

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 128274

Int. Cl. C 07 c 173/00 Kl. 12 o-25/04
C 07 c 167/30

Patentsøknad nr. 335/68 Inngitt 26.1.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 30.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 22.10.1973

Prioritet begjært fra: 28.1.1967 Japan,
nr. 5718/67

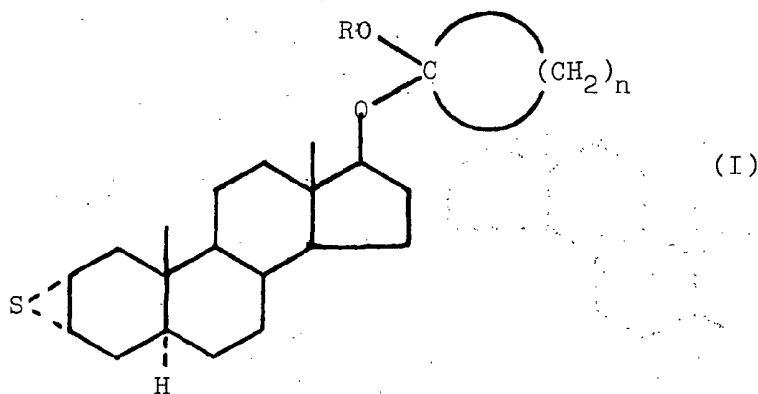
Shionogi & Co. Ltd.,
12, 3-chome, Dosho-machi,
Higashi-ku, Osaka, Japan.

Oppfinner: Taichiro Komeno, 14, 5-chome, Nishisuminoecho,
Sumiyoshi-ku, Osaka-shi, Osaka Pref., Japan.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Analogi-fremgangsmåte for fremstilling av
farmakologisk aktive 17 β -(1-alkoksycykloalkyl)
oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstaner.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for
fremstilling av farmakologisk aktive 17 β -(1-alkoksycykloalkyl)
oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstaner med den generelle formel I



128274

hvor R representerer en lavere alkylgruppe og n er et helt tall fra 4 til 6.

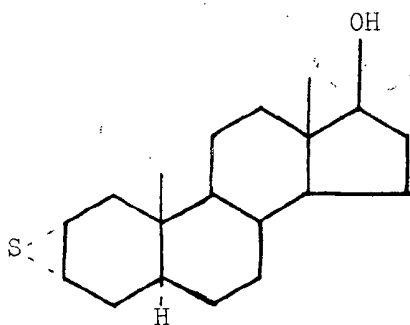
Forbindelsene med den generelle formel I er nyttige som medikamenter for mennesker og dyr.

I forbindelsene med den alminnelige formel I er substituenten i 17 β -stillingen av steroiddelen av molekylet et usymmetrisk ketal av et cykloalkanon, som f.eks. cyklopentanon, cykloheksanon eller cykloheptanon. Den lavere alkylgruppe av hemiketalgruppen som representeres av R i formel I er f.eks. en metylgruppe, etylgruppe, propylgruppe, butylgruppe, 3-metylbutylgruppe eller en pentylgruppe. Steroiddelen av forbindelsene, dvs. 2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan-17 β -ol er en kjent forbindelse som anvendes på grunn av sine sterke fysiologiske virkninger (se f.eks. K. Takeda, T. Komeno, et. al., Tetrahedron, 21, 329 (1965)).

Som eksempler på de ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser med formel I nevnes:

17 β -(1-metoksy-*cyclopentyl*)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan
 17 β -(1-etoksy-*cyclopentyl*)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan
 17 β -(1-metoksy-*cycloheksyl*)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan
 17 β -(1-etoksy-*cycloheksyl*)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan
 17 β -(1-metoksy-*cycloheptyl*)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan
 og lignende forbindelser.

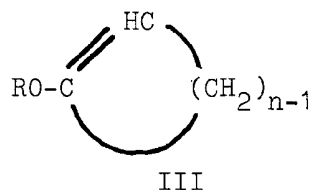
Det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at en forbindelse med den generelle formel II



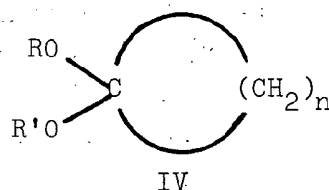
II

128274

fortrinnsvis i nærvær av en liten mengde av en sur katalysator omsettes med et cykloalkanonderivat med den generelle formel III eller IV



eller



hvor R og n har den ovenfor angitte betydning og R' er en lavere alkylgruppe.

Som nevnt ovenfor er det ene utgangsmaterial med formel II en kjent forbindelse. Det annet utgangsmaterial med den generelle formel III henhv. IV er en enolalkyleter (forbindelsen med formel III) henhv. et dialkylketal (forbindelsen med formel IV) av et cykloalkanon. Noen eksempler på disse forbindelser omfatter:

- 1,1-dimetoksytyklopentan
- 1,1-dietoksytyklopentan
- 1,1-dipropoksytyklopentan
- 1,1-dibutoksytyklopentan
- 1,1-dipentyloksytyklopentan
- 1-metoksy-1-etoksytyklopentan
- 1,1-dimetoksytykloheksan
- 1,1-dietoksytykloheksan
- 1,1-dipropoksytykloheksan
- 1,1-dibutoksytykloheksan
- 1,1-dipentyloksytykloheksan
- 1-metoksy-1-propoksytykloheksan
- 1,1-dimetoksytykloheptan
- 1,1-dietoksytykloheptan
- 1,1-dipropoksytykloheptan
- 1,1-dibutoksytykloheptan
- 1,1-dipentyloksytykloheptan

128274

1-metoksytyklopenten
1-etoksytyklopenten
1-propoksytyklopenten
1-butoksytyklopenten
1-pentyloksytyklopenten
1-metoksytykloheksen
1-etoksytykloheksen
1-propoksytykloheksen
1-butoksytykloheksen
1- γ -metylbutoksytykloheksen
1-pentyloksytykloheksen
1-metoksytyklohepten
1-etoksytyklohepten
1-propoksytyklohepten
1-butoksytyklohepten
1-pentyloksytyklohepten
og lignende.

Som den sure katalysator som eventuelt tilsettes reaksjonsmediet kan f.eks. nevnes organiske syrer som maursyre, eddiksyre, oksalsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kationvekslerharpikser etc., eller uorganiske syrer som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, selensyre, selendioksyd o.l., eller saltene av disse organiske eller uorganiske syrer med en svak base som f.eks. pyridin, kollidin, ammoniak eller lignende. Omsetningen kan utføres i et inert løsningsmiddel, således kan det anvendes f.eks. alkoholer som metanol, etanol, propanol, butenol, tert-butanol, tert-amylalkohol eller sek-butanol, alkanhalogenider som f.eks. metandiklorid, kloroform eller karbontetraklorid, etere som f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran eller dioksan, hydrokarboner som f.eks. benzen, toluen, xylen eller ligroin, aromatiske baser som f.eks. pyridin, kollidin, kinolin eller lignende, eller andre løsningsmidler som f.eks. dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, etylacetat, dialkoksytykloalkan, 1-alkoksytykloalkan, etc. eller blandinger av disse løsningsmidler. Omsetningen utføres vanlig ved en temperatur fra 0 til 100°C. Ustabilitet for epittio-gruppen som befinner seg i 2 α ,3 α -stillingen i steroid-kjernen i molekylet, overfor syrer og varme krever vanligvis ganske milde reaksjonsbetingelser. Om nødvendig kan omsetningen utføres under en

atmosfære av en inert gass f.eks. nitrogen eller helium for å utelukke fuktighet eller oksygen. Om ønskes kan alkoholene som dannes ved omsetningen fjernes ved azeotropisk destillasjon under omsetningen. Omsetningen er vanlig fullført i løpet av 10 timer. Når omsetningen utføres i en primær alkohol kan en utbyttingsreaksjon med acetalgruppen finne sted og danne en forbindelse med gruppen R identisk med alkyl-delen i løsningsmidlet. Det produkt som fås på denne måte kan isoleres på vanlig måte som f.eks. ved suksessiv behandling av reaksjonsblandingen ved nøytralisering av katalysatoren, avdamping av løsningsmidlet ekstraksjon, vasking, tørring, etc., eller fortynning av reaksjonsblandingen ved vann, fjerning av løsningsmidlet ved filtrering, tørring, etc., eller kombinasjoner av disse fremgangsmåter, og forbindelsen kan renses ved absorpsjon og eluering, kromatografering, omkrystallisering, behandling med et absorpsjonsmiddel o.l.

De ved fremgangsmåten i henhold til forbindelsen fremstillbare forbindelser har verdifulle farmakologiske virkninger. De er f.eks. nyttige for behandling av noen sykdommer eller regulering av fysiologiske funksjoner som gir seg til kjenne ved deres anabolske, myogeniske, androgeniske, uterotropiske, antiuterotropiske, antiestrogeniske virkning, etc., eller for deres medisinske aktivitet som f.eks. deres kontragestive aktivitet. De karakteriseres ved økning i forholdet mellom de viktigste aktiviteter, nemlig forholdet mellom anabolsk og androgen aktivitet. Forbindelsene har også den fordel fremfor utgangsmaterialet med formel II at de effektivt kan administreres gjennom fordøyelseskanalen. Oral administrering av 17β -(1-metoksycykloheksyl)oksy- $2\alpha,3\alpha$ -epitio- 5α -androstan (forbindelse A) eller 17β -(1-metoksycyklopentyl)oksy- $2\alpha,3\alpha$ -epitio- 5α -androstan (forbindelse B) i sesam-olje viste at disse forbindelser er 10 til 30 ganger så aktive med hensyn til anabolsk aktivitet som metyltestosteron, og de er 4 til 5 ganger så aktive med hensyn til androgen aktivitet som metyltestosteron. Forholdet mellom anabolsk og androgen aktivitet forbedres således opptil 3 til 10 ganger i forhold til dette forhold for metyltestosteron. Videre forhindret forbindelsen B i sterk grad veksten av estrogenstimulert uterus og brystkjertlene i en dose på 30 mg pr. mus,

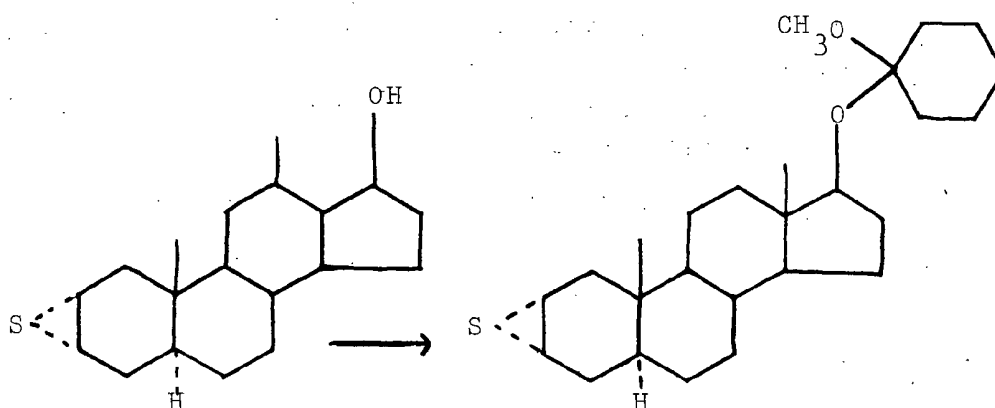
128274

og forbindelsen A blokkerte fullstendig fruktbarheten for rotter i en dose av 6 mg pr. rotte ved subkutan-injeksjon.

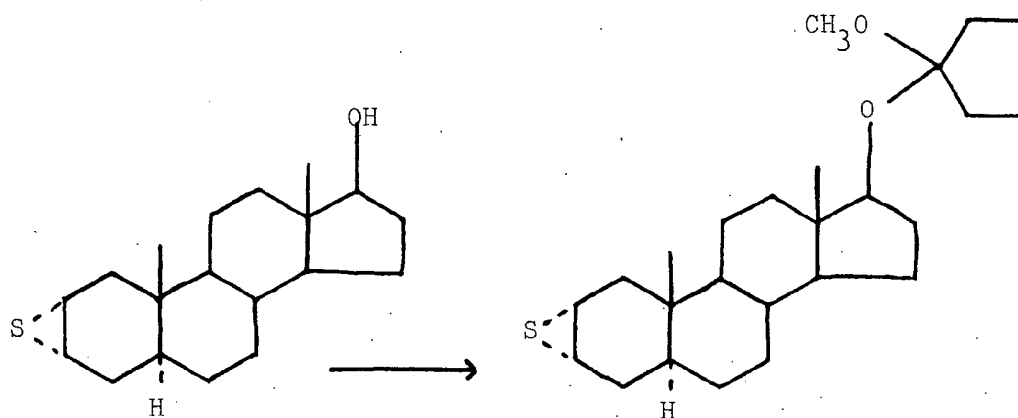
Disse aktiviteter viser at de ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser er nyttige som medisiner for mennesker, fjærkre og andre veterinære anvendelser eller som tilsetninger til matvarer eller forstoffer på i og for seg konvensjonell måte. De kan f.eks. anvendes for behandling av underernæring, avmagring, rekonvalesens, senilitet, tærings-sykdommer og ernæringssykdommer, videre for å fremme veksten av tilbakestående barn, fremme granulasjonsvekst og protein-metabolismen, øke kroppveksten, stimulering av appetiten, og for behandling av lidelser eller forhold som krever anabolske midler, eller for implantasjons-inhibisjon, mastopati, brystkreft, endometriosis, befruktningsregulering, korpulens, etc. for mennesker og dyr i en dose på 1γ til 500 mg pr. kg legemsvekt pr. dag. Forbindelsene kan anvendes i vidt forskjellig doseringsformer for oral eller parenteral tilførsel, alene eller i blanding med andre samvirkende forbindelser. De kan administreres sammen med en farmasøytisk bærer som kan være et fast material eller en væske hvori løsningen er oppløst, dispergert eller suspendert. De faste blandinger kan ha form av tabletter, pulvere, granulater, kapsler, piller eller lignende. De flytende blandinger kan ha form av injeksjoner, salver, suspensjoner, løsninger, emulsjoner, sirup eller eliksirer. De kan tilsettes aromabestanddeler og farger, og tabletter og granulater kan være overtrukket.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

128274

Eksempel 1

En dispersjon av 850 mg 2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan-17 β -ol i 8 ml tert-butanol tilsettes 1 ml 1-metoksy-cykloheksen og 13 mg pyridinsalt av p-toluensulfonsyre og omrøres i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen helles ut i en vandig lösning av natriumkarbonat og ekstraheres med metandiklorid. Ekstrakten tørres over vandig natriumsulfat og inndampes for å fjerne løsningsmiddel. Rensing av resten ved kromatografering over aluminiumoksyd gir 846 mg 17 β -(1-metoksycykloheksyl)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan. Utbytte 72,9% med smeltepunkt 102-103,5°C. $[\alpha]_D^{25} = +30,0 \pm 0,8^\circ$ (c = 0,875 i kloroform). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 1342, 1157, 1098, 1052, 1028, 926, 822 cm⁻¹. Analyse beregnet for C₂₆H₄₂O₂S: C = 74,59, H = 10,11, S = 7,66, Funnet: C = 74,60, H = 10,02, S = 7,89.

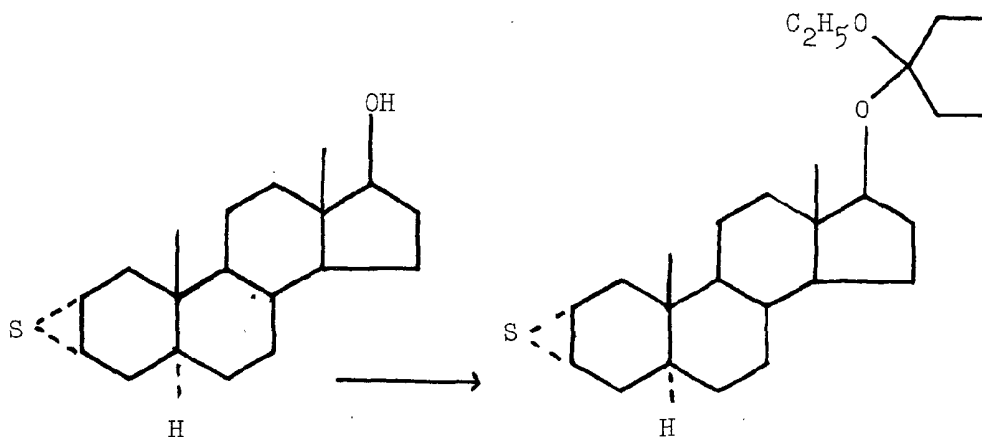
Eksempel 2.

128274

En blanding av 1,759 g 2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan-17 β -ol, 2,3 ml 1-metoksytyklopenten, 20 mg pyridin-salt av p-toluensulfonsyre og 20 ml tert-butanol behandles som angitt i eksempel 1 for fremstilling av 1,487 g 17 β -(1-metoksytyklopentyl)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan. Utbytte 68,2% med smeltepunkt 98 - 101°C. $[\alpha]_D^{20} = +22,5 \pm 0,5^\circ$ (c = 1.000 i kloroform). IR $_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 1330, 1184, 1117, 1109, 1102, 1054 cm⁻¹.

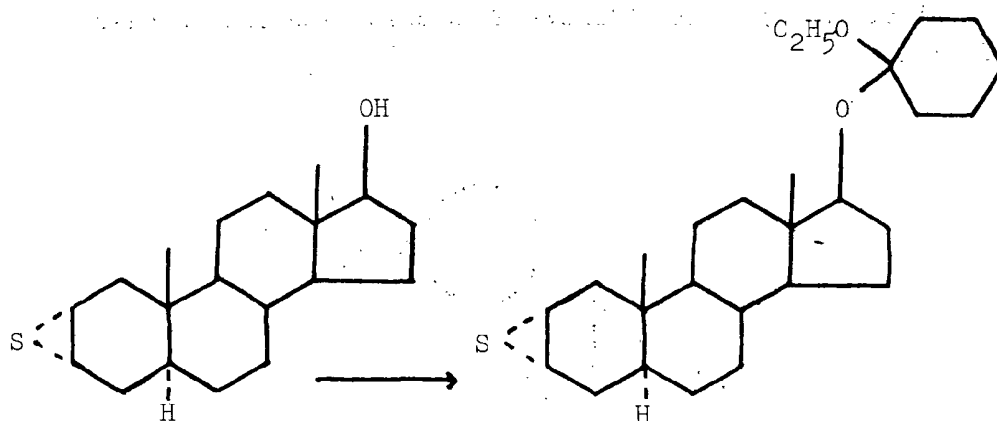
Analyse beregnet for C₂₅H₄₀O₂S: C = 74,20, H = 9,96, S = 7,93.

Funnet: C = 74,28, H = 9,90, S = 7,95.

Eksempel 3.

En lösning av 1,0 g 2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan-17 β -ol i 40 ml metylenklorid tilsettes 2,7 ml 1,1-dietoksytyklopentan og 10 mg pyridinsalt og p-toluensulfonsyre. Blandingen oppvarmes i 6 timer på et vannbad (badtemperatur 50°C) med azeotropisk destillasjon under gradvis tilsetning av 40 ml metylenklorid. Reaksjonsblandingen tilsettes 10 dråper pyridin og inndampes under redusert trykk. Rensing av resten ved kromatografering over aluminiumoksyd gir 799 mg rent 17 β -(1-etoksytyklopentyl)-oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstan. Utbytte 57,0% med smeltepunkt 88 - 92°C. $[\alpha]_D^{24} = +24,0 \pm 0,7^\circ$ (c = 0,935 i kloroform). IR $_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 1333, 1117, 1101, 1056, 986 cm⁻¹. Beregnet for analyse for C₂₆H₄₂O₂S: C = 74,59, H = 10,11, S = 7,66. Funnet: C = 74,48, H = 10,10, S = 7,92.

128274

Eksempel 4.

En blanding av 1,0 g $2\alpha,3\alpha$ -epitio- 5α -androstan- 17β -ol, 3,1 ml 1,1-dietoksykloheksan, 10 mg pyridin-salt av p-toluensulfonsyre og 40 ml metylen-klorid behandles som i eksempel 3 for fremstilling av 1,135 g 17β -(1-etoksykloheksyl)oksy- $2\alpha,3\alpha$ -epitio- 5α -androstan. Utbytte 80,5% med smeltepunkt $115 - 117^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{24} = +33,6 \pm 0,8^\circ$ ($c = 0,918$ i kloroform). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 1333, 1160, 1151, 1090, 1073, 1059, 1050, 1033, 969, 953, 852, 826 cm^{-1} . Beregnet analyse for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{S}$: C = 74,94, H = 10,25, S = 7,41. Funnet: C = 74,88, H = 10,26, S = 7,49.

Eksempel 5.

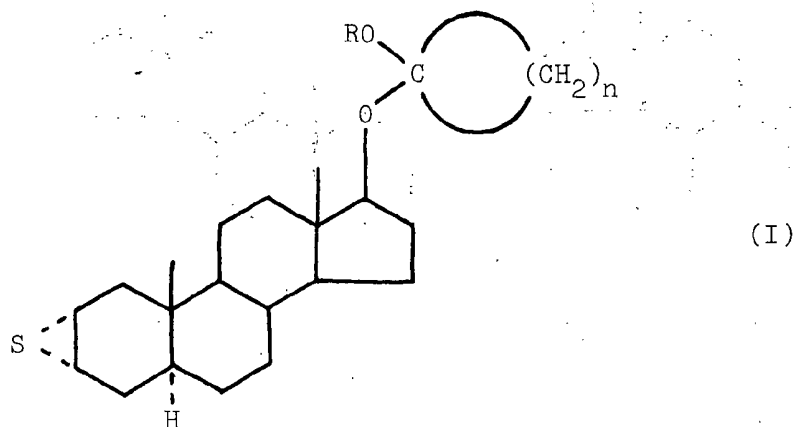
Til en suspensjon av 2,00 g $2\alpha,3\alpha$ -epitio- 5α -androstan- 17β -ol i 20 ml tert-butanol tilsettes 2,5 ml 1-metoksyklohepten og 29 mg toluen-p-sulfonsyre-pyridinsalt. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Tre dråper pyridin og 10 ml kald metanol tilsettes til reaksjonsblandingen. De utskilte krystallér samles ved filtrering og vaskes med 25 ml kald metanol. De rå krystaller omkrystalliseres fra en blanding av metylenklorid og metanol inneholdende 0,1% trietylamin og gir 2,123 g $2\alpha,3\alpha$ -epitio- 17β -(1-metoksykloheptyl)oksy- 5α -androstan med smeltepunkt $133 - 135^\circ\text{C}$. Utbytte: 75,2% $[\alpha]_D^{25,7} = +29,8 \pm 0,7^\circ$ ($c = 1,045$ i kloroform). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 1113, 1066, 1032, 1013, 1008, 879, 778 cm^{-1} . Analyse beregnet for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{S}$: C = 74,94, H = 10,25, S = 7,41.

128274

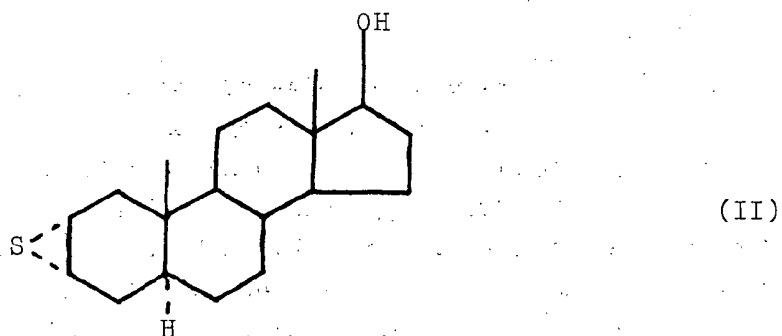
Funnet: C = 74,91, H = 10,22, S = 7,31.

PATENTKRAV.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmakologisk aktive 17 β -(1-alkoksykloalkyl)oksy-2 α ,3 α -epitio-5 α -androstaner med formel I

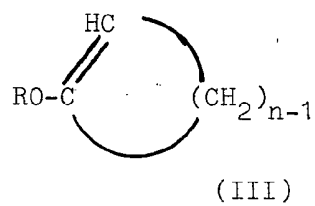


hvor R representerer en lavere alkyl-gruppe og n representerer et helt tall fra 4 til 6,
karakterisert ved at en forbindelse med formel II

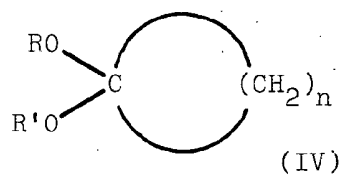


fortrinnsvis i nærvær av en sur katalysator omsettes med et sykloalkanon-derivat med den generelle formel III eller IV

128274



eller



hvor R og n har den ovenfor angitte betydning og R' representerer en lavere alkyl-gruppe.

Anførte publikasjoner: -