



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 5370/81
(22) Indleveringsdag: 04 dec 1981
(41) Alm. tilgængelig: 06 jun 1982
(44) Fremlagt: 11 mar 1991
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 05 dec 1980 FR 8025868

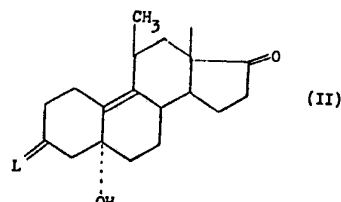
(51) Int.Cl.⁵ C 07 J 1/00

- (71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 75007 Paris, FR
(72) Opfinder: Jean Andre *Grandadam; FR, Huguette *Dreux; FR, Jean Georges *Teutsch; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 11beta-methyl-17beta-hydroxy-17alpha-methylestra-4,9-dien-3-on

(56) Fremdragne publikationer



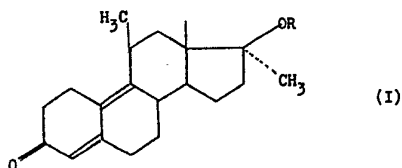
(57) Sammendrag:

hvor L betegner en ketalgruppe, med et methyleringsmiddel og derefter med et dehydratiseringsmiddel, som er i stand til på samme tid at frigøre ketogruppen, til opnåelse af 11beta-methyl-17beta-hydroxy-17alpha-methylestra-4,9-dien-3-on, dvs. forbindelsen med formelen I, hvor R betegner hydrogen, hvilken forbindelse man om ønsket underkaster indvirkning af et etherificerings- eller esterificeringsmiddel.

Forbindelserne I har anabolisk og androgen virkning.

5370-81

Man fremstiller hidtil ukendte estra-4,9-dienderivater med den almene formel I



hvor R betegner hydrogen, alkyl med 1-8 carbonatomer eller acyl med 1-18 carbonatomer, ved, at man omsætter en forbindelse med formelen II

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af det hidtil ukendte 11beta-methyl-17beta-hydroxy-17alpha-methyl-estra-4,9-dien-3-on med den i kravets indledning angivne formel I.

5

Det har vist sig, at forbindelsen med formelen I har bemærkelsesværdige farmakologiske egenskaber, navnlig en meget interessant anaboliserende og androgen virkning. Denne virkning er større end virkningen af den analoge 10 11beta-n-propylforbindelse i henhold til f.eks. fransk patentskrift nr. 2.377.418. Den eksperimentelle del nedenfor viser klart den usædvanlige karakter af de farmakologiske egenskaber.

15 Forbindelsen med formelen I, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan benyttes til behandling af andropause, adiposogenitalt syndrom, funktionelle metrorragier, fibrom og endometriose samt til behandling af astheni, osteoporose, alderssvækkelse og metaboliske forstyrrelser 20 efter langvarig behandling ved corticoterapi.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse kan altså benyttes som lægemidler.

25 Den nyttige dosis varierer efter den behandlede lidelse og indgiftsmåden. Den kan f.eks. variere fra 0,1 mg til 2 mg pr. dag hos voksne ad oral vej. Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse kan ligeledes benyttes i veterinærmedicinen til forøgelse af den 30 generelle organiske modstandsevne mod angreb af enhver art, til bekæmpelse af væksthæmninger, afmagringstilstande, generelle organiske forstyrrelser, som er knyttet til en alderssvækkelse, og ligeledes til i anden række at bekæmpe infektions-, parasit- og ernæringssygdomme eller også til 35 fremme af vægtforøgelsen hos avlsdyr.

Den pågældende veterinærmedicin kan benyttes på alle dyr, især dyr til opdræt som køer, svin, får og fjerkræ.

Forbindelsen med formlen I benyttes ad oral, rektal, perku-
5 tan eller intravenøs vej. Den kan benyttes i form af uover-
sukrede eller oversukrede tabletter, oblater, kapsler,
granulater, emulsioner, sirup, stikpiller og vandige opløs-
ninger og suspensioner til injektionsbrug.

10 Veterinærpræparaterne kan anbringes i form af implan-
tationspræparater i huden, fortrinsvis ved roden af øret.
Disse implantationspræparater kan ligeledes administreres i
dyrenes hals eller sædemuskler. De anbringes f.eks. fra
20 dage til 4 måneder før slagtningen, fortrinsvis 1-3
15 måneder før denne.

Den nyttige dosis til opnåelse af gode resultater hos kalve
kan variere fra 50 til 400 mg i form af en eller flere
f.eks. perkutane behandlinger. Man får navnlig udmærkede
20 resultater på kalve, idet man udfører to perkutane behand-
linger med et mellemrum på 5-10 dage, og idet man indgiver
en mængde af det aktive stof på 150-250 mg. Man kan f.eks.
indgive perkutant 2 gange 200 mg af forbindelsen fremstil-
let ifølge eksemplet med 1 uges mellemrum.

25

Forbindelsen med formlen I kan således benyttes til frem-
stilling af farmaceutiske præparater til human eller vete-
rinær brug.

30 Den aktive bestanddel kan inkorporeres deri sammen med de
tilsætningsstoffer, som normalt benyttes i farmaceutiske
præparater til human brug, eller i farmaceutiske præparater
til veterinær brug såsom talkum, gummiarabicum, lactose,
stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller
35 ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller
vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler og for-
skellige fugte-, dispergerings- eller emulgerings- samt

konserveringsmidler.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse kan ligeledes benyttes som additiv til dyrefoder til fremme af vægtforøgelsen hos dyr til opdræt. Den ved fremgangsmåden fremstillede forbindelse kombineres da med en næringsblanding beregnet som dyrefoder. Foderet kan indeholde korn, sukker og fedtstoffer, soja-, jordnød- og solsikkefrøpressekager, mel af animalsk oprindelse, f.eks. fiskemel, samt syntetiske aminosyrer, mineralsalte, vitaminer og antioxidanter.

Forbindelsen med formlen I kan således benyttes til fremstilling af præparater til zooteknisk brug, der foruden forbindelsen med formlen I som aktiv bestanddel indeholder en næringsblanding beregnet som dyrefoder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Ketalgruppen kan være en cyklisk alkylenketal gruppe med 2-4 carbonatomer og navnlig ethylenketal eller propylenketal eller også en dialkylketalgruppe som f.eks. dimethyl- eller diethylketal.

Som methyleringsmiddel benytter man fortrinsvis methylmagnesiumhalogenid, f.eks. methylmagnesiumbromid eller -chlorid.

Dehydratiseringsmidlet, som er i stand til at frigøre ketongruppen, kan være en sulfonharpiks (sur form), f.eks. en i handelen gående sulfonharpiks på polystyrenbærer eller en bærer af styren/divinylbenzen-copolymer, men man kan ligeledes benytte en uorganisk syre såsom saltsyre eller svovlsyre i en lavmolekylær alkanol eller perchlorsyre i eddikesyre eller en sulfonsyre som p-toluensulfonsyre.

Forbindelserne med formlen II, der benyttes som udgangsstoffer, kan fremstilles efter den fremgangsmåde, som er angivet i fransk patentskrift nr. 2.377.417.

- 5 Nedenstående eksempel illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel

10 11beta-methyl-17beta-hydroxy-17alpha-methylestra-
-4,9-dien-3-on

- I en 2,25 M etheropløsning af methylmagnesiumbromid under omrøring og under indifferent atmosfære indfører man regelmæssigt i løbet af 40 minutter, idet man lader temperaturen
15 stige, en opløsning af 100 g 3,3-dimethoxy-5alpha-hydroxy-11beta-methylestra-9(10)-en-17-on fremstillet efter fremgangsmåden ifølge belgisk patentskrift nr. 862.868 i 700 ml dichlorethan. Man holder ved 40°C $\pm 1^\circ\text{C}$ under indifferent atmosfære og under omrøring i 1 time 45 minutter. Efter
20 afkøling til 20°C hælder man reaktionsblandingen i 600 ml vand og is og 400 g ammoniumchlorid. Man omrører 10 minutter, dekanterer, ekstraherer med chloroform, vasker med vand, tørrer og inddamper til tørhed under formindsket tryk. Man foretager en medførende behandling med 100 ml
25 95%'s ethanol. Man opløser det opnåede krystallinske produkt i 836 ml ethanol, tilsætter 83,6 g "Redex CF"^(R)-harpiks og omrører under tilbagesvaling i 3 timer. Man filtrerer ved 65°C og inddamper filtratet til tørhed. Man foretager en medbringende behandling med acetone. Man optager
30 den olieagtige rest i acetone, isafkøler til -10°C, suger fra, skyller med acetone ved -20°C og får 25 g råprodukt. Efter omkrystallisation af ethylacetat får man den forventede forbindelse med smp. 157,5°C, $\alpha_D = -141,5^\circ$ (c = 1%, chloroform).

Undersøgelse af androgen virkning

Den androgene virkning af forbindelsen fremstillet ifølge eksemplet undersøges ved sammenligning med den analoge 11beta-n-propylforbindelse, forbindelse A, efter metoden
5 med hormonale receptorer, som er beskrevet af J.P. Raynaud m.fl. i J. Ster. Biochem. 1975, 6, 615 622.

Benyttet teknik

Prostata udtaget på hanrotter, som er kastreret 24 timer i
10 forvejen, homogeniseres i en tromethaminstødpude 10 millimol, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4.

Homogenatet centrifugeres ved 105.000 g i 1 time. Den overliggende væske, cytosol, indstilles derpå til opnåelse af
15 en fortynding på 1/5 (vægt/rumfang).

Man inkuberer ved 0°C i 2 timer cytosolet med en fast koncentration af tritiumbehandlet 17beta-hydroxy-17beta-methylestra-4,9,11-trien-3-on, i det følgende betegnet tritiumbehandlet
20 forbindelse R, med eller uden tilstedeværelsen af en voksende koncentration af samme forbindelse i kold tilstand, i det følgende betegnet kold forbindelse R, af testosteron eller af den forbindelse, som skal undersøges.

25 Efter 2 timers forløb bestemmer man radioaktivitet af tritiumbehandlet forbindelse bundet til receptoren ved teknikken med adsorption på carbon-dextran (1,25%-0,625%).

Man tegner derpå:

- 30 - de kurver, som repræsenterer procentsatserne af bundet tritiumbehandlet forbindelse R i afhængighed af logaritmen til koncentrationen af kold forbindelse R, af testosteron eller af den forbindelse, som skal undersøges, som man har tilsat, og
- 35 - den rette linie I_{50} , som er parallel med abscisseaksen og med ordinaten

- 6 -

$$\frac{B}{T} = \frac{B/T \text{ Max.} + B/T \text{ Min.}}{2}$$

B/T Max. er procentsatsen af bundet tritiumbehandlet forbindelse R, når der ikke er tilsat nogen forbindelse, og
 5 B/T Min. er procentsatsen af bundet tritiumbehandlet forbindelse R, når der er tilsat den maksimale mængde kold forbindelse R.

Skæringspunkterne mellem denne rette linie I_{50} og kurverne
 10 gør det muligt at bestemme værdierne CT og CX.

CT: den koncentration af koldt testosteron, som inhiberer fikseringen af tritiumbehandlet forbindelse R med 50%.

CX: den koncentration af den undersøgte forbindelse, som
 15 inhiberer fikseringen af tritiumbehandlet forbindelse R med 50%.

Den relative affinitet af den undersøgte forbindelse eller ARL er givet ved formlen:

20

$$ARL = 100 \times \frac{CT}{CX}$$

Opnåede resultater

25

<u>Forbindelse</u>	<u>ARL</u>
Testosteron	100
Forbindelse fremstillet ifølge eksemplet	90
Forbindelse A	22

30

Konklusion

Forbindelsen fremstillet ifølge eksemplet har en affinitet til den androgene receptor, som er langt større end affiniteten af den kendte forbindelse A.
 35

- 7 -

Virkning af forbindelsen fremstillet
ifølge eksemplet på kvæg

A)

Forsøget udføres på kalve af racen FFPN. Dyrene fedes,
 5 idet de alle modtager samme næringsmængde, og de deles i 2
 hold:

- et kontrolhold og
- et hold, som man på dagen J = 0 og på dagen J + 7 giver
 200 mg af forbindelsen fremstillet ifølge eksemplet ad
 10 perkutan vej. Man vejer dyrene 7 dage før den første
 behandling, på dagen J = 0 for den første behandling, på
 dagen J + 7 for den anden behandling samt på dagen J +
 14 1 uge efter den anden behandling.

15 De opnåede resultater er som følger:

	<u>kontrol</u>	<u>behandlet</u>
Dyrenes gennemsnitsvægt på dagen J - 7	45,23 kg	45,50 kg
20 Dyrenes gennemsnitsvægt på dagen J = 0	52,10 kg	52,30 kg
Dyrenes gennemsnitsvægt på dagen J + 7	59,42 kg	60,47 kg
Dyrenes gennemsnitsvægt på dagen J + 14	67,78 kg	70,67 kg
25 Gennemsnitlig vægtforøgelse	15,68 kg	18,37 kg

B) Påvisning af en langtidsvirkning

I de 7 dage, som følger efter ophøret af behandlingen, mellem dagene J + 14 og J + 21 har kontrolkalvene en gennem-
 30 snitlig vægtforøgelse på 6,28 kg, medens de behandlede dyr
 har en gennemsnitlig vægtforøgelse på 8,63 kg.

Konklusion

Indgift af forbindelsen fremstillet ifølge eksemplet mulig-
 35 gør meget tydeligt en forbedring af den gennemsnitlige
 vægtforøgelse.

Eksempler på farmaceutiske præparater

Man fremstiller et implantationspræparat indeholdende:

Forbindelse fremstillet ifølge eksemplet 140 mg

Tilsætningsstof til dannelse af et implantationspræparat.

5

Man fremstiller en pomade indeholdende:

Forbindelse fremstillet ifølge eksemplet 40 mg

Tilsætningsstof ad 1 g

10

15

20

25

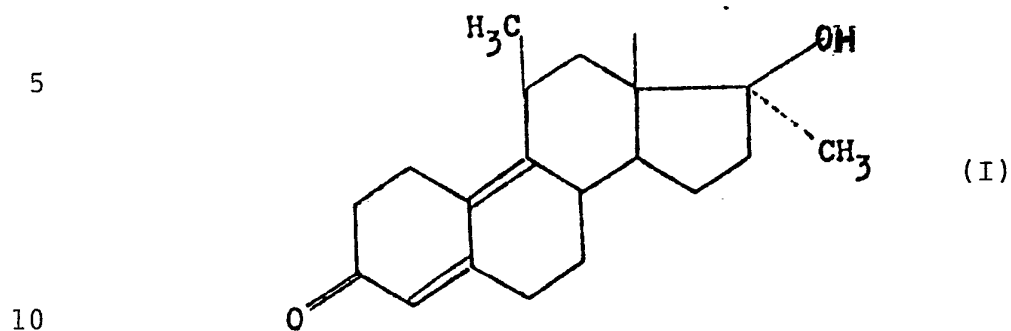
30

35

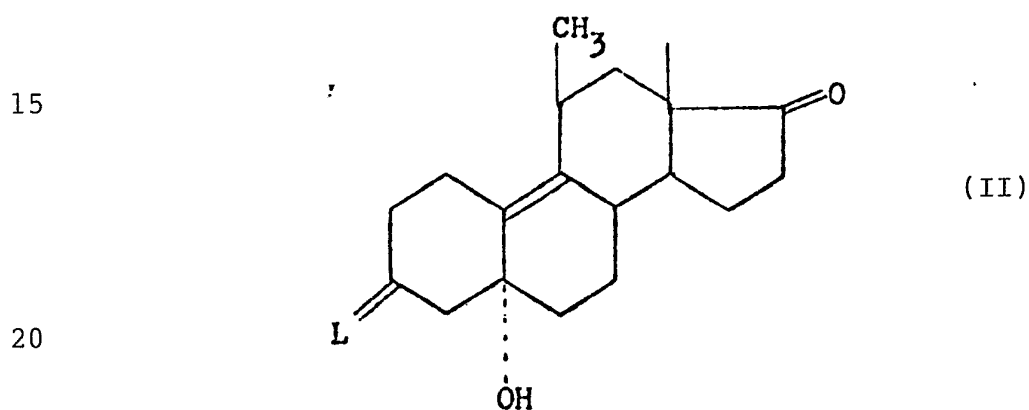
- 9 -

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 11beta-methyl-17beta-hydroxy-17alpha-methyl-estra-4,9-dien-3-on med formelen I



k e n d e t e g n e t v e d , a t m a n u n d e r k a s t e r e n f o r b i n d e l s e m e d f o r m l e n I I



hvor L betegner en ketalgruppe, indvirkning af et methyle-
ringsmiddel og derefter indvirkning af et dehydratiserings-
25 middel, som er i stand til på samme tid at frigøre keton-
gruppen, til opnåelse af forbindelsen I.

30

35