



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2218/88

(51) Int.Cl.5

C 07 J 41/00

(22) Indleveringsdag: 22 apr 1988

(41) Alm. tilgængelig: 25 okt 1988

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 07 mar 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 24 apr 1987 NL 8700970

(73) Patenthaver: *Akzo N.V.; Velperweg 76; 6824 BM Arnhem, NL

(72) Opfinder: Marinus Bernard *Groen; NL, Hendrik Paul De *Jongh; NL

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude

(54) 6-alkyl-11-aminophenyløstran- og 6-alkyl-11-aminophenyl-19-norpregnanderivater, fremgangsmåde til fremstilling heraf samt farmaceutiske midler indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

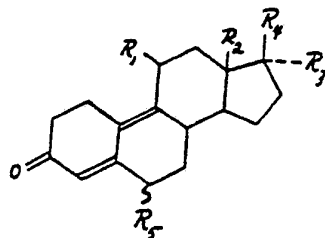
EP off.g.skrift nr. 147361, 190759

EP pat. nr. 116974

(57) Sammendrag:

2218-88

11-aryløstran- og 11-arylpregnanderivater med formlen:



hvor

R₁ er en arylgruppe med en -N-X-gruppe som substituent,

hvor X og Y hver separat er H eller en C₁₋₄-hydrocarbongruppe
eller sammen er en C₂₋₆-hydrocarbongruppe,

R₂ er en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer.

fortsættes

R₃ er H, OH, en mættet eller umættet hydrocarbongruppe indeholdende 1-8 carbonatomer, mindst forsynet med en hydroxyl-, oxo-, halogen-, azido- eller nitrilgruppe, en acyloxy- eller en alkoxygruppe.

R₄ er en hydroxyl-, en acyloxy- eller en alkoxygruppe eller en acylgruppe eventuelt forsynet med en hydroxyl-, alkoxy-, acyloxy- eller halogengruppe, eller R₃ og R₄ sammen danner et ringsystem, og

R₅ er en hydrocarbongruppe indeholdende 1-4 carbonatomer, samt fremgangsmåde til fremstilling af disse forbindelser og farmaceutiske præparater omfattende disse forbindelser. Forbindelserne udviser antiprogesterinaktivitet.

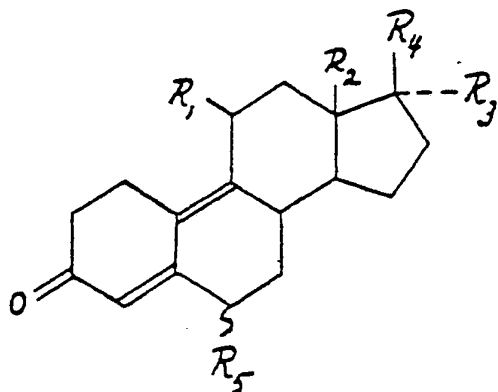
Opfindelsen angår hidtil ukendte 6-alkyl-11-aminophenyløstran-
og 6-alkyl-11-aminophenyl-19-norpregnanderivater, en frem-
gangsmåde til fremstilling af disse forbindelser samt farmace-
utiske præparater, der indeholder disse derivater som en aktiv
5 bestanddel.

Antiprogesteriner er stoffer, der udviser affinitet over for
progesteronreceptoren, idet sådanne stoffer ikke udøver, eller
i et betragteligt reduceret omfang udøver, progesterons virk-
ning. Antiprogesteriner uden 6-alkylsubstitution er kendte fra
10 europæisk patentansøgning nr. 0.057.115. Steroider med anti-
progestinaktivitet er også beskrevet i EP 147361 og WO
87/05908 (idet ingen af disse nævnte skrifter omhandler anti-
progesteriner med 6-alkylsubstitution) og i EP 190759 (som ikke
omhandler antiprogesteriner med en 11-aminophenylgruppe).

15 Det har imidlertid vist sig, at sådanne antiprogesteriner ud-
over den ønskede antiprogesterinaktivitet også udviser en anti-
glucocorticoidaktivitet, der er uønskelig, hvis disse stoffer
skal anvendes som antiprogesterinmiddel.

Man har nu fundet en hidtil ukendt gruppe steroidforbindelser,
20 der udviser en stærk antiprogesterinaktivitet og en svag eller
ikke-eksisterende antiglucocorticoidaktivitet.

Opfindelsen angår derfor disse steroider, der er karakterise-
ret ved, at disse steroider har følgende formel:



hvor

R_1 er en phenylgruppe, som er substitueret med en $-N-X$ -gruppe,



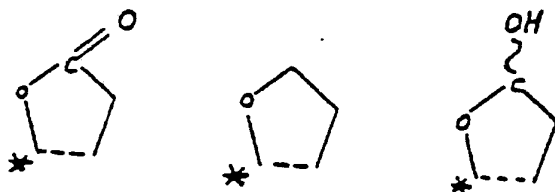
hvor X og Y hver separat er H eller en C_{1-3} -alkylgruppe,

5 R_2 er en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer,

R_3 er en mættet eller umættet hydrocarbongruppe indeholdende 1-8 carbonatomer, som er substitueret med mindst en hydroxylgruppe,

R_4 er en hydroxylgruppe,

10 eller R_3 og R_4 sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, danner et af de følgende heterocykliske ringsystemer:



hvor det carbonatom, som er forsynet med en *, er carbonatomet i stilling 17 i steroidskelettet, og

R_5 er en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer.

15 Substituenten på phenylgruppen er fortrinsvis placeret i meta- eller parastillingen.

Substituenten på phenylgruppen er en gruppe med formelen

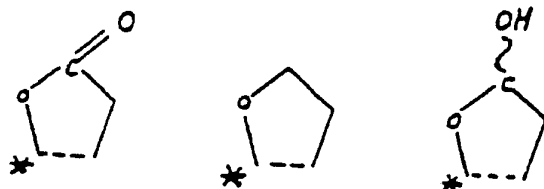


hvor

C_{1-3} -alkylgruppen i X og Y kan være methyl, ethyl, propyl og

den forgrenede analog deraf. X og Y er fortrinsvis en alkylgruppe indeholdende 1-3 carbonatomer, og endnu mere foretrukket methyl. R_2 er fortrinsvis ethyl og endnu mere foretrukket methyl. R_3 kan blandt andet være 3-hydroxy-1-propynyl, 3-hydroxy-1-propenyl og 3-hydroxypropyl.

Såfremt R_3 og R_4 sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, betegner et ringsystem, er ringen bundet til stilling 17 β i steroidskelettet ved hjælp af et oxygenatom, der udgør en del af ringen. Ringsystemet er et af de følgende heterocykliske ringsystemer:



hvor det carbonatom, som er forsynet med en *, er carbonatomet i stilling 17 i steroidskelettet.

Når R_3 og R_4 ikke sammen med det carbonatom, hvortil de er bundet, betegner et ringsystem, foretrækkes for R_3 en mættet eller umættet hydrocarbongruppe indeholdende 1-4 carbonatomer substitueret med mindst en hydroxylgruppe, og R_4 er da en hydroxylgruppe.

Endnu mere foretrukket er R_3 en umættet hydrocarbongruppe indeholdende 2-4 carbonatomer og indeholdende en eller to hydroxylgrupper.

R_5 , hvilken gruppe kan være bundet til stilling 6 α eller 6 β i steroidskelettet er en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl og isobutyl. For R_5 foretrækkes især methyl.

Opfindelsen angår ligeledes farmaceutiske præparater, der indeholder en eller flere af forbindelserne ifølge opfindelsen

som aktiv bestanddel. De hidtil ukendte forbindelser kan indgives oralt, intravaginalt eller parenteralt på normal måde, i kombination med farmaceutiske hjælpestoffer og i form af tabletter, piller, drageér og andre normale dosisformer. Dosisformerne kan fremstilles i overensstemmelse med kendte gale-

Den indgivne mængde af forbindelserne ifølge opfindelsen kan variere inden for brede intervaller, f.eks. 50-1000 mg, og fortrinsvis 100-800 mg under en behandling, der kan vare 1-10 dage. Såfremt der anvendes en endagsbehandling, kan den indgivne dosis variere mellem f.eks. 200 og 1000 mg. Såfremt der på den anden side anvendes en længere behandling, f.eks. 5 dage, er den hver dag indgivne dosis lavere, f.eks. 10-200 mg.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan fremstilles ved at tage udgangspunkt i 11 β -hydroxyøstr-5-en-3,17-dion-3,17-diketal eller en tilsvarende 18-(1-3 C)-alkylforbindelse. Ketalgrupperne har formelen:



hvor R₆ og R₇ betegner en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer, eller R₆ og R₇ sammen danner en alkylengruppe indeholdende 2-5 carbonatomer, og hvor * angiver carbonatomet i stilling 3 og 17 i steroidskelettet. Denne forbindelse epoxideres, f.eks. med m-chlorperbenzoesyre i CH₂Cl₂ til den tilsvarende 5 α ,6 α -epoxyforbindelse. Efter at denne forbindelse er blevet omsat med et Grignardreagens, såsom R₅MgCl, opnås den tilsvarende 5 α ,11 β -dihydroxy-6 β -R₅-forbindelse. Efter en dobbelt dehydratisering, f.eks. ved hjælp af phosphoroxychlorid (giver $\Delta^5(10)$, $\Delta^9(11)$), deketalisering (giver 3,17-diketo) og selektiv ketalisering opnås en 6 β -R₅- $\Delta^5(10)$, $\Delta^9(11)$ -østradien-3,17-dion-3-ketal eller en tilsvarende 18-(1-3 C)-alkylforbindelse. 3-ketalgruppen har samme formel som vist ovenfor. Den selekti-

ve ketalisering udføres i en $R_6\text{OH}$ -alkohol i nærværelse af en syre som katalysator. I dette tilfælde er R_7 den samme som R_6 . Såfremt reaktionen udføres i nærværelse af en diol, opnås en ketal, hvori R_6 og R_7 tilsammen danner en alkylengruppe.

- 5 Såfremt den ovennævnte $5\alpha, 11\beta$ -dihydroxy- 6β - R_5 -forbindelse successivt deketaliseres/dehydratiseres (giver den tilsvarende 11β -hydroxy- 6α - R_5 -4-en-3,17-dion), dehydratiseres (giver den tilsvarende 6α - R_5 - $\Delta^4, \Delta^9(11)$ -dien-3,17-dion) og selektivt ketaliseres, opnås en 6α - R_5 - $\Delta^5(10), \Delta^9(11)$ -østradien-3,17-dion-3-
- 10 ketal eller en tilsvarende 18-(1-3 C)-alkylforbindelse.

Med udgangspunkt i disse forbindelser og de ovennævnte tilsvarende 6β - R_5 -forbindelser kan grupperne i stillingerne 11 og 17 i steroidskelettet nu indføres.

- Efter reduktion af 17-ketogruppen til $17\beta\text{-OH}, 17\alpha\text{-H}$ med f.eks.
- 15 NaBH_4 og efter epoxidering af $\Delta^5(10)$ -dobbeltbindingen, f.eks. med m-chlorperbenzoesyre i CH_2Cl_2 og NaHCO_3 , kan R_1 -gruppen således indføres med samtidig dannelse af en OH-gruppe i stilling 5α og forskydning af dobbeltbindingen fra 9(11) til 9(10) ved omsætning med en R_1 -holdig forbindelse, R_1 -metal-X, hvor X
- 20 er et halogenatom, såsom $R_1\text{MgBr}$, fortrinsvis i nærværelse af CuCl i tetrahydrofuran eller med en $R_1\text{Li}$ -forbindelse. Efter dehydratisering og hydrolyse (f.eks. i 80% eddikesyre ved 75°C eller i 2 N HCl i acetone) opnås forbindelser med $R_3 = \text{H}$, og $R_4 = \text{OH}$.

- 25 Inkorporeringen af R_1 og R_3 kan også udføres i den omvendte rækkefølge: i dette tilfælde epoxideres den selektivt ketaliserede forbindelse, omsættes med $R_1\text{MgBr}$ i nærværelse af CuCl , omsættes med $R_3\text{MgBr}$ eller $R_3\text{Li}$, hvori R_3 er et mættet eller umættet hydrocarbonradikal indeholdende 1-8 carbonatomer i det
- 30 mindste substitueret med en beskyttet hydroxygruppe, dehydratiseres og hydrolyseres.

En variant af den indledende indførelse af grupperne i stil-

ling 17 og efterfølgende i stilling 11 er følgende. Først indføres en gruppe, omfattende et oxygenatom, der er blevet beskyttet, ved 17α efter den allerede beskrevne selektive katalisering af 6α - eller 6β - R_5 -forbindelsen under de allerede

5 beskrevne betingelser. Dette giver en tilsvarende forbindelse med denne gruppe i stilling 17α og 17β -OH. Derefter indføres gruppen R_1 analogt på den allerede beskrevne måde. Om ønsket reduceres derefter umættede bindinger, der eventuelt er til stede i gruppen indført ved 17α . Derpå udføres dehydratisering

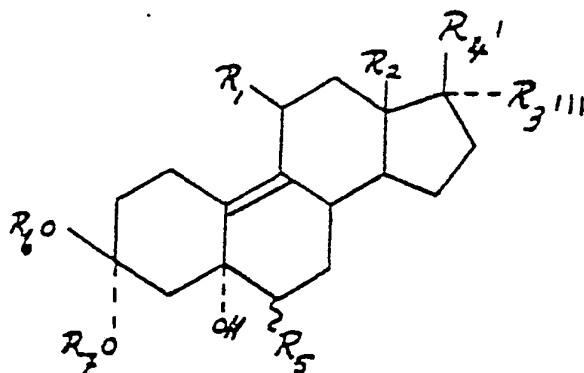
10 og hydrolyse med samtidig afspaltning af beskyttelsesgruppen i 17α -substituenten til dannelse af forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse med 17β -OH, 17α - R_3 , , hvori R_3 , er en mættet eller umættet hydrocarbongruppe indeholdende 1-8 carbonatomer i det mindste substitueret med en hydroxylgruppe.

15 Den gruppe, der skal indføres i overensstemmelse med denne variant ved 17α , er fortrinsvis en alkyl-, alkenyl- eller alkynylether. Der foretrakkes især grupper med en terminal tetrahydropyranyloxygruppe. I det trin, hvor en del af gruppen indført ved 17α fraspaltes, fraspaltes derefter ethergruppen

20 og fortrinsvis tetrahydropyranyloxygruppen til dannelse af en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med en terminal hydroxylgruppe. Eventuelt kan denne gruppe ringsluttet med 17β -OH-gruppen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved, at en

25 forbindelse med formlen:



hvor R_1 , R_2 og R_5 har samme betydning som allerede beskrevet,

og R_3 , og R_4 , har samme betydning som allerede beskrevet for R_3 og R_4 , med det forbehold, at R_3 , og R_4 , også kan være en oxygenholdig gruppe, hvori oxygenatomet er beskyttet ved hjælp af en hydrolyserbar gruppe, og hvor R_6 og R_7 betegner en alkylgruppe indeholdende 1-4 carbonatomer eller R_6 og R_7 sammen danner en alkylengruppe indeholdende 2-5 carbonatomer, som ved dehydratisering og hydrolyse danner forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse. Dehydratiseringen og hydrolysen udføres fortrinsvis i et trin. Den temperatur, ved hvilken dette trin udføres, ligger sædvanligvis mellem 10 og 90°C. Reaktions-
10 tionstiden er sædvanligvis 15 minutter til 4 timer. Dehydratiserings-/hydrolysetrinnet udføres i overensstemmelse med en i og for sig kendt fremgangsmåde og ved anvendelse af i og for sig kendte midler, som f.eks. med eddikesyre eller med HCl i
15 acetone.

Opfindelsen forklares i flere detaljer ved hjælp af følgende eksempler.

Eksempel 1

- a. En opløsning af 44 g m-chlorperbenzoesyre (indhold: 80%) i
20 0,5 l methyldichlorid blev dråbevis ved -20°C sat til en opløsning af 70 g 11 β -hydroxyøstr-5-en-3,17-dion-3,17-diethylenacetal i 1,4 l methyldichlorid. Den opnåede opløsning blev omrørt i 2 timer ved -15°C og derefter hældt ud i 1 l 1 N natriumhydroxid. Det organiske lag blev fra-
25 skilt, vasket med 500 ml 5% natriumsulfitopløsning, 500 ml 1 N natriumhydroxid og 500 ml vand. Den opnåede opløsning blev tørret på vandfrit kaliumcarbonat, filtreret og dampet ned til ca. 100 ml. Remanensen blev omrørt i nogen tid med 200 ml diisopropylether, hvorefter det opnåede bund-
30 fald blev frafiltreret. Udbytte: 57 g 5 α , 6 α -epoxy-11 β -hydroxyøstran-3,17-dion-3,17-diethylenacetal.
- b. Til en opløsning af sidstnævnte i 400 ml tør toluen blev dråbevis sat 350 ml af en 1,4 M opløsning af methylmagne-

- siumchlorid i tetrahydrofuran. Den opnåede blanding blev kogt i 1 time med tilbagesvalingskøling, hvorefter den blev afkølet og hældt ud i en iskold blanding af 200 ml mættet ammoniumchloridopløsning og 800 ml vand. Der blev derefter udført ekstraktion med ether (3 x 500 ml). Ekstrakterne blev vasket med vand, tørret på vandfrit natriumsulfat og dampet ind. Remanensen blev omkrystalliseret fra diisopropylether og der opnåedes 41,3 g ren 5 α , 11 β -dihydroxy-6 β -methyløstran-3,17-dion-3,17-diethylenacetal.
- 10 c. 15,0 g af sidstnævnte blev opløst i 75 ml tørt dimethylformamid og 75 ml tørt pyridin. Efter afkøling til 0°C tilsattes 15 ml phosphoroxychlorid til denne opløsning ved en temperatur på <5°C og blev inddampet i vakuum. Det opnåede nye produkt (15,0 g) blev oprenset ved kromatografi under anvendelse af silicagel. Der opnåedes 8,0 g 6 β -methyløstra-5(10),9(11)dien-3,17-dion-3,17-diethylenacetal som en farveløs olie $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$.
- 15 d. 15,0 g af dette produkt blev opløst i 150 ml 70% eddikesyre og opvarmet i 1 time ved 50°C. Reaktionsblandingen blev hældt ud i natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheret med ether. Etherlagene blev vasket indtil neutralitet, tørret og inddampet til tørhed i vakuum. Udbytte: 12,0 g 6 β -methyløstra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion som en farveløs olie. $[\alpha]_D^{20} = +291^\circ$.
- 20 e. 12,0 g af dette produkt blev opløst i 170 ml methanol. Efter at der var blevet tilsat 5,7 g malonsyre, blev der udført omrøring i 6 timer ved stuetemperatur. Opløsningen blev neutraliseret med natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheret med ether. Etherlagene blev vasket indtil neutralitet, tørret og dampet ind. Der opnåedes 12,5 g af et råprodukt, der blev oprenset ved kromatografi under anvendelse af silicagel. Der opnåedes 9,0 g 6 β -methyløstra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion-3,3-dimethylacetal som en farveløs olie $[\alpha]_D^{20} = +254^\circ$.
- 25 30 35

- f. En opløsning af 21,0 g propargylalkohol tetrahydropyranylether i 120 ml tørt THF blev dråbevis i løbet af 15 minutter sat til en opløsning af ethylmagnesiumbromid fremstillet ud fra 3,0 g magnesium og 10,2 ml methylbromid i 110 ml THF. Efter omrøring i 30 minutter tilsattes dråbevis en opløsning af 10 g 6 β -methyløstra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion-3,3-dimethylacetal i 90 ml THF. Efter omrøring i 3 timer blev reaktionsblandingen hældt ud i 500 ml af en 10% NH₄Cl-opløsning og ekstraheret med ether (3 x 300 ml). Etherekstrakterne blev vasket med vand, tørret på vandfrit Na₂SO₄ og inddampet. Remanensen blev kromatograferet under anvendelse af silicagel, og der opnåedes 9,6 g 17 β -hydroxy-6 β -methyl-17 α -(3-tetrahydropyranyloxy-1-propynyl)-østra-5(10),9(11)-dien-3-on-3,3-dimethylacetal.
- g. 9,3 g af det i trin 1f. opnåede produkt blev opløst i 200 ml methylenchlorid. Efter der var blevet tilsat 5,0 g natriumhydrogencarbonat, blev der udført afkøling til -30°C, og der tilsattes portionsvis 5,4 g m-chlorperbenzoesyre, hvorefter der blev udført omrøring i yderligere 3 timer mellem -10 og 0°C. Der tilsattes nu natriumhydroxidopløsning, og reaktionsblandingen blev ekstraheret med ethylacetat, og de organiske lag blev vasket en gang med sulfitopløsning og derefter vasket indtil neutralitet, tørret og inddampet i vakuum. Der opnåedes 10,1 g amorft produkt, der bestod af en blanding af epoxider, som blev bearbejdet yderligere i den rå tilstand.
- h. Der tilsattes 1,23 g kobber(I)chlorid ved -10°C til en opløsning af p-dimethylaminophenylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran, fremstillet ud fra 5,23 g magnesium, 180 ml tetrahydrofuran og 40 g p-bromdimethylanilin. Efter omrøring i en ½ time tilsattes ved -10°C en opløsning af 10,1 g af produktet opnået i trin 1g. i 120 ml tetrahydrofuran. Efter omrøring i 2,5 timer ved stuetemperatur blev opløsningen hældt ud i en ammoniumchloridopløsning og ekstraheret med ethylacetat. De organiske lag blev vasket indtil neu-

tralitet, tørret og dampet ind i vakuum, og remanensen blev kromatograferet under anvendelse af silicagel. Der opnåedes 10,1 g råprodukt, der blev opvarmet sammen med 150 ml 70% eddikesyre i 2,5 timer ved 50°C. Efter neutralisation med natriumhydrogencarbonat blev der udført ekstraktion med ether. De organiske lag blev vasket indtil neutralitet, tørret og dampet ind i vakuum. Remanensen blev oprenset ved kromatografi under anvendelse af silicagel. Der opnåedes 5,23 g ren 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β -methyløstra-4,9-dien-3-on som et gult, amorft stof. $[\alpha]_D^{20} = +170^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Eksempel 2

3,5 g 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β -methyløstra-4,9-dien-3-on blev opløst i 250 ml absolut ethanol og hydrogenet i nærværelse af 2,8 g Lindlar-katalysator, indtil der var blevet absorberet 1 ækvivalent hydrogen (1,5 timer). Katalysatoren blev frafiltreret og filtratet dampet ind i vakuum. Efter kromatografi under anvendelse af silicagel opnåedes 2,4 g 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-6 β -methyløstra-4,9-dien-3-on. $[\alpha]_D^{20} = +185^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Eksempel 3

En opløsning af 2 g 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β -methyløstra-4,9-dien-3-on i 200 ml af en 1/1-blanding af toluen og ethanol blev hydrogenet i nærværelse af 200 mg 5% Pd-BaSO₄, indtil der var blevet absorberet 2 ækvivalenter hydrogen. Katalysatoren blev frafiltreret og filtratet dampet ind. Kromatografi under anvendelse af silicagel gav 1,2 g amorft 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β -methyløstra-4,9-dien-3-on. $[\alpha]_D^{20} = +196^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

Eksempel 4

En opløsning af 10 g 11β -[4-(dimethylamino)phenyl]- 17β -hydroxy- 17α -(3-hydroxy-1-propyl)- 6β -methyløstra-4,9-dien-3-on i 200 ml methylen-dichlorid blev sat til en omrørt suspension af

5 15 g pyridiniumchlorchromat i 200 ml methylen-dichlorid. Den opnåede blanding blev omrørt i 30 minutter ved 20°C , fortyndet med 400 ml ether og filtreret under anvendelse af "hyflo"®. Filtratet blev koncentreret og kromatograferet under anvendelse af silicagel. På denne måde opnåedes 4,5 g 11β -[4-(dimethylamino)phenyl]- 17β -hydroxy- 6β -methyl-3-oxo-19-nor- 17α -pregna-

10 4,9-dien-21-carboxaldehyd, helt overvejende i form af den cykliske semiacetal. Dette produkt blev opløst i 400 ml toluen, og efter at der var blevet tilsat 45 g sølvcarbonat/"Celite"® (Fetizon's reagens), blev det kogt i 5 timer med tilbagesvalingskøling. Der tilsattes så igen 22,5 g sølvcarbonat/"Celite"® og der blev udført kogning i yderligere 2 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, filtreret og inddampet. Remanensen blev kromatograferet over silicagel, og der opnåedes 3,0 g 11β -[4-(dimethylamino)phenyl]- 17β -hydroxy- 6β -methyl-3-oxo-19-

20 nor- 17α -pregna-4,9-dien-21-carboxylsyregammalacton som et gult, amorft stof. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +144^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3).

Eksempel 5

0,6 g p-toluensulfonylchlorid blev sat til en opløsning af 1,2

25 g 11β -[4-(dimethylamino)phenyl]- 17β -hydroxy- 17α -(3-hydroxy-1-propyl)- 6β -methyl- $\Delta^{4,9}$ -østradien-3-on i 15 ml pyridin. Efter omrøring i 6 timer tilsattes 100 ml vand, hvorefter den opnåede blanding blev ekstraheret med ether. Ekstrakterne blev vasket 5 gange med vand, tørret på vandfrit Na_2SO_4 og inddampet.

30 Remanensen blev kromatograferet under anvendelse af silicagel med toluen/ethylacetat 1/1. Dette gav 0,7 g ren 11β -[4-(dimethylamino)phenyl]- 6β -methyl-4',5'-dihydrospiro-[østra-4,9-dien-17,2' (3'H)-furan]-3-on. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +197^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3).

Eksempel 6

- a) 150 ml 4N saltsyre blev sat til en opløsning af 39 g 5 α ,11 β -dihydroxy-6 β -methyløstran-3,17-dion-3,17-diethylen-acetal i 550 ml acetone. Den opnåede blanding blev kogt i 4 timer under tilbagesvalingskøling, afkølet, dampet ned til et lille volumen og fortyndet med vand (200 ml). Der udførtes derefter ekstraktion med ethylacetat (3 x 200 ml), hvorefter ekstrakterne blev vasket med vand, tørret på vandfrit natriumsulfat og dampet ind. Remanensen blev omkrystalliseret fra diisopropylether. De opnåede krystaller blev derefter omkrystalliseret fra acetonitril, og der opnåedes 14,2 g rent 11 β -hydroxy-6 α -methyløstr-4-en-3,17-dion.
- b) 10 ml thionylchlorid blev i løbet af 30 minutter dråbevis sat til en opløsning af 8,85 g 11 β -hydroxy-6 α -methyløstr-4-en-3,17-dion i 150 ml tørt pyridin ved -35°C under omhyggelig omrøring. Efter omrøring i 45 minutter ved -15°C blev reaktionsblandingen hældt i 1 liter isvand. Ekstraktion med methylen-dichlorid gav et organisk lag, der blev vasket med vand indtil neutralitet, tørret på natriumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed i vakuum. Udbytte: 9 g 6 α -methyløstra-4,9(11)-dien-3,17-dion.
- c) De således i rå form opnåede 9 g 6 α -methyløstra-4,9(11)-dien-3,17-dion blev opløst i 275 ml methanol og afkølet til 0°C. Der tilsattes 1,1 ml acetylchlorid til denne afkølede opløsning ved 0-5°C under omrøring. Efter omrøring i 30 minutter ved 0-5°C blev reaktionsblandingen neutraliseret ved tilsætning af en mættet natriumbicarbonatopløsning og blev derefter hældt ud i 200 ml vand. Ekstraktion med methylen-dichlorid gav et organisk lag, der blev vasket med vand indtil neutralitet, tørret på natriumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed i vakuum. Efter oprensning ved kromatografi under anvendelse af silicagel opnåedes 2,5 g ren 6 α -methyløstra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion-3-dimethylacetal.

- d) På en måde, som var analog med den i eksempel 1f.-1h. beskrevne, omdannedes den i eksempel 6c. opnåede forbindelse til 11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 α -methyløstra-4,9-dien-3-on. $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ 1, dioxan).

På en måde, som var analog med den i eksempel 2-5 beskrevne, fremstilledes følgende forbindelser:

- 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-(Z)-propenyl)-6 α -methyløstra-4,9-dien-3-on,
 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 α -methyløstra-4,9-dien-3-on,
 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-6 α -methyl-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-21-carboxaldehyd,
 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-6 α -methyl-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-21-carboxylsyre-gamma-lacton, og
 11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-6 α -methyl-4',5'-dihydrospiro[østra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on.

Eksempel 7

- a) 43,6 g magnesiumspåner blev suspenderet i 150 ml tørt tetrahydrofuran. Der tilsattes derefter dråbevis en opløsning af 134 ml ethylbromid i 350 ml tørt tetrahydrofuran under god omrøring i en nitrogenatmosfære. Blandingen blev derefter omrørt i 15 minutter ved tilbagesvalingstemperatur. Efter afkøling til stuetemperatur tilsattes en suspension af 44 g 5 α ,6 α -epoxy-11 β -hydroxyøstran-3,17-dien-3,17-diethylenacetal i 500 ml tør toluen. Efter omrøring i 24 timer ved stuetemperatur efterfulgt af 30 minutter ved tilbagesvalingstemperatur blev reaktionsblandingen afkølet til stuetemperatur og omhyggeligt hældt ud i en blanding af 750 ml mættet ammoniumchloridopløsning og 3 liter isvand. Ekstraktion med methylenchlorid gav et organisk lag, der blev vasket med vand indtil neutralitet, tørret på natriumsulfat, filtreret og dampet ind i vakuum. Efter omkrystal-

lisation fra diethylether opnåedes 20 g ren $5\alpha,11\beta$ -dihydroxy- 6α -ethyløstran-3,17-dion-3,17-diethylenacetal. Smp.: $171,2^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24^\circ$ ($c = 1\%$, dioxan).

- 5 Efter at moderluden var blevet oprenset ved kromatografi under anvendelse af silicagel efterfulgt af krystallisation opnåedes yderligere 11,8 g af det rene produkt.

- b) Til en opløsning af 20,3 g af dette produkt i 190 ml tørt pyridin og 190 ml tørt dimethylformamid sattes 40 ml phosphoroxychlorid i 35 minutter ved 0°C under god omrøring i en nitrogenatmosfære. Temperaturen blev derefter forøget til 50°C . Efter omrøring i 6 timer ved 50°C blev reaktionsblandingen afkølet til 0°C og omhyggeligt neutraliseret med 400 ml 5 M kaliumhydroxidopløsning. Blandingen blev derefter hældt ud i 1,5 l vand. Ekstraktion med ethylacetat gav et organisk lag, der blev vasket med vand indtil neutralitet, tørret på natriumsulfat, filtreret og dampet ind i vakuum. Efter oprensning ved kromatografi under anvendelse af silicagel opnåedes 10,9 g 6β -ethyl-østra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion-3,17-diethylenacetal. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +86^\circ$ ($c = 1\%$, dioxan).

- c) En opløsning af 20,6 g af dette produkt i 230 ml 70% eddikesyre blev omrørt i 1 time ved 50°C . Efter afkøling til stuetemperatur blev reaktionsblandingen omhyggeligt hældt ud under god omrøring i en opløsning af 350 g natriumbicarbonat i 1500 ml vand. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket med vand til neutralitet og derefter taget op i methylenchlorid. Denne organiske opløsning blev tørret på natriumsulfat, filtreret og inddampet til tørhed i vakuum. Udbytte: 16,1 g 6β -ethyløstra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion.

- d) På den i eksempel 6c. beskrevne måde opnåedes 13,3 g 6β -ethyløstra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion-3-dimethylacetal. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +209^\circ$ ($c = 1\%$, dioxan) efter acetalisering fra 16,1 g

6 β -ethyløstra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion.

- e) På den måde, som er beskrevet i eksempel 1f-1h og 2-5 blev denne forbindelse omdannet til de tilsvarende 6 β -ethylslutprodukter nævnt i eksemplerne 1h, 2, 3, 4 og 5.

5

Sammenligningsforsøg

For at vise den gunstige virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen blev der udført sammenligningsforsøg med kendte forbindelser.

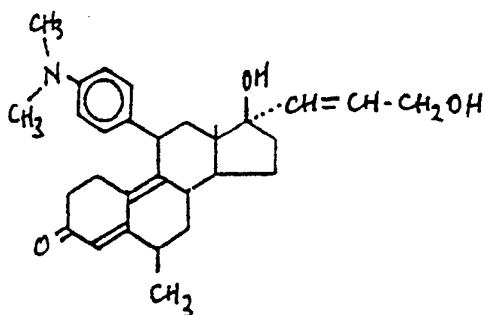
FORSØG 1

- 10 En af forbindelserne ifølge opfindelsen (forbindelsen fra eksempel 2) blev sammenlignet med den tilsvarende forbindelse fra EP 147361 med hensyn til deres antiglucocorticoidaktivitet, som måles som binding til glucocorticoidreceptoren i humane IM-9-celler og udtrykkes i procent i forhold til bindingen til dexamethason, som sættes til 100%. Resultaterne fremgår af tabel 1.

TABEL 1

FORBINDELSE

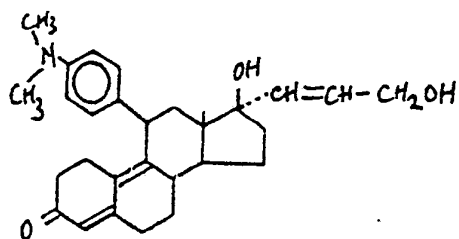
20



Binding til glucocorticoidreceptor (humane IM-9-celler) i %. (Dexamethason = 100%)

9,9

Eks. 2 (ifølge opfindelsen)



(EP 147361)

23

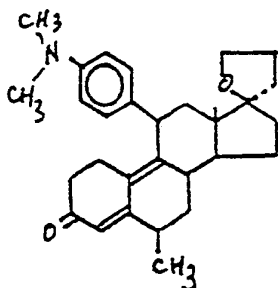
Som det fremgår af tabel 1 har forbindelsen ifølge opfindelsen en meget lavere glucocorticoidaktivitet end den kendte forbindelse.

FORSØG 2

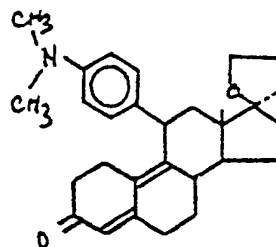
Ved dette forsøg blev forbindelsen fremstillet i eksempel 5 sammenlignet med en forbindelse fra WO 87/05980. De to afprøvede forbindelser er vist i tabel 2.

10

TABEL 2



Eks. 5 (ifølge opfindelsen)



(WO 87/05908)

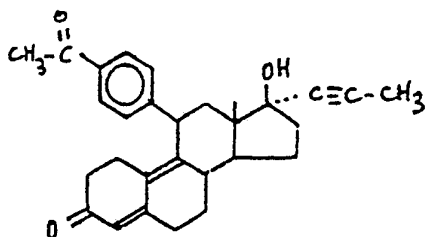
Forbindelsen fra WO 87/05908 udviser en stærk glucocorticoidbindingsaktivitet i rottethymus (118% sammenlignet med dexamethason = 100%) og fuldstændig undertrykkelse af dexamethason i thymocyter ved 10^{-6} M (se siderne 68 og 69 i nævnte ansøgning). Indføring af 6-alkylsubstituenten resulterer i forbindelser ifølge opfindelsen, hvor 6-methylderivatet udviser en ekstrem lav glucocorticoidbinding (9,3% i humane IM-9-celler).

FORSØG 3

Der blev endvidere foretaget en undersøgelse af antiglucocorticoidaktiviteten af en forbindelse ifølge EP skrift 190.759, som vist i tabel 3.

5

TABEL 3



EP 190759

Den i tabel 3 viste forbindelse har en stærk antiglucocorticoidaktivitet på 135% sammenlignet med dexamethason i humane IM-9-celler. 11 β -acetylphenylgruppen forekommer således at være en
 10 uhensigtsmæssig gruppe, når der ønskes steroider med lav antiglucocorticoidaktivitet.

De foretagne forsøg viser således, at antiprogestinsteroider med en 6-alkylsubstituent og en 11-aminophenylgruppe har en hensigtsmæssig antiglucocorticoidaktivitet, hvilken gunstig
 15 virkning yderligere bekræftes af, at forbindelsen fra eksempel 4 ifølge den foreliggende opfindelse udviser en antiglucocorticoid binding på kun 7,3% i humane IM-9-celler.

P a t e n t k r a v.

- 20 1. 6-alkyl-11-aminophenyløstran- og 6-alkyl-11-aminophenyl-19-norpregnanderivater, k e n d e t e g n e t ved den følgende almene formel: