

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 130112



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 c 169/22

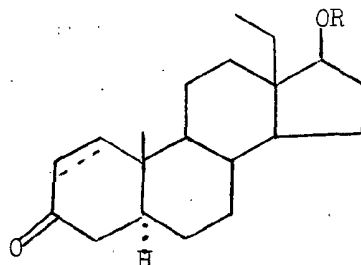
(52) Kl. 12 o-25/04

(21) Patentsøknad nr. 708/69
(22) Inngitt 21.2.1969
(23) Løpedag 21.2.1969
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 26.8.1969
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 8.7.1974

(30) Prioritet begjært fra: 24.2.1968 Forbunds-
republikken Tyskland, nr. P 16 68 687

- (71)(73) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Müllerstrasse 170-172,
1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen,
Forbundsrepublikken Tyskland.
- (72) Hans-Detlef Berndt, Waldsängerpfad 10a, Berlin 38,
Hermann Steinbeck, Heimat 70, Berlin 37 og
Rudolf Wiechert, Endestrasse 38, Berlin 39,
alle: Forbundsrepublikken Tyskland.
- (74) Siv. ing. Erling Quande.
- (54) Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive 18-methyl-5 α -H-androstanderivater.

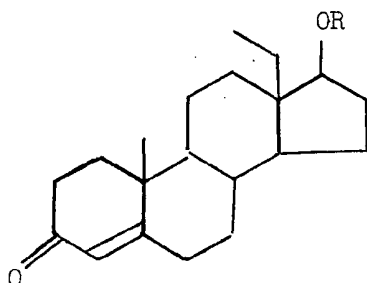
Oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye 18-methyl-5 α -H-androstanderivater med den generelle formel



, hvori R er et hydrogenatom eller en alifatisk acylgruppe med 1-11 carbonatomer. Som eksempler på alifatiske carboxylsyrer, hvorav R

er avledet kan nevnes eddiksyre, propionsyre, capronsyre og undecylsyre. Disse syrer kan selvfølgelig også være umettede, forgrenede eller flerbasiske. Som eksempel på slike syrer kan nevnes trimethyleddiksyre, t-butyleddiksyre, cyclopentylpropionsyre, ravsyre og adipinsyre etc.

De nye forbindelser fremstilles ved den foreliggende analogifremgangsmåte ved at 4,5-dobbelbindingen til et 18-methyl-4-androsten-3-on med den generelle formel:



, hvori R er som definert ovenfor, reduseres, og den reduserte forbindelse eventuelt dehydrogeneres i 1,2-stillingen og, avhengig av betydningen av R, den frie 17-hydroxygruppe eventuelt acyleres eller 17-acylgruppen eventuelt forsåpes.

Den ved i og for seg kjente fremgangsmåter gjennomførbare reduksjon av dobbeltbindingen i 4,5-stillingen utføres fortrinnsvis med lithium i flytende ammoniakk fordi dette gir et maksimalt utbytte av den ønskede 5 α -H-forbindelse. Dette utelukker imidlertid ikke at reduksjonen av dobbeltbindingen i 4,5-stillingen også kan oppnås ved å påleire hydrogen i nærvær av egnede metallkatalysatorer, som f.eks. palladium som fortrinnsvis er blitt avsatt på en bærer, som carbon.

Den eventuelle påfølgende dehydrogenering i 1,2-stillingen utføres også ved å anvende i og for seg kjente fremgangsmåter. Ifølge en foretrukken utførelsesform innføres først et halogenatom, fortrinnsvis brom, i 2-stillingen, og dette blir så på kjent måte igjen avspaltet som hydrogenhalogenid, f.eks. ved å anvende kalsiumcarbonat/lithiumbromid i dimethylformamid. Innføringen av 1,2-

dobbelbindingen kan også utføres ved å anvende selensyre eller dicyanodiklorbenzokinon eller for dette formål kjente mikrobiologiske fremgangsmåter.

De ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser er sterkt anabolisk virksomme stoffer som også fremhever seg spesielt ved en høy dissosiasjon av den ønskede anaboliske hovedvirkning til den uønskede androgene bivirkning, og dette fremgår av den efterfølgende tabell hvor forbindelsene IV og V som er eksempler på forbindelser fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte, sammenlignes med de kjente forbindelser I-III. Den ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelse V har ved siden av den utpregede anaboliske virkning også en sterk androgen virkning. De anførte, sammenlignende forsøksresultater ble oppnådd ved den vanlige testikkel- og levatorani-undersøkelse etterat virkestoffet var blitt gitt subkutant til rotter.

TABELL

Forbind- else nr.	Forbindelse	Dosis mg/dyr/dag	Organvekt(mg/kg/kroppsvekt)	
			Levator ani	Testikkel
I	17 β -propionyloxy- 4-androsten-3-on	1,0	55	529
II	17 β -acetox-5 α - androstan-3-on	1,0	51	401
III	17 β -acetox-1-methyl- 5 α -androst-1-en-3-on	1,0	51	371
IV	17 β -acetox-18-methyl- 5 α -androstan-3-on	1,0	51	284
V	17 β -acetox-18-methyl- 5 α -androst-1-en-3-on	1,0	70	500

For medisinsk bruk kan de ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser anvendes som oralt administrerbare legemidler eller som sprøytepreparater.

For fremstilling av oralt anvendbare legemidler opparbeides de ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte virkestoffer med innen den galeniske farmasi vanlige bærerstoffer og smakskorrigerende midler og overføres så til den endelige, ønskede anvendelsesform, som f.eks. tabletter, drageer, pulvere, kapsler, etc.

Fremstillingen av sprøytepreparatene utføres ved å oppløse virkestoffet fortrinnsvis i oljer, spesielt sesamolje eller ricinusolje, ved de innen den galeniske farmasi vanlige metoder. For å øke oppløseligheten kan eventuelt fortynningsmidler henholdsvis oppløsningsfremmende stoffer, som f.eks. benzylbenzoat, tilsettes til oppløsningsmidlene. Oppløsningene blir så under sterile betingelser fylt i f.eks. 1 - 2 ml ampuller.

Som nevnt er 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on og dens 17-ester egnet for anvendelse som utgangsmateriale ved fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende fremgangsmåte. Den racemiske form av utgangsmaterialet er beskrevet i J. Med. Chem. 10, 446 (1967), og dersom forbindelsene fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte skal fremstilles i sin optisk aktive form, fremstilles de fra det tilsvarende optisk aktive utgangsmateriale som f.eks. kan fremstilles som følger: 5 g 17-acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3-on med et smeltepunkt av 145 - 146°C og fremstilt fra 3-methoxy-17 β -acetoxy-18-methyl-1,3,5(10),8,14-östrapentanen ved katalytisk hydrogenering av Δ^{14} -dobbeltbindingen etterfulgt av en Birch-reduksjon med påfølgende 17 β -acetylering til den tilsvarende 3-methoxy- $\Delta^{2,5(10)}$ -17 β -acetoxy-forbindelse med et smeltepunkt av 136,5 - 139°C og av 3-enolether-spaltning, ble i 30 minutter redusert ved værelsetemperatur i 50 ml tetrahydrofuran og 5 ml vann med 0,5 g natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen ble så gjort svakt sur med 2N H₂SO₄, forbindelsen utfelt i isvann og det dannede bunnfall avsuget, vasket nøytralt og tørket. Råproduktet ble på ca. 500 g nøytralt aluminiumoxyd ved hjelp av gradient-kromatografi (hexan-20% eddikester) skilt i 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 β -ol som etter rekrySTALLISERING en gang fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av 103 - 104°C, og i 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 α -ol som etter rekrySTALLISERING fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av 103,5 - 105°C.

10 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 β -ol oppløst i 70 ml 1,2-dimethoxyethan ble dråpevis satt til en suspensjon av 50 ml absolutt ether, 10 ml metylenjodid og 10 g sink-kobber-par (E. LeGoff, J. Org. Chem. 29, 2048 (1964)). Det hele ble destillert i 2 timer under tilbakelöp og fortynnet med 250 ml kloroform og 50 ml methanol, og uoppløst metall ble til slutt frafiltrert. Filtratet ble vasket med en vandig ammoniumkloridoppløsning, en vandig natriumthiosulfat-oppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Resten ble rekrySTALLISERT fra diisopropylether. Det ble oppnådd 8,8 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -metylen-5 β -östran-3 β -ol med

et smeltepunkt av 131 - 131,5°C.

330 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran-3 β -ol ble i 25 ml aceton oxydert i 5 minutter ved værelsetemperatur med 0,5 ml oxydasjonsoppløsning ifølge Jones. (267 g CrO₃, 230 ml konsentrert svovelsyre oppfylt til 1000 ml med vann). Utfellingen ble foretatt i isvann, og det dannede bunnfall ble tatt opp i kloroform og den fraskilte, organiske fase vasket med vandig natriumbicarbonat-oppløsning og vann. Etter tørking over natriumsulfat ble kloroform-oppløsningen inndampet til tørrhet. Det ble oppnådd 300 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran-3-on med et smeltepunkt av 141 - 144°C. Dersom det for fremstilling av produktene ifølge foreliggende fremgangsmåte skal anvendes et utgangsmateriale med en fri hydroxylgruppe i 17-stillingen, forsåpes 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran-3-onets 17 β -acetoxygruppe på vanlig måte til 17 β -hydroxylgruppen.

Det på det første trinn dannede mellomprodukt 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 α -ol kan også på i og for seg kjent måte om-dannes til 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 β -ol og går derfor ikke tapt for fremstillingen av det ønskede, endelige utgangs-materiale:

3 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 α -ol ble oppløst i 30 ml absolutt pyridin, og 3 ml methansulfoklorid ble tilsatt under isavkjøling. Oppløsningen fikk henstå i ca. 16 timer ved 0°C, og utfellingen ble så foretatt i isvann og det hele derpå omrørt i ennu 1 time, hvorpå 190 ml iskald 2 N H₂SO₄ ble tilsatt og det dannede bunnfall avdestillert. Etter vasking med vann ble bunnfallet oppløst i benzen, og den med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede benzenoppløsning ble til slutt inndampet til tørrhet. Resten ble rekrystallisert fra isopropylether.

Det således i en mengde av 2,5 g erholdte 3 α -mesyloxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren med et smeltepunkt av 145 - 146°C og 4 g tetraethylammoniumformiat ble i ca. 16 timer oppvarmet i 100 ml absolutt aceton under tilbakeløp. Etter tilsetning av 500 ml benzen ble oppløsningen vasket nøytral med vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Det ble oppnådd en oljerest bestående av 3 β -formyl-oxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren og en dien-blanding. Denne blanding ble oppløst i 200 ml methanol og 20 ml mettet, vandig natriumbicarbonatoppløsning satt til oppløsningen, og det hele

130112

6

ble oppvarmet under tilbakelöp i 30 minutter i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble så konsentrert til det halve volum, utfellingen foretatt i isvann og det dannede bunnfall filtrert av og tatt opp i methylenklorid. Den med vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede methylenkloridoppløsning ble inndampet til tørrhet. Resten ble til slutt skilt på 250 g silikagel ved å anvende gradient-kromatografi (hexan-20% aceton). Det ble derved oppnådd ytterligere 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 β -ol med et smeltepunkt av 103-104°C. 300 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran-3-on ble oppvarmet i 1 time på et dampbad til ca. 70°C i 30 ml av en 3:2 blanding av eddiksyre og konsentrert saltsyre. Utfellingen ble så foretatt i isvann og det hele ekstrahert med methylenklorid. Den med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede, organiske fase ble inndampet til tørrhet. Den gjenværende rest ble oppløst i 20 ml methanol, og 3 ml vann og 100 mg kaliumcarbonat ble tilsatt og oppløsningen derpå oppvarmet i 90 minutter under tilbakelöp i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble så konsentrert til det halve volum, felt i isvann og ekstrahert med methylenklorid. De kombinerte methylenekstrakter ble vasket nøytralt med vann, tørket over natriumsulfat og til slutt inndampet til tørrhet. Resten ble rekrySTALLISERT fra diisopropylether. Det ble derved oppnådd 206 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 175/176,5-177,5°C; UV(methanol): $\epsilon_{240} = 16\ 300$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble acetyleret i 16 timer ved værelsetemperatur med 0,4 ml absolutt pyridin og 0,2 ml eddiksyreanhydrid. Reaksjonsoppløsningen ble så inndampet til tørrhet under vakuum og den gjenværende rest rekrySTALLISERT fra diisopropylether. Det ble derved oppnådd 98 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 114 - 116°C; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15\ 900$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble forestret med propionsyreanhydrid. Etter en tilsvarende opparbeidelse ble det oppnådd 85 mg 17 β -propionyloxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 119 - 120°C (fra diisopropylether); UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15\ 800$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble oppløst i 0,4 ml absolutt pyridin, og 0,2 ml n-heptylsyreanhydrid ble tilsatt. Etter henstand i 24 timer ved værelsetemperatur ble reaksjonsblandingen felt med isvann og ekstrahert med ether. Den fraskilte etheroppløsning ble i rekkefølge vasket med en 1N HCl-oppløsning, en

vandig bicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Etter å ha fordampet oppløsningsmidlet ble det oppnådd en olje bestående av 17 β -heptanoyloxy-18-methyl-4-androsten-3-on; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15\ 200$.

Eksempel 1

En oppløsning av 15 g 17 β -acetoxy-18-methyl-4-androsten-3-on i 200 ml av en 1:1 blanding av absolutt ether og absolutt dioxan ble ved en temperatur av -70°C dråpevis satt til en oppløsning av 1500 ml flytende ammoniakk og 4,5 g lithium. Det hele ble omrørt i 30 minutter ved -70°C , og i løpet av 30 minutter ble så 30 g fast ammoniumklorid tilsatt inntil den blåe farve forsvant, og ammoniakken ble så fordampet. Etter tilsetning av 500 ml ether ble oppløsningen vasket i rekkefølge med 1n HCl, vann, en vandig natriumbicarbonat-oppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og etter filtrering konsentrert til tørrhet. Resten ble absorbert på 500 g silikagel, og etter gradient-eluering (hexan/acetone-10%) ble det oppnådd 9 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on som etter rekrystallisering fra diisopropylether smeltet ved $158,5 - 159,5^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 2

1,5 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble oppløst i 20 ml methanol, og 3 ml vann og 1,5 g kalsiumcarbonat ble satt til oppløsningen som ble oppvarmet i 90 minutter under tilbakeløp i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble så felt i isvann, og det dannede bunnfall ble filtrert av, vasket med vann og tørket ved en temperatur av 60°C under vakuum. Etter rekrystallisering fra diisopropylether ble det oppnådd 1,02 g 17 β -hydroxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on med et smeltepunkt av $171/171,5-172^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 3

305 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble sammen med 1,5 ml absolutt pyridin og 0,61 ml propionsyreanhydrid oppvarmet i 90 minutter på et dampbad. Reaksjonsblandingen ble så helt inn i vann og ekstrahert med metylenklorid. Den fraskilte metylenklorid-oppløsning ble i rekkefølge vasket med 1n HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet etter filtrering. Resten ble rekrystallisert fra en blanding av hexan og acetone. Det ble derved oppnådd 270 mg 17 β -propionyloxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on med et smeltepunkt av $141/141,5-142,5^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 4

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble oppløst i 0,4 ml absolutt pyridin, og 0,2 ml n-heptylsyreanhydrid ble tilsatt. Etter henstand i 24 timer ved værelsetemperatur ble reaksjonsblandingen felt med isvann og ekstrahert med ether. Den fraskilte etheroppløsning ble i rekkefølge vasket med en 1n HCl-oppløsning, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Etter å ha dampet av oppløsningsmidlet ble det oppnådd en olje bestående av 120 mg 17 β -heptanoyloxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on.

Eksempel 5

23 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble oppløst i 250 ml tetrahydrofuran, og i løpet av 15 minutter ble 3,35 ml brom i 35 ml iseddik tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og reaksjonsproduktet felt i isvann. Forbindelsen ble tatt opp i metylenklorid, og oppløsningen ble vasket i rekkefølge med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet under vakuum. Det erholdte 2-brom-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble som råprodukt omrørt i 200 ml dimethylformamid med 10 g kalsiumcarbonat og 5,8 g lithiumbromid i 5 timer under nitrogen ved en temperatur av 115°C. Reaksjonsblandingen ble felt i isvann, oppløsningen ble gjort sur med 2n HCl og forbindelsen ekstrahert med metylenklorid. Opp-løsningen ble i rekkefølge vasket med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet under vakuum. Inndampningsresten ble absorbert på 1 kg silikagel. Ved å anvende gradient-kromatografi med en blanding av metylenklorid og 2% methanol ble det oppnådd 14 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on; sm.pkt. 128/129-130,5°C; UV (methanol):

$$\xi_{229} = 10\ 500.$$

Eksempel 6

10 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on ble oppløst i 180 ml methanol, og 18 ml vann og 12,5 g kaliumcarbonat ble satt til oppløsningen som ble kokt i 90 minutter under tilbakeløp og nitrogen. Forbindelsen ble langsomt felt i isvann, filtrert av, vasket med vann og tørket, og det erholdte 17 β -hydroxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on ble rekrystallisert fra en blanding av hexan og diethylether.

$K_1 = 7,8$ g; sm.pkt. $147/148-149^{\circ}\text{C}$; UV (methanol): $\epsilon_{230} = 9850$.

Eksempel 7

På samme måte som i eksempel 3 ble 1 g 17β -hydroxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on forestret med propionsyreanhydrid. Etter en tilsvarende opparbeidelse ble det oppnådd 670 mg 17β -propionyloxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on; sm.pkt. $113-115^{\circ}\text{C}$ (fra hexan/diethylether); UV (methanol): $\epsilon_{230} = 10\ 700$.

Eksempel 8

100 mg 17β -hydroxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on ble i 0,4 ml absolutt pyridin forestret med 0,2 ml n-heptylsyreanhydrid i 16 timer ved værelsetemperatur. Etter en tilsvarende opparbeidelse ble det oppnådd en olje bestående av 115 mg 17β -heptanoyloxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on; UV (methanol): $\epsilon_{230} = 9\ 400$.

Eksempel 9

En oppløsning av 2,72 ml brom i 29 ml iseddik ble i løpet av 15 minutter under isavkjøling dråpevis satt til 18,5 g 17β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on fremstilt som i eksempel 1, i 200 ml absolutt tetrahydrofuran. Etter 10 minutter ble reaksjonsproduktet felt i isvann og tatt opp i metylenklorid. Den organiske fase ble vasket med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet. Etter rekrystallisering av resten fra en blanding av hexan og aceton ble det oppnådd 15,6 g 2 α -brom- 17β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on med et smeltepunkt av $182 - 183^{\circ}\text{C}$.

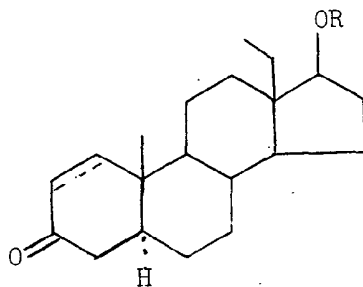
En blanding av 15,6 g 2 α -brom- 17β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on, 200 ml dimethylformamid, 6,75 g kalsiumcarbonat og 3,93 g lithiumbromid ble oppvarmet under nitrogen i 5 timer til 115°C . Reaksjonsproduktet ble så felt i isvann, oppløsningen gjort sur med 2n HCl og bunnfallet ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble vasket med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet under vakuum. Etter krystallisering av resten fra hexan og aceton ble det oppnådd 9,8 g 17β -acetoxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on; sm.pkt. $129 - 130^{\circ}\text{C}$; UV (methanol): $\epsilon_{229} = 10\ 500$.

130112

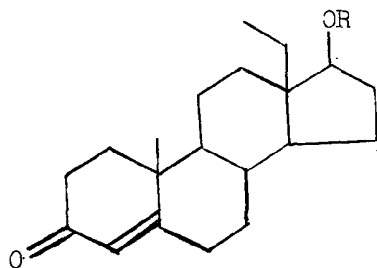
10

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive
18-methyl-5 α -H-androstanderivater med den generelle formel



, hvori R er et hydrogenatom eller en alifatisk acylgruppe med 1-11
carbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t 4,5-dobbelt-
bindingen til et 18-methyl-4-androsten-3-on med den generelle formel:



, hvori R er som definert ovenfor, reduseres, og den reduserte for-
bindelse eventuelt dehydrogeneres i 1,2-stillingen og, avhengig av
betydningen av R, den frie 17-hydroxygruppe eventuelt acyleres eller
17-acylgruppen eventuelt forsåpes.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.