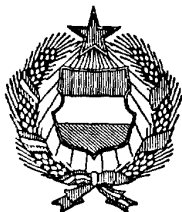


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11) 192 291

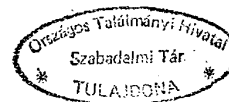
A bejelentés napja: (22) 85. 01. 18.

(21) 221/85

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE: 84. 01. 20. (32) (31) (P 34 02 329.1)

A közzététel napja: (41) (42) 1986. 01. 28.

Megjelent: (45) 1988. XI. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 J 19/00;
C 07 J 53/00
A 61 K 31/585

Feltaláló(k): (72)

dr. NICKISCH Klaus, BITTLER Dieter, dr. LAURENT Henry, dr.
WIECHERT Rudolf, dr. ELGER Walter, dr. BEIER Sybille, Nyugat-
Berlin, WB

Szabadalmaz: (73)

Schering AG., Nyugat-Berlin, WB és Bergkamen, DE

(54) ELJÁRÁS 6,6-ETILÉN-15,16-METILÉN-3-OXO-17 α -PREGN-4-ÉN-21,17-KARBOLAKTONOK,
VALAMINT AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás I általános képletű
6,6-etilén-15,16-metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-
21,17-karbolakton-származékok előállítására.

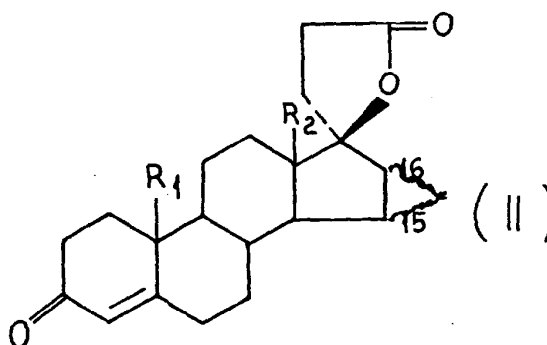
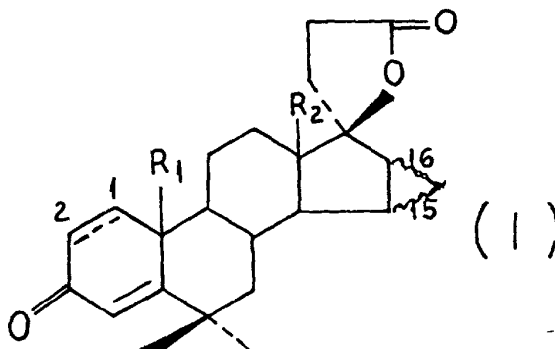
A találmány szerint az I általános képletű vegyü-
leteket – ahol

R₁ hidrogénatom vagy metilcsoport;

R₂ metil- vagy etil-csoport;

és a 15,16-helyzetben β - vagy α -térállású metilén-
hid kapcsolódik – úgy állítják elő, hogy a II általá-
nos képletű 15,16-metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-
21,17-karbolakton-származékokba a 3,5-dién-3-
amin-származékon át formaldehiddel a 4-én-3-oxo-
rendszer visszaalakítása közben egy 6 α -(hidroxi-
metil)-csoportot visznek be, ezt 6-metilén-6-tozil-
oxi- vagy 6-meziloxi-származékká alakítják, majd
6,6-etilén-származékká metilénezik, és kívánt eset-
ben még egy 1,2-kettőskötést is kialakítanak.

A találmány szerinti vegyületek orális fogamzás-
gátlókban használhatók hatóanyagként.



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű 6,6-etilén-15,16-metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton-származékok – amely képletben R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R_2 jelentése metil- vagy etilcsoport; az 1,2-helyzetben egyes vagy kettős kötés, a 15,16-helyzetben β - vagy α -térállású metilén-híd van jelen – és a hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű új vegyületek erős aldosteron-antagonista hatás mellett erős gesztagén hatást is mutatnak. Az aldosteron-antagonista és gesztagén hatás kombinációját az etinil-nortesztozsteron- illetve a hidroxi-progeszteron-sor ismert szintetikus gesztagénjeinek egyikénél sem találjuk meg, a természetes gesztagénnél, a progeszteronnál ellenben igen. Mivel az új vegyületek a progeszteronszerű hatásprofilal rendelkeznek, fogamzásgátlóként való alkalmazásukkor a különben fellépő mellékhatások, például vérnyomásemelkedés és ödéma nem jelentkeznek.

Ha a 6-helyzetű etilcsoport helyett egy 6 β ,7 β -metilén-csoportot tartalmaz a vegyület, ugyancsak aldosteron-antagonista és gesztagén hatást észlelhetünk, ezeknél azonban a gesztagén hatás nem olyan erősen kifejezett (3 022 337. sz. német szövegségi köztársaságbeli nyilvánossághozatali irat).

Az aldosteron hatásra való vizsgálatban az (I) általános képletű új vegyületek a spirolaktonnál 5-ször erősebb hatásúnak bizonyultak.

Gesztagén hatásra vizsgálva a módosított Clauberg-tesztben a találmány szerinti vegyületek bőr alá alkalmazva 0,03 mg mennyiségekben pozitív eredményeket adtak.

Patkányokon és egereken a vemhességfenntartási tesztben a pozitív hatás eléréséhez szükséges minimális mennyiség 0,1 mg.

Az (I) általános képletű új vegyületek önmagukban vagy ösztrogénekkel kombinálva használhatók fogamzásgátlásra szolgáló készítményekben. A találmány szerint az új vegyületek különösen olyan nőknél alkalmazandók, akik fogamzásgátlást kívánnak, és akiknek esetében a fennálló rizikófaktorok, például előrehaladott kor, túlsúly vagy dohányzás miatt vérnyomásemelkedés valószínű. Ezen anyagoknak a természetes progeszteronhoz hasonlítható profilja miatt olyan nők esetében is javítja az egyéni közérzetet és az ismert készítményekkel szembeni tűrőképességet, akiket nem sorolhatunk rizikópáciensek közé.

A találmány szerinti vegyületek adagjának fogamzásgátló készítményekben előnyösen napi 0,5–5 mg-nak kell lennie.

A gesztagén és ösztrogén hatóanyag-komponenseket fogamzásgátló készítményekben előnyösen együtt alkalmazzák szájon át. A napi dózis előnyösen egyszerre kerül beadásra.

Az ösztrogén olyan mennyiségben kerül beadásra, ami 0,03–0,05 mg etinil-ösztrodiolnak felel meg.

Az (I) általános képletű új vegyületek nőgyógyászati panaszok kezelésére szolgáló készítményekben is alkalmazhatók. Kedvező hatásprofiluk miatt a találmány szerinti vegyületek különösen jól megfelelnek premenstruális panaszok, például fejfájás, depressziós hangulat, vízviszartartás és emlőfájda-

lom kezelésére. A napi dózis a premenstruális panaszok kezelése esetében körülbelül 1–20 mg.

Az új vegyületeken alapuló gyógyszerkészítmények formázása önmagában ismert módon történik, amennyiben a hatóanyagot, adott esetben valamilyen ösztrogénnel kombinálva, a galenusi gyakorlatban szokásos hordozó anyagokkal, hígító anyagokkal, adott esetben ízjavítókkal stb. dolgozzuk össze, és a kívánt alkalmazási formává alakítjuk.

Az előnyös szájon át való alkalmazás szempontjából főként tabletták, drazsék, kapszulák, pirulák, szuszpenziók vagy oldatok jönnek számításba.

Parenterális alkalmazásra különösen az olajos oldatok, például szezámolajjal, ricinusolajjal és gypotmagolajjal készült oldatok alkalmasak. Az oldhatóság növelése céljából oldásközvetítők, például benzil-benzoát vagy benzilalkohol adhatók a készítményekhez.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű 15,16-metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton-származékot a képletben

R_1 és R_2 jelentése a fentiekben az (I) általános képletnél megadottakkal azonos és a 15,16-metilcsoport α - vagy β -térállású – 3,5-dién-3-aminná alakítunk, azt formaldehiddel reagáltatjuk, miközben a 4-én-3-oxo-rendszert is visszaállítjuk, majd a 6 α -(hidroximetil)-származékból

hidrogén-kloriddal 6-metilén-származékot, vagy egy tozil- vagy mezil-halogeniddal toziloxi- vagy meziloxi-származékot képezünk és

a kapott intermedierek bármelyikét trimetil-szulfonórium-jodiddal 6,6-etilén-származékká alakítjuk és kívánt esetben diklór-diciano-benzokinonnal kialakítjuk a δ^1 kettős kötet.

Először a δ^4 -3-ketont valamilyen szekunder bázzissal a megfelelő $\delta^{3,5}$ -3-aminná alakítjuk át.

Szekunder bázisokként például dietil-amin, anilin, pirrolidin és morfolin alkalmazhatók.

A 6 α -(hidroximetil)-csoport bevitelével céljából a $\delta^{3,5}$ -3-amint etanolos oldatban formalinnal reagáltatjuk.

A 6 α -(hidroximetil)-vegyületből dioxános só-sav-oldattal vizet lehasítva jutunk a megfelelő 6-metilén-vegyülethez. A vízlehasítás oly módon is végrehajtható, hogy előbb valamilyen kilépő csoportot vezetünk be, és ezt ismét lehasítjuk.

Kilépő csoportként például mezilcsoport, tozilcsoport és benzoilcsoport alkalmazható.

A 6-metilén-származék 6,6-etilén-származékká való metilezése dimetil-szulfonórium-metiliddel történik. A 6-metilén-szteroidot trimetil-szulfonórium-jodid és ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió dimetil-szulfoxiddal készített szuszpenziójához vagy trimetil-szulfonórium-jodid és nátrium-hidroxid dimetil-szulfoxiddal készített oldatához adjuk. A reakció 20–40 °C-on 15–60 perc alatt végbemegy.

A δ^1 -kettőskötés adott esetben ezt követő kialakítása önmagukban ismert módszerekkel történik, és végezhető például kémiai úton.

Az alkalmas kémiai dehidrogénező szerek közül

például előnyös a 2,3-diklór-5,6-diciano-benzokinon.

Az 1,2-dehidrogénezést előnyösen kémiaiilag hajtjuk végre. Ebből a célból az 1,2-dihidroszteroidot valamilyen alkalmas oldószerben hosszabb időn át melegítjük a dehidrogénezőszerszerrel. Alkalmas oldószer például a dioxán, terc-butanol, tetrahidrofuran, toluol, benzol illetve ezen oldószerek elegyei.

A reakció több óra múlva fejeződik be. Ajánlatos a reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követni. A reakcióelegyet akkor dolgozzuk fel, amikor a kiindulási anyag elreagált.

1. példa

a) 4,1 g 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 31 ml metanollal készített oldatát 2,05 ml pirrolidinnel 15 percig forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Jeges fürdőben való lehűtés után a kivált csapadékot kiszűrjük, kevés metanollal mossuk, és megszáritjuk. Így 4,5 g 15 β ,16 β -metilén-3-pirrolidino-17 α -pregna-3,5-dién-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 234–237 °C (bomlás közben).

Ultraibolya spektrum adatok: $\epsilon_{276} = 22\,900$.

b) 4,5 g 15 β ,16 β -metilén-3-pirrolidino-17 α -pregna-3,5-dién-21,17-karbolaktont 90 ml etanollal és 45 ml benzollal készített oldatához szobahőmérsékleten 5 perc alatt hozzácepegtetünk 4,5 ml 37%-os formaldehid-oldatot. A reakcióelegyet 30 perc reagáltatás után vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, így 3,15 g 6 α -(hidroximetil)-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk olajként.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{241} = 14\,500$

c) 3,15 g 6 α -(hidroximetil)-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 77 ml dioxánban 9,1 ml 5 n sósavoldattal szobahőmérsékleten 2 óra hosszáig keverünk. A reakcióelegyet utána fölös mennyiségű nátrium-hidrogén-karbonátot adunk, a kivált szervetlen sókat kiszűrjük, a szűretet dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. A szárítás és bepárlás után a maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Diizopropil-éter/acetonelegyből végzett átkristályosítás után 1,2 g 6;15 β ,16 β -dimetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 173,1 °C.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{261} = 11\,300$.

d) 1,41 g trimetil-szulfonórium-jodidot 239 mg 55%-os olajos nátrium-hidrid diszperzióval 21,5 ml dimetil-szulfoxidban szobahőmérsékleten 1,5 óra hosszáig keverünk. Az oldathoz argongáz alatt 1,14 g 6;15 β ,16 β -dimetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont adunk, és szobahőmérsékleten 50 percig keverjük. A reakcióelegyet utána jeges vízbe öntjük keverés közben, 2 n sósavoldattal enyhén megsavanyítjuk, a kivált csapadékot kiszűrjük, és diklór-metánnal oldjuk. A szárítás és bepárlás után a maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Diizopropil-éter/acetonelegyből végzett átkristályosítás után 725 mg 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-

oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 184,2 °C.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{248} = 14\,150$.

2. példa

670 mg 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont és 670 mg 2,3-diklór-5,6-diciano-p-benzokinon 13,4 ml toluollal készült oldatát 100 °C-on 5 óra hosszáig keverjük. A reakcióelegyet utána dietil-éterrel hígítjuk, vízzel, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és ismét vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot azután szilikagélén kromatografáljuk. Diizopropil-éter/acetonelegyből végzett átkristályosítás után 445 mg 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dién-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 199,7 °C.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{243} = 15\,150$.

3. példa

a) 5,9 g 15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 40 ml metanolban 2,95 ml pirrolidinnel reagáltatunk az 1. példában leírtak szerint, és feldolgozzuk. Így 5,9 g 15 α ,16 α -metilén-3-pirrolidino-17 α -pregna-3,5-dién-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 235–237,5 °C (bomlás közben).

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{276} = 23\,300$.

b) 5,9 g 15 α ,16 α -metilén-3-pirrolidino-17 α -pregna-3,5-dién-21,17-karbolaktont 118 ml etanolban és 59 ml benzolban 5,9 ml 37%-os formaldehid-oldattal reagáltatunk az 1. példában leírtak szerint, majd feldolgozzuk a reakcióelegyet. Ily módon 3,7 g 6 α -(hidroximetil)-15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk.

c) 3,7 g 6 α -(hidroximetil)-15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 90,5 ml dioxánban 10,7 ml 5 n sósavoldattal szobahőmérsékleten 3,5 óra hosszáig keverünk. A reakcióelegyet azután az 1. példában leírtak szerint dolgozzuk fel, és tisztítjuk. Diizopropil-éter/acetonelegyből végzett átkristályosítás után 2,26 g 6;15 α ,16 α -dimetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 162,5–163,5 °C.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{262} = 11\,300$.

d) 1,87 g 6;15 α ,16 α -dimetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 35 ml dimetil-szulfoxidban 2,31 g trimetil-szulfonórium-jodiddal és 393 mg 55%-os olajos nátrium-hidrid-diszperzióval reagáltatunk az 1. példában leírtak szerint, és feldolgozzuk. Diizopropil-éter/acetonelegyből végzett átkristályosítás után 1,1 g 6,6-etilén-15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 176,6 °C.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{247} = 13\,900$.

4. példa

400 mg 6,6-etilén-15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 12 ml toluolban 600 mg 2,3-diklór-5,6-diciano-p-benzokinonnal 80 °C-on 17 óra hosszáig keverünk. A reakcióelegyet ezután a 3. példában leírtak szerint dolgozzuk fel és tisztítjuk. Így 520 mg 6,6-etilén-15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-1,4-dién-21,17-karbolaktont kapunk olajként.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{242} = 14\ 600$.

5. példa

a) 5,0 g 18-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 125 ml metanolban 2,5 ml pirrolidinnel reagáltatunk az 1. példában leírtak szerint, majd feldolgozzuk. Így 5,0 g 18-metil-15 β ,16 β -metilén-3-pirrolidino-19-nor-17 α -pregn-3,5-dién-21,17-karbolaktont kapunk.

b) 5,0 g 18-metil-15 β ,16 β -metilén-3-pirrolidino-19-nor-17 α -pregn-3,5-dién-21,17-karbolaktont 100 ml etanolban és 50 ml benzolban az 1. példában leírtak szerint reagáltatunk 5 ml 37%-os formaldehid-oldattal, majd feldolgozzuk. Így 2,33 g 6 α -(hidroximetil)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk olajként.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{239} = 13\ 200$.

c) 372 mg 6 α -(hidroximetil)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 3,7 ml piridinben 572 mg tozil-kloriddal szobahőmérsékleten 17 óra hosszáig keverünk. A reakcióelegyhez utána 0,09 ml vizet adunk, szobahőmérsékleten további 1 óra hosszáig keverjük, és a reakcióelegyet keverés közben jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és diklór-metánnal oldjuk. A szárítás és bepárlás után 465 mg 18-metil-15 β ,16 β -metilén-6 α -(toziloximetil)-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk olajként.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{226} = 20\ 600$.

d) 426 mg trimetil-szulfonoxonium-jodid 15 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához 72 mg 55%-os olajos nátrium-hidrid-diszperziót adunk, és szobahőmérsékleten 1 óra hosszáig keverjük. Az oldathoz utána argongáz alatt 300 mg 18-metil-15 β ,16 β -metilén-6 α -(toziloximetil)-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont adunk, 15 percig keverjük, és utána jeges vízbe öntjük. A csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel oldjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. Preparatív vékonyrétegekromatografálás után 145 mg 6,6-etilén-18-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 165,4 °C.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{247} = 14\ 650$.

Az 5. példa a) pontjához a kiindulási vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

102 g 15 α -hidroxil-18-metil-4-ösztrén-3,17-dion 500 ml piridinnel készített oldatát jeges hűtés közben 50,9 ml benzoil-kloriddal elegyítjük, és hűtés közben 1 óra hosszáig keverjük. Utána hozzácsopetgünk 9 ml vizet, és további 1 óra hosszáig

keverjük. A reakcióelegyet ezután keverés közben jeges vízbe öntjük, a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és megszárítjuk. Így 146 g nyers 15 α -benzoiloxi-18-metil-4-ösztrén-3,17-diont kapunk.

146 g 15 α -benzoiloxi-18-metil-4-ösztrén-3,17-dion 1,46 liter diklór-metánnal készített oldatát 441 ml etilén-glikollal 294 ml trietil-ortoformiáttal és 7,3 g p-toluolszulfonsavval elegyítjük, és 50 °C-on 1 óra hosszáig keverjük. Ezután hozzáadunk 20 ml piridint, dietil-éterrel hígítjuk, és vízzel mossuk. A szárítás és bepárlás után 165 mg nyers 15 α -benzoiloxi-3,3-(etilén-dioxi)-18-metil-5- illetve -5(10)-ösztrén-17-ont kapunk.

320 g trimetil-szulfonoxonium-jodid 1,5 liter dimetil-szulfoxiddal készített oldatához 56,3 g elporított nátrium-hidroxidot adunk, és szobahőmérsékleten 2,5 óra hosszat keverjük. Utána vízhűtés közben hozzáadjuk 165 g 15 α -benzoiloxi-3,3-(etilén-dioxi)-18-metil-5- illetve -5(10)-ösztrén-17-on 300 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát, és 45 percig keverjük. A reakcióelegyet utána keverés közben jeges vízbe öntjük, a kivált csapadékot kiszűrjük, dietil-éterben oldjuk, vízzel mossuk, és szárítjuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Így 79,2 g (3,3-(etilén-dioxi)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztrén-17-ont kapunk olajként.

62 g (3,3-(etilén-dioxi)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztrén-17-on 600 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát -10 °C-ra hűtjük, utána argongáz alatt hozzáadunk 186 g kálium-etilátot, és ezt követően belecsepegtetünk 124 ml desztillált propargilalkoholt. A reakcióelegyet hűtés közben 45 óra hosszat keverjük, azután keverés közben jeges vízbe öntjük, híg kénsavoldattal megsavanyítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A szárítás és bepárlás után kapott maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Így 23 g 3,3-(etilén-dioxi)-17 α -(3-hidroxil-propinil)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztrén-17 β -olt kapunk olajként.

23 g 3,3-(etilén-dioxi)-17 α -(3-hidroxil-propinil)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztrén-17 β -olt 150 ml izopropanolban és 150 ml tetrahydrofuránban oldunk, és 23 g Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében hidrogénnel hidrogénezzük. Utána a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet szárazra bepároljuk. Maradékként 23 g nyers 3,3-(etilén-dioxi)-17 α -(13-hidroxil-propil)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztrén-17 β -olt kapunk olajként.

23 g 3,3-(etilén-dioxi)-17 α -(3-hidroxil-propil)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztrén-17 β -olt 230 ml dimetil-formamidban 69 g piridinium-kromáttal szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverünk. Utána a reakcióelegyet keverés közben etil-acetátba öntjük, a kivált krómsóktól megszűrjük, és a szűrletet vízzel mossuk. A bepárlás után a maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Így 15 g 3,3-(etilén-dioxi)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-19-nor-17 α -pregn-5- illetve -5(10)-én-21,17-karbolaktont kapunk olajként.

15 g 3,3-(etilén-dioxi)-18-metil-15 β ,16 β -metilén-19-nor-17 α -pregn-5- illetve -5(10)-én-21,17-karbo-

laktont 150 ml metanolban 15 ml 8 térfogat%-os kénsavoldattal szobahőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet utána dietil-éterrel hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk, és dizopropil-éter/-aceton elegyből végzett átkristályosítás után 8,5 g 18-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 202,5–205,5 °C.

Ultraibolya spektrális adatok: $\epsilon_{240} = 17\,400$.

6. példa

a) 4,0 g 15 β ,16 β -metilén-19-nor-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 35 ml forró metanollal készített oldatához 2 ml pirrolidint adunk, és visszafolyó hűtő alatt további 20 percig forraljuk. A lehűtés után a kivált csapadékot kiszűrjük, és kevés hideg metanollal mossuk, és vákuumban megszáritjuk. Ily módon 4,3 g 15 β ,16 β -metilén-19-nor-3-pirrolidino-17 α -pregna-3,5-dién-21,17-karbolaktont kapunk.

b) 4,3 g 15 β ,16 β -metilén-3-pirrolidino-19-nor-17 α -pregna-3,5-dién-21,17-karbolaktont 43,6 ml benzollal és 87,2 ml etanollal készített oldatához 4,3 ml formaldehid-oldatot adunk, szobahőmérsékleten 1 óra hosszáig keverjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket szilikagélén kromatografáljuk. Így 1,9 g (6 α -(hidroximetil)-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 246,9 °C.

c) 2,06 g 6 α -(hidroximetil)-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 20 ml piridinnel készített oldatához 3,14 g tozil-kloridot adunk, és szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, 0,2 ml vízzel elegyítjük, további 1 óra hosszáig keverjük, és a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk. Így 2,39 g 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-6 α -(toziloximetil)-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk.

d) 3,84 g trimetil-szulfonórium-jodid 75 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához 566 mg 55%-os nátrium-hidridet adunk, és szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Az oldathoz hozzáadunk 2,36 g 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-6 α -(toziloximetil)-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont 2 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát, és 30 percig keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kapott nyersterméket szilikagélén kromatografáljuk. Így 985 mg 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 211–214 °C.

A 6. példa a) pontjához a kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

69,2 g 15 α -hidrox-4-ösztren-3,17-dion 408 ml piridinnel készített oldatát jeges hűtés közben 46,4 ml benzil-kloriddal elegyítjük, és hűtés közben 1 óra hosszat keverjük. Utána 5,7 ml vízzel elegyítjük, és szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk, és megszáritjuk. Ily módon

98,7 g 15 α -benziloxi-4-ösztren-3,17-diont kapunk.

98,7 g 15 α -benziloxi-4-ösztren-3,17-dion 4,5 liter diklór-metánnal készített oldatát 0 °C-on 266,7 ml etilén-glikollal, 177,8 ml trietil-ortoformiáttal és 889 mg p-toluolszulfonsavval elegyítjük, és ugyanezen a hőmérsékleten 2,5 óra hosszat keverjük. Utána kevés piridinnel elegyítjük, és többször mossuk vízzel. A magnézium-szulfáton végzett szárítás után vákuumban bepároljuk az oldatot. A kapott nyersterméket szilikagélén kromatografáljuk. Így 69,1 g 15 α -benziloxi-3,3-(etilén-dioxi)-5- illetve -5(10)-ösztren-17-ont kapunk.

47,0 g trimetil-szulfonórium-jodid 1 liter dimetil-szulfoxiddal készített oldatát 18,4 g 59%-os nátrium-hidriddel elegyítjük, és argongáz alatt 1 óra hosszat keverjük. Utána hozzásepegtetjük 69,1 g 15 α -benziloxi-3,3-(etilén-dioxi)-5- illetve -5(10)-ösztren-17-on oldatát, és szobahőmérsékleten még 1 óra hosszat keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet keverés közben jeges vízbe öntjük, a kivált csapadékot kiszűrjük, és megszáritjuk. A kapott nyersterméket alumínium-oxidon kromatografáljuk. Így 41,5 g 3,3-(etilén-dioxi)-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztren-17-ont kapunk olajként.

41,5 g 3,3-(etilén-dioxi)-15 β ,16 β -metilén-5- illetve -5(10)-ösztren-17-on 800 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához 0 °C-on argongáz alatt 148 g kálium-etilátot adunk, és utána 57 ml propargilalkohol és 57 ml tetrahydrofurán elegyet hozzáadva szobahőmérsékleten 2,5 óra hosszat keverjük. Utána kénsavval megsavanyítjuk, vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, és vízzel semlegesre mossuk. A szárítás és vákuumban végzett bepárlás után a maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Így 38,0 g 17 β -hidrox-17 α -(3-hidrox-1-propinil)-15 β ,16 β -metilén-4-ösztren-3-ont kapunk, amelynek olvadáspontja 161,3 °C.

38,0 g 17 β -hidrox-17 α -(3-hidrox-1-propinil)-15 β ,16 β -metilén-4-ösztren-3-on 1 liter tetrahydrofuránnal készített oldatát 5,0 g trisz(trifenil-foszfín)-ródiom(I)-kloriddal hidrogénezzük, és utána vákuumban bepároljuk. Így 43,0 g 17 β -hidrox-17 α -(3-hidrox-propil)-15 β ,16 β -metilén-4-ösztren-3-ont kapunk.

43,0 g 17 β -hidrox-17 α -(3-hidrox-propil)-15 β ,16 β -metilén-4-ösztren-3-on 1,4 liter dimetil-formamiddal készített oldatát 160 g piridinium-kromáttal elegyítjük, és éjszakán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet utána keverés közben 7 liter etil-acetátba öntjük, a kivált krómsóktól megsűrjük, és a szűrletet vízzel mossuk. A bepárlás után a maradékot szilikagélén kromatografáljuk. Így 22,5 g 15 β ,16 β -metilén-19-nor-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont kapunk, amelynek olvadáspontja 191,2 °C.

7. példa

Szájon át való beadásra szolgáló drázséformájú fogamzásgátló összetétele:

Mag: 2,000 mg 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton,
0,050 mg etinil-ösztadiol,
31,100 mg laktóz,
18,000 mg kukoricakeményítő,
2,100 mg polivinilpirrolidon,
1,650 mg talkum,
0,100 mg magnézium-sztearát
55,000 mg összsúly, amelyet szokásos szacharóz-keverékkel (burok) körülbelül 90 mg-ra egészítünk ki.

Farmakológiai megfigyelések

Az antialdoszteron-hatást Hollmann-féle tesztmodellén [G. Hollmann és mtsai., Spironolaktonok tubuláris hatásai és renális eliminációja, Naunyn-Schmiedeberg Arch. Exp. Path. Pharmac. 247, 419 (1964); P. Marx, A d-aldoszteron és spirono-

lakton antagonistáinak renális hatásai, Diss. Med. Fak. FU Berlin, 1966] állapítottuk meg és mértük le.

A gesztagén hatás eredményeit Clauberg tesztben a hatóanyagok kasztrált nőtény nyulakon bőr alá való alkalmazása után kaptuk. A szövettani metszetekben az endometrium-kiválasztást fokozó átalakulását határoztuk meg. A meghatározás a McPhail-skála (megítélési fokozatok 1-4; 1 = nincs átalakulás; 4 = teljes átalakulás) szerint történik.

Patkányokon terhességmegtartási tesztben a tesztanyagoknak a terhesség 8-21. napjáig bőr alá való alkalmazás után az élő és holt magzatok számát határoztuk meg, és a százalékos terhességmegtartást számoltuk.

Amint a következő táblázatból kiderül, a 2 és 3 számmal jelzett találmány szerinti vegyületek jó aldoszteron-antagonista hatás mellett erősebb gesztagén hatással rendelkeznek, mint az 1 számmal jelzett összehasonlítási anyag.

Szám	Anyag	Antialdoszteron-teszt p.o. (Spironolakton = 1)	Clauberg-teszt s. c. dózis (mg)	McPhail- érték	Terhesség-megtartási- teszt s. c. dózis (mg) %
1	6 α ,7 β ; 15 β ,16 β -dimetilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton (összehasonlítási anyag)	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-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton	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-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton	1	0,3	2,8	

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű 6,6-etilén-15,16-metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton-származékok - a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport,

R₂ jelentése metil- vagy etilcsoport;

az 1,2-helyzetben egyes vagy kettős kötés, a 15,16-helyzetben β - vagy α -térállású metilén-híd van jelen - előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy általános képletű 15,16-metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton-származékot - a képletben

R₁ és R₂ jelentése a fentiekben az (I) általános képletnél megadottakkal azonos és a 15,16-metilén-csoport α - vagy β -térállású -

3,5-dién-3-aminná alakítunk, azt formaldehiddel reagáltatjuk, miközben a 4-én-3-oxo-rendszert is visszaállítjuk, majd a 6 α -(hidroximetil)-származékból hidrogén-kloriddal 6-metilén-származékot, vagy egy tozil- vagy mezil-halogeniddel toziloxi- vagy meziloxi-származékot képezünk és a kapott intermedierek bármelyikét trimetil-szulfonionium-joddal 6,6-etilén-származékká alakítjuk és kívánt

esetben diklór-diciano-benzokinonnal kialakítjuk a Δ^1 kettős kötetést.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-1,4-dién-21,17-karbolakton előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 15 β ,16 β -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont alkalmazunk, majd a Δ^1 kettőskötést kialakítjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6,6-etilén-15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6,6-etilén-15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -pregn-1,4-dién-21,17-karbolakton előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 15 α ,16 α -metilén-3-oxo-17 α -

pregn-4-én-21,17-karbolaktont alkalmazunk, majd a Δ^1 kettős kötést kialakítjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6,6-etilén-18-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 18-metil-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6,6-etilén-15 β ,16 β -metilén-3-oxo-19-nor-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolakton előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként 15 β ,16 β -metilén-19-nor-3-oxo-17 α -pregn-4-én-21,17-karbolaktont alkalmazunk.

8. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben

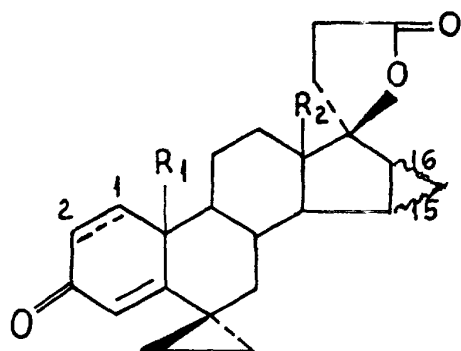
- 5 R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
 R_2 jelentése metil- vagy etilcsoport;
 az 1,2-helyzetben egyes vagy kettős kötés, a 15,16-helyzetben β - vagy α -térállású metilén-híd van jelen – a gyógyszerek készítésénél szokásosan használt hordozókkal, hígítókkal, ízesítőszerrel és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinálva, gyógyszerre készítünk ki.

1 oldal rajz

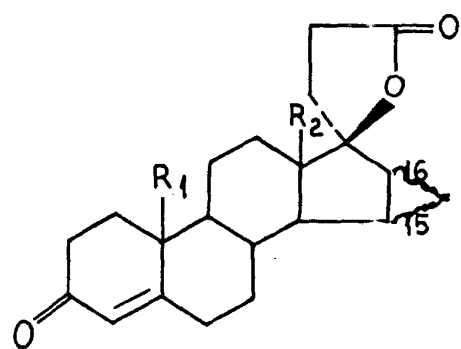
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878399/09)
 88-2314 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
 Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

192,291

NSZO₄: C 07 J 19/00
C 07 J 53/00
A 61 K 31/585



(I)



(II)