

Patent dodatkowy  
do patentu

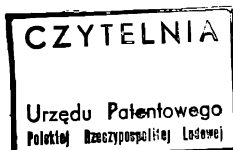
Kl. 12o,25/04

Zgłoszono: 28.III.1967 (P 119 717)

Pierwszeństwo: 02.IV.1966 Niemiecka  
Republika  
Federalna

MKP C07c 171/06

Opublikowano: 01.04.1974

Właściciel patentu: Schering AG Bergkamen (Niemiecka Republika Federalna  
i Berlin Zachodni)Sposób wytwarzania nowych pochodnych 15,16 $\beta$ -metyleno-19-  
-nor-testosteronu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor-testosteronu o wzorze ogólnym 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza wodór lub grupę acylową, a R<sub>2</sub> oznacza wodór lub nasyconą albo nienasyconą niższą grupę alkilową, polegającego na tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę alkilową lub tetrahydropyranową redukuje się w znany sposób metodą Birch'a lub elektrolitycznie i ewentualnie następnie tak otrzymany 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor-testosteron acyluje lub utlenia do 17-ketonu przy ewentualnym pośrednim zabezpieczeniu grupy ketonowej w położeniu 3, np. przez przeprowadzenie w ketal i do tak otrzymanego 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor- $\Delta^4$ -androsten-3,17-dionu wprowadza za pomocą reakcji Grignarda lub równoważnym sposobem chemicznym nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową w położeniu 17 i ewentualnie tak wprowadzoną grupę 17 $\alpha$ -alkinylową redukuje się następnie do odpowiedniej grupy alkenylowej lub alkanylowej i ewentualnie grupę hydroksylową w położeniu 17 estryfikuje pożądanym kwasem lub jego reaktywną pochodną.

Jako reszty acylowe wchodzi w rachubę wszystkie reszty pochodzące z kwasów najczęściej stosowanych do estryfikacji w chemii steroidów. Korzystnymi kwasami są kwasy do 15 atomów węgla zwłaszcza niższe i średnie alifatyczne kwasy karboksylowe. Mogą to być także kwasy nienasycone, rozgałęzione wielozasadowe lub podstawione w zwykły sposób, np. grupami hydroksylowymi, aminowymi lub atomami chlorowców. Przydatne są także kwasy cykloalifatyczne, aromatyczne, mieszane

2

aromatyczno-alifatyczne, które mogą być również podstawione w zwykły sposób. Jako korzystne kwasy do wprowadzenia reszty acylowej R<sub>1</sub> mogą być wymienione przykładowo: kwas octowy, kwas propionowy, kwas kapronowy, kwas enantowy, kwas undecylowy, oleinowy, kwas trójmetylooctowy, kwas chlorowcooctowy, kwas cyklopentypropionowy, kwas fenylopropionowy, kwas fenylooctowy, kwas fenoksyoctowy, kwas dwualkiloaminooctowy, kwas piperydynooctowy, kwas bursztynowy, kwas benzoowy itp., dalej stosowane nieorganiczne kwasy, jak np. kwas siarkowy i fosforowy.

Estryfikację można przeprowadzić znanymi sposobami, zwłaszcza należy wymienić reakcję z bezwodnikiem kwasowym lub halogenkiem kwasowym w obecności kwaśnych lub zasadowych reagentów lub reakcję z odpowiednim kwasem w obecności bezwodnika kwasu trójfluorooctowego.

Do redukcji aromatycznego pierścienia A nadaje się, obok ogólnie znanej redukcji litem w ciekłym amoniaku według Bircha, także elektrolityczna redukcja w odpowiednich organicznych rozpuszczalnikach w obecności soli elektrolitów.

Jako rozpuszczalniki przy elektrolizie służą przede wszystkim pierwszorzędowe, drugorzędowe lub trzeciorzędowe alkiloaminy, także alkiloaminy z wieloma grupami aminowymi, zwłaszcza nadaje się metyloamina, etyloamina i etylenodwuamina. W niektórych przypadkach korzystny jest dodatek innych obojętnych rozpuszczalników, np. eterów, np. tetrahydrofuranu w celu podwyższenia rozpuszczalności wprowadzonego steroidu.

Jako sole elektrolitów stosuje się takie sole, które dobrze dysocjują w stosowanych rozpuszczalnikach lub mieszaninach rozpuszczalników. Zwłaszcza nadają się do tego celu halogenki alkaliczne lub ziem alkalicznych.

Otrzymane przez chemiczną lub elektrolityczną redukcję  $\Delta^{2,5(10)}$ -3-metyloetery są następnie hydrolizowane za pomocą silnych kwasów do odpowiednich 19-nor- $\Delta^4$ -3-ketosteroidów. Przekształcenie ugrupowania-17 $\alpha$ -wodór-17  $\beta$ -hydroksyl- w ewentualnie żądane ugrupowania-17 $\alpha$ -alkil-17  $\beta$ -hydroksyl- można przeprowadzić przykładowo sposobem opisanym w opisie patentowym NRF nr 1 117-573 w którym najpierw zabezpiecza się grupę ketonową w położeniu 3 korzystnie przez przeprowadzenie w ketal, następnie grupę hydroksylową w położeniu 17 utlenia korzystnie cykloheksanem w obecności izopropylanu glinu, a otrzymany 17-keton znanym sposobem poddaje się reakcji Grignarda, po czym usuwa się zabezpieczenie ketalowe.

Przyłączenie acetyleny do 17-ketonów można przeprowadzić najlepiej sposobem opisanym w opisie patentowym NRF nr 1 096 354. Według tego sposobu działa się na 17-keton acetylenem i metalem alkalicznym w odpowiednim rozpuszczalniku w obecności trzeciorzędowego alkoholu i przy podwyższonym ciśnieniu. Przy tej reakcji zabezpieczenie  $\Delta^4$ -nienasyconej 3-keto grupy nie jest konieczne.

Odpowiednimi rozpuszczalnikami jest eter, eter dwuetylowy, tetrahydrofuran i dwuoksan. Jako trzeciorzędowe alkohole korzystne są na przykład trzeciorzędowy alkohol butylowy lub czwartorzędowy alkohol amylowy.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku odznaczają się wybitnym działaniem anabolicznym i jednocześnie szczególnie korzystną rozpiętością między pożądanym działaniem anabolicznym a niekorzystnym androgennym działaniem ubocznym, jak to wynika z poniższej tabeli na przykładzie 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor- $\Delta^4$ -androgen-17  $\beta$ -olo-3-ono-17-octanu (III) w porównaniu z propionianem testosteronu (I) znanymi jako substancja standardowa i ze znajdującym się w handlu 1-metylo- $\Delta^4$ -5- $\alpha$ -androgen-17  $\beta$ -olo-3-ono-17-octanem (II).

Podane w tabeli wyniki testowe uzyskano zwykłym testem anabolicznoandrogennym po podskórnym podawaniu, kastrowanym samcom szczurów przy czym jako wartość porównawczą przyjęto dawkę za pomocą której uzyskano wagę mięśnia dźwigacza najmniej 50 mg na 100 g wagi szczura (działanie anaboliczne) a jako miernik działania androgennego przyjęto wagę pęcherzyka nasiennego na 100 g szczura.

|     | Substancja                                                                                | Dawka<br>w mg | Waga<br>dźwi-<br>gacza<br>w mg | Waga pę-<br>cherzyka<br>nasiennego<br>w mg |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------------------|
| I   | Propionian testosteronu                                                                   | 1             | 56                             | 529                                        |
| II  | 1-metylo- $\Delta^4$ -5 $\alpha$ -androgen-<br>-17 $\beta$ -olo-3-ono 17-octan            | 1             | 51                             | 371                                        |
| III | 15,16 $\beta$ -metyleno-19-nor- $\Delta^4$<br>androgen-17 $\beta$ -olo-3-ono-17<br>-octan | 0,3           | 57                             | 107                                        |

Estry o długich łańcuchach węglowych w reszcie kwasowej posiadają ponadto korzystne przedłużone działanie.

Oprócz podanego działania przy podawaniu podskórnym nowe produkty otrzymane sposobem według wynalazku wykazują również silne działanie anaboliczne przy podawaniu doustnym, przy jednoczesnym niezauważalnym praktycznie ubocznym działaniu androgennym nawet przy wysokich dawkach. Przykładowo 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor- $\Delta^4$ -androgen-17  $\beta$ -olo-3-ono-17-octan wykazuje w teście dźwigacz (pęcherzyki nasienne dwukrotnie wyższa aktywność niż stosowana jako substancja porównawcza 17 $\alpha$ -metylo-testosteron jednocześnie bez szkodliwych działań ubocznych, zwłaszcza na wątrobę, którą wykazują alkilowane w położeniu 17 $\alpha$ -sterydy.

Silne działanie anaboliczne przy podawaniu doustnym jest całkiem niespodziewane, gdyż według panującego w sferach fachowych poglądu związki z drugorzędową grupą hydroksylową w położeniu 17 winny tracić aktywność przy tym sposobie podawania w wyniku utleniającej odbudowy.

Nowe produkty otrzymane sposobem według wynalazku mogą służyć w połączeniu ze znanymi i stosowanymi dla preparatów farmaceutycznych nośnikami do wytwarzania działających anabolicznie środków leczniczych. Jako stosowane postacie leku należy wymienić przykładowo roztwory olejowe w ampułkach do zastrzyków domięśniowych. Do stosowania doustnego wchodzi w rachubę między innymi tabletki, kapsułki, pigułki, drażetki, granulat, zawiesiny i roztwory.

Poniższe przykłady objaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. Do 750 ml płynnego amoniaku wkroplono najpierw powoli 7,5 g 15,16  $\beta$ -metyleno- $\Delta^4$ -3,5(10)-estratrien-3,17  $\beta$ -diol-3-metylo-eteru (temperatura topnienia; 108—111°C. Otrzymany z eteru metylowego 15-dehydroestronu z tlenkiem sulfoniowym dwumetylometyleny w sulfotlenku metylowym w temperaturze pokojowej i redukcję otrzymanego 15,16  $\beta$ -metylenoestrono-metylo-eteru o temperaturze topnienia 109—170°C za pomocą wodoru litowoglinowego) rozpuszczonego w 500 ml tetrahydrofuranu, a następnie wprowadzono 7,5 g ścieku litu.

Po 15 minutach wkroplono ostrożnie 125 ml etanolu i pozostawiono na noc do odparowania amoniaku. Wyodrębniony za pomocą eteru surowy 3-metoksy-2,5(10)-dien(7,9 g) rozpuszczono w 375 ml metanolu i 75 ml 3n kwasu chlorowodorowego i mieszano w temperaturze 60°C przez 15 minut. Wytrącono następnie produkt reakcji lodową wodą a otrzymany po odsączeniu i suszeniu surowy produkt przekrystalizowano z eteru dwuizopropylowego. Otrzymano 4,07 g 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor- $\Delta^4$ -androgen-17  $\beta$ -olo-3-ono o temperaturze topnienia 163—164,5°C.

Do roztworu 3 g 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor- $\Delta^4$ -androgen-17  $\beta$ -ol-3-ono w 400 ml acetonu wkroplono powoli mieszając w temperaturze od 0°C do 10°C 2,6 ml 8 n roztworu kwasu chromowego. Mieszano jeszcze 3 minuty i przeprowadzono wytrącenie za pomocą lodowatej wody. Otrzymany produkt surowy (2,75 g) przekrystalizowano z eteru dwuizopropylowego i chlorku metylenu. Otrzymano 1,73 g 15,16  $\beta$ -metyleno-19-nor- $\Delta^4$ -androgen-3,17-dionu o temperaturze topnienia 166,5—168°C.

Do obrotowego autoklawu na 0,5 l wprowadzono 100 ml absolutnego tertahydrofuranu, 1,1 g potasu i 13,2 ml trzeciorzędowego butanolu. Autoklaw zamknięto, napełnione azotem i utrzymano w ruchu przez noc przy ciśnieniu azotu 2 atm. Następnie wprowadzono acetylen przez zanurzoną rurkę do osiągnięcia ogólnego ciśnienia 4,5 atm. i utrzymano autoklaw w ruchu przez dalsze 2 godziny. Po czym wprowadzono 1,6 g (15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-3,17-dionu rozpuszczonego w 50 ml tetrahydrofuranu i utrzymano autoklaw w ruchu w ciągu dalszych 2 godzin.

Zredukowano ciśnienie a zawartość autoklawu przeprowadzono do kolby ssakowej zawierającej około 50 ml 4 n kwasu siarkowego, odsączono wytrąconą sól potasową i odparowano przesącz. Pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i przemyto wodą do obojętnej reakcji. Surowy produkt otrzymany po odparowywaniu rozpuszczalnika oczyszczono za pomocą chromatografii. Otrzymano po przekrystalizowaniu z heksanu i chlorku metylenu 1,5 g 15,16 β-metyleno-17α-etynylo-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17β-olo-3-onu o temperaturze topnienia 136—138°C.

1,5 g 15,16 β-metyleno-17α-etynylo-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu ogrzewano w pirydynie i bezwodniku kwasu octowego (2 : 1) w temperaturze 100°C w ciągu 8 godzin na łaźni parowej. Następnie przeprowadzono wytrącenie lodową wodą, a produkt surowy (1,54 g) przemyty i wysuszony przekrystalizowano z eteru dwuizopropylowego. Otrzymano 1,37 g 15,16 β-metyleno-17α-etynylo-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu-17-octanu o temperaturze topnienia 188,5—190°C.

Przykład II. Przez roztwór 10 g 15,16 β-metyleno-Δ<sup>4</sup>,3,5,10-estratrienu, 3,17 β-diolo-3-metyloeteru i 15 g chlorku litu w 350 ml metyloaminy przepuszczono w ciągu 30 godzin przy mieszaniu pod chłodnicą zwrotną, prąd stały o natężeniu 2 A i napięciu 50 V (elektrody platynowe 2×5 cm, odstęp elektrod 12,5 cm). Następnie wprowadzono 20 ml metanolu, oddestylowano aminę i wytrącono wodą. Rozszczepienie eteru enolowego w tak otrzymanym 15,16 β-metyleno-3-metoksy-Δ<sup>2</sup>,5<sup>(10)</sup>-estradien-17 β-olu przeprowadzono jak w przykładzie I. Otrzymano 5,6 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-ol-3-on o temperaturze topnienia 163—165°C (z eteru izopropylenowego).

1 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu rozpuszczono w 5 ml suchej pirydyny i 2,5 ml bezwodnika kwasu octowego i mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Przez wytrącenie lodową wodą wyodrębniono 1,1 g surowego produktu, który chromatografowano na 60 g żelu krzemionkowego. Po połączeniu jednolitych krystalizujących frakcji i przekrystalizowaniu z heksanu otrzymano 800 mg 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-ol-3-onu o temperaturze topnienia 106—107°C.

Przykład III. 1 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu otrzymanego tak jak w przykładzie I rozpuszczono w 5 ml pirydyny i 2 ml bezwodnika kwasu propionowego i mieszano przez noc w temperaturze

pokojowej. Wytrącono 1,19 g surowego produktu przez wprowadzenie lodowatej wody. Po przekrystalizowaniu z eteru i pentenu otrzymano 770 mg 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu-17-propionianu o temperaturze topnienia 100—101,5°C. UV: E239 = 17500.

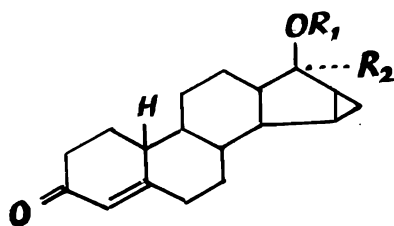
Przykład IV. 1,5 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu otrzymanego tak jak w przykładzie I rozpuszczono w 6 ml pirydyny i 3 ml bezwodnika kwasu enantowego i mieszano przez noc. Przez wytrącenie lodową wodą uzyskano 3,08 g surowego produktu, który przekrystalizowano z heksanu. Otrzymano 1,47 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu-17-enantanu o temperaturze topnienia 97,5—98,5°C. UV: E239 = 17400.

Przykład V. Do ochłodzonego 2,5 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-ol-3-onu otrzymanego tak jak w przykładzie I w 10 ml benzenu i 5 ml pirydyny wklepiono roztwór 1,5 ml chlorku kwasu fenylopropionowego w 5 ml benzenu i mieszano przez noc. Rozpuszczono w eterze, przemyto rozcieńczonym kwasem siarkowym, roztworem kwaśnego węgla sodu, wodą i przekrystalizowano z eteru dwuizopropylowego pozostały po odpędzeniu rozpuszczalnika surowy produkt (3,7 g). Otrzymano 2,65 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu-17-fenylopropionianu.

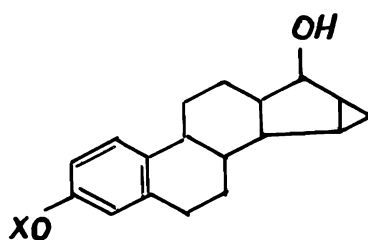
Przykład VI. Odpowiednio jak w przykładzie V przereagowano 2,5 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu otrzymanego tak jak w przykładzie I z 1,5 ml chlorku dwuchloroacetyl. Po oczyszczeniu surowego produktu za pomocą chromatografii otrzymano: 1,75 g 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-17 β-olo-3-onu-17-dwuchlorooctanu o temperaturze topnienia 167,5—169°C. UV: E239 = 17400.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 15,16 β-metyleno-19-nor-testosteronu o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza wodór lub grupę aryłową a R<sub>2</sub> oznacza wodór lub nasyconą albo nienasyconą grupę alkilową lub tetrahydropyranilową, znamienny tym, że związki o wzorze 2, w którym X oznacza grupę alkilową lub tetrahydropyranilową redukuje się w znany sposób metodą Birch'a lub elektrolitycznie i ewentualnie następnie tak otrzymane 15,16 β-metyleno-19-nor-testosteron acyluje lub utlenia do 17-ketonu przy ewentualnym pośrednim zabezpieczeniu grupy ketonowej w położeniu 3, np. przez przeprowadzenie w ketal i do tak otrzymanego 15,16 β-metyleno-19-nor-Δ<sup>4</sup>-androgen-3,17-dionu wprowadza za pomocą reakcji Grignarda lub równoważnym sposobem chemicznym nasyconą lub nienasyconą grupę alkilową w położeniu 17 i ewentualnie tak wprowadzoną grupę 17α-alkinylową redukuje się następnie do odpowiedniej grupy alkenylowej lub alkanylowej i ewentualnie grupę hydroksylową w położeniu 17 estryfikuje pożądanym kwasem lub jego reaktywną pochodną.



**Wzór 1**



**Wzór 2**