergestellt nach dem Verfahren der Ansprüche 1-5.

25

30

35

0000368

- 24 -

1 14. Verwendung von D-Homosteroiden der Formel I oder
physiologisch verträglichen Salzen davon als Aldosteron-
Antagonisten.

5

10

15

20

25

30

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0000368

Nummer der Anmeldung
EP 78 10 0302

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>FR - A - 2 244 497</u> (HOFFMANN LA ROCHE) * Ansprüche 1,10-14 *	6,7,8	C 07 J 63/00 A 61 K 31/365 A 61 K 31/19

A	<u>DE - A - 2 424 752</u> (SCHERING A.G.) * Seite 9, Beispiel 2b *	8	

P	<u>NL - A - 77 13229</u> (HOFFMANN LA ROCHE) & DE - A - 2 756 654 & FR - A - 2 374 337 * Ansprüche 1,2,8 *	6-8	
	----- •		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
			C 07 J 63/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 3-10-1978	Prüfer HENRY