

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 125630

Int. Cl. C 07 c 169/20 Kl. 12 o-25/04

Patentsøknad nr.	154.277	Inngitt	5.8.1964
Løpedag	-		
Søknaden alment tilgjengelig fra			1.7.1968
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt			9.10.1972
Prioritet begjært fra:	14.8.1963	Storbritannia, nr. 32065/63	

Herchel Smith
500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware County, Pa., USA.

Oppfinnere: David Hartley, 1078 Montgomery Avenue,
Conshohocken, Montgomery County, Pa.
Gordon Alan Hughes, 615 Lanmore Avenue,
Wayne, Delaware, Pa., USA. og søkeren.

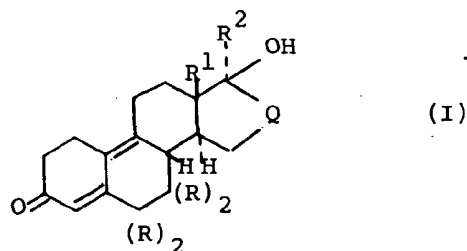
Fullmektig: Dr. ing. Harald Aarfløt.

Fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk
aktive 17-halogenalkynyl-gona-4,9-dien-3-oner.

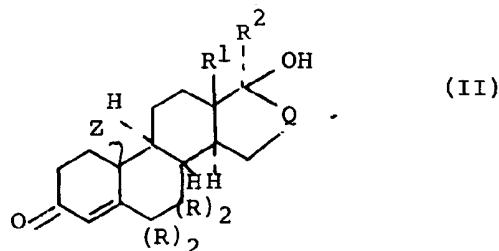
Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 17-halogenalkynyl-gona-4,9-dien-3-oner.

I de britiske patentskrifter 1054263 og 1054264 angis en fremgangsmåte for fremstilling av bl.a. en gruppe 13 β -polykarbonalkylgona-4,9-dien-3-oner og deres D-homo-analoger; disse forbindelser har nyttig farmakologisk virkning, eller er mellomprodukter for fremstilling av andre forbindelser som har slik virkning. Det er nu funnet at visse medlemmer av denne gruppen, så vel som andre forbindelser, som er nærbeslektet med denne gruppe, - hvorav alle er nye, oppviser forbausende meget bedre farmakologisk virkning enn resten av gruppen.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen går således ut på fremstilling av terapeutisk aktive 17-halogenalkynyl-gona-4,9-dien-3-oner av den generelle formel:



hvor hver gruppe R er hydrogen eller en alkylgruppe som inneholder opptil 5 karbonatomer, R^1 er en n-alkylgruppe med fra 2 til 4 karbonatomer, R^2 er en halogenalk-1-ynylgruppe som inneholder opptil 5 karbonatomer, og Q er metylen eller etylen, og fremgangsmåten er karakterisert ved at en tilsvarende forbindelse av den generelle formel:



hvor Z er brom eller klor, dehydrohalogeneres på kjent måte så at det dannes en 9,10-etylenisk binding.

Særlig fordelaktig anvendes en forbindelse av formelen II hvor Z er et 10 β -bromatom og dehydrobromeringen utføres. Utgangsmaterialet kan fordelaktig dannes in situ ved bromering av det tilsvarende gon-5(10)-en-3-on og deretter dehydrobromering av 5,10-dibromproduktet.

En alkylgruppe kan i denne sammenheng være rettkjedet eller forgrenet. Når gruppen R er en alkylgruppe, kan den f.eks. være en metyl- eller etylgruppe. R^1 er fortrinnsvis en etyl- eller n-propylgruppe. R^2 er en halogenalkynylgruppe med den acetyleniske binding ved karbonatomet som befinner seg nærmest steroidringen D. Eksempler på halogenalkynylgrupper er kloretynyl- ($\text{ClC}\equiv\text{C}-$), brometynyl-, fluoretynyl- og trifluormetyletynylgrupper.

125630

Særlig verdifulle er slike produkter hvor hver gruppe R er hydrogen, eller bare en gruppe R i molekylet er en alkylgruppe og denne er en metylgruppe; slike hvor R^1 er en etylgruppe, og slike hvor R^2 er en kloretylgruppe.

Ved dehydrohalogeneringsprosessen er utgangsmaterialet fortrinnsvis en forbindelse av strukturformelen II, hvor Z er et 10β -bromatom, og dehydrobromeringen utføres. Denne dehydrobromering kan utføres ved å la bromforbindelsen henstå med en pyridinbase. Milde forhold for dehydrobromeringen er særlig viktig for å nedsette mengden av dannede fenoliske biprodukter. Dehydrobromeringsreaksjonen utføres fortrinnsvis ved fra 20 til 30°C , slik at det er hensiktsmessig å utføre den ved romtemperatur. Forløpet av dehydrobromeringsreaksjonen kan hensiktsmessig følges ved å undersøke produktets ultrafiolette absorpsjonsspektrum.

I praksis er det hensiktsmessig å fremstille 10β -bromforbindelsen in situ fra det tilsvarende $5\alpha,10\beta$ -dibromogonan-3-on, som selv kan dannes in situ ved innføring av brom i den etyleniske binding i det tilsvarende gon-5(10)-en-3-on. Hensiktsmessige gon-5(10)-en-3-oner er beskrevet i det franske patentskrift 1566154, og kan f.eks. fremstilles fra et 3-alkoksygona-2,5(10)-dien ved hydrolyse under mildt sure betingelser, som f.eks. oksalsyre. Et effektivt reagens for denne bromering er pyridinperbromidhydrobromid og bromeringen kan ganske enkelt utføres ved å oppløse gon-5(10)-en-3-onet i pyridin og å tilsette bromeringsreagenset. Denne bromering utføres fortrinnsvis ved 0°C eller lavere, særlig hvis $5,10$ -dibromforbindelsen skal isoleres. Etter at bromeringen er fullstendig, utføres dehydrobromeringen ganske enkelt ved å oppvarme reaksjonsblandingen og det ønskede gona-4,9-dien-3-on kan derpå isoleres fra reaksjonsproduktet. Dibrom-mellomprodukt-forbindelsen og i mange tilfeller monobromforbindelsen kan isoleres før den påfølgende dehydrobromering hvis dette er ønskelig. Andre bromeringsmidler som kan anvendes, omfatter flytende brom og fenyltrimetylammونيumbromid-perbromid, og bromeringen kan utføres i andre oppløsningsmidler, f.eks. karbontetraklorid. Andre pyridinbaser som

kan anvendes for dehydrobromeringstrinnet er substituerte pyridiner, som f.eks. picoliner. Et 5,10-diklor-utgangsmateriale kan fremstilles og omdannes til 10-klorforbindelsen på analog måte.

Forbindelser som har strukturformelen (I) kan også fremstilles ved hydrolyse av den tilsvarende gona-5(10),9(11)-dien-3-on, 3-ketal eller gona-3,5(10),9(11)-trien-3-on, 3-enamin. Denne fremgangsmåte er emnet for britisk patentskrift 1 100 442.

I produktet for en totalsyntese som ikke har omfattet et oppløsningstrinn, vil forbindelsen i henhold til oppfinnelsen fåes som racemater av 13 β - og 13 α -enantiomerer.

Forbindelsene som fremstilles i henhold til denne oppfinnelse, og som har strukturformelen I, er nyttige som farmasøytiske produkter som er i besittelse av progestationale, pituitære gonadotropisk inhibitorisk egenskap, eller andre verdifulle steroidale hormonegenskaper, og mange er aktive ved oral administrering. Det har vist seg at generelt er egenskapene av forbindelsene langt bedre enn eller forskjellige fra egenskapene av de tilsvarende forbindelser, som oppviser en 13-metylgruppe. Forskjellen i egenskapene mellom forbindelsene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, og de tilsvarende 13-metylforbindelser er videre ikke bare et spørsmål om gradsforskjell, men også om kvalitetsforskjell.

Videre har det vist seg at homologering med et ytterligere karbonatom ved 18-stillingen (som gir en 13-etylgruppe) generelt resulterer i en bibeholdelse og økning av de verdifulle egenskaper av de tilsvarende 13-metylforbindelser. Forbindelser i henhold til oppfinnelsen med n-propyl eller n-butyl i 13-stillingen, oppviser generelt mindre potens, men er fremdeles verdifulle, fordi de oppviser særlige aktiviteter som er forskjellige fra de som de tilsvarende 13-metylforbindelser oppviser.

Progestational aktivitet

Måling av progestational aktivitet ved Claubergmetoden etter Elton og Edgren, "Endocrinology", 1958, 63, 464, har ditt de følgende resultater:

	<u>Potens</u>
Progesteron	100
(+)-17 α -kloretynyl-13 β -metylgon-4-en-17 β -ol-3-on	300
(+)-17 α -kloretynylgona-4,9-dien-17 β -ol-3-on	
(+)-13 β -etyl	320
(+)-13 β -n-propyl	30
(+)-13 β -etyl-D-homo (17 α -forbindelsen)	700

(+)-13 β -metylforbindelsen er angitt for sammenligningsskyld og er ett av de mest potente progestasjonale midler som hittil er kjent.

Pituitær gonadotropisk hemmende aktivitet

Ved et forsøk for å måle pituitær blokade-aktivitet fjernes eggstokken på den ene siden hos voksne hunnrotter, og disse behandles daglig i 14 dager med forsøksforbindelsen. Ved autopsi den 15. dag fjernes den gjenværende eggstokk (den venstre) og veies. Hemikastrering frigjør delvis det hypothalamimisk-pituitære system fra eggstokksekresjonen, som måles på grunnlag av en kompenserende overvekst (hypertrofi) av den gjenværende eggstokk. Aktive forbindelser hindrer denne overvekst, sannsynligvis ved å blokkere gonadotrofinsekresjonen. De følgende resultater ble oppnådd ved dette forsøk.

	<u>Aktivitet</u>
(+)-17 α -kloretynyl-13 β -metylgon-4-en-17 β -ol-3-on	100
(+)-17 α -kloretynyl-13 β -etyl-gona-4,9-dien-17 β -ol-3-on	350

Ostrogen-antagonistisk aktivitet

Ostrogen-antagonistisk aktivitet som målt ved musvaginal-smøreprøven etter Edgren, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, 105, 252 gav følgende resultater.

	<u>Aktivitet</u>
Progesteron	100
(+)-17 α -kloretynyl-13 β -metylgon-4-en-17 β -ol-3-on	6600
(+)-17 α -kloretynylgona-4,9-dien-17 β -ol-3-on	
(+)-13 β -etyl	2100
(+)-13 β -n-propyl	inaktiv
(+)-13 β -etyl-D-homo (17 α -forbindelsen)	400

Atskillelsen av østrogen-antagonistiske og progestationale aktiviteter som forbindelsene ifølge oppfinnelsen oppviser, er et verdifullt trekk ved deres egenskaper.

Oppfinnelsen er illustrert ved de følgende eksempler, hvor temperaturangivelsene er i °C. Infrarøde absorpsjonsdata (IR) henviser til maksimalverdier gitt i cm^{-1} , og ultrafiolette absorpsjonsdata (UV) henviser til maksimalverdier gitt i $\text{m}\mu$ med tallet i parentes som angitt molekylære ekstinksjonskoeffisienter ved disse bølgelengder.

Eksempel 1

($\pm$)-17 α -kloretynyl-13 β -etylgon-5(10)-en-17 β -ol-3-on (1,2 g) ble tilsatt til pyridin (40 ml) som inneholdt pyridinperbromidhydrobromid (1 g) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og derpå ved 100° i 30 minutter. Den avkjølte oppløsning ble tilsatt til vann og produktet isolert ved hjelp av eter og pånykrystallisert fra en blanding av etylacetat og heksan så at man fikk ($\pm$)-17 α -kloretynyl-13 β -etylgon-4,9-dien-17 β -ol-3-on (0,75 g), smp. 188-190°; UV 305 (20000); IR: 3390, 2200, 1660, 1605.

Funnet	:	73,1% C	7,3% H	10,2% Cl
C ₂₁ H ₃₅ O ₂ Cl krever	:	73,2% C	7,3% H	10,3% Cl

Eksempel 2

($\pm$)-17 α -kloretynyl-13 β -n-propylgon-5(10)-en-17 β -ol-3-on (0,72 g) ble tilsatt til pyridin-perbromidhydrobromid (0,65 g) i pyridin (50 ml) under omrøring under nitrogen. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 time, ble blandingen opphetet til 100° i ytterligere 1 time, avkjølt og helt i vann. Isolering ved hjelp av eter gav et produkt som ble innført i en blanding av lettbensin og benzen, oppløsningen ble kromatografert på silikagel med utvasking med benzen som inneholdt en mindre mengde eter, og det isolerte produkt omkrystallisert fra acetonitril så at man fikk ($\pm$)-17 α -kloretynyl-13 β -n-propylgon-4,9-dien-17 β -ol-3-on (0,2 g), smp. 174-176°; UV: 306 (20600); IR: 3290, 2200, 1665, 1610.

Funnet	:	73,4% C	7,5% H
C ₂₂ H ₂₇ O ₂ Cl krever	:	73,6% C	7,6% H

Eksempel 3

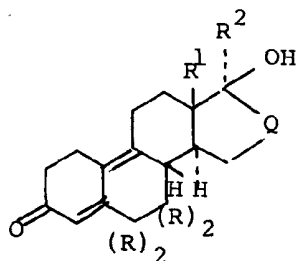
Pyridin-perbromidhydrobromid (2,5 g) ble tilsatt til

($\pm$)-17 α -kloretynyl-13 β -etyl-D-homogona-5(10)-en-13 α -ol-3-on
(2,7 g) i pyridin (100 ml) ved 0° under omrøring. Blandingen lot
man henstå så den fikk romtemperatur og ble derpå gradvis opphetet
til 100° på et vannbad, avkjølt og helt i vann. Produktet ble
isolert ved hjelp av eter og omkrystallisert fra etylacetat så at
man fikk ($\pm$)-17 α -kloretynyl-13 β -etyl-D-homogona-4,9-dien-17 α -ol-
3-on (0,85 g), smp. 208-209°; UV: 309 (20000); IR: 3450, 1660,
1600.

Funnet	:	73,6% C	7,8% H	9,85% Cl
C ₂₂ H ₂₇ O ₂ Cl krever	:	73,6% C	7,6% H	9,9% Cl.

P a t e n t k r a v

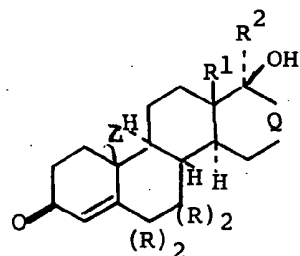
1. Fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
17-halogenalkynyl-gona-4,9-dien-3-oner av den generelle formel:



(I)

hvor hver gruppe R er hydrogen eller en alkylgruppe som inneholder
opptil 5 karbonatomer, R¹ er en n-alkylgruppe med fra 2 til 4 kar-
bonatomer, R² er en halogenalk-1-ynylgruppe som inneholder opptil
5 karbonatomer, og Q er metylen eller etylen,
k a r a k t e r i s e r t ved at en tilsvarende forbindelse av
den generelle formel:

125630



(II)

hvor Z er brom eller klor, dehydrohalogeneres på i og for seg kjent måte så at det dannes en 9,10-etylenisk binding.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i - s e r t ved at man anvender en forbindelse av formelen II hvor Z er et 10 β -bromatom og utfører en dehydrobromering.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 2, k a r a k t e r i - s e r t ved at man anvender et utgangsmateriale som er dannet in situ ved bromering av det tilsvarende gon-5(10)-en-3-on og delvis dehydrobromering av det erholdte 5,10-dibromprodukt.

Anførte publikasjoner: -