

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3541008号
(P3541008)

(45) 発行日 平成16年7月7日(2004.7.7)

(24) 登録日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C 0 7 J 53/00

C O 7 J 53/00

A 6 1 K 31/565

A 6 1 K 31/565

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 7 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2000-555926 (P2000-555926)
 (86) (22) 出願日 平成11年6月18日 (1999.6.18)
 (65) 公表番号 特表2002-518517 (P2002-518517A)
 (43) 公表日 平成14年6月25日 (2002.6.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/DE1999/001794
 (87) 国際公開番号 W01999/067275
 (87) 国際公開日 平成11年12月29日 (1999.12.29)
 審査請求日 平成13年2月1日 (2001.2.1)
 (31) 優先権主張番号 198 27 523.4
 (32) 優先日 平成10年6月22日 (1998.6.22)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 503161073
 シューリング アーゲー
 ドイツ国 ベルリン D-13353 ミ
 ユラーシュトラッセ 178
 (74) 代理人 100080159
 弁理士 渡辺 望稔
 (74) 代理人 100090217
 弁理士 三和 晴子
 (72) 発明者 リング スヴェン
 ドイツ国 イエナ D-07749 ツィ
 ーゲンハイナー オーバーヴェーク 3
 (72) 発明者 シュヴァルツ ジークフリート
 ドイツ国 イエナ D-07743 オッ
 トゲルトーミュールマンシュトラッセ
 17

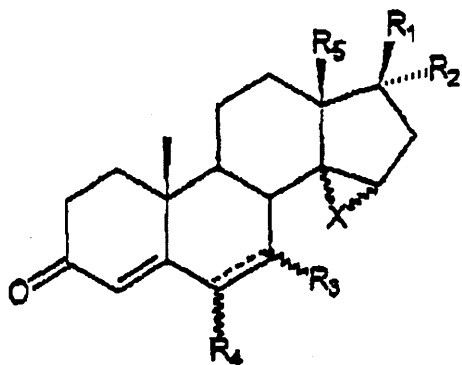
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不飽和 14, 15-シクロプロパノ-アンドロスタン、その製造法および該化合物を含有する製
 薬学的調製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



一般式 I

〔式中、

R₁ は、水素原子、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキ
 シ基、アラルキルオキシ基またはアルキルアリールオキシ基、基 - O C O N H R_{9a}。また
 は - O C O O R_{9a}。であり、この場合 R_{9a} は、水素原子、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原
 子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基またはアルキルアリール基を表わし、

R_2 は、水素原子、ヒドロキシ基、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、アリール基、アラルキル基またはアルキルアリール基、基 - $(CH_2)_n$ CH_2 Y、

この場合nは、0、1または2であり、Yは、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子、シアノ基、アジド基もしくはロダノ基、基 - OR_{10} もしくは - SR_{10} (但し、 R_{10} は、水素原子、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) またはアシル基 COR_{9b} (但し、 R_{9b} は、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) または基 - OR_{9a} (但し、 R_{9a} は、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラ

10

キル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) を表わし、

基 - $(CH_2)_m$ - $CH=CH(CH_2)_n$ - R_8 、
この場合mは、0、1、2または3であり、nは、0、1または2であり、 R_8 は、水素原子、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基またはヒドロキシル基、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基もしくはアシルオキシ基を表わし、または

基 - $(CH_2)_o$ CR_{11} 表わし、

この場合oは、0、1または2であり、 R_{11} は、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルアリール基もしくはアシル基を表わし、

20

R_1 および R_2 は、ケト基、メチレン基もしくはジフルオルメチレン基を表わし、

C - 6とC - 7との間には、二重結合が存在していてもよく、

C - 14とC - 15との間には、 $-$ または $-$ シクロプロパン基Xが存在し、この場合Xは、 CZ_2 - 基(但し、Zは、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子を表わすものとする) を表わし、

R_3 および R_4 は、互いに無関係に水素原子、1～10個の炭素原子を有する $-$ または $-$ アルキル基を表わし、

R_5 は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表わす]で示される不飽和14, 15-シクロプロパノ-アンドロスタン。

【請求項2】

30

17 - ヒドロキシ - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン (J 1193)、

17 - ヒドロキシ - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 - ヒドロキシ - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 - メチル, 17 - ヒドロキシ - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

エン - 3 - オン、

17 - メチル, 17 - ヒドロキシ - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

エン - 3 - オン、

17 - メチル, 17 - ヒドロキシ - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

エン - 3 - オン、

40

17 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

エン - 3 - オン、

17 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

エン - 3 - オン、

17 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

エン - 3 - オン、

17 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

エン - 3 - オン、

17 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 14, 15 - メチレン - アンドロスト - 4 -

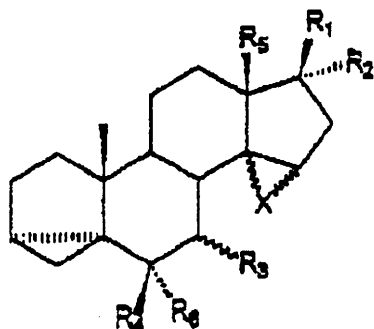
50

ン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エ
 ン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エ
 ン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エ
 ン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - 10
 オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 -
 オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 -
 オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 -
 オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 ,
 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 20
 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 ,
 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 ,
 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロス
 ト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロス
 ト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロス 30
 ト - 4 - エン - 3 - オン、または、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロス
 ト - 4 - エン - 3 - オンであることを特徴とする、不飽和 14 , 15 - シクロプロパノ -
アンドロスタン化合物。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物またはその製薬学的に認容性の塩を製造する方法において、

【化 2】



一般式II

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_5 は、請求項 1 記載の意味を有し、
 C - 14 と C - 15 との間には、 - または - シクロプロパン基 X が存在し、この場合
 X は、 CZ_2 - 基 (但し、Z は、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃

素原子を表わすものとする)を表わし、

R_4 は、水素原子、ヒドロキシ基、それぞれ1~10個の炭素原子を有するアルコキシル基、アシルオキシ基またはアルキル基を表わし、

R_6 は、水素原子、ヒドロキシ基、それぞれ1~10個の炭素原子を有するアルコキシル基、アシルオキシ基またはアルキル基を表わす]で示される化合物中で3,5-シクロプロパン基を有機酸およびルイス酸を用いて分解し、自体公知の方法で一般式Iの化合物に変換することを特徴とする、請求項1記載の化合物およびその製薬学的に認容性の塩を製造する方法。

【請求項4】

請求項1および2に記載の少なくとも1つの化合物、またはその酸付加塩を、場合によっては希釈剤および担持剤と一緒に含有する製薬学的組成物。 10

【請求項5】

請求項1および2に記載の少なくとも1つの化合物、またはその酸付加塩を有効成分とする男性の繁殖力コントロール剤。

【請求項6】

請求項1および2に記載の少なくとも1つの化合物、またはその酸付加塩を有効成分とするホルモン置換治療(HRT)剤またはホルモンに応じた疾病の治療剤。

【請求項7】

請求項1および2に記載の少なくとも1つの化合物、またはその酸付加塩を有効成分とする子宮内膜症、乳癌もしくは性機能低下症の治療剤。 20

【発明の詳細な説明】

【0001】

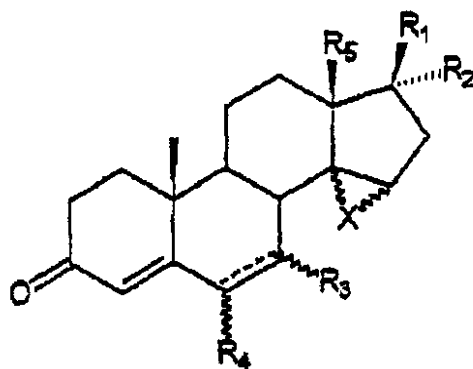
本発明は、新規の不飽和14,15-シクロプロパノ-アンドロスタン、その製造法および該化合物を含有する製薬学的調製剤に関する。

欧州特許出願公開第0768316号明細書A1の記載から、14,15-メチレン基を有するステロイドが公知であり、このステロイドは、プロゲステロン作用を有し、ひいては少なくとも1つの適当なエストロゲンとの組合せでホルモン作用による避妊および更年期のホルモン置換治療(HRT, hormone replacement therapy)ならびに子宮内膜症またはゲスターゲン依存性腫瘍の治療に適している。

【0002】 30

本発明は、一般式I

【化3】



一般式I 40

で示される不飽和14,15-シクロプロパノ-アンドロスタンに関する。

【0003】

一般式Iにおいて、 R_1 は、水素原子、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリーロキシ基、アラルキルオキシ基またはアルキルアリーロキシ基、基- $OC(=O)NHR_9$ 、または- $OC(=O)OR_9$ であり、この場合 R_9 は、水素原子、それぞれ1~10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基またはアルキルアリール基を表わし、

R_2 は、水素原子、ヒドロキシ基、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、アリール基、アラルキル基またはアルキルアリール基、

基 - $(CH_2)_n CH_2 Y$ 、

この場合 n は、0、1または2であり、 Y は、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子、シアノ基、アジド基もしくはロダノ基、基 - OR_{10} もしくは - SR_{10} (但し、 R_{10} は、水素原子、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) またはアシル基 COR_{9b} (但し、 R_{9b} は、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) または基 - OR_{9a} (但し、 R_{9a} は、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) を表わし、

10

基 - $(CH_2)_m - CH = CH(CH_2)_n - R_8$ 、

この場合 m は、0、1、2または3であり、 n は、0、1または2であり、 R_8 は、水素原子、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基またはヒドロキシ基、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基もしくはアシルオキシ基を表わし、または

基 - $(CH_2)_o C CR_{11}$ 表わし、

この場合 o は、0、1または2であり、 R_{11} は、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルアリール基もしくはアシル基を表わし、

20

R_1 および R_2 は、ケト基、メチレン基もしくはジフルオルメチレン基を表わし、

C - 6とC - 7との間には、二重結合が存在していてもよく、

C - 14とC - 15との間には、 $-$ または $-$ シクロプロパン基 X が存在し、この場合 X は、 CZ_2 - 基 (但し、 Z は、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子を表わすものとする) を表わし、

R_3 および R_4 は、互いに無関係に水素原子、1～10個の炭素原子を有する $-$ または $-$ アルキル基を表わし、

R_5 は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表わす。

【0004】

本発明による化合物、新規の不飽和14, 15 - シクロプロパノ - アンドロスタン、は、

30

これまで記載されたことがない。この化合物の生物学的作用は、なお公知ではない。

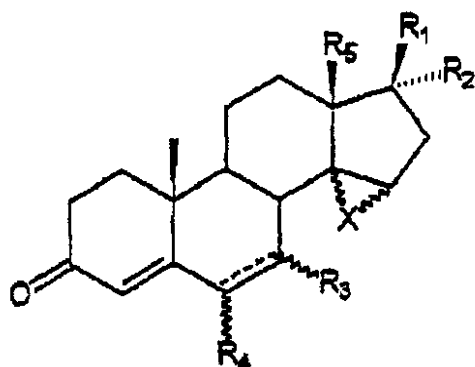
【0006】

更に、本発明は、一般式 I の少なくとも1つの化合物またはその製薬学的に認容性の塩を含有する製薬学的調製剤に関する。

【0007】

一般式 I

【化5】



一般式 I

40

において、 R_1 は、水素原子、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリーロキシ基、アラルキルオキシ基またはアルキルアリーロキシ基、基 - $OCONH$

50

R_{9a} または $-O C O O R_{9a}$ であり、この場合 R_{9a} は、水素原子、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基またはアルキルアリール基を表わし、

R_2 は、水素原子、ヒドロキシ基、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アシル基、アリール基、アラルキル基またはアルキルアリール基、
基 - $(C H_2)_n C H_2 Y$ 、

この場合 n は、0、1 または 2 であり、 Y は、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子、シアノ基、アジド基もしくはロダノ基、基 - $O R_{10}$ もしくは $-S R_{10}$ (但し、 R_{10} は、水素原子、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) またはアシル基 $C O R_{9b}$ (但し、 R_{9b} は、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) または基 - $O R_{9a}$ (但し、 R_{9a} は、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基を表わすものとする) を表わし、

基 - $(C H_2)_m - C H = C H (C H_2)_n - R_8$ 、

この場合 m は、0、1、2 または 3 であり、 n は、0、1 または 2 であり、 R_8 は、水素原子、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基もしくはアルキルアリール基またはヒドロキシル基、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルコキシ基もしくはアシルオキシ基を表わし、または

基 - $(C H_2)_o C C R_{11}$ 表わし、

この場合 o は、0、1 または 2 であり、 R_{11} は、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子、それぞれ 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルアリール基もしくはアシル基を表わし、

R_1 および R_2 は、ケト基、メチレン基もしくはジフルオルメチレン基を表わし、

$C - 6$ と $C - 7$ との間には、二重結合が存在していてもよく、

$C - 14$ と $C - 15$ との間には、 $-$ または $-$ シクロプロパン基 X が存在し、この場合 X は、 $C Z_2 -$ 基 (但し、 Z は、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子を表わすものとする) を表わし、

R_3 および R_4 は、互いに無関係に水素原子、1 ~ 10 個の炭素原子を有する $-$ または $-$ アルキル基を表わし、

R_5 は、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基を表わす。

【0008】

最も好ましいのは、

17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン (J 1193)、

17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ メチル, 17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ メチル, 17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ メチル, 17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ メチル, 17 $-$ ヒドロキシ - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ ヒドロキシ - 6 $-$ メチル - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

17 $-$ ヒドロキシ - 6 $-$ メチル - 14 $-$, 15 $-$ メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、

10

20

30

40

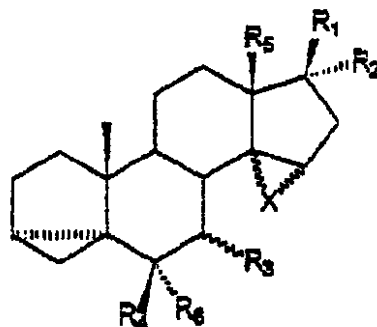
50

17 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - メチル , 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン、
 17 - ヒドロキシ - 7 , 17 - ジメチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オンである。

【0009】

更に、本発明は、一般式 I による化合物およびその製薬学的に認容性の塩を製造する方法に関し、この方法は、一般式 I I

【化6】



一般式II

10

20

30

40

50

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_5 は、前記の意味を有し、
 R_4 は、水素原子、ヒドロキシ基、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルコキシル基、アシルオキシ基またはアルキル基を表わし、
 R_6 は、水素原子、ヒドロキシ基、それぞれ1～10個の炭素原子を有するアルコキシル基、アシルオキシ基またはアルキル基を表わし、
C-14とC-15との間には、 $-$ または $-$ シクロプロパン基Xが存在し、この場合Xは、 CZ_2- 基(但し、Zは、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子を表わすことができるものとする)を表わす〕で示される化合物中で3,5-シクロプロパン基を酸、この場合には鉱酸、有機酸およびルイス酸が有利である、を用いて分解し、その後当業者に公知の方法により一般式Iの望ましい化合物に変換することによって特徴付けられる。

10

【0010】

本発明の対象は、常用の担持剤および希釈剤と共に一般式Iの少なくとも1つの化合物またはその酸付加塩を作用物質として含有する、経口的、直腸的、皮下的、静脈内または筋肉内使用のための医薬品である。

【0011】

本発明の製薬学的調剤は、常用の固体または液状の担持剤および/または希釈剤および一般に常用されている助剤と一緒に望ましい投与形に相応して適当な用量で自体公知の方法で製造される。好ましい経口的投与形の場合には、有利に錠剤、皮膜錠剤、施糖衣剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、溶液または懸濁液に調製され、またデポー製剤形としても調製される。

20

【0012】

それと共に、非腸管外の医薬形、例えば注射液または座薬も考慮される。

【0013】

錠剤としての剤形は、例えば作用物質を公知の助剤、例えばデキストロース、糖、ソルビット、マンニット、ポリビニルピロリドン、崩壊剤、例えばトウモロコシ澱粉もしくはアルギン酸、結合剤、例えば澱粉もしくはゼラチン、滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはタルクおよび/またはデポー製剤効果を達成しうる薬剤、例えばカルボキシルポリメチレン、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレートもしくはポリ酢酸ビニルと混合することによって得ることができる。また、錠剤は、多数の層からなることもできる。

30

【0014】

同様に、施糖衣剤は、錠剤と同様にして得られた芯材を、通常施糖衣剤被覆に使用される薬剤、例えばポリビニルピロリドンもしくはシェラック(Schellack)、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンもしくは糖で被覆することによって調製することができる。この場合、施糖衣剤の皮膜は、多数の層からなることができ、この場合には、例えば上記の助剤が使用される。

【0015】

本発明による作用物質を有する溶液または懸濁液は、味覚の改善のために物質、例えばサッカリン、シクラメートもしくは糖および/または芳香物質、例えばバニラもしくはオレンジエキスが添加されてもよい。更に、前記の溶液または懸濁液は、懸濁助剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸と混合されてもよい。

40

【0016】

カプセル剤の調製は、医薬品を担持剤、例えば乳糖またはソルビットと混合することによって行なうことができ、次にこの医薬品は、カプセル中に導入される。

【0017】

座剤の製造は、有利に作用物質を適当な担持材料、例えば中性脂肪もしくはポリエチレングリコールまたはその誘導体と混合することによって行なわれる。

【0018】

50

更に、製薬学的調剤の形は、経皮調剤形、例えば経皮治療系（TTS）またはゲル剤、噴霧剤もしくは軟膏であるか、或いは鼻腔内剤形、例えば鼻内スプレー剤もしくは点鼻薬である。

【0019】

一般式Iの本発明による不飽和14, 15-シクロプロパノ-アンドロスタンは、ホルモン（ゲスターゲン作用および/またはアンドロゲン作用を有する）化合物である。

【0020】

即ち、例えばR₁がヒドロキシル基を表わし、R₂、R₃、R₄が水素原子を表わし、R₅がメチル基を表わし、XがCH₂基を表わし、かつ14, 15-シクロプロパン環が位である一般式Iの化合物は、17-ヒドロキシ-14, 15-メチレン-アンドロスト-4-エン-3-オン（J 1193）、アンドロゲンである。

10

【0021】

物質17-ヒドロキシ-14, 15-メチレン-アンドロスト-4-エン-3-オン（J 1193）は、ラット前立腺のアンドロゲン受容体に対して24±3%で結合する（参照物質[100%で結合]：17-ヒドロキシ-17-メチル-エストラ-4, 9, 11-トリエン-3-オン；R 1881）けれども、実際には、カイウサギ子宮のプロゲステロン受容体に対する結合は存在しない（参照物質[100%で結合]：プロゲステロン）。ハーシュバガー試験（Hershberger-Test）において、明らかなアンドロゲン活性は、検出することができたが、しかし、これに対し妊娠維持試験において、ゲスターゲン作用は、殆んど存在しない。物質17-ヒドロキシ-14, 15-メチレン-アンドロスト-4-エン-3-オン（J 1193）は、純粋なアンドロゲン作用プロフィールを示し、殆んどゲスターゲンの性質を有していない。

20

【0022】

この試験結果は、一般式Iの本発明による化合物に、男性における繁殖力コントロール、男性および女性におけるホルモン置換治療または男性および女性におけるホルモンに応じた疾病、例えば子宮内膜症、乳癌もしくは性器機能低下症の治療のための幾多の可能性が開かれることを示している。

【0023】

一般式Iの本発明による化合物は、次の実施例につき詳説されるが、しかし、これに限定されるものではない。

30

【0024】

実施例1

17-ヒドロキシ-14, 15-メチレン-アンドロスト-4-エン-3-オン17-アセトキシ-3, 5-シクロ-6-メトキシ-14, 15-メチレン-アンドロスタン1gをアセトン50ml中に溶解し、60%の過塩素酸0.1mlを添加し、45で40分間攪拌する。水20mlを添加し、その後に炭酸水素ナトリウムで中和する。溶剤を排出させ、結晶生成物を吸引濾過し、トルオール200ml中に入れる。この溶液から50mlを留去し、その後にアルミニウムイソプロピレート150mgおよびシクロヘキサノン2mlを添加し、40分間90に加熱する。冷却させ、1N塩酸で酸性にし、抽出することにより後処理する。有機抽出液を蒸発濃縮させ、残留物を1Nメタノール性水酸化カリウム溶液100mlと一緒にして還流下に60分間加熱する。冷却後、1N塩酸で中和し、溶剤を排出させ、その際、生成物は、固体として沈殿する。結晶物を吸引濾過し、水で洗浄する。残留物をシリカゲル（流展剤：トルオール/酢酸エステル10：2）でクロマトグラフィー処理し、酢酸エステルから再結晶させる。

40

融点167~172；H-NMR：0.13（1H, dd, I=5.6, 3.2Hz, CH₂橋）0.24（1H, dd, I=8.3, 5.6Hz, CH₂橋）1.01（3H, s, H-18）1.26（3H, s, H-19）3.49（1H, dd, I=9.4, 6.6Hz, H-17）5.71（1H, s, H-4）

【0025】

実施例2

50

17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスト - 4 - エン - 3 - オン
物質を 17 - アセトキシ - 3 , 5 - シクロ - 6 - メトキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタタンから実施例 1 の方法と同様にして得る。

融点 214 ~ 216 ; H - NMR : 0.52 (1 H , d d , I = 8.3 , 4.9 Hz , CH₂ 橋) 0.67 (1 H , d d , I = 4.9 , 3.8 Hz , CH₂ 橋) 1.09 (3 H , s , H - 18) 1.20 (3 H , s , H - 19) 3.62 (1 H , d d , I = 6.3 Hz , H - 17) 5.71 (1 H , s , H - 4)

【 0026 】

実施例 3

17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン 10

17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 - エン - 3 - オン 1 g (製造例 2) を第三ブタノール 50 ml 中のクロルアニル 1.2 g と一緒にして還流下に 30 分間煮沸する。冷却させ、乾燥するまで蒸発濃縮させる。残留物をシリカゲル (流展剤 : ジクロルメタン / 酢酸エステル 10 : 1) でクロマトグラフィー処理する。後精製のために、酢酸エステルから再結晶させる。

融点 180 ~ 190 ; H - NMR : 0.8 (2 H , m , CH₂ 橋) 1.12 (3 H , s , H - 18) 1.13 (3 H , s , H - 19) 3.65 (1 H , d , I = 6.2 Hz , H - 17) 5.67 (1 H , s , H - 4) 5.95 (2 H , m , H - 1 , H - 2)

20

【 0027 】

実施例 4

17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 - エン - 3 - オン

メチルマグネシウムヨーゾド (マグネシウム 2.5 g およびジエチルエーテル 80 ml 中の沃化メチル 6.4 ml から調製した) の溶液に THF 80 ml を添加し、-5 に冷却し、THF 50 ml 中に溶解された酢酸銅一水和物 1 g を添加する。この混合物を -20 に冷却し、次に THF 80 ml 中の 17 - ヒドロキシ - 14 , 15 - メチレン - アンドロスタ - 4 , 6 - ジエン - 3 - オン 5 g の溶液を滴加する。2 時間後、氷水 / 2 N 硫酸上に流し込み、3 回酢酸エステル 80 ml で抽出する。有機抽出液を乾燥させ、蒸発濃縮させる。残留物をシリカゲル (流展剤 : ジクロルメタン / 酢酸エステル 10 : 1) でクロマトグラフィー処理する。後精製のために、酢酸エステルから再結晶させる。

融点 140 ~ 145 ; H - NMR : 0.59 (2 H , m , CH₂ 橋) 1.02 (3 H , d , I = 8 Hz , H - 7) 1.03 (3 H , s , H - 18) 1.12 (3 H , s , H - 19) 3.56 (1 H , d , I = 6 Hz , H - 17) 5.68 (1 H , m , H - 4)

30

フロントページの続き

- (72)発明者 エルガー ヴァルター
ドイツ国 ベルリン D - 1 4 1 9 5 ショルレーマーアレー 1 2 B
- (72)発明者 シュナイダー ビルギット
ドイツ国 イエナ D - 0 7 7 4 5 ダマシュケヴェーク 1 9
- (72)発明者 カウフマン ギュンター
ドイツ国 イエナ D - 0 7 7 4 3 シルバッハシュトラーセ 4 1
- (72)発明者 ゴーベク ロタール
ドイツ国 イエナ D - 0 7 7 4 3 プロッホマンシュトラーセ 6

審査官 富永 保

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第00768316 (EP, A1)
米国特許第03194803 (US, A)
米国特許第03262949 (US, A)
米国特許第03624111 (US, A)
特開昭52-094493 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07J 53/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)