



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0153/85

(51) Int.Cl.5 C 07 J 53/00

(22) Indleveringsdag: 11 jan 1985

(41) Alm. tilgængelig: 21 jul 1985

(44) Fremlagt: 09 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 jan 1984 DE 3402329

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

(72) Opfinder: Klaus *Nickisch; DE, Dieter *Bittler; DE, Henry *Laurent; DE, Rudolf *Wiechert; DE, Sybille *Beier; DE, Walter *Elger; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) 6,6-ethylen-15,16-methylen-3-oxo-17alfa-pregn-4-en-21,17-carbolactoner, fremgangsmåde til deres fremstilling og farmaceutiske præparater indeholdende dem

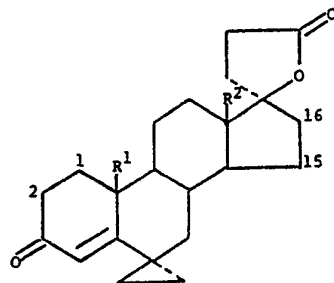
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3422097

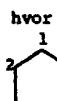
153-85

(57) Sammendrag:

Der beskrives 6,6-ethylen-15,16-methylen-3-oxo-17a-pregn-4-en-21,17-carbolactoner med den almene formel



(I)



er en CC-enkelbinding eller CC-dobbelbinding,



er et hydrogenatom eller en methylgruppe,



er en methyl- eller ethylgruppe, og



er eller .

Forbindelserne har aldosteronantagonistisk virkning og stærk gestagen potens.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 6,6-ethylen-15,16-methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactoner med den i krav 1 angivne almene formel I, en fremgangsmåde til deres fremstilling og farmaceutiske præparater indeholdende dem.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I udviser ved siden af en høj aldosteronantagonistisk virkning en stærk gestagen virkning. Kombinationen af aldosteronantagonistisk og gestagen virkning findes ikke hos nogen af de kendte syntetiske gestagener af ethynyl-nortesto- eller hydroxyprogesteronrækken, men hos det naturlige gestagen, progesteron. Da de hidtil ukendte forbindelse med formlen I har den progesteronagtige virkningsprofil, vil de ellers ved anvendelse af syntetiske gestagener muligvis optrædende bivirkninger, såsom blodtryksstigning og ødemer (på grund af den antimineralcorticoide virkning), ikke forekomme ved deres anvendelse som kontraceptiva.

Fra US patentskrift nr. 3.422.097 kendes 6,6-ethylen-21,17-carbolactoner, som ikke indeholder en methylengruppe i 15,16-stillingen. Om disse forbindelser er det anført, at de er androgent og anabolt virksomme og har natrium-uretisk aktivitet.

Hvis man erstatter ethylengruppen i 6-stillingen med en 6 β ,7 β -methylengruppe, kommer man til forbindelser, der ligeledes udviser aldosteronantagonistisk og gestagen virkning, men hos hvilke den gestagene virkning ikke er så udpræget (DE-A1-3 022 337).

I prøven for aldosteronvirkning viser de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I sig indtil 5 gange stærkere virksomme end Spironolacton.

I den modificerede Clauberg-prøve på gestagen virkning opnås efter subkutan administration af forbindelserne ifølge opfindelsen positive resultater med mængder på 0,03 mg.

I svangerskabsbevarelses-prøven på rotter og mus ligger den til opnåelse af en positiv virkning nødvendige mindstemængde ved 0,1 mg.

5 De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I kan anvendes alene eller i kombination med østrogener i præparater til kontraception. De hidtil ukendte forbindelser skal især anvendes til kvinder, som ønsker en kontraception, og hos hvem en blodtryksstigning er sandsynlig på grund af tilstedeværende risikofaktorer, såsom fremskreden alder, overvægt eller rygning. På grund af disse stoffers profil, der kan sammenlignes med profilen af naturligt progesteron, skulle også det subjektive velbefindende og tålsomheden over for kendte præparater forhøjes hos kvinder, der ikke kan anses for risikopatienter.

Doseringen af forbindelserne ifølge opfindelsen i kontraceptionspræparater skal fortrinsvis være 0,5 - 5 mg pr. dag.

20 De gestagene og østrogene virksomme komponenter administreres fortrinsvis sammen oralt i kontraceptionspræparater. Den daglige dosis indgives fortrinsvis én gang.

Østrogenet indgives i en mængde, som svarer til mængden af 0,03 - 0,05 mg ethynyløstradiol.

De hidtil ukendte forbindelse med en almene formel I kan også anvendes i præparater til behandling af gynækologiske forstyrrelser. På grund af deres gunstige virkningsprofil er forbindelserne ifølge opfindelsen særligt godt egnede til behandling af præmenstruelle vanskeligheder, såsom hovedpine, depressiv uoplagthed, vandtilbageholdelse og mastodynii. Den daglige dosis ved behandlingen af præmenstruelle vanskeligheder ligger ved ca. 1 - 20 mg.

35 Sammensætningen af de farmaceutiske præparater på basis af de hidtil ukendte forbindelser sker på i og for sig kendt måde,

idet man forarbejder det virksomme stof, eventuelt i kombination med et østrogen, med de i galenikken sædvanlige bærer-stoffer, fortyndingsmidler og eventuelt smagskorrigerer og omdanner til den ønskede administrationsform.

5

Til den foretrukne orale administration kan der især være tale om tabletter, drageer, kapsler, piller, suspensioner eller opløsninger.

10

Til den parenterale administration egner sig især olieagtige opløsninger, såsom opløsninger i sesamolie, ricinusolie og bomuldsfrøolie. Til forhøjelse af opløseligheden kan der til-sættes opløsningsformidlere som f.eks. benzylbenzoat eller benzylalkohol.

15

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen med den almene formel I er ejendommelig ved det i krav 9's kendetegnende del angivne.

20

Først omdannes en Δ^4 -3-ke-ton med den almene formel II, (se formelskema nedenfor) med den primære amin anilin, eller med en sekundær amin til den tilsvarende $\Delta^{3,5}$ -dien-3-amin.

25

Som sekundære aminer egner sig f.eks. diethylamin, pyrrolidin og morpholin.

Til indføring af 6 α -hydroxymethylgruppen behandles $\Delta^{3,5}$ -dien-3-aminen i alkoholisk opløsning med formaldehyd.

30

Fra 6 α -hydroxymethylforbindelsen bliver med saltsyre i dioxan fraspaltet vand til den tilsvarende 6-methylenforbindelse. Vandfraspaltningen kan også foretages på den måde, at der først indføres en leavinggruppe, som igen fraspaltes.

35

Som leavinggrupper egner sig f.eks. mesylat, tosylat og benzoat.

Methyleneringen af 6-methylen- til den tilsvarende 6,6-ethylenforbindelse sker med dimethylsulfoxoniummethyloid. Til dette formål sættes 6-methylen-steroidet til en suspension af trimethylsulfoxoniumjodid med natriumhydrid i mineralolie og dimethylsulfoxid eller til en opløsning af trimethylsulfoxoniumjodid og natriumhydroxid i dimethylsulfoxid. Reaktionen er afsluttet efter 15 - 60 minutter ved 20 - 40°C.

Den eventuelt påfølgende indføring af Δ^1 -dobbeltbindingen sker på i og for sig kendte måder og kan ske ad kemisk vej eller mikrobiologisk vej.

Egnede kemiske dehydrogeneringsmidler er f.eks. selendioxid, 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon, chloranil, thalliumtriacetat eller blytetraacetat.

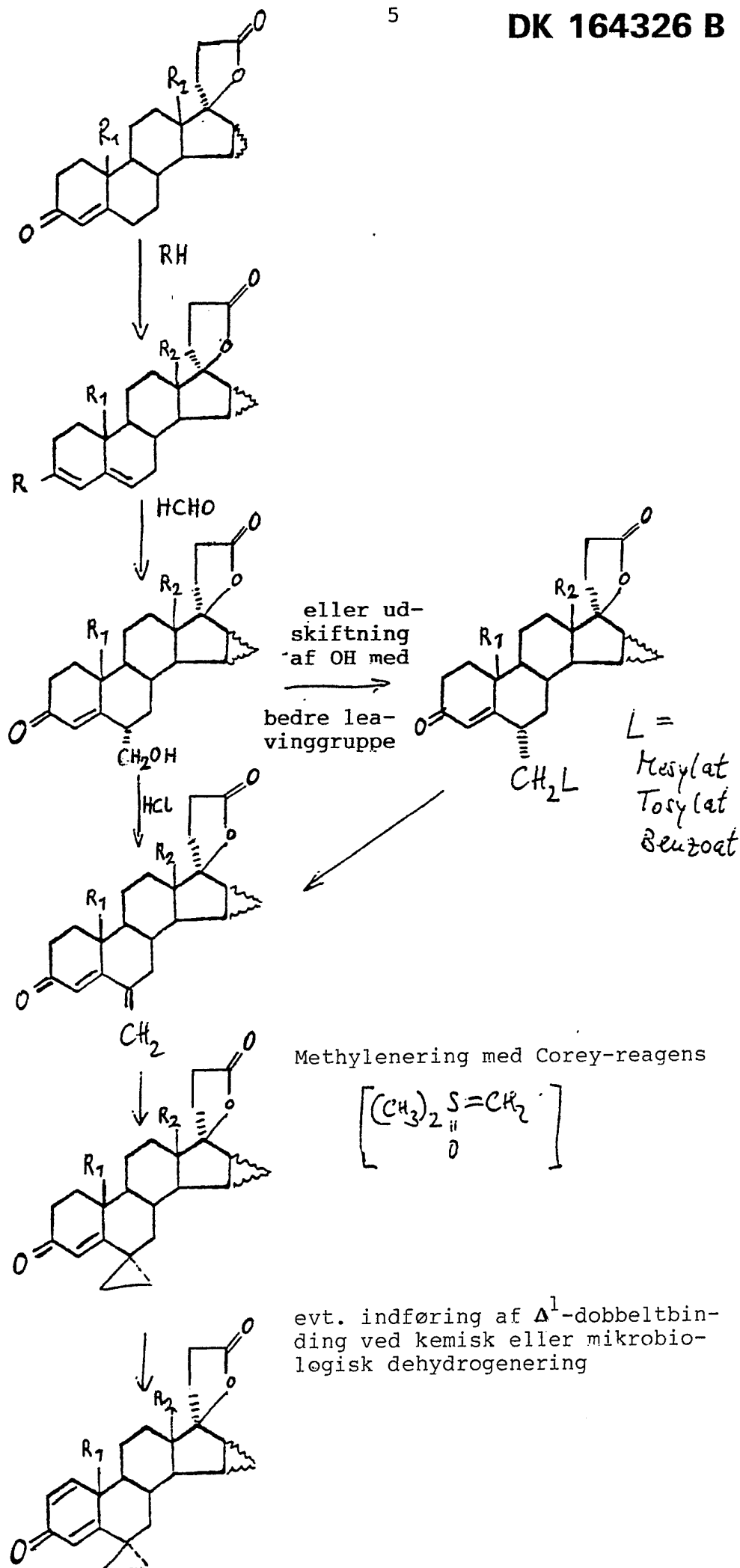
Egnede mikroorganismer til 1,2-dehydrogeneringen er f.eks. schizomyceter, især de af slægten *Arthrobacter* som f.eks. *A. simplex* (ATCC 6946), *Bacillus* som f.eks. *B. lentus* (ATCC 13805) og *B. sphaericus* (ATCC 7055), *Pseudomonas* som f.eks. *P. aeruginosa* (IFO 3505), *Flavobacterium* som f.eks. *F. flavescens* (IFO 3058), *Lactobacillus* som f.eks. *L. brevis* (IFO 3345) og *Nocardia* som f.eks. *N. opaca* (ATCC 4276).

1,2-dehydrogeneringen udføres fortrinsvis kemisk. Til dette formål bliver 1,2-dihydrosteroidet opvarmet i længere tid i et egnet opløsningsmiddel med dehydrogeneringsmidlet. Egnede opløsningsmidler er f.eks. dioxan, tert.-butanol, tetrahydrofuran, toluen, benzen eller blandinger af disse opløsningsmidler.

Reaktionen er afsluttet efter flere timer. Det kan anbefales at følge omsætningen ved tyndtlagskromatografi. Reaktionsblandingen oparbejdes, når udgangsmaterialet er omsat.

Den ovenfor omtale reaktionsrækkefølge illustreres i det følgende formelskema.

(II)



hvor R^1 og R^2 har den for formel I anførte betydning og R betyder en anilinrest eller en sekundær aminrest.

De følgende eksempler illustrerer nærmere fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

EKSEMPEL 1

10 a) En opløsning af 4,1 g 15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton i 31 ml methanol opvarmes i 15 minutter under tilbagesvaling med 2,05 ml pyrrolidin. Efter afkøling i isbad frasuges det udfældede bundfald, eftervaskes med lidt methanol og tørres. Der fås 4,5 g 15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton med smeltepunkt 234 - 237°C under dekomponering.

15 UV: $\epsilon_{276} = 22.900$.

20 b) Til en opløsning af 4,5 g 15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton i 90 ml ethanol og 45 ml benzen dryppes i løbet af 5 minutter ved stuetemperatur 4,5 ml 37% formalinopløsning. Efter en reaktionstid på 30 minutter inddampes reaktionsopløsningen til tørhed i vakuum. Remanensen kromatograferes på kiselgel, og der fås 3,15 g 6 α -hydroxymethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton som en olie.

25 UV: $\epsilon_{241} = 14.500$.

30 c) 3,15 g 6 α -hydroxymethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton omrøres i 77 ml dioxan med 9,1 ml 5N saltsyre i 2 timer ved stuetemperatur. Til reaktionsopløsningen sættes så et overskud af natriumbicarbonat, der filtreres fra de udfældede uorganiske salte, filtratet fortyndes med ether og vaskes med vand. Efter tørring og indampning kromatograferes remanensen på kiselgel. Efter omkrystallisation af diisopropylether/acetone fås 1,2 g 6,15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton med smeltepunkt 173,1°C.

35 UV: $\epsilon_{261} = 11.300$.

d) 1,41 g trimethylsulfoxoniumjodid omrøres i 1 1/2 time ved
ved stuetemperatur med 239 mg natriumhydrid (55% suspension i
olie) i 21,5 ml dimethylsulfoxid (DMSO). Til denne opløsning
sættes under argon 1,14 g 6,15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-
5 4-en-21,17-carbolacton, og der efterrøres i 50 minutter ved
stuetemperatur. Reaktionsopløsningen indrøres så i isvand,
syrnes svagt med 2N svovlsyre, og det udfældede bundfald fra-
filtreres og optages i methylenchlorid. Efter tørring og ind-
dampning kromatograferes remanensen på kiselgel. Efter om-
10 krystallisation af diisopropylether / acetone fås 725 mg 6,6-
ethylen-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
med smeltepunkt 184,2 $^{\circ}$ C.
UV: ϵ_{248} = 14.150.

15 EKSEMPEL 2.

En opløsning af 670 mg 6,6-ethylen-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -
pregn-4-en-21,17-carbolacton og 670 mg 2,3-dichlor-5,6-dicyan-
p-benzochinon i 13,4 ml toluen omrøres i 5 timer ved 100 $^{\circ}$ C.
20 Reaktions-opløsningen fortyndes så med ether, vaskes med vand,
natriumbicarbonatopløsning og vand, tørres og indampes. Rema-
nensen kromatograferes så på kiselgel. Efter omkrystallisation
af diisopropylether/acetone fås 445 mg 6,6-ethylen-15 β ,16 β -
methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton med smelte-
25 punkt 199,7 $^{\circ}$ C.
UV: ϵ_{243} = 15.150.

EKSEMPEL 3.

30 a) 5,9 g 15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolac-
ton bliver, som beskrevet i eksempel 1, omsat i 40 ml methanol
med 2,95 ml pyrrolidin og oparbejdet. Der fås 5,9 g 15 α ,16 α -
methylen-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton
med smeltepunkt 235 - 237,5 $^{\circ}$ C under dekomponering.
35 UV: ϵ_{276} = 23.300.

b) 5,9 g 15 α ,16 α -methylen-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dien-
21,17-carbolacton bliver, som beskrevet i eksempel 1, omsat i

118 ml ethanol og 59 ml benzen med 5,9 ml 37% formalinopløsning og oparbejdet. Der fås 3,7 g 6 α -hydroxymethyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

5 c) 3,7 g 6 α -hydroxymethyl-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton bliver i 90,5 ml dioxan omrørt med 10,7 ml 5N saltsyre i 3 1/2 time ved stuetemperatur. Der bliver så oparbejdet og rensat som beskrevet i eksempel 1. Efter omkrystallisation af diisopropylether/acetone fås
10 2,26 g 6,15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton med smeltepunkt 162,5 - 163,5°C.
UV: $\epsilon_{262} = 11.300$.

15 d) 1,87 g 6,15 α ,16 α -dimethylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton bliver, som beskrevet i eksempel 1, omsat i 35 ml DMSO med 2,31 g trimethylsulfoxoniumjodid og 393 mg natriumhydrid (55% oliesuspension) og oparbejdet. Efter omkrystallisation af diisopropylether/acetone fås 1,1 g 6,6-ethylen-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton med smeltepunkt 176,6°C.
20 UV: $\epsilon_{247} = 13.900$.

EKSEMPEL 4.

25 600 mg 6,6-ethylen-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton bliver i 12 ml toluen omrørt med 600 mg 2,3-dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon i 17 timer ved 80°C. Der bliver så oparbejdet og rensat som beskrevet i eksempel 3. Der fås
30 520 mg 6,6-ethylen-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton som en olie.
UV: $\epsilon_{242} = 14.600$.

EKSEMPEL 5.

35 a) 5,0 g 18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton bliver, som beskrevet i eksempel 1, omsat i 125 ml methanol med 2,5 ml pyrrolidin og oparbejdet. Der fås 5,0 g 18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidino-19-nor-

17 α -pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton.

5 b) 5,0 g 18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidino-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton bliver, som beskrevet i eksempel 1, i 100 ml methanol og 50 ml benzen omsat med 5 ml 37% formalinopløsning og oparbejdet. Der fås 2,33 g 6 α -hydroxymethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton som en olie.
UV: $\epsilon_{239} = 13.200$.

10 c) 372 mg 6 α -hydroxymethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton bliver i 3,7 ml pyridin omrørt med 572 mg p-toluensulfonsyrechlorid i 17 timer ved stuetemperatur. Der tilsættes så 0,09 ml vand, efterrøres i en time ved stuetemperatur, og reaktionsopløsningen indrøres i isvand. Det udfældede bundfald frafiltreres, vaskes med
15 vand og optages i methylenchlorid. Efter tørring og inddampning fås 465 mg 18-methyl-15 β ,16 β -methylen-6 α -tosyloxymethyl-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton som en olie.
UV: $\epsilon_{226} = 20.600$.

20 d) Til en opløsning af 426 mg trimethylsulfoxoniumjodid i 15 ml DMSO sættes 72 mg natriumhydrid (55% oliesuspension), og der omrøres i en time ved stuetemperatur. Til denne opløsning sættes så under argon 300 mg 18-methyl-15 β ,16 β -methylen-6 α -tosyloxymethyl-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, efterrøres i 15 minutter og fældes i isvand. Bundfaldet frafiltreres,
25 res, optages i ether, vaskes med vand, tørres og inddampes. Efter præparativ tyndtlagskromatografi fås 145 mg 6,6-ethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton med smeltepunkt 165,4°C.
UV: $\epsilon_{247} = 14.650$.

30 Udgangsforbindelsen ifølge 5 a) fremstilles som følger:

Til en opløsning af 102 g 15 α -hydroxy-18-methyl-4- δ stren-3,17-dion i 500 ml pyridin sættes under isafkøling 50,9 ml benzoylchlorid, og der efterrøres i en time under afkøling. Derefter tildryppes 9 ml vand og efterrøres i yderligere en time.

5 Reaktionsopløsningen indrøres så i isvand, det udfældede bundfald frasuges, vaskes med vand og tørres. Der fås 146 g rå 15 α -benzoyloxy-18-methyl-4- δ stren-3,17-dion.

Til en opløsning af 146 g 15 α -benzoyloxy-18-methyl-4- δ stren-3,17-dion i 1,46 liter dichlormethan sættes 441 ml ethylen-
10 glycol, 294 ml o-myresyretetriethylester og 7,3 g p-toluensulfonsyre, og der omrøres i en time ved 50°C. Der tilsættes 20 ml pyridin, fortyndes med ether og vaskes med vand. Efter tørring og inddampning fås 165 g rå 15 α -benzoyloxy-3,3-ethylen-dioxy-18-methyl-5 henholdsvis 5(10)- δ stren-17-on.

15 Til en opløsning af 320 g trimethylsulfoxoniumjodid i 1,5 liter DMSO sættes 56,3 g pulveriseret natriumhydroxid, og der omrøres i 2 1/2 time ved stuetemperatur. Under afkøling med vand tilsættes så 165 g 15 α -benzoyloxy-3,3-ethylen-dioxy-18-methyl-5 henholdsvis 5(10)- δ stren-17-on i 300 ml DMSO, og der
20 efterrøres i 45 minutter. Reaktionsopløsningen indrøres så i isvand, det udfældede bundfald frafiltreres, optages i ether, vaskes med vand og tørres. Den efter inddampning fremkomne remanens kromatograferes på kiselgel. Der fås 79,2 g 3,3-ethylen-dioxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)-
25 δ stren-17-on som en olie.

En opløsning af 62 g 3,3-ethylen-dioxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)- δ stren-17-on i 600 ml absolut tetrahydrofuran (THF) afkøles til -10°C, og derefter tilsættes under argon 186 g kaliummethylat, hvorefter der tildryppes
30 124 ml destilleret propargylalkohol. Reaktionsopløsningen efterrøres i 45 timer under afkøling, indrøres så i isvand, syrnes med fortyndet svovlsyre og ekstraheres med dichlormethan

Efter tørring og inddampning kromatograferes remanensen på kiselgel. Der fås 23 g 3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxy-1-propinyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)- ϕ stren-17 β -ol som en olie.

5 23 g 3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxy-1-propinyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)- ϕ stren-17 β -ol opløses i 150 ml 2-propanol og 150 ml THF og hydreres i nærværelse af 23 g Raney-nikkel som katalysator med hydrogen. Der filtreres så fra katalysatoren, og filtratet inddampes til tørhed. Som
10 remanens fås 23 g rå 3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)- ϕ stren-17 β -ol som en olie.

23 g 3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)- ϕ stren-17 β -ol omrøres i 230 ml
15 dimethylformamid (DMF) med 69 g pyridiniumdichromat i 24 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen indrøres så i eddike-ester, der suges fra de udfældede chromsalte, og filtratet vaskes med vand. Efter inddampning kromatograferes remanensen på kiselgel. Der fås 15 g 3,3-ethylendioxy-18-methyl-15 β ,16 β -
20 methylen-19-nor-17 α -pregn-5 henholdsvis 5(10)-en-21,17-carbolacton som en olie.

15 g 3,3-ethylendioxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregn-5 henholdsvis 5(10)-en-21,17-carbolacton omrøres i 150 ml methanol med 15 ml 8 rumfangs% svovlsyre i 6 timer ved
25 stuetemperatur. Reaktionsopløsningen fortyndes så med ether, vaskes med vand, tørres og inddampes. Remanensen kromatograferes på kiselgel, og efter omkrystallisation af diisopropyl-ether/acetone fås 8,5 g 18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton med smeltepunkt 202,5 -
30 205,5°C.

UV: $\epsilon_{240} = 17.400$.

EKSEMPEL 6.

- 5 a) Til en opløsning af 4,0 g 15 β ,16 β -methylen-19-nor-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton i 35 ml kogende methanol sætter man 2 ml pyrrolidin og opvarmer videre i 20 minutter under tilbagesvaling. Efter afkøling frasuges det udfældede bundfald og eftervaskes med lidt kold methanol og tørres i vakuum. Der fås 4,3 g 15 β ,16 β -methylen-19-nor-3-pyrrolidino-17 α -pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton.
- 10 b) Til en opløsning af 4,3 g 15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidino-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21,17-carbolacton i 43,6 ml benzen og 87,2 ml ethanol drypper man 4,3 ml formalinopløsning, omrører i en time ved stuetemperatur og inddamper i vakuum. Det fremkomne råprodukt kromatograferes på kiselgel. Der fås 1,9 g 6 α -hydroxymethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton med smeltepunkt 246,9°C.
- 15 c) Til en opløsning af 2,06 g 6 α -hydroxymethyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton i 20 ml pyridin sætter man 3,14 g p-toluensulfonsyrechlorid, efterrører i 3 timer ved stuetemperatur, tilsætter 0,2 ml vand, omrører yderligere i en time og fælder reaktionsopløsningen i isvand. Det udfældede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres. Man får 2,39 g 15 β ,16 β -methylen-3-oxo-6 α -tosyloxymethyl-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.
- 20 d) Til en opløsning af 3,84 g trimethylsulfoxoniumjodid i 75 ml dimethylsulfoxid sætter man 566 mg 55% natriumhydrid og efterrører i en time ved stuetemperatur. Til denne opløsning drypper man 2,36 g 15 β ,16 β -methylen-3-oxo-6 α -tosyloxymethyl-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton i 2 ml dimethylsulfoxid, efterrører i 30 minutter og fælder i isvand. Det fremkomne råprodukt kromatograferes på kiselgel. Man får 985 mg 6,6-ethylen-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
- 30

med smeltepunkt 211 - 214°C.

Udgangsforbindelsen ifølge 6 a) fremstilles som følger:

5 Til en opløsning af 69,2 g 15 α -hydroxy-4- δ stren-3,17-dion i 408 ml pyridin sættes under isafkøling 46,4 ml benzoylchlorid, hvorefter der efterrøres i en time under afkøling. Derefter tilsætter man 5,7 ml vand og omrører i 3 timer ved stuete-
tur og fælder i isvand. Det udfældede bundfald frafiltreres, vaskes med vand og tørres. Man får 98,7 g 15 α -benzoyloxy-4- δ stren-3,17-dion.

10 Til en opløsning af 98,7 g 15 α -benzoyloxy-4- δ stren-3,17-dion i 4,5 liter dichlormethan sættes ved 0°C 266,7 ml ethylenglycol, 177,8 ml o-myresyrettriethylester og 889 mg p-toluensulfonsyre, og der efterrøres i 2 1/2 time ved denne temperatur. Derefter tilsætter man noget pyridin og vasker flere gange med vand.
15 Efter tørring over magniumsulfat inddamper man i vakuum. Det fremkomne råprodukt kromatograferes på kiselgel. Man får 69,1 g 15 α -benzoyloxy-3,3-ethylendioxy-5 henholdsvis 5(10)- δ stren-17-on.

20 Til en opløsning af 47,0 g trimethylsulfoxoniumjodid i 1 liter dimethylsulfoxid sættes 18,4 g 55% natriumhydrid, og der omrøres i en time under argon. Hertil drypper man en opløsning af 69,1 g 15 α -benzoyloxy-3,3-ethylendioxy-5 henholdsvis 5(10)- δ stren-17-on og omrører i en time ved stuete-
25 bundfald frafiltreres og tørres. Det fremkomne råprodukt kromatograferes på aluminiumoxid. Man får 41,5 g 3,3-ethylen-
dioxy-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)- δ stren-17-on som en olie.

30 Til en opløsning af 41,5 g 3,3-ethylendioxy-15 β ,16 β -methylen-5 henholdsvis 5(10)- δ stren-17-on i 800 ml tetrahydrofuran sæt-

tes ved 0°C under argon 148 g kaliumethylat og derpå en opløsning af 57 ml propargylalkohol i 57 ml tetrahydrofuran, og der efterrøres ved stuetemperatur i 2 1/2 time. Derpå syrer man med svovlsyre, fortynder med vand, ekstraherer med eddikeester og vasker neutral med vand. Efter tørring og ind-

5 dampning i vakuum kromatograferes remanensen på kiselgel. Man får 38,0 g 17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propinyl)-15β,16β-methylen-4-østren-3-on med smeltepunkt 161,3°C.

En opløsning af 38,0 g 17β-hydroxy-17α-(3-hydroxy-1-propinyl)-15β,16β-methylen-4-østren-3-on i 1 liter tetrahydrofuran hydreres med 5,0 g tris-triphenylphosphinrhodium-I-chlorid og derefter inddampes i vakuum. Man får 43,0 g 17β-hydroxy-17α-

10 (3-hydroxypropyl)-15β,16β-methylen-4-østren-3-on.

Til en opløsning af 43,0 g 17β-hydroxy-17α-(3-hydroxypropyl)-15β,16β-methylen-4-østren-3-on i 1,4 liter dimethylformamid sættes 160 g pyridinchromat, og der omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen indrøres derefter i 7 liter eddikeester, der suges fra de udfældede chromsalte, og filtratet vaskes med vand. Efter inddampning kromatograferes

15 remanensen på kiselgel. Man får 22,5 g 15β,16β-methylen-19-nor-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolacton med smeltepunkt 191,2°C.

20

Eksempel på sammensætningen af et oralt applicerbart kontraceptivum i form af en dragée:

25	Kerne:	2,000 mg	6,6-ethylen-15β,16β-methylen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolacton
		0,050 mg	ethinyløstradiol
		31,100 mg	lactose
		18,000 mg	majsstivelse
		2,100 mg	poly-N-vinylpyrrolidon
30		1,650 mg	talkum
		<u>0,100 mg</u>	magniumstearat
		55.000 mg	samlet vægt, der suppleres til ca. 90 mg med sædvanlig saccharoseblanding (omhylning).

Farmakologiske iagttagelser:

5 Anti-aldosteronvirkningen konstateres og måles ved en prøve-model ifølge Hollmann (G.Hollmann m.fl., Tubuläre Wirkungen und renale Elimination von Spironolactonen, Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path.Pharmak., 247 (1964), side 419, P.Marx, Renale Wirkungen des d-Aldosterons und seines Antagonisten Spironolacton, Diss.Med.Fak., FU, Berlin (1966)).

10 Resultaterne af den gestagene virkning fås i Clauberg-prøven efter subkutan applikation af det virksomme stof til kastrerede hunkaniner. I de histologiske snit bestemmes den sekretoriske omdannelse af endometrium. Bestemmelsen sker efter McPhail-skalaen (bedømmelsesgrad 1 - 4, 1 = ingen omdannelse, 4 = fuldstændig omdannelse).

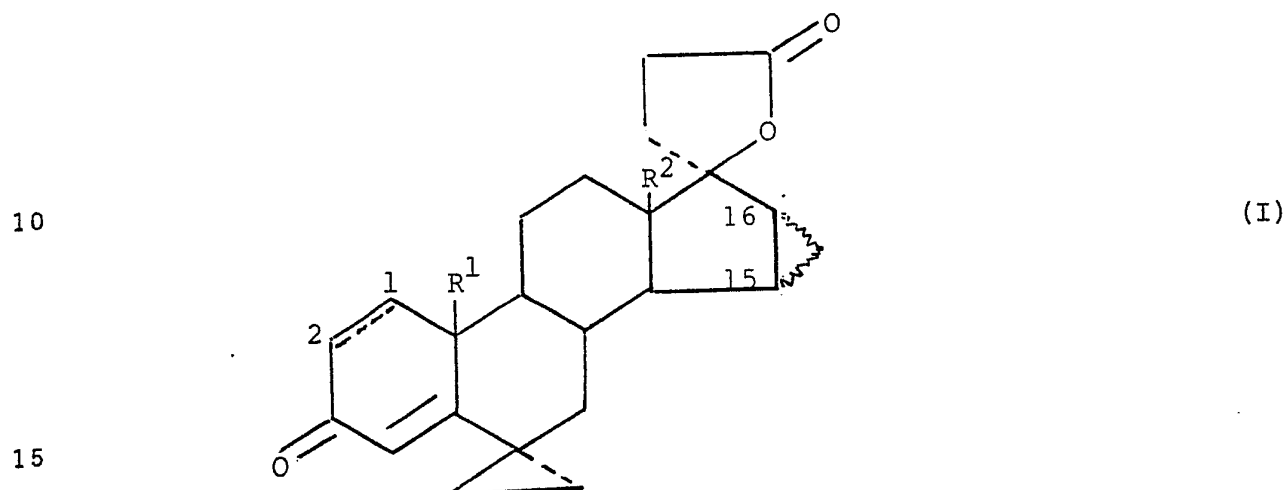
15 Ved svangerskabsbevarelses-prøven på rotter bliver, efter subkutan indgift af forsøgsstofferne fra den 8. til den 21.dag af graviditeten, antallet af levende og døde fostre konstateret og den procentiske svangerskabsbevarelse beregnet.

20 Som det fremgår af følgende tabel, har forbindelserne 2 og 3 ifølge opfindelsen samtidig med god aldosteronantagonistisk virkning en stærkere gestagen potens end sammenligningsstoffet 1.

Nr.	Stof	Antialdosteron- prøve, p.o. (Spironolacton = 1)	Clauberg-prøve s.c., dosis (mg)	McPhail- værdi	Svangerskabs- bevarelses- prøve, s.c., dosis (mg)	(%)
1	6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimethylen-3- oxo-17 α -pregn-4-en-21,17- carbolacton (sammenligning)	5 - 7	1 0,3 0,1	3,2 2,1 1,1	3 1 0,3 0,1	85 74 3 0
2	6,6-ethylen-15 β , 16 β -methylen- 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17- carbolacton	5	0,3 0,1 0,03	2,9 2,6 1,3	0,1 0,03 0,01	60 11 0
3	6,6-ethylen-15 β , 16 β -methylen- 3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en- carbolacton	1	0,3	2,8		

P a t e n t k r a v .

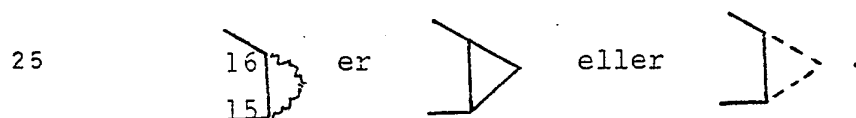
1. 6,6-ethylen-15,16-methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactoner med den almene formel I



hvor den stiplede linie i 1,2-stillingen er en fakultativ binding,

R¹ er et hydrogenatom eller en methylgruppe,

R² er en methyl- eller ethylgruppe, og



2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 6,6-ethylen-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 6,6-ethylen-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 6,6-ethylen-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 6,6-ethylen-15 α ,16 α -methylen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton.

5 6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 6,6-ethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

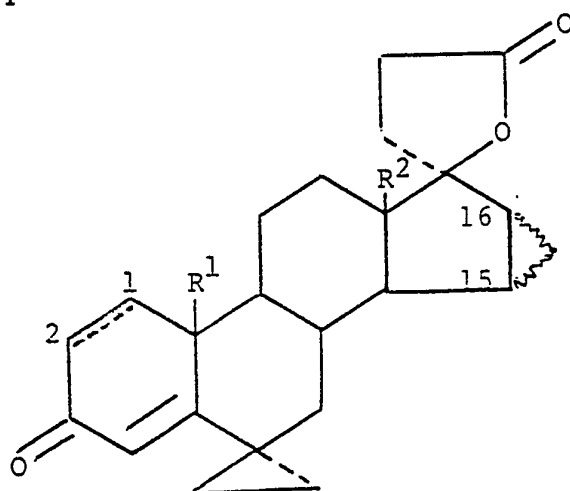
10 7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 6,6-ethylen-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton.

8. Farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder en forbindelse ifølge krav 1 - 7.

15

9. Fremgangsmåde til fremstilling af 6,6-ethylen-15,16-methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactoner med den almene formel I

20



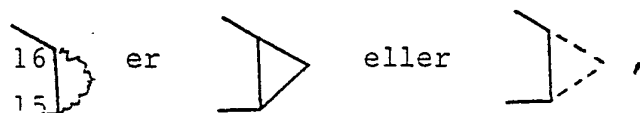
(I)

25

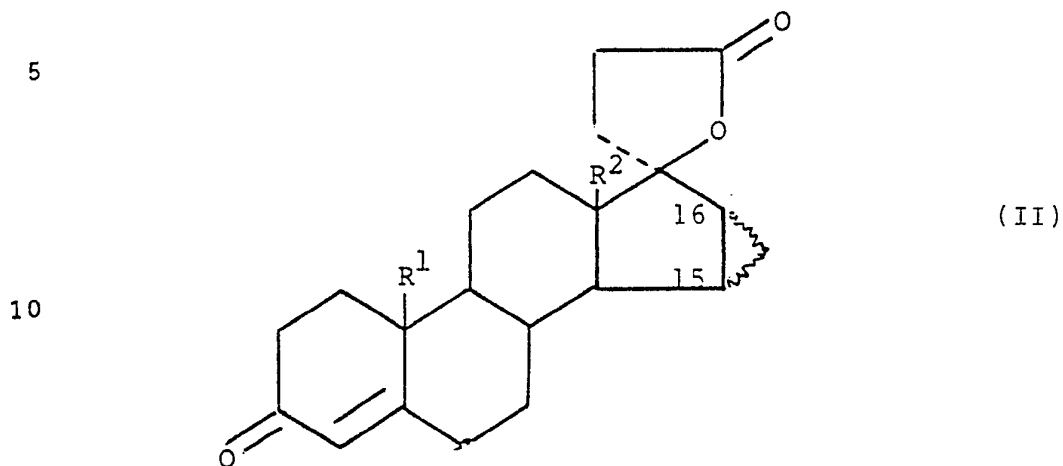
30 hvor den stiplede linie i 1,2-stillingen betegner en fakultativ binding,

R¹ er et hydrogenatom eller en methylgruppe,

35 R² er en methyl- eller ethylgruppe, og



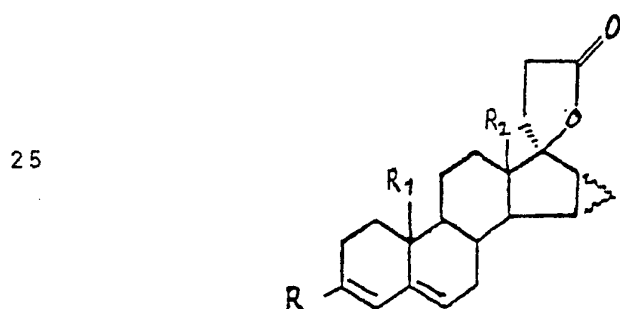
k e n d e t e g n e t ved, at man i 15,16-methylen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17- carbolactoner med den almene formel II



15 hvor

16
15

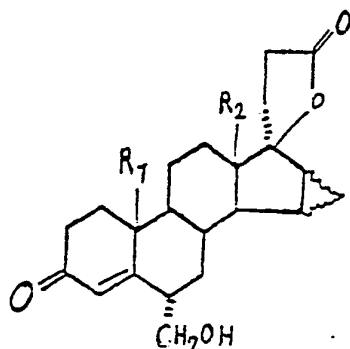
20 , R1 og R2 har den i formel I anførte betydning, indfører en 6 α -hydroxymethylengruppe ved omsætning med anilin eller en sekundær amin til dannelse af en forbindelse med formelen



30 hvor R1 og R2 har den ovenfor anførte betydning, og R betyder en anilinrest eller en sekundær aminrest, og derpå omsætter den således dannede $\Delta^{3,5}$ -dien-3-amin i alkoholisk opløsning med formaldehyd til dannelse af en forbindelse med formelen

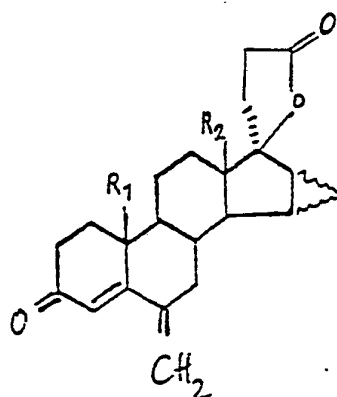
35

5



10 hvor R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning, hvorpå vand
 fraspaltes fra den således dannede 6 α -hydroxymethylenforbin-
 delse med saltsyre i dioxan til dannelse af en 6-methylenfor-
 bindelse med formlen

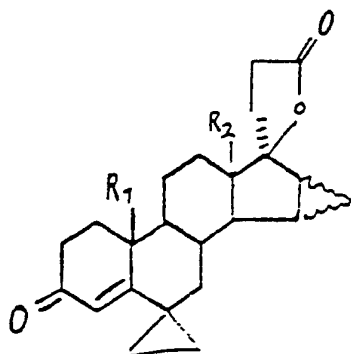
15



20

25 hvor R¹ og R² har den ovenfor anførte betydning, hvorefter
 denne 6-methylenforbindelse methylenes ved omsætning med
 dimethylsulfoxoniummethyloid til dannelse af en 6,6-ethylen-
 forbindelse med formlen

30



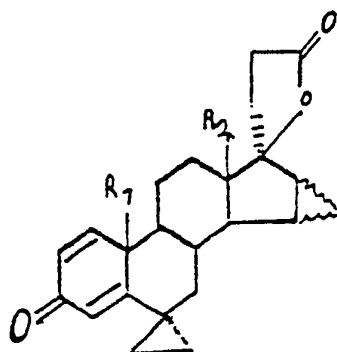
35

(I')

hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, hvori man eventuelt indfører en Δ^1 -dobbelbinding ved kemisk eller mikrobiologisk dehydrogenering til dannelse af en forbindelse med formlen

5

10



(I'')

15

hvor R_1 og R_2 har den ovenfor anførte betydning.

20

25

30

35