



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **302525**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 J 21/00, 41/00, A 61 K 31/58

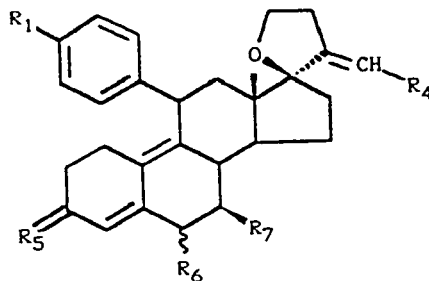
Patentstyret

(21) Søknadsnr	924857	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	15.12.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	15.12.92	(30) Prioritet	20.12.91, EP, 91203366
(41) Alm. tilgj.	21.06.93		
(45) Meddelt dato	16.03.98		
(73) Patenthaver	Akzo NV, Velperweg 76, NL-6824 BM Arnhem, NL		
(72) Oppfinner	Johannes Antonius Maria Hamersma, Oss, NL Everardus Otto Maria Orlemans, Oss, NL Johannes Bernardus Maria Rewinkel, Oss, NL		
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) Benevnelse **17-spirofuran-3'-yliden-steroider**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Oppfinnelsen vedrører et antiprogestin 17-spirofuran-3'-ylidensteroid med formelen



I

hvor

R_1 er NR_2R_3 , lavere acyl, OH, SH, O-lavere alkyl eller $S(O)_n$ -lavere alkyl hvor n er 0-2;

R_2 og R_3 uavhengig er valgt fra hydrogen og lavere alkyl;

R_4 er hydrogen eller lavere alkyl;

R_5 er O, (H,H), (H,OH), (H,O-lavere acyl), eller NOH;

R_6 og R_7 begge er hydrogen, eller én er hydrogen og den andre lavere alkyl; og

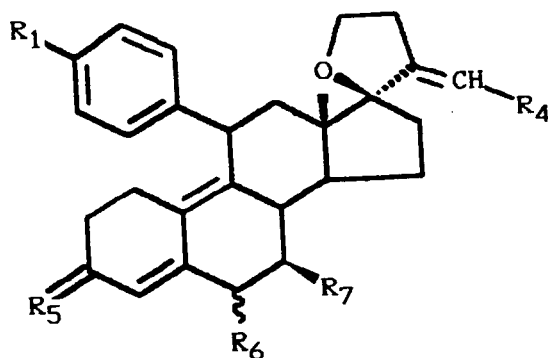
bølgelinjen representerer en α - eller β -binding.

Denne oppfinnelse vedrører nye 17-spirofuran-3'-ylidensteroider, en farmasøytisk blanding inneholdende samme, og anvendelse av disse steroider for fremstilling av et medikament som har antiprogesterinaktivitet.

Antiprogesteriner, dvs. forbindelser som har affinitet for progesteronreseptoren, er kjent. Én av de best kjente forbindelser i denne sammenheng er RU 486, som er beskrevet i europeisk patent 0.057.115.

Det er nå blitt funnet at steroider som har en 17-spirofuran-3'-ylidenring har overraskende sterk affinitet til progesteronreseptoren, og på samme tid dessuten har nedsatt affinitet til glukokortikoidreseptoren. Videre har de nye forbindelser praktisk talt ingen affinitet til mineral-kortikoidreseptoren. De foreliggende steroider har derfor forbedret selektivitet og er bedre egnet for terapeutisk anvendelse.

17-spirofuran-3'-ylidensteroidene ifølge denne oppfinnelse har formelen



I

hvor

R_1 er NR_2R_3 , lavere acyl, OH, SH, O-lavere alkyl eller $S(O)_n$ -lavere alkyl hvor n er 0-2;

R_2 og R_3 uavhengig er valgt fra hydrogen og lavere alkyl;

R_4 er hydrogen eller lavere alkyl;

R_5 er O, (H,H), (H,OH), (H,O-lavere acyl), eller NOH;

R_6 og R_7 begge er hydrogen, eller én er hydrogen og den andre lavere alkyl; og

bølgelinjen representerer en α - eller β -binding.

Foretrukne steroider ifølge denne oppfinnelse har formelen I, hvori

R_1 er $N(CH_3)_2$, acetyl, S-lavere alkyl, eller SO_2 -lavere alkyl;

5 R_4 er hydrogen eller metyl;

R_5 er O;

R_6 og R_7 begge er hydrogen, eller én er hydrogen og den andre metyl.

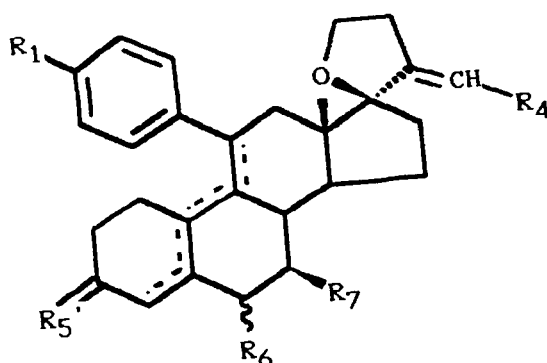
10 Mest foretrukket er 17-spirofuran-3'-ylidensteroidet, hvori R_1 er acetyl, R_4 er hydrogen, R_5 er O, og R_6 og R_7 begge er hydrogen.

Betegnelsen lavere alkyl betyr en forgrenet eller ikke-forgrenet alkylgruppe som har 1-6 karbonatomer, såsom metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, pentyl, heksyl
15 o.l.. Foretrukne alkylgrupper har 1 - 4 karbonatomer, og mest foretrukket er metylgruppen.

Betegnelsen lavere acyl betyr en acylgruppe avledet fra en alifatisk karboksylsyre med 2-6 karbonatomer. Acetyl er den foretrukne acylgruppe.

20 Når R_4 er en alkylgruppe, vil Z- og E-isomerer være mulig. Begge isomere former blir antatt å tilhøre denne oppfinnelsen.

17-spirofuran-3'-ylidensteroidene ifølge denne oppfinnelse kan fremstilles på forskjellige måter. En hensiktsmessig fremgangsmåte er avspaltingen av en beskyttelsesgruppe i et
25 tilsvarende steroid, hvori 3-keto eller 3-oksimet er beskyttet, hvilket steroid har formelen



II

35 hvori

R_1 er NR_2R_3 , lavere acyl, OH, SH, O-lavere alkyl, eller $S(O)_n$ -lavere alkyl, hvori n er 0-2;

R_2 og R_3 uavhengig er valgt fra hydrogen og lavere alkyl;

R_4 er hydrogen eller lavere alkyl;

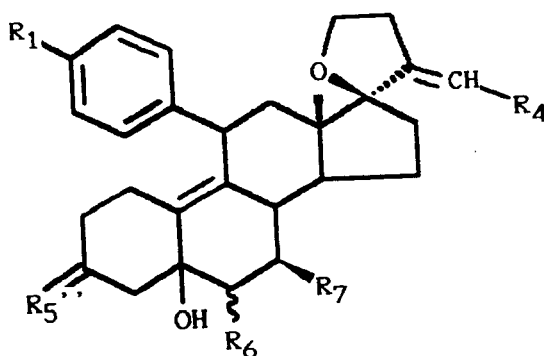
R_5' er et beskyttet O eller beskyttet NOH;

R_6 og R_7 begge er hydrogen, eller én er hydrogen og den andre lavere alkyl; den prikkede linjen representerer to konjugerte bindinger, og

bølgelinjen representerer en α - eller β -binding.

Egende beskyttelsesgrupper er kjent i teknologien, f.eks. fra T.W. Green: Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, NY, 1981), som er innbefattet ved referanse. Spesielt egnet er acetaler for beskyttelse av ketogrupeer, f.eks. 1,2-etylenketal. I denne forbindelse bør nevnes også et ditio-
ketal, som lett kan omdannes til en ketogruppe ved behandling med sølvnitrat.

En annen egnet fremgangsmåte er dehydratisering av en forbindelse med formelen



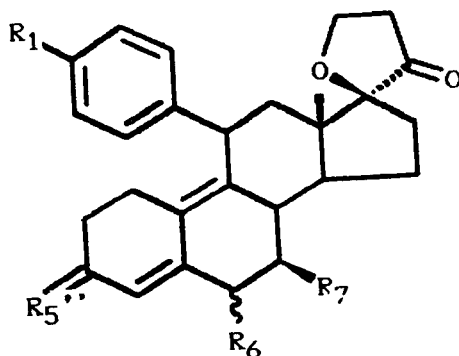
III

hvori

R_5'' er beskyttet O, (H,H), (H, beskyttet OH), (H,O-lavere acyl), eller beskyttet NOH, og R_1 - R_4 , R_6 - R_7 og bølgelinjen har den tidligere gitte betydning. Når de er tilstede blir beskyttelsesgruppene avspaltet samtidig med eller etter dehydreringstrinnet. Dehydreringen gjennomføres vanligvis under sure betingelser, men også katalytisk dehydrering (f.eks. ved anvendelse av aluminiumoksyd), og indirekte dehydrering ved omdanning av 5-hydroksygruppen til en egnet utgående gruppe, som blir fjernet sammen med et nabohydrogenatom, er mulig. Et

eksempel på sistnevnte fremgangsmåte er omdanningen av 5-hydroksygruppen til et halogen som jodid, etterfulgt av dehydrohalogenering under alkaliske betingelser.

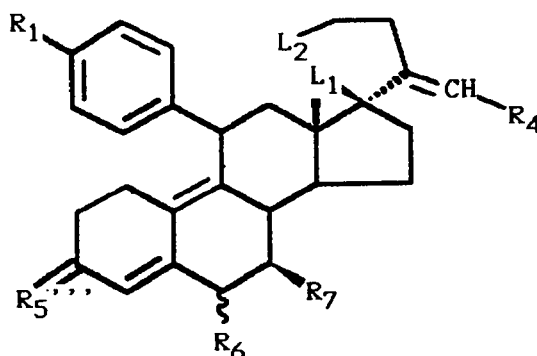
Ytterligere en annen fremgangsmåte er en Wittig-, Wittig-lignende, eller Peterson-reaksjon ved anvendelse av en forbindelse med formelen



IV

hvor R_5'' er beskyttet O, (H,H), (H, beskyttet OH), (H,O-lavere acyl), beskyttet NOH, og R_1 - R_3 , R_6 - R_7 , og bølgelinjen har den tidligere gitte betydning, og et R_4 -CH₂-Wittig-, R_4 -CH₂-Wittig-lignende, eller R_4 -CH₂-Peterson-reagens, hvor R_4 har den tidligere gitte betydning. Denne reaksjon etterfølges av avbeskyttelse av en eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgruppe til 17-spirofuran-3'-ylidensteroidet ifølge denne oppfinnelse. Egnede Wittig- eller Wittig-lignende reagenser er trifenyldfosforaner såsom R_4 -CH₂-P(Hal)Ph₃, o.l., og egnede Peterson-reagenser er f.eks. trimetylsilanreagenser som R_4 -CH(MgHal)Si(CH₃)₃, hvor Hal betegner et halogen som klor eller brom.

Alternativt kan 17-spirofuran-3'-ylidensteroidene ifølge denne oppfinnelse også fremstilles ved ringslutning til 17-spirofuran-3'-ylidenringen. I denne fremgangsmåte blir en forbindelse med formelen



10 hvori R_5''' er R_5 eller beskyttet O, (H,H), (H, beskyttet OH),
 eller beskyttet NOH, og R_1 - R_7 og bølgelinjen har den tidligere
 gitte betydning, og én av L_1 og L_2 er OH og den andre er en
 utgående gruppe, omdannet til et 17-spirofuran-3'-yliden-
 15 steroid, som etter avbeskyttelse av en eventuelt tilstedevæ-
 rende beskyttelsesgruppe gir det ønskede 17-spirofuran-3'-
 ylidensteroid. Utgående grupper er kjent i teknologien.
 Egende utgående grupper er f.eks. hydroksy, halogen (spesielt
 klor og brom), og sulfonater såsom paratoluensulfonat og
 mesylatgrupper.

20 Det er mulig å omdanne produktene som oppnås ved én av de
 tidligere nevnte fremgangsmåter til et annet produkt ifølge
 denne oppfinnelse. Ved anvendelse av vanlig kjente fremgangs-
 måter er det f.eks. mulig å omdanne steroider hvori R_2 og/eller
 R_3 er hydrogen, f.eks. ved en Leuckart-Wallach-reaksjon, til å
 25 gi steroider hvori R_2 og/eller R_3 er alkyl. Steroider som har
 R_5 lik O kan lett omdannes til steroider som har R_5 lik NOH,
 f.eks. ved kondensasjon med hydroksylamin, eller til steroider
 som har R_5 lik (H,OH), f.eks. ved natriumborhydridreduksjon.
 Steroider som har R_5 lik (H,OH) kan acyleres til steroider som
 30 har R_5 lik (H,O-lavere acyl).

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan administreres
 enteralt eller parenteralt, og for mennesker fortrinnsvis i en
 daglig dose på 0,001-10 mg pr. kg legemsvekt. Blandet med
 farmasøytisk egnede hjelpemidler, f.eks. som beskrevet i
 35 standard referansen, Gennaro et al., Remington's Pharma-
 ceutical Science, (18. utg., Mack Publishing Company, 1990, se
 spesielt Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manu-

facture) kan forbindelsene komprimeres til faste doseringsenheter, såsom piller, tabletter, eller bearbeides til kapsler eller stikkpiller. Ved hjelp av farmasøytisk egnede væsker kan forbindelsene også anvendes som injeksjonspreparat i form av en løsning, suspensjon, emulsjon, eller som en spray, f.eks. en nesenspray. For fremstilling av doseringsenheter, f.eks. tabletter, overveies anvendelse av konvensjonelle tilsetninger såsom fyllstoffer, fargemidler, polymere bindemidler o.l.. Generelt kan anvendes et hvilket som helst farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel som ikke påvirker funksjonen av de aktive forbindelser.

Egnede bærere som blandinger kan administreres sammen med, omfatter laktose, stivelse, cellulosederivater o.l., eller blandinger derav, anvendt i passende mengder.

Oppfinnelsen illustreres ytterligere ved følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

(11 β ,17 α)-17,23-epoksy-11-[(4-dimetylamino)fenyl]-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on

a. Til en løsning av 25,6 g av (17 β)-3-metoksyspiro-[estra-1,3,5(10)-trien-17,2'(3'H)-furan]-3'-on (se D. Gange og Ph. Magnus, J. Am. Chem. Soc., 100 (1978), 7746-7747) i 200 ml etanol og 200 ml toluen ble tilsatt 2,85 g natriumborhydrid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Eddiksyre ble tilsatt inntil pH 7, etterfulgt av tilsetning av vann, og blandingen ble ekstrahert med toluen. Fjerning av løsningsmidlet under redusert trykk ga den rå alkohol, som ble krystallisert fra metanol, og ga 24 g av (17 β ,3'S)-4',5'-dihydro-3-metoksyspiro[estra-1,3,5(10)-trien-17,2'(3'H)-furan]-3'-ol, smp. 130°C.

b. (i) En løsning av 9 g av (17 β ,3'S)-4',5'-dihydro-3-metoksyspiro[estra-1,3,5(10)-trien-17,2'(3'H)-furan]-3'-ol i 150 ml tetrahydrofuran ble tilsatt til en løsning av 4 g litium i 450 ml flytende ammoniakk ved -33°C. Etter omrøring

i 3 timer ved denne temperatur ble tilsatt 60 ml etanol og ammoniakken fikk fordampe. Resten ble fordelt mellom vann og etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk, og ga etter utgnidning med diisopropyleter 8,9 g av (17 β ,3'S)-4',5'-dihydro-3-metoksyspiro[estra-2,5(10)-dien-17,2'(3'H)-furan]-3'ol.

(ii) 8,9 g av det ovennevnte dien ble løst i 65 ml metanol og 65 ml tetrahydrofuran. Ved 5°C ble tilsatt en løsning av 4,6 g oksalsyre i 45 ml vann og 22 ml metanol. Etter omrøring i 6 timer ved omgivende temperatur ble blandingen helt over i en iskald 1% natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi 8,5 g av det rå (17 β ,3'S)-4',5'-dihydro-3'-hydroxy-spiro[ester-5(10)-en-17,2'(3'H)-furan]-3-on.

(iii) 8,5 g av dette keton ble løst i 90 ml pyridin. Til denne løsning ble tilsatt porsjonsvis 10 g fenyltrimetyl-ammoniumtribromid i løpet av 15 min. ved 0°C. Etter omrøring i 3 timer ved romtemperatur ble blandingen helt over i 800 ml isvann og produktet ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med 2M saltsyre, saltløsning og tørket over magnesiumsulfat. Resten ble kromatografert etter fordampning av løsningsmidlet, og ga 4,7 g av (17 β ,3'S)-4',5'-dihydro-3'-hydroxyspiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on, smp. 180°C.

c. (i) En blanding av 4,1 g av (17 β ,3'S)-4',5'-dihydro-3'-hydroxyspiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on, 30 ml diklormetan, 30 ml etylenglykol, 10 ml trietylortoformat, og 200 mg para-toluensulfonsyre ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av vann og natriumhydrogenkarbonat, sjiktene ble adskilt og det organiske sjikt ble vasket med vann. Etter tørking over magnesiumsulfat

og konsentrasjon under redusert trykk ble oppnådd 5,1 g av det rå (17 β ,3'S)-4',5'-dihydro-3'-hydroksyspiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal, som ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing.

5

(ii) En blanding av 5,1 g av ovennevnte forbindelse, 200 ml toluen, 36 ml cykloheksanon og 3,6 g aluminiumiso-propoksyd ble oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble tilsatt etylacetat og blandingen ble vasket
10 gjentatte ganger med en 75% w/v løsning av Seignette-salt. Det organiske sjikt ble vasket med vann, saltløsning, og tørket over magnesiumsulfat. Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk etterfulgt av kromatografi ga 4 g av (17 β)-4',5'-dihydrospiro[estra-5(10),9(11)-dien-17,2'(3'H)-
15 furan]-3,3'-dion 3-cyklisk 1,2-etan-diylacetal, smp. 146°C.

d. Til en oppslemming av 3,09 g metyltrifenylfosfoniumbromid i 25 ml toluen ble tilsatt 0,83 g kaliumtert-butoksyd. Blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 45 min., og deretter
20 avkjølt, hvorefter en løsning av 1,10 g av acetalet av c (ii) i 2 ml toluen ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 1 time. Oppslemmingen ble deretter helt over i isvann, toluensjiktet ble fraskilt, vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert
25 trykk. Resten ble kromatografert til å gi 0,95 g av (17 α)-17,23-epoksy-19,24-dinorchola-5(10),9(11),20-trien-3-on 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal, smp. 132°C.

e. (i) Til en løsning av 3,7 g av (17 α)-17,23-epoksy-
30 19,24-dinorchola-5(10),9(11),20-trien-3-on 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal i 25 ml diklormetan ble tilsatt 5 g natriumhydrogenkarbonat. Til denne blanding ble ved -40°C tilsatt en løsning av 2,5 g meta-klorperbenzosyre i 15 ml diklormetan. Etter omrøring i 30 min. ved 0°C ble blandingen helt over i
35 isvann og ekstrahert med diklormetan. Det organiske sjikt ble vasket med en natriumhydrogenkarbonatløsning og med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert

trykk. Resten ble kromatografert til å gi 1,8 g av mellomproduktet $5\alpha,10\alpha$ -epoksyd.

(ii) Til en løsning av [4-N,N-(dimetylamino)fenyl]-magnesiumbromid (fremstilt fra av 4,4 g av 4-brom-N,N-dimetylanilin og 0,6 g magnesium) i 40 ml tetrahydrofuran ble tilsatt 0,5 g av kobber(I)klorid ved romtemperatur. Deretter ble tilsatt 1,8 g av $5\alpha,10\alpha$ -epoksydet av e(i) i 10 ml tetrahydrofuran, og omrøringen ble fortsatt i 30 min.. Blandingen ble helt over i en ammoniumkloridløsning og ekstrahert med etylacetat. Etter vasking med vann ble det organiske sjikt tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble kromatografert til å gi 1,4 g av mellomproduktet ($5\alpha,11\beta,17\alpha$)-17,23-epoksy-5-hydroksy-11-[(4-dimetylamino)fenyl]-19,24-dinorchola-19,20-dien-3-on 3-cyklisk 1,2-etandiolactel.

(iii) 1,4 g av acetalet av e(ii) i 15 ml av 70% eddiksyre ble oppvarmet i 2 timer ved 50°C . Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen nøytralisert med natirumhydrogenkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Etter tørking over magnesiumsulfat ble løsningsmidlet fordampet og resten kromatografert til å gi 0,9 g av ($11\beta,17\alpha$)-17,23-epoksy-11-[(4-dimetylamino)fenyl]-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 168°C , $[\alpha]_D^{20} = +125^{\circ}$ ($c = 1,135$, dioksan).

EKSEMPEL 2

På tilsvarende måte som beskrevet i eksempel 1 ble fremstilt:

($7\beta,11\beta,17\alpha$)-17,23-epoksy-7-metyl-11-[(4-dimetylamino)fenyl]-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 100°C , $[\alpha]_D^{20} = +368^{\circ}$ ($c = 1,02$, dioksan).

($11\beta,17\alpha$)-11-(4-acetylphenyl)-17,23-epoksy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 126°C , $[\alpha]_D^{20} = +82^{\circ}$ ($c = 0,955$, dioksan).

(11 β ,17 α)-11-(4-metoksyfenyl)-17,23-epoksy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 185°C.

5 (6 β ,11 β ,17 α)-17,23-epoksy-6-metyl-11-(4-dimetylaminofenyl)-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 89°C, $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ (c = 1,03, dioksan).

10 (11 β ,17 α)-17,23-epoksy-11-(4-etenylfenyl)-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 191°C; $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ (c = 0,94, dioksan).

15 (11 β ,17 α)-17,23-epoksy-11-(4-metyltiofenyl)-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 186°C; $[\alpha]_D^{20} = +121^\circ$ (c = 1,155, dioksan).

E- og Z-etylidenderivatene ble fremstilt analogt med fremstillingen av (11 β ,17 α)-11-[(4-dimetylamino)fenyl]-17,23-epoksy-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on ved anvendelse av etyltrifēnylfosfoniumbromid. Separasjon ved kromatografi ga:

20 (3'E,11 β ,17 β)-11-[(4-dimetylamino)fenyl]-3'-etyliden-4',5'-dihydrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on, smp. 175°C; $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ (c = 0,885, dioksan).

25 (3'Z,11 β ,17 β)-11-[(4-dimetylamino)fenyl]-3'-etyliden-4',5'-dihydrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-on, smp. 172°C.

EKSEMPEL 3

30 Mellomproduktet fra eksempel 1d kan også fremstilles ved behandling av (17 β)-4',5'-dihydrospiro[estra-5(10),9(11)-dien-17,2'(3'H)-furan]-3,3'-dion 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal med trimetylsilylmetylmagnesiumklorid, etterfulgt av syrebehandling.

35 EKSEMPEL 4

Mellomproduktet fra eksempel 1c (ii) kan også fremstilles ved omdanning av den kjente estra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion

3-cyklisk 1,2-etandiylacetal (A. Belanger, D. PHilibert, og G. Teutsch, Steroids, 37 (1981), 361-383) på lignende måte som beskrevet av D. Gange og Ph. Magnus, J. Am. Chem. Soc., 100 (1978), 7747-7748:

5

(i) Til 65 ml av n-butyllitium (1,6 M løsning i heksan) i 48 ml tetrahydrofuran ble tilsatt 9,3 ml av 1-metoksy-1,2-propadien ved -78°C. Etter omrøring 45 min. ved denne temperatur ble tilsatt 10,6 g estra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal. Deretter ble blandingen omrørt ved -40°C i 30 min. og helt over i iskald ammoniumklorid-løsning. Etylacetat ble tilsatt, og sjiktene ble adskilt. Det organiske sjikt ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk.

10

15

(ii) Den rå 1,2-propadien ble blandet med 230 ml tert-butanol, 3,75 g kaliumtert-butoksyd og 0,3 g av dicykloheksan-18-krone-6. Etter tilbakeløp i 8 timer ble blandingen helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble tørket over magnesiumsulfat, inndampet, og resten kromatografert til å gi 9,1 g av metylenoleteren av (17β)-4',5'-dihydrospiro[estra-5(10),9(11)-dien-17,2'(3'H)-furan]-3,3'-dion 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal.

20

25

(iii) Denne enoleteren ble løst i 70 ml aceton, og en 1M saltsyreløsning ble tilsatt inntil pH 2. Blandingene ble omrørt i 3 timer, deretter helt over i en natriumhydrogenkarbonatløsning, og ekstrahert med etylacetat. Etter tørking over magnesiumsulfat og fjerning av løsningsmidlet, ble resten underkastet kromatografi og ga 6,4 g av (17β)-4',5'-dihydrospiro[estra-5(10),9(11)-dien-17,2'(3'H)-furan]-3,3'-dion 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal.

30

35

EKSEMPEL 5

Mellomproduktet fra eksempel 1d kan også fremstilles i ett trinn ved omsetning av estra-5(10),9(11)-dien-3,17-dion 3-

cyklisk 1,2-etandiylacetal med 4-klor-2-litium-1-buten. Til slutt kunne innføringen av 20-21-dobbelbindingen i cholan-systemet også gjennomføres ved en elimineringsreaksjon av en (17 α ,20 ξ)-17,23-epoksy-24-norcholanforløper som hadde en
5 egnet utgående gruppe i enten 20- eller 21-stillingen.

EKSEMPEL 6

(i) 520 mg av (5 α ,11 β ,17 α)-17,23-epoksy-5-hydroksy-11-[(4-(metyltio)fenyl]-19,24-dinorchola-9,20-dien-3-on-3-cyklisk
10 1,2-etandiylacetal [fremstilt analogt med EKSEMPEL 1e(ii)],
5 ml aceton og 0,1 ml av 30% hydrogenperoksyd ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble tilsatt vann, og blandingen ekstrahert med etylacetat.
15 Det organiske sjikt ble vasket med en natriumtiosulfatløsning og med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk.

(ii) Resten (515 mg) ble løst i 5 ml av 70% eddiksyre og
20 oppvarmet i 3 timer ved 50°C. Etter avkjøling til romtemperatur ble tilsatt vann, og blandingen ble nøytralisert med natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med etylactat. Etter tørking over magnesiumsulfat ble løsningen filtrert over silikagel og ga 250 mg av en blanding av diastereomere sulfoksyder av (11 β ,17 α)-17,23-epoksy-11-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-
25 19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 115°C.

EKSEMPEL 7

(i) Til en løsning av 520 mg av en diastereomer blanding av
30 (5 α ,11 β ,17 α)-17,23-epoksy-5-hydroksy-11-[4-(metylsulfinyl)fenyl]-19,24-dinorchola-9,20-dien-3-on 3-cyklisk 1,2-etandiylacetal [EKSEMPEL 6(i)], i 5 ml metylalkohol ble tilsatt ved 5°C en løsning av 615 mg okson (KHSO₅) i 6 ml vann. Etter
35 omrøring i 3 timer ved denne temperatur ble blandingen ekstrahert med diklormetan. Det organiske sjikt ble vasket med

vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk.

(ii) Resten (520 mg) ble løst i 5 ml av 70% eddiksyre og oppvarmet i 3 timer ved 50°C. Etter avkjøling til romtemperatur, ble blandingen nøytralisert med natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert med etylacetat. Etter tørking over magnesiumsulfat ble løsningsmidlet fjernet, og resten kromatografert til å gi 510 mg av (11 β ,17 α)-17,23-epoksy-11-[4-(metylsulfonyl)fenyl]-19,24-dinorchola-4,9,20-trien-3-on, smp. 142°C.

Testdata

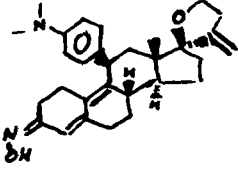
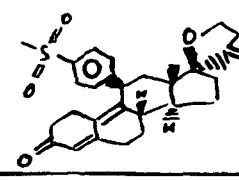
17-spirometylensteroider ifølge den foreliggende patent-søknad gjennomgikk en testmåling på deres affinitet til progesteronreseptoren og til glukokortikoreseptoren.

Målingen er en Medium Throughput Screening (MTS) som anvender en klonet reseptor koblet til en reporter (luciferase). I målingen fører bindingen av et hormon til denne reseptoren til et målbart resultat, nemlig dannelselse av lys som er direkte proporsjonalt med mengden av bundet materiale (som igjen er direkte proporsjonalt med aktiviteten til det testede materialet).

Agonistisk aktivitet måles for å bestemme utbytte av lys ved 0,00001 og 0,0000001 molar i forhold til en standard mengde av en standard agonist. Aktiviteten uttrykkes som 100% ganger kvotienten av lysutbyttet av den testede forbindelse og for standarden.

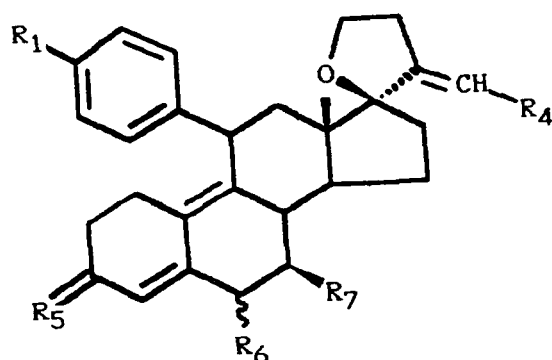
Antagonistisk aktivitet måles ved å bestemme lysutbyttet ved 0,00001 og 0,0000001 molar i forhold til en standard mengde av en standard agonist i nærvær av en standard mengde av en standard agonist: den grad i hvilken den testede forbindelse undertrykker aktiviteten til agonisten er et mål for den agonistiske aktivitet og uttrykkes som 100-(100% ganger kvotienten til utbyttet av lys av den testede forbindelse og den til standarden).

I begge tilfeller betyr 100% høy aktivitet, 0% (eller negativt resultat) betyr inaktiv.

Forbindelse	Resultat ved 0,00001M		Resultat ved 0,0000001 M	
	PR	GR	PR	GR
VIII 	98%	49%	88%	4%
IX 	98%	67%	79%	-7%

P a t e n t k r a v

1. 17-spirofuran-3'-ylidensteroid,
karakterisert ved formelen



I

hvor

R_1 er NR_2R_3 , lavere acyl, OH, SH, O-lavere alkyl eller $S(O)_n$ -lavere alkyl hvor n er 0-2;

R_2 og R_3 uavhengig er valgt fra hydrogen og lavere alkyl;

R_4 er hydrogen eller lavere alkyl;

R_5 er O, (H,H), (H,OH), (H,O-lavere acyl), eller NOH;

R_6 og R_7 begge er hydrogen, eller én er hydrogen og den andre lavere alkyl; og

bølgelinjen representerer en α - eller β -binding.

5 2. 17-spirofuran-3'-ylidensteroidet ifølge krav 1, karakterisert ved at
 R_1 er $N(CH_3)_2$, acetyl, S-lavere alkyl, eller SO_2 -lavere alkyl;

R_4 er hydrogen eller metyl;

10 R_5 er O;

R_6 og R_7 begge er hydrogen, eller én er hydrogen og den andre metyl.

15 3. 17-spirofuran-3'-ylidensteroid ifølge krav 2, karakterisert ved at R_1 er acetyl, R_4 er hydrogen, R_5 er O, R_6 og R_7 begge er hydrogen.

20 4. 17-spirofuran-3'-ylidensteroid for anvendelse i terapi, karakterisert ved at det har formel I, hvor R_1 - R_7 er som angitt i krav 1.

25 5. Farmasøytisk blanding, karakterisert ved at den inneholder 17-spirofuran-3'-ylidensteroidet ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 og farmasøytisk akseptable hjelpemidler.

6. Anvendelse av 17-spirofuran-3'-ylidensteroidet ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 for fremstilling av et medikament som har antiprogestinaktivitet.