

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163519 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1641/82

(51) Int.Cl.5

C 07 J 1/00

(22) Indleveringsdag: 13 apr 1982

(41) Alm. tilgængelig: 14 okt 1982

(44) Fremlagt: 09 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 apr 1981 DE 3115996

(71) Ansøger: *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Muellerstrasse 170-178; Berlin und Bergkamen; D-W-1 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Henry *Laurent; DE, Annerose *Schleusener; DE, Manfred *Albring; DE, Rudolf *Wiechert; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 17alfa-alkyl-17beta-hydroxy-1alfa-methyl-4-androsten-3-oner

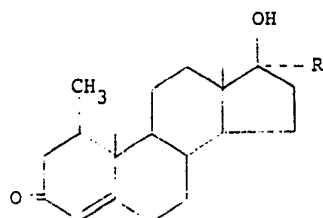
(56) Fremdragne publikationer

FR off.g. skrift nr. 2319367

1641-82

(57) Sammendrag

17 α -alkyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-4-androsten-3-oner af den almene formel I



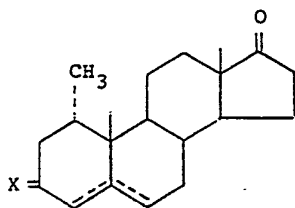
(I),

hvor R betegner en ligekædet alkylgruppe med 3-8 carbon-atomer, fremstilles ved omsætning af en forbindelse af den almene formel II

DK 163519 B

fortsættes

1641-82



(II),

hvor R har ovennævnte betydning, én af bindingerne betegner en dobbeltbinding, og X betegner en oxogruppe, en oximinogruppe, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer og et hydrogenatom eller en alkylendioxygruppe med 2-6 carbonatomer, med en metalorganisk forbindelse af den almene

formel III

RZ

(III),

hvor R har ovennævnte betydning, og Z betegner en alkali-metalion eller en magnesiumhalogenidion.

Forbindelserne I er farmakologisk virksomme stoffer, der specielt ved topisk applikation udmerker sig ved en anti-androgen virkning.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 17α -alkyl- 17β -hydroxy- 1α -methyl-4-androsten-3-oner.

5 Der kendes fra FR patentskrift nr. 2.319.367 forbindelser, såsom 17β -hydroxy- 17α -propyl-4-androsten-3-on, med lokal anti-androgen virkning. Nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen har ved topisk anvendelse en noget stærkere virkning end de kendte forbindelser, men den største fordel ved forbindelserne
10 ifølge opfindelsen er, at de er systemisk uvirksomme, mens f.eks. den kendte 17β -hydroxy- 17α -propyl-4-androsten-3-on ved det efterfølgende sammenligningsforsøg udviser en tydelig anabol/androgen virkning.

15 17β -hydroxy- 1α , 17α -dimethyl-4-androsten-3-on er en forbindelse, som man har kendt længe, og som blandt andet udmærker sig ved en anabol virkning (F. Neumann og R. Wiechert Arzneimittelforschung, 15, 1965, 1168 ff - specielt 1177).

20 De homologe 17α -alkyl- 17β -hydroxy- 1α -methyl-4-androsten-3-oner med den almene formel I i krav 1 udmærker sig imidlertid således overraskende ved lokal applikation ved en udpræget antiandrogen virkning. Ved systemisk applikation udviser disse forbindelser som nævnt ingen udpræget antiandrogen virkning,
25 hvorved de udmærker sig fordelagtigt i forhold til alle anerkendte virksomme handelspræparater af lignende virkningsretning. De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har desuden den fordel, at de hæmmer lipogenesis kraftigt.

30 Den topiske antiandrogene virkning bestemmes på følgende måde:

Forplantningsdygtige han-hamstere med en vægt på ca. 80 g blev kastreret og fik dagligt 0,1 mg testosteronpropionat. Højre øre blev 2 gange dagligt i 3 uger behandlet med 0,01 ml af en
35 3%ig opløsning af teststoffet i acetone eller ethanol. Ved kontrolgruppen blev det højre øre kun behandlet med 0,01 ml opløsningsmiddel.

På den 22. dag blev dyrene aflivet med ether, sædblæren præpareret og vejjet. Af ørerne blev der af hvert udstanset et defineret vævsareal på 3 x 7 mm kantlængde. Disse blev viderebehandlet histologisk og talgkirtlernes arealer målt. Ved en sammenligning af arealerne på den ventrale side af ørerne på de dyr, der er blevet behandlet med antiandrogen, med tilsvarende arealer på de dyr, der kun er blevet behandlet med opløsningsmiddel, får man et mål for den lokale antiandrogene virkning af stoffet, der skal afprøves. Den i forhold til en kontrolgruppe konstaterede reduktion af sædblærevægten viser omfanget af den systematiske antiandrogene virkning af stoffet, der skal afprøves.

De afprøvede stoffers indvirkning på lipogenese bestemmes på følgende måde:

Forplantningsdygtige han-hamstere med en vægt på ca. 80 - 100 g blev kastreret og fik dagligt subkutan 0,1 mg testosteronpropionat. Højre øre på hvert forsøgsdyr blev 2 gange dagligt i 3 uger behandlet med 0,01 ml af en 1%ig opløsning af teststoffet i acetone (eller ved kontrolgruppen kun med 0,01 ml opløsningsmiddel). Derpå blev dyrene aflivet, og af de behandlede dyr blev der af højre øre samt af de ubehandlede af venstre øre udstanset et defineret vævsareal på 8 mm i diameter. Udstansningernes ventrale og dorsale side skilles fra hinanden på langs af ørebrusken, overføres straks i Dulbecco's modifikation af Eagle's medium, der var tilsat 4 mmol glutamin og 10% kalveserum, og som til undgåelse af mikrobiel forurening indeholder 100 IE/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin, 125 µg/ml kanamycin, 25 IE/ml nystatin og 10 µg/ml gentamycin, og inkuberes i 1 time ved 37°C.

Derpå bringes udstansningerne under sterile betingelser i et frisk kulturmedium, som indeholder 1 µCi/ml C^{14} mærket natriumacetat, og inkuberes i 4 timer ved 37°C. Derpå overføres prøverne i 2 ml af en proteolyseopløsning af 0,05 mol tris-puffer af pH-værdi 7,5, 0,01 mol dinatriumethylendiamintetra-

eddikesyre, 0,5% natriumdodecylsulfat og 0,1% proteinase K (firma E. Merck A.G., Darmstadt, Bundesrepublik Deutschland), og inkuberes i 24 timer ved 37°C.

5 De således opnåede prøver ekstraheres 1 gang med 5 ml chloroform og endnu 1 gang med 3 ml chloroform, hvorpå de forenede chloroformekstrakter inddampes i vakuum, og indholdet heri af radioaktivt mærkede lipider bestemmes i scintillationstølle-
10 ren. Den procentiske hæmning af lipogenesen i den behandlede gruppe beregnes ved sammenligning med den kun med opløsningsmiddel behandlede kontrolgruppe.

Den efterfølgende tabel I viser de i disse undersøgelser opnåede resultater.

15

20

25

30

35

TABEL I

Nr.	Stof	Talgkirtlernes flade- reduktion ved behandlet øre	et kontra- lateralt øre	Vægtreduktion af sæd- blære	Lipogeneseændring behandlet øre	kontrala- teralt øre
1	17 β -hydroxy-1 α -methyl- 17 α -propyl-4-andro- sten-3-on	68%	46%	0%	-45%	-31%
2	17 α -butyl-17 β -hydroxy- 1 α -methyl-4-andro- sten-3-on	64%	34%	0%	-48%	-26%

Den efterfølgende tabel II viser resultaterne fra et sammenligningsforsøg. Det fremgår af dette forsøg, at forbindelserne 1 og 2 ifølge opfindelsen ved topisk applikation er noget stærkere og forbindelse 3 ifølge opfindelsen noget svagere virksom, end den kendte forbindelse I. Den væsentlige fordel ved forbindelserne ifølge opfindelsen er, at de er systemisk virksomme, mens forbindelse I i dette forsøg udviser en tydelig anabol/androgen virkning (vægtreduktion af sædblære).

Tabel II

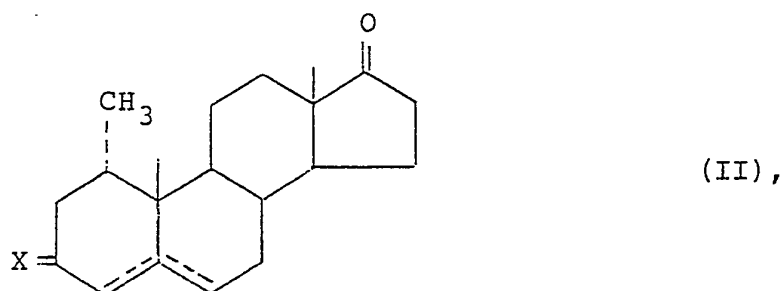
Farmakologiske forsøgsresultater

Nr.	Forbindelse	Reduktion af hamster-øres talg-kirtel	Lipogenese-ændring	Vægtreduktion af sædblære
I	17 β -hydroxy-17 α -propyl-4-androsten-3-on (FR-A 2319367)	+ 55%	- 38%	- 26%
1	17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -propyl-4-androsten-3-on	+ 62%	- 48%	0%
2	17 α -butyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-4-androsten-3-on	+ 65%	- 47%	0%
3	17 α -hexyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-4-androsten-3-on	+ 43%	- 32%	3%*)

*) Ikke signifikant

Til den topiske anvendelse kan de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser forarbejdes med de sædvanlige bærestoffer til opløsninger, geler, salver, puddere og andre præparater. Egnede bærestoffer er f.eks. vand, ethanol, propanol, glycerol, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxypolymethylen osv. Antiandrogenet foreligger fortrinsvis i en koncentration på 0,05-5,0 vægt%, beregnet på præparatets samlede vægt. Præparaterne kan anvendes til topisk behandling af sygdomme såsom akne, seborrhoe, alopezie og hirsutismus.

De omhandlede hidtil ukendte 17α -alkyl- 17β -hydroxy- 1α -methyl-4-androsten-3-oner fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel II



hvor i R har den i krav 1's indledende del angivne betydning, én af bindingerne betegner en dobbeltbinding, og X betegner en oxogruppe, en oximinogruppe, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer og et hydrogenatom eller en alkylendioxygruppe med 2-6 carbonatomer, med en metalorganisk forbindelse med den almene formel III



hvor i R har ovennævnte betydning, og Z betegner en alkalimetalion eller en magnesiumhalogenidion. Denne fremgangsmåde gennemføres under betingelser, der er velkendte for fagfolk (H. Laurent og R. Wiechert i: John Fried og John A. Edwards "Organic Reactions in Steroid Chemistry" - bind II - van Nostrand Reinhold Company, New York etc., 1972, 52 ff).

De efterfølgende udførelseseksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

35 A. En opløsning af 7,0 g 17β -hydroxy- 1α -methyl-4-androsten-3-on i 500 ml benzen behandles med 80 ml 1,2-ethandiol og 400 mg p-toluensulfonsyre, og det dannede vand afdestilleres azeotropisk i løbet af 20 timer. Efter afkøling af reaktions-

blandingen behandles denne med 5 ml pyridin, vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel, og ved hjælp af hexan-ethylacetat-gradienter (25-30% ethylacetat) fås 6,3 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17 β -ol.

B. 3,6 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17 β -ol opløses i 100 ml dichlormethan, behandles med 5,8 g pyridinium-dichromat og omrøres i 20 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen vaskes med vand, tørres og inddampes i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel, og ved hjælp af hexan-ethylacetat-gradienter (11-16% ethylacetat) fås 2,81 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17-on.

C. Til en opløsning af 2,27 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17-on i 80 ml tetrahydrofuran dryppes under omrøring ved -70°C en 1,7 molær opløsning af lithiumpropyl i diethylether. Efter 30 min. forløb hældes reaktionsblanding i isvand. Der ekstraheres med diethylether, vaskes med vand, og den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed i vakuum, hvorved fås 2,40 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-17 α -propyl-5-androsten-17 β -ol.

D. 2,40 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-17 α -propyl-5-androsten-17 β -ol opløses i 70 ml acetone. Opløsningen behandles med 5 ml vand og 460 mg pyridinium-p-toluensulfonat, opvarmes i 3 timer til kogning og inddampes derpå i vakuum. Resten opløses i 300 ml ethylacetat, opløsningen vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Råproduktet kromatograferes på kiselgel, og ved hjælp af hexan-acetone-gradienter (10-12% acetone) fås efter omkrystallisation fra diethylether-benzen 724 g 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -propyl-4-androsten-3-on med smeltepunkt 88°C.

Eksempel 2

A. Til en opløsning af 1,27 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17-on i 50 ml tetrahydrofuran dryppes ved -70°C under argon 5 ml af en 1,2 molær opløsning af lithiumbutyl i hexan. Efter 15 minutters forløb hældes reaktionsblandingen i isvand. Der ekstraheres med diethylether, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Således fås 1,30 g 17 α -butyl-3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17 β -ol som råprodukt.

B. En opløsning af 1,30 g 17 α -butyl-3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17 β -ol i 40 ml acetone behandles med 3 ml vand og 250 mg pyridinium-p-toluensulfonat og opvarmes i 3 timer til kogning. Reaktionsblandingen oparbejdes, som beskrevet i eksempel 1 D, hvorpå det opnåede råprodukt kromatograferes på kiselgel ved hjælp af hexan-ethylacetat-gradienter, og der (ved 16-18% ethylacetat) efter omkrystallisation fra diethylether-benzen fås 696 mg 17 α -butyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-4-androsten-3-on med smeltepunkt 85°C.

Eksempel 3

A. En opløsning af 10,0 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17-on i 100 ml diethylether behandles under argon ved -30°C i løbet af 30 minutter dråbevis med 40 ml af en 1,5 molær opløsning af lithiumhexyl i diethylether. Derpå omrøres reaktionsblandingen i 1 time ved -30°C og hældes derpå i isvand. Der ekstraheres med diethylether, og den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel, og ved hjælp af hexan-ethylacetat-gradienter (15-25% ethylacetat) fås 5,36 g 3,3-ethylendioxy-17 α -hexyl-1 α -methyl-5-androsten-17 β -ol.

B. 5,36 g 3,3-ethylendioxy-17 α -hexyl-1 α -methyl-5-androsten-17 β -ol behandles med 60 ml 90%ig eddikesyre og opvarmes i 15 minutter på dampbad. Efter afkøling hældes opløsningen i is-

vand, hvorpå det udfældede produkt filtreres fra, vaskes og tørres. Råproduktet kromatograferes på kiselgel, og ved hjælp af hexan-ethylacetat-gradienter (20-25% ethylacetat) fås efter omkrystallisation fra diethylether-diisopropylether 3,47 g 17 α -hexyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-4-androsten-3-on med smeltepunkt 84°C.

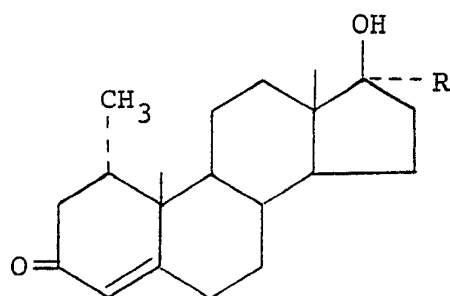
Eksempel 4

Under de i eksempel 3 A beskrevne betingelser omsættes 8,46 g 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-5-androsten-17-on med 40 ml af en 1,4 molær opløsning af lithiumpentyl i diethylether, hvorpå der oparbejdes, og således fås 3,3-ethylendioxy-1 α -methyl-17 α -pentyl-5-androsten-17 β -ol.

Dette hydrolyseres under de i eksempel 3 B beskrevne betingelser med 90%ig eddikesyre, oparbejdes og således fås 3,16 g 17 β -hydroxy-1 α -methyl-17 α -pentyl-4-androsten-3-on med smeltepunkt 144°C.

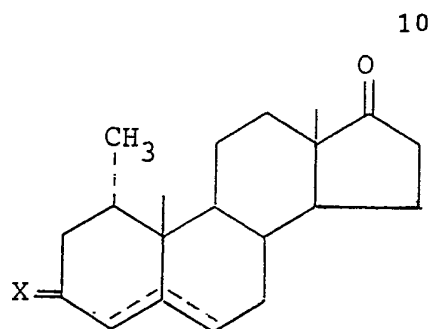
P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 17 α -alkyl-17 β -hydroxy-1 α -methyl-4-androsten-3-oner med den almene formel I



(I),

hvor i R er en ligekædet alkylgruppe med 3-8 carbonatomer, kendteget ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel II



(II),

hvor R har ovennævnte betydning, én af bindingerne be-
 tegner en dobbeltbinding, og X betegner en oxogruppe, en ox-
 iminogruppe, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer og et hy-
 drogenatom eller en alkylendioxygruppe med 2-6 carbonatomer,
 med en metalorganisk forbindelse med den almene formel III

RZ (III),

hvor R har den ovennævnte betydning, og Z betegner en alka-
 limetalion eller en magnesiumhalogenidion.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved, at den fremstillede forbindelse er 17 β -hydroxy-1 α -me-
 thyl-17 α -propyl-4-androsten-3-on.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved, at den fremstillede forbindelse er 17 α -butyl-17 β -hydro-
 xy-1 α -methyl-4-androsten-3-on.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved, at den fremstillede forbindelse er 17 β -hydroxy-1 α -me-
 thyl-17 α -pentyl-4-androsten-3-on.

5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
 ved, at den fremstillede forbindelse er 17 α -hexyl-17 β -hydro-
 xy-1 α -methyl-4-androsten-3-on.