

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 130645



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 c 169/34

(52) Kl. 12 o-25/05

(21) Patentsøknad nr. 602/73

(22) Inngitt 14.2.1973

(23) Løpedag 6.12.1968

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 10.6.1969

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 7.10.1974

(30) Prioritet begjært fra: 8.12.1967 USA,
nr. 688988

(62) Avdelt fra søknad nr. 4896/68

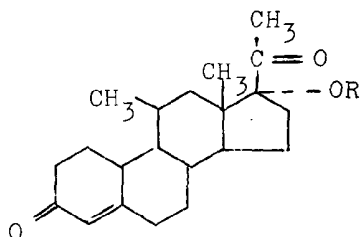
(71)(73) G. D. Searle & Co., (a Corporation of Delaware),
P.O. Box 5110,
Chicago, Ill. 60680, USA.

(72) John S. Baran, 9320 Marmora, Morton Grove og
Ivar Laos, 8419 East Prairie Road, Skokie,
begge: Ill., USA.

(74) Bryns Patentkontor A/S

(54) Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk
virksomme 17 α -hydroksy/acyloksy-11 β -metyl-19-norpregn-
4-en-3,20-dioner.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte
til fremstilling av 17 α -hydroksy/acyloksy-11 β -metyl-19-norpregn-4-
en-3,20-dioner med progestational og østrogeninhiberende virkning.
Disse forbindelser kan representeres ved følgende generelle formel:



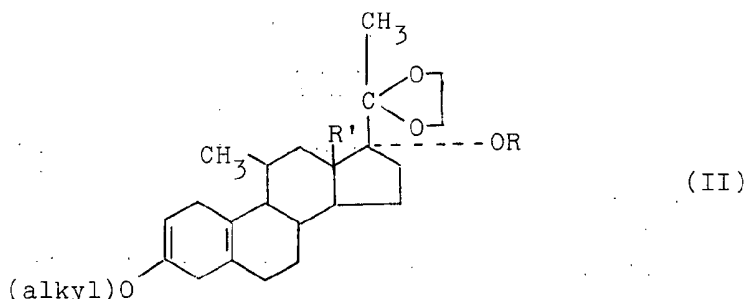
(I)

130645

— hvor R er et hydrogenatom eller et alkanoylradikal hvori alkyliden inneholder 1-6 karbonatomer.

Typiske alkanoylradikaler er acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, heptanoyl og deres isomerer med forgrenet kjede.

17-acyloksyforbindelsene med formel I kan fremstilles ved sterk syrehydrolyse av tilsvarende 17 α -acyloksyforbindelsen valgt fra de forbindelser som har følgende generelle formel:



hvor alkylradikalet inneholder 1-6 karbonatomer; og R har samme betydning som angitt ovenfor. Hydrolyse i dette tilfelle vil samtidig fjerne 20-ketalfunksjonen og frembringe 3-keto- Δ^4 -gruppen. Hydrolysen kan på egnet måte bevirkes med en sterk syre slik som saltsyre og kan eksemplifiseres ved omsetningen av 17 α -acetoksy-3-metoksy-11 β -metyl-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-on 20-etylenketal i metanol med saltsyre til 17 α -acetoksy-11 β -metyl-19-norpregn-4-en-3,20-dion. Det skal bemerkes at når R i formel II er et hydrogenatom, kan det ønskede 17 α -hydroksymaterialet også oppnås ved hjelp av denne hydrolysemetode med sterk syre.

3-alkoksy-11 β -metyl-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-on 20-etylen-ketal-forbindelsene med formel II, som egner seg som utgangsmaterialer for hydrolysen med sterk syre til tilsvarende 17 α -hydroksy eller 17 α -acyloksyforbindelser med formel I, kan fremstilles under anvendelse av følgende reaksjonsrekkefølge og ved å utgå fra 11 β -metyl-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3,17 α ,20-triol 3-metyleter. Denne rekkefølge innebærer oksydasjon av 20-hydroksygruppen før Birch-reduksjon, ketalisering av den resulterende 20-ketogruppe, deretter Birch-reduksjon for oppnåelse av de ønskede utgangsmaterialer som er egnet for fremstilling av 17-hydroksyforbindelsen ifølge oppfinnelsen, mens det er nødvendig med et påfølgende acyleringstrinn for oppnåelse av det egnede utgangsmateriale for fremstilling av

—

17-acyloksyforbindelsene ifølge oppfinnelsen. Denne prosess eksemplifiseres ved oksydasjonen av 11 β -metyl-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3,17 α ,20-triol 3-metyleter med kromsyre og manganklorid, omsetning av det resulterende 20-keton med etylenglykol i nærvær av p-toluensulfonsyre, Birch-reduksjon av den således fremstilte 20-etylenketalforbindelsen, og eventuelt påfølgende acetylering med en acetylchlorid-antimonpentaklorid-kompleksforbindelsen og hydrolyse av ketal- og enoleter-gruppene med saltsyre til 17 α -acetoksy-11 β -metyl-19-norpregn-4-en-3,20-dion.

De ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser er nyttige på grunn av deres verdifulle farmakologiske egenskaper. De er f.eks. kraftige progestationale og østrogen-inhiberende midler. Den farmakologiske aktivitet til forbindelsene med formel I illustreres spesielt ved den progestationale aktivitet til 17 α -acetoksy-11 β -metyl-19-norpregn-4-en-3,20-dion når denne forbindelse prøves på kaniner ifølge Clauberg-forsøket ved subkutan administrerte doser varierende fra 0,002 til 0,05 mg. I forhold til standardforbindelsen, dvs. progesteron, har ovennevnte forbindelse en styrke på 10-20x10³%. Den anti-østrogene aktivitet til forbindelsen av formel I illustreres spesielt av den ovenfor nevnte forbindelse, som ved bestemmelse ifølge metoden til Edgren og Calhoun, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 94, 537 (1957), i mus, ved subkutan administrerte doser varierende fra 0,001 til 0,1 mg, viste en effekt på omtrent 10.000% i forhold til standardforbindelsen, dvs. progesteron.

Følgende eksempel illustrerer oppfinnelsen, idet mengdeangivelsene er uttrykt som vektdeler hvis ikke annet er angitt, og idet forholdet mellom vektdeler og volumdeler er det samme som det mellom gram og milliliter.

Eksempel. 17 α -hydroksy-11 β -metyl-19-norpregn-4-en-3,20-dion.

Til 3 deler 17 α -hydroksy-3-metoksy-11 β -metyl-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-on 20-etylenketal og 144 deler metanol, ble 18 volumdeler 2N saltsyre tilsatt. Den resulterende reaksjonsblanding ble kokt under tilbakeløp i 30 minutter. Deretter ble oppløsningen avkjølt og nøytralisert ved tilsetning av 3,6 deler kaliumkarbonat i 30 deler vann. Fjerning av oppløsningsmidlet under forminskett trykk etterlot en rest som ble oppløst i 450 deler etylacetat, og vasket suksessivt med vann til oppløsningen var nøytral, og tørket

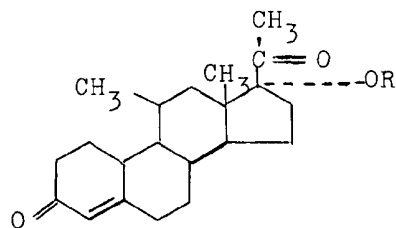
130645

over natriumsulfat og destillert til tørrhet for oppnåelse av det urene produkt. Omkrystallisering fra aceton ga 17α -hydroksy- 11β -metyl-19-norpregn-4-en-3,20-dion, som er kjennetegnet ved infrarøde maksima i kloroform ved 5,82, 6,02 og 6,20 mikron.

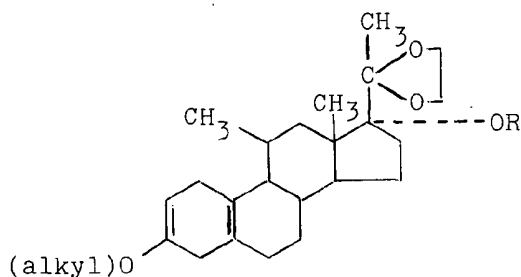
Ved benyttelse av 17α -acetoksy-3-metoksy- 11β -metyl-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-on 20-etylenketal istedenfor det ovenfor nevnte utgangsmateriale, og hydrolyse med sterk syre, oppnås 17α -acetoksy- 11β -metyl-19-norpregn-4-en-3,20-dion, smp. $190-191,5^{\circ}\text{C}$.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av en forbindelse med progestational og østrogeninhiberende virkning og med formelen:



hvor R er et hydrogenatom eller et alkanoylradikal, hvor alkyl delen inneholder 1-6 karbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t en forbindelse med den generelle formel:



hvor R har den ovenfor angitte betydning og alkylradikalene inneholder 1-6 karbonatomer, hydrolyseres med en sterk syre.

2. Analogifremgangsmåte til fremstilling av 17α -hydroksy- 11β -metyl-19-norpregn-4-en-3,20-dion ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t 17α -hydroksy-3-metoksy- 11β -metyl-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-on 20-etylenketal hydrolyseres med saltsyre.