

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59543

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.X.1966 (P 117 100)

Pierwszeństwo: 28.X.1965 Holandia

Opublikowano: 25.III.1970

Kl. 12 o, 25/04

MKP C 07 c 169/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: Jacob de Visser, Pieter Modderman

Właściciel patentu: N. V. Organon, Oss (Holandia)

Sposób wytwarzania nowych estrów 19-nortestosteronu
ewentualnie podstawionego w pozycji 4

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych estrów 19-nortestosteronu ewentualnie podstawionego w pozycji 4 chlorowcem lub grupą alkilową, w szczególności z kwasami dwukarboksylowymi, które wykazują działanie terapeutyczne.

Jak wynika z prac Koczakiana i Murlina testosteron wykazuje nie tylko działanie androgeniczne, lecz także wywołuje retencję azotu. Testosteron i jego pochodne mają jednak tę wadę, że ze względu na ich działanie androgeniczne zakres ich zastosowania musi być ograniczony. Dlatego też prowadzi się badania zmierzające do odkrycia związków o działaniu anabolicznym, które nie wykazywałyby praktycznie żadnej aktywności androgenicznej, czyli związków o pożądanym stosunku pomiędzy aktywnością anaboliczną i androgeniczną. Jeśli chodzi o preparaty do zastrzyków, to związkami odpowiednimi do tego celu są znane estry 19-nortestosteronu z kwasami jednokarboksylowymi a zwłaszcza fenylopropionian i kaprynian 19-nortestosteronu, które wykazują szczególnie ważne właściwości terapeutyczne.

Poza korzystnym stosunkiem aktywności anabolicznej do androgenicznej preparatów terapeutycznych w pewnych przypadkach pożądana jest także przedłużona aktywność.

Stwierdzono, że estry 19-nortestosteronu, ewentualnie podstawionego w pozycji 4 chlorowcem lub grupą alkilową z kwasami dwukarboksylowymi

2

wykazują bardzo korzystny stosunek aktywności anabolicznej do aktywności androgenicznej oraz cechuje je również przedłużone działanie.

Sposób według wynalazku polega na tym, że 19-nortestosteron, ewentualnie podstawiony w pozycji 4 chlorowcem lub grupą alkilową poddaje się reakcji z ograniczonym kwasem dwukarboksylowym lub z funkcyjną pochodną tego kwasu, w wyniku której otrzymuje się odpowiednie estry 19-nortestosteronu lub ewentualnie jego wyżej wymienionej pochodnej podstawionej w pozycji 4.

Chlorowcem podstawionym w pozycji 4 19-nortestosteronu może być brom, chlor lub fluor, przy czym najkorzystniejszym podstawnikiem jest chlor.

Jako grupa alkilowa w pozycji 4 występuje niższa grupa alkilowa o 1—6 atomach węgla, korzystnie grupa metylowa.

Jako organiczne kwasy dwukarboksylowe wchodzące w reakcję ze sterydem, ewentualnie jego pochodną stosuje się nasycone lub nienasycone, cykliczne, rozgałęzione lub nierozgałęzione alifatyczne kwasy dwukarboksylowe o 2—18 atomach węgla, aromatyczne kwasy dwukarboksylowe i aralifatyczne kwasy dwukarboksylowe. Kwasy te mogą być ewentualnie podstawione chlorowcem, grupą aminową bądź eteryfikowaną lub estryfikowaną grupą hydroksylową.

Przykładami odpowiednich kwasów są kwas szczawiowy, malonowy, bursztynowy, adypinowy, suberynowy, brazylinowy, dodekanodwukar-

boksylowy, heksadekanodwukarboksylowy, glutaminowy, α -bromoazelainowy, czterometyloadypinowy, sześciowodoroftalowy, fumarowy, maleinowy, mezakonowy, traumatynowy, kwasy ftalowe i kwasy ftalowe podstawione w pierścieniu benzenowym, lub kwas fenyleneoocowy i β -propionowy.

Estryfikację prowadzi się zwykle za pomocą dwuhalogenku odpowiedniego kwasu dwukarboksylowego, przy czym korzystnie stosuje się dwuchlorek kwasu dwukarboksylowego. Te dwuchlorowe pochodne wytwarza się przez poddanie reakcji kwasu dwukarboksylowego z czynnikiem chlorującym, takim jak chlorek tionylu.

Estryfikację 17 β -hydroksysteroidu można również prowadzić za pomocą wolnego kwasu dwukarboksylowego w obecności środka odwadniającego.

Korzystne działanie związków wytworzonych sposobem według wynalazku ilustrują poniższe porównawcze doświadczenia farmakologiczne, przeprowadzone z zastosowaniem dwuestru kwasu adypinowego z 19-nortestosteronem i znanego fenylopropionianu 19-nortestosteronu, przy czym ten ostatni wykazuje bardzo korzystny stosunek aktywności anabolicznej do androgenicznej.

Związki poddawane badaniom rozpuszczano w oleju arachidowym i stosowano podskórnie samcom szczurzym w dawkach wynoszących 1 mg związku steroidowego. Po tygodniu i po 2 tygodniach dokonano pomiarów wzrostu wagi M. levator ani (muskulu dźwigacza odbytu), stanowiącego miarę anabolicznej aktywności badanego związku oraz wzrostu wagi pęcherzyka nasienne, i brzuszego gruczołu krokowego, stanowiącego miarę aktywności androgenicznej.

Zwierzęta kontrolne otrzymywały podskórnie 0,1 ml samego oleju arachidowego, zwierzętom doświadczalnym wprowadzano podskórnie 0,1 ml oleju arachidowego zawierającego fenylopropionian lub adypinian sterydu. Po upływie jednego tygodnia, a w innej próbie po dwóch tygodniach usuwano zarówno zwierzętom doświadczalnym jak i zwierzętom kontrolnym M. levator ani (w tablicy I i II oznaczony skrótem M.L.A.), pęcherzyki nasienne i gruczoły krokowe i ważono. Ciężar

Tablica I

Związek	Liczba szczurów	M. L. A. mg	Pęcherzyki nasienne mg	Gruczoł krokowy mg
1 x 1 mg				
Próba 1-tygodniowa				
Zwierzęta kontrolne	6	17,2	6,9	9,3
Fenylopropionian sterydu	6	56,2	32,6	43,2
Adypinian sterydu	6	55,4	24,4	32,7
1 x 1 mg				
Próba 2-tygodniowa				
Zwierzęta kontrolne	6	29,3	6,8	7,9
Fenylopropionian sterydu	6	57,7	18,4	19,5
Adypinian sterydu	6	68,3	17,3	16,3

tych organów podany jest w tablicach w miligramach. Różnice w wadze tych organów zwierząt doświadczalnych i kontrolnych spowodowane były wyłącznie stosowaniem związków poddawanych badaniom, ponieważ obie grupy zwierząt otrzymały taką samą ilość oleju arachidowego.

Wzrost wagi (w miligramach) wyżej wymienionych organów zwierząt przedstawia się więc następująco:

Po 1 tygodniu

Fenylopropionian sterydu:

MLA: 56,2 — 17,2 = 39,0

pęcherzyki nasienne: 32,6 — 6,9 = 25,7

gruczoł krokowy: 43,2 — 9,3 = 33,9

Adypinian sterydu:

MLA: 55,4 — 17,2 = 38,2

pęcherzyki nasienne: 24,4 — 6,9 = 17,5

gruczoł krokowy: 32,7 — 9,3 = 23,4

Po dwóch tygodniach:

Fenylopropionian sterydu:

MLA: 55,7 — 29,3 = 26,4

pęcherzyki nasienne: 18,4 — 6,8 = 11,6

gruczoł krokowy: 19,5 — 7,9 = 11,6

Adypinian sterydu:

MLA: 68,3 — 29,3 = 39,0

pęcherzyki nasienne: 17,3 — 6,8 = 10,5

gruczoł krokowy: 16,3 — 7,9 = 8,4

Z powyższych danych wynika, że po upływie 1 tygodnia aktywność anaboliczna dwóch preparatów jest praktycznie taka sama, ale po upływie 2 tygodni jest większa w przypadku adypinianu sterydu. Ponadto stosunek aktywności anabolicznej do androgenicznej w przypadku stosowania adypinianu sterydu jest nieco korzystniejszy niż w przypadku fenylopropionianu.

Bardzo silna aktywność anaboliczna dwuestru kwasów dwukarboksylowych z 19-nortestosteronem, ewentualnie podstawionym w pozycji 4 i korzystny stosunek aktywności anabolicznej do androgenicznej jaki te związki wykazują są zaskakujące ze względu na to, że 19-nortestosteronon-monostery kwasów dwukarboksylowych, na przykład półbursztynian 19-nortestosteronu, póładypinian 19-nortestosteronu i półmalonian 19-nortestosteronu, nie przejawiają zasadniczo tej aktywności co ilustrują dane w tablicy II, uzyskane w wyniku porównawczych doświadczeń farmakologicznych, przeprowadzonych z zastosowaniem fenylopropionianu 19-nortestosteronu i półbursztynianu 19-nortestosteronu.

Tablica II

Związek	Liczba szczurów	M. L. A. mg	Pęcherzyki nasienne mg
Próba 1-tygodniowa			
Zwierzęta kontrolne	6	13,0	6,0
Fenylopropionian sterydu (2 x 1/4 mg)	6	40,6	22,9
Półbursztynian sterydu (2 x 2 mg)	6	14,8	7,7

Wzrost wagi (w miligramach) wyżej wymienionych organów zwierząt doświadczalnych przedstawia się według tablicy II następująco:

Fenylpropionian sterydu ($2 \times 0,25$ mg):

MLA: 40,6 — 13,0 = 27,6

pęcherzyki nasienne: 22,9 — 6,0 = 16,9

Półbursztynian sterydu (2×2 mg):

MLA: 14,8 — 14,0 = 1,8

pęcherzyki nasienne: 7,7 — 6,0 = 1,7

Półbursztynian 19-nortestosteronu podawany w ośmiokrotnie większych dawkach niż fenylpropionian 19-nortestosteronu powoduje zaledwie bardzo niewielki wzrost wagi M.L.A. i pęcherzyków nasiennych po upływie 1 tygodnia.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I. Do 210 ml chlorku tionylu wprowadza się 100 g kwasu adypinowego i gotuje się tę mieszaninę w ciągu 1 godziny. Po przefracjonowaniu mieszaniny w próżni, jako frakcję w temperaturze $118^{\circ}\text{--}120^{\circ}\text{C}/15$ mm, otrzymuje się dwuchlorek kwasu adypinowego.

W 25 ml pirydyny rozpuszcza się 5 g 19-nortestosteronu, po czym dodaje się 5 g dwuchlorku kwasu adypinowego i miesza się całość w temperaturze 50°C w ciągu 16 godzin, a następnie wlewa do wody i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt płucze się kolejno wodą, kwasem 2N siarkowym, roztworem 10% wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą do zubożenia, po czym odparowuje się go do stanu suchego w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje nad żelazem krzemionkowym, a po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty adypinian 19-nortestosteronu.

Analiza:

Znaleziono: 75,95% C; 8,92% H;

Obliczono: 76,55% C; 8,87% H.

Postępując jak wyżej przekształca się 19-nortestosteron w ester kwasu bursztynowego, suberynowego, sebacynowego, heksadekanodwukarboksylowego, traumatynowego, czterometyloadypinowego i tereftalowego.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I.

60 g kwasu malonowego przekształca się przy użyciu 100 ml bromku tionylu w dwubromek kwasu malonowego, który następnie poddaje się reakcji z 4-chloro-19-nortestosteronem w obecności chinoliny jako rozpuszczalnika otrzymując malonian 4-chloro-19-nortestosteronu.

Analiza:

Znaleziono: 68,43% C; 7,44% H; 10,28% Cl;

Obliczono: 68,31% C; 7,35% H; 10,34% Cl.

Podobnie przekształca się 4-chloro-19-nortestosteron w dwueter kwasu adypinowego, sześciowodoroftalowego i fumarowego, a 4-metylo-19-nortestosteron w dwueter kwasu bursztynowego, sebacynowego i heksadekanodwukarboksylowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych estrów 19-nortestosteronu, ewentualnie podstawionego w pozycji 4, **znamienny tym**, że 19-nortestosteron, ewentualnie podstawiony w pozycji 4 chlorowcem lub grupą alkilową poddaje się reakcji z organicznym kwasem dwukarboksylowym lub z funkcyjną pochodną tego kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako organiczny kwas dwukarboksylowy stosuje się nasycony lub nienasycony alifatyczny kwas dwukarboksylowy o 2—18 atomach węgla.

3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że estyfikację prowadzi się dwuhalogenkiem organicznego kwasu dwukarboksylowego.