

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131129



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

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

(52) Kl. 12 o-25/05

(21) Patentsøknad nr. 1633/70

(22) Inngitt 29.4.1970

(23) Løpedag 29.4.1970

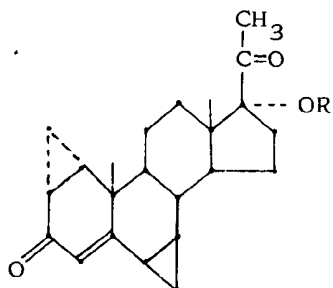
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 3.11.1970

(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 30.12.1974

(30) Prioritet begjært fra: 2.5.1969 Forbundsrepublikken Tyskland, nr. P 19 23 378

- (71)(73) SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen, Müllerstrasse 170-172, D 1 Berlin (West) 65 og Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen, Forbundsrepublikken Tyskland.
- (72) Helmut Hofmeister, Weislingenstr. 4, 1 Berlin 28, Hermann Steinbeck, Hirtsieferzeile 21, 1 Berlin 47 og Rudolf Wiechert, Endestrasse 38, 1 Berlin 39, alle: Forbundsrepublikken Tyskland.
- (74) Siv.ing. Erling Quande.
- (54) Fremgangsmåte ved fremstilling av nye $1\alpha,2\alpha;6\beta,7\beta$ -dimethylensteroider.

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk virksomme $1\alpha,2\alpha;6\beta,7\beta$ -dimethylensteroider av den generelle formel:

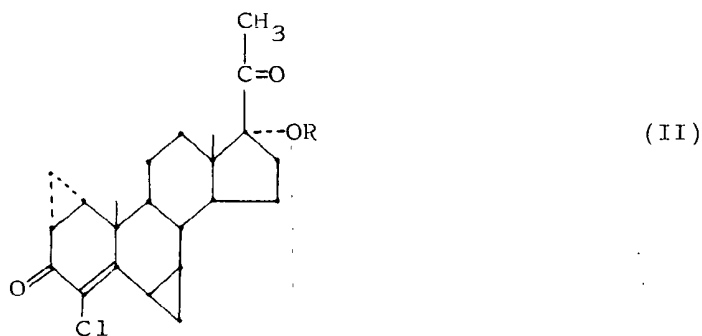


(I)

hvor R betegner hydrogen eller en acylgruppe med opp til 15 carbonatomer eller en uorganisk syrerest. Acylgruppen R er avledet fra sy-

rer med inntil 15 carbonatomer, slike som f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, smørsyre, valeriansyre, capronsyre, heptansyre, undecylsyre, trimethyleddiksyre, diethyleddiksyre, tert.butyleddiksyre, fenyleddiksyre, cyclopentylpropionsyre, oljesyre, melkesyre, mono-, di- og trikloreddiksyre, aminoeddiksyre, diethylamino-, piperidino- og morfolino-eddiksyre, ravsyre, adipinsyre, benzoesyre, nicotinsyre, osv. Dessuten kan de vanlige anorganiske syrer, såsom f.eks. svovelsyre og fosforsyre, anvendes.

De nye forbindelser av den generelle formel I fremstilles ved at et tilsvarende 4-klorsteroid av den generelle formel:



hvor R har samme betydning som i formel I, omsettes under kokning med jod- eller bromhydrogensyre, fortrinnsvis i nærvær av en lavere alifatisk carboxylsyre, hvorefter den erholdte 4-desklor-7 β -halogenmethyl- og 4-desklor-1 α ,7 β -bishalogenmethylforbindelse behandles, enten isolert eller i blandingen, med en base for å gjendanne cyclopropanringen i 6,7-stillingen eller i både 1,2-stillingen og 6,7-stillingen, og, om ønskes, en fri 17-hydroxylgruppe forestres eller en forestret 17-hydroxylgruppe frigjøres.

Det er overraskende at man ved å la jod- eller bromhydrogensyre innvirke på forbindelser av den generelle formel II kan fjerne kloratomet fra 4-stillingen.

Reaksjonen med halogenhydrogensyren HX, hvor X betegner jod eller brom, utføres ved at man tilsetter syren HX til det oppløste steroid og oppvarmer reaksjonsoppløsningen. Som oppløsningsmiddel kan man anvende slike som er inerte overfor steroidet og syren HX. Inerte oppløsningsmidler er f.eks. ethere, såsom tetrahydrofuran og dioxan, hydrocarboner, såsom hexan og benzen, klorerte hydrocarboner, såsom metylenklorid og kloroform, og spesielt lavere alifatiske carboxylsyrer, såsom maursyre og eddiksyre. Halogenhydrogensyren HX kan i henhold til en foretrukken utførelsesform frigjøres fra

et alkalisalt under reaksjonen, ved innvirkning av en lavere carb-oxylsyre, som samtidig tjener som oppløsningsmiddel.

Ifølge en foretrukken utførelsesform frigjøres jodhydrogen-syre fra kaliumjodid med maursyre.

For å oppnå fullstendig eliminering av kloratomet i 4-stil-lingen må reaksjonsoppløsningen kokes med tilbakeløpskjøling i flere timer. Under disse betingelser spaltes samtidig 6 β ,7 β -methylengrup-phen under dannelse av 7 β -halogenmethylforbindelsen og delvis også 1 α ,2 α -methylengruppen under dannelse av 1 α ,7 β -bishalogenmethylfor-bindelsen. For gjendannelse av methylengruppen i 6,7-stillingen el-ler i 6,7- og 1,2-stillingene behandles reaksjonsproduktet tilslutt med en base. Som base kan man anvende såvel en anorganisk base, så-som natrium- eller kaliumhydroxyd eller aluminiumoxyd, som en organ-isk base, såsom kollidin, lutidin, pyridin ovs.

Ved anvendelse av natrium- eller kaliumhydroxyd utføres hyd-rogen-halogenidavspaltningen hensiktsmessig i alkoholisk oppløsning ved romtemperatur eller under oppvarmning. Når forbindelsen som be-handles har en forestret hydroxylgruppe i 17-stillingen, skjer der ved denne reaksjon samtidig en forsåpning av 17-esteren. Den ønske-de ringslutning til 1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen kan imidlertid også opp-nåes ved flere timers omrøring av den i et organisk oppløsningsmid-del oppløste 7-halogenmethylforbindelse eller 1,7-bis-halogenmethyl-forbindelse med aluminiumoxyd, hvorved en 17-ester ikke angripes.

Det efterfølgende forestring av 17 α -hydroxylgruppen utføres hensiktsmessig med et reaktivt syrederivat i nærvær av et basisk forestringsmiddel. Spesielt skal nevnes omsetning med et syreanhyd-rid eller -halogenid under oppvarmning i nærvær av pyridin.

For fremstilling av vannoppløselige preparater kan substi-tuerte aminoacylater, såsom diethylamino-, piperidino- og morfolino-acetat overføres i syreaddisjonssalter, og dicarboxylsyrehalvestere og svovelsure og fosforsure estere overføres i alkalimetallsalter.

1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen- Δ^4 -3-ketosteroider som ikke er sub-stituerte i 4-stillingen, har hittil ikke vært beskrevet. De lar seg ikke fremstille ut fra de tilsvarende $\Delta^{1,4,6}$ -3-ketosteroider, fordi de i 4-stillingen usubstituerte forbindelser reagerer med metylerende reagenser bare gjennom Δ^1 -dobbelbindingen, under dan-nelse av 1,2-methylen- $\Delta^{4,6}$ -3-ketosteroider.

Det har nu vist seg at de nye dimethylensteroider av den generelle formel I har nøyaktig like sterk gestagen virkning som de tilsvarende 4-klorforbindelser, men i motsetning til sistnevnte ikke har noen ovulasjonshemmende virkning, selv i store doser.

Som følge av den overraskende gode adskillelse mellom den gestagene virkning og den ovulasjonshemmende virkning kan de nye aktive forbindelser med fordel anvendes f.eks. for behandling av de følgende gynekologiske forstyrrelser: primær amenorrhoea og sekundær amenorrhoea av lengere varighet, syklusforstyrrelser som følge av mangelfull funksjonering av de gule blodlegemer, endometriose, uterushypoplasia, førmenstruasjonsbesvær, mastopathia o.a. Doseringen avstemmes efter sykdomsgraden. I alminnelighet administreres mellom 1 og 100 mg daglig. Fremstillingen av legemiddelspesialiteter utføres på den vanlige måte, idet den aktive forbindelse blandes med egnete tilsetningsstoffer, bærerstoffer og smaksstoffer, og blandingen overføres til de vanlige legemiddelformer, såsom tabletter, drageer, kapsler, oppløsninger osv. Konsentrasjonen av den virksomme forbindelse i det således fremstillede legemiddelpreparat avhenger av administreringsmåten. Således inneholder tabletter og drageer fortrinnsvis 0,1 - 10 mg aktiv forbindelse pr. enhet, mens oppløsninger for parenteral administrering fortrinnsvis inneholder 1 - 20 mg pr. ml oppløsning.

Eksempel 1

10 g 4-klor-17-acetoxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion kokes med tilbakeløpskjøling i 18 timer med 35 g kaliumjodid i 100 ml konsentrert maursyre under tilførsel av nitrogen. Oppløsningen innrøres derefter i eddiksurt isvann. Utfeldningen frafiltreres, og denne tas opp i metylenklorid. Oppløsningen vaskes med fortynnet natriumthiosulfatoppløsning og derefter med vann. Råproduktet kromatográferes på kiselgel, hvorved der med 2,5 - 3 % aceton-metylenklorid fåes 1,0 g 17-acetoxy-1 α ,7 β -bis-jodmethyl-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 194 - 195°C (under spaltning). UV: $\epsilon_{246} = 15\ 600$. Med 6 - 8 % aceton-metylenklorid elueres 2,7 g 17-acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α ,2 α -metylen-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 225 - 227°C (under spaltning). US: $\epsilon_{241} = 16\ 100$.

- a) 700 mg 17-acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α ,2 α -methylen-4-pregnen-3,20-dion omrøres 12 timer i 25 ml benzen med 12 g basisk aluminiumoxyd. Oppløsningen dekanteres derefter fra, og aluminiumoxydet utvaskes flere ganger med aceton. Efter avdestillering av oppløsningsmidlet fåes 330 mg 17-acetoxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 263,5 - 265,5°C (aceton-hexan). UV: ϵ_{260} = 15 500.
- b) 850 mg 17-acetoxy-1 α ,7 β -bis-jodmethyl-4-pregnen-3,20-dion i 30 ml benzen omrøres med 12 g basisk aluminiumoxyd, og blandingen opparbeides som ovenfor beskrevet. Efter omkrystallisering fra aceton-hexan fåes 250 mg 17-acetoxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 261 - 263°C.

De to rensede jodmethylforbindelser a) og b) kan også i form av en blanding i benzen overføres til 17-acetoxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion med basisk aluminiumoxyd.

Eksempel 2

17 g 4-klor-17-acetoxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion i 325 ml konsentrert maursyre kokes med tilbakeløpskjøling i 3 dager med 65 g kaliumjodid under tilførsel av nitrogen. Den mørkfarvede oppløsning utrøres derefter i eddiksurt isvann, hvorefter utfeldningen frafiltreres og tas opp i methylenklorid. Oppløsningen vaskes med fortynnet natriumthiosulfatoppløsning og derefter med vann. Det som råprodukt erholdte 17-acetoxy-7 β -jodmethyl-1 α ,2 α -methylen-4-pregnen-3,20-dion i en blanding av 190 ml methylenklorid og 650 ml methanol omrøres 17 timer ved romtemperatur med 290 ml 1N natronlut for å befordre ringslutning og forsåpning. Oppløsningen konsentreres derefter sterkt ved inndampning i vakuum, og produktet utfelles i isvann. Utfeldningen frafiltreres, tørkes og kromatograferes på kiselgel med 33 - 39 % aceton-pentan. Der fåes 2 g 17-hydroxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 250-252°C (aceton-hexan). UV: ϵ_{261} = 15 400.

Eksempel 3

1,7 g 17-hydroxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion i 20 ml pyridin kokes med tilbakeløpskjøling i 5 dager med 10 ml eddiksyreanhydrid under tilførsel av nitrogen. Oppløsningen utrøres derefter i svovelsurt isvann, hvorefter utfeldningen frafiltreres og vaskes flere ganger med vann. Efter kromatografering på kiselgel med 13 - 20 % aceton-pentan og omkrystallisering fåes 400 mg 17-

acetoxyl-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 264 - 265°C (aceton-hexan).

Eksempel 4

500 mg 17-hydroxyl-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion kokes med tilbakeløpskjöling i 3 dager med 1 ml propionsyreanhydrid i 2 ml pyridin. Oppløsningen helles derefter over i svovelsurt isvann, og reaksjonsproduktet ekstraheres med metylenklorid. Efter kromatografering på kiselgel med 21 - 25 % aceton-pentan og omkrySTALLISERING fåes 170 mg 17-propionyloxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 220 - 223°C (aceton-hexan).

UV: ϵ_{260} = 15 500.

Eksempel 5

800 mg 17-hydroxyl-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion kokes med tilbakeløpskjöling i 5 dager med 3 ml smörsyreanhydrid i 800 ml pyridin på samme måte som beskrevet i eksempel 1. Efter vandampdestillasjon, ekstraksjon av produktet med metylenklorid og kromatografering på kiselgel med 20 - 27 % aceton-pentan fåes 800 mg 17-butyryloxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -metylen-4-pregnen-3,20-dion i form av et skum. UV: ϵ_{260} = 14 000.

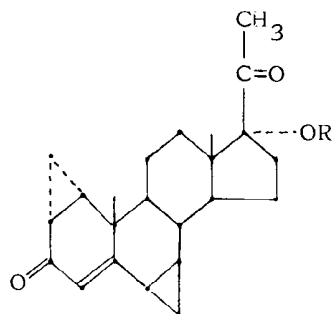
Eksempel 6

500 g 17-hydroxyl-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion kokes med tilbakeløpskjöling i 3 dager med 2 ml capronsyreanhydrid i 4 ml pyridin. Efter opparbeidelse gjennom isvannutfeldning, ekstraksjon med metylenklorid og kromatografering på kiselgel med 18 - 21 % aceton-hexan fåes 120 mg 17-hexanoyloxy-1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylen-4-pregnen-3,20-dion i form av en olje. UV: ϵ_{260} = 15 100.

P a t e n t k r a v

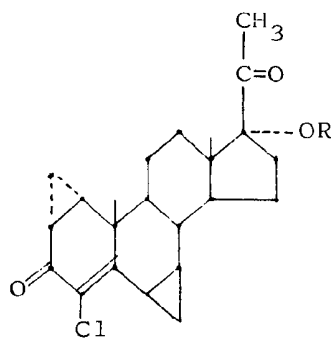
1. Fremgangsmåte ved fremstilling av nye 1 α ,2 α ;6 β ,7 β -dimethylensteroider av den generelle formel:

131129



(I)

hvor R betegner hydrogen eller en acylgruppe med opp til 15 carbon-
atomer eller en uorganisk syrerest, k a r a k t e r i s e r t v e d
å t et tilsvarende 4-klorsteroid av den generelle formel:



(II)

hvor R har den ovenfor angitte betydning, omsettes under kokning med
jod- eller bromhydrogensyre, fortrinnsvis i nærvær av en lavere ali-
fatisk carboxylsyre, hvorefter den erholdte 4-desklor-7 β -halogenmeth-
yl- og 4-desklor-1 α ,7 β -bishalogenmethylforbindelse behandles, enten
isolert eller i blandingen, med en base for å gjendanne cyclopropan-
ringen i 6,7-stillingen eller i både 1,2-stillingen og 6,7-stilling-
gen, og, om ønskes, en fri 17-hydroxylgruppe forestres eller en for-
estret 17-hydroxylgruppe frigjøres.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at jodhydro-
gensyre frigjøres fra kaliumjodid med maursyre.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.