



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 146865

(51) Int. Cl.³ C 07 J 1/00, 53/00

(21) Patentsøknad nr. 762483

(22) Inngitt 15.07.76

(24) Løpedag 15.07.76

(41) Alment tilgjengelig fra 18.01.77
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 13.09.82
(30) Prioritet begjært 16.07.75, Storbritannia,
nr. 29898/75

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av
terapeutisk aktive 16-dehydro-androstanderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver GIST-BROCADES N.V.,
Wateringseweg 1,
Delft,
Nederland.

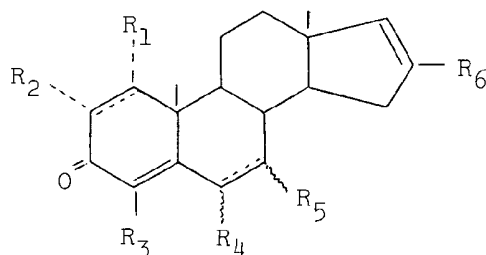
(72) Oppfinner ARTHUR FRIEDRICH MARX, Delft,
NICOLAAS CORNELIS MARIA EMANUEL BARENDSE,
Den Hoorn,
Nederland.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Den foreliggende oppfinnelse angår en analogi-
fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive stero-
ider i androstanserien.

Steroidene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er
nye 16-dehydro-androstanderivater med den generelle formel:



I

15

hvor R_1 , R_2 og R_5 hver er et hydrogenatom eller en metylgrup-
pe eller R_1 og R_2 sammen er en metylengruppe, R_3 er et hydro-
gen- eller halogenatom eller en hydroksylgruppe, R_4 er et
20 hydrogen- eller halogenatom eller en metylgruppe eller R_4 er
sammen med R_5 en metylengruppe, R_6 er et hydrogenatom eller
en alkylgruppe med fra 1 - 3 karbonatomer, idet de stiplede
linjer mellom 1-2- og 6-7-stillingene angir eventuelt nærvær
av én eller to dobbeltbindinger i tillegg, men når alle sym-
25 bolene R er hydrogen, er det minst én dobbeltbinding i én av
disse stillinger og bølgelinjene i 6-7-stilling angir at R_4
og R_5 enten er i α - eller β -stilling.

Foretrukne forbindelser med den generelle formel I
er de hvor R_1 er et hydrogenatom eller en metylgruppe, R_2 og
30 R_5 hver er et hydrogenatom, R_3 er et hydrogen- eller halo-
genatom, R_4 er et hydrogen- eller kloratom eller en metyl-
gruppe eller R_4 og R_5 er sammen en metylengruppe, R_6 er et
hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe og også de for-
bindelser hvor det er en dobbeltbinding mellom 1-2- og/eller
35 6-7-stillingen.

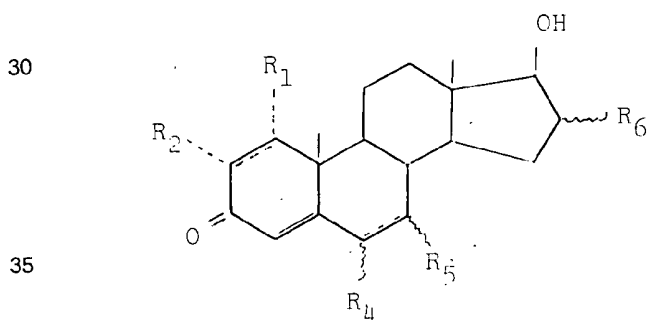
Spesielt foretrukket er de forbindelser med formel
I hvor R_6 er et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe

mens de andre symbolene R hver er et hydrogenatom og hvor eventuelt én eller to dobbeltbindinger i tillegg er tilstede i 1-2- og 6-7-stillingene.

Av enestående interesse er androsta-1,4,16-trien-3-on, 6 α -klor-androsta-1,4,16-trien-3-on, 1 α -metyl-androsta-4,16-dien-3-on, 6 α -metyl-androsta-4,16-dien-3-on, 6 β -metyl-androsta-4,16-dien-3-on, 4-klor-androsta-4,16-dien-3-on og 6 β ,7 β -metylen-androsta-4,16-dien-3-on som alle er i den foretrukne klasse av forbindelser.

Androstanderivatene med den generelle formel I er terapeutisk viktige forbindelser. Forbindelsene viser lokal antiandrogenisk aktivitet mens den systemiske antiandrogeniske aktivitet er meget svak eller fraværende. Forbindelsene har en meget lav toksisitet (akutt LD₅₀ i mus intraperitonealt: over 1000 mg/kg) og er uten progesteron- og corticosteroidlignende aktivitet og anti-gonodotrofinaktivitet. Forbindelsene kan anvendes i behandlingen av forskjellige dermatologiske lidelser, deriblant hårvekst, akne, seborrhoea, alopecia androgenetica og skallethet. 16-dehydro-androstanderivatene med den generelle formel I kan fremstilles ved fremgangsmåter som er kjent fra fremstillingen av analoge forbindelser.

Ifølge én side ved den foreliggende oppfinnelse fremstilles androstanderivatene med den generelle formel I ved dehydrering i 16-17-stilling av et 17 β -hydroksey-androstanderivat med den generelle formel:

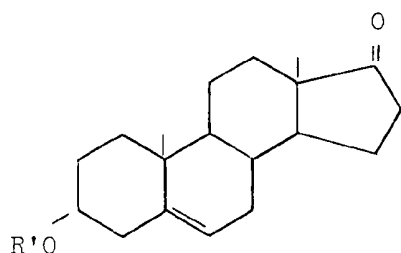


II

hvor R_1 , R_2 , R_5 og R_6 er som definert ovenfor, R_4 er et hydrogenatom eller en metylgruppe eller R_4 er sammen med R_5 en etylengruppe og hvor det er en dobbeltbinding i 6-7-stilling, R_4 er videre et halogenatom og den bølgede linje i 16-stilling antyder at posisjonen av en eventuell 16-alkylsubstituent kan være i α - eller β -konfigurasjon.

Dehydreringen kan utføres f.eks. ved å omdanne ved kjente fremgangsmåter et 17-hydroksy-androstanderivat med den generelle formel II ved hjelp av et alkansulfonylhalogenid (f.eks. mesylklorid) til det korresponderende 17-alkansulfonyloksyderivat. Denne reaksjon utføres fortrinnsvis i et inert organisk medium i nærvær av en organisk base såsom pyridin. Det resulterende 17-alkansulfonyloksyderivat kan deretter omdannes ved oppvarming i et passende organisk oppløsningsmiddel såsom dimetylformamid i nærvær av litiumklorid til et 16-dehydro-androstanderivat med den generelle formel I.

Noen av 17-hydroksy-androstanderivatene med den generelle formel II er kjente forbindelser. Et 17-hydroksyderivat med formel II hvor R_6 er en alkylgruppe, kan fremstilles ved først å omdanne en forbindelse med den generelle formel:



III

hvor R' er en beskyttelsesgruppe såsom 2-tetrahydropyranylgruppen til det korresponderende 16-(karboetoksy-hydroksy)-metylderivat. Denne omdannelse kan utføres ved å omsette en forbindelse med formel III med dietyloksalat i et inert organisk oppløsningsmiddel såsom benzen i nærvær av en sterk base såsom natriumhydrid. 16-(karboetoksy-hydroksy)-metylderivatet kan deretter alkyleres med et alkyljodid med formelen $R_6'I$, hvor R_6' er en alkylgruppe med fra 1 - 3 karbon-

146865

4

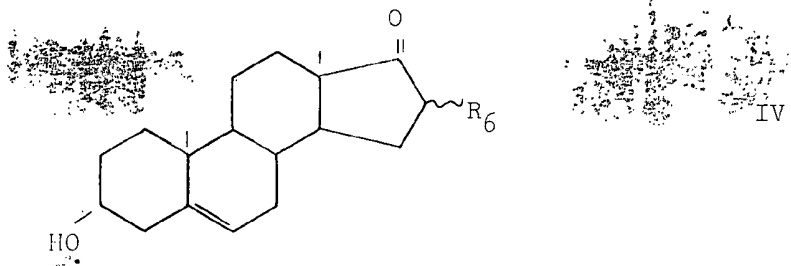
atomer. Denne omsetning utføres fortrinnsvis i et passende oppløsningsmiddel såsom aceton og i nærvær av en base såsom kaliumkarbonat. Etter at reaksjonen er avsluttet må beskyttelsesgruppen fjernes igjen f.eks. ved hjelp av saltsyre.

5 3 β -hydroksy-16-alkyl-androst-5-en-17-onderivatet således tilveiebragt kan deretter omdannes til det korresponderende 3-keto- Δ^4 -derivat ved oksydering, f.eks. etter Oppenauers fremgangsmåte ved omsetning med aluminiumisopropoksyd i et passende oppløsningsmiddel såsom cykloheksanon.

10 16-alkyl-androsta-3,17-dionderivatet tilveiebragt på denne måte kan deretter selektivt reduseres til det korresponderende 17 β -hydroksy-androstanderivat med den generelle formel II. Reduksjonen kan utføres f.eks. ved hjelp av natriumborhydrid i metanol ved en temperatur under værelsestempe-
15 raturen, fortrinnsvis mellom 0 og 5°C.

Ifølge en annen side ved oppfinnelsen fremstilles androstanderivatene med den generelle formel I ved først å omdanne et dehydro-epi-androsteronderivat med den generelle formel:

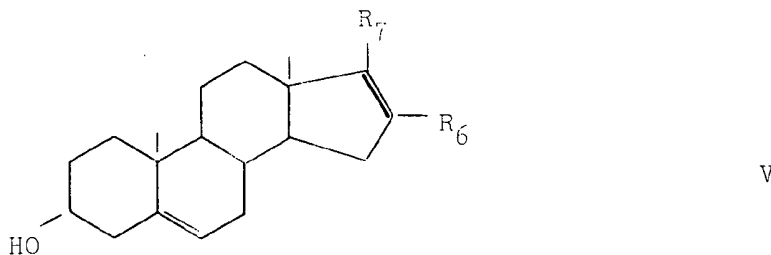
20



25

hvor R₆ er som definert ovenfor, til det korresponderende
30 16-dehydroderivat med den generelle formel:

35



hvor R_6 er som definert ovenfor og R_7 er et hydrogen- eller halogenatom for deretter å omdanne 16-dehydroderivatet tilveiebragt på denne måte til et androstanderivat med formel I på i og for seg kjent måte.

5 Noen av dehydro-epi-androstanderivatene med den generelle formel IV er kjente forbindelser; derivatene hvor R_6 er en alkylgruppe kan tilveiebringes ved alkylering av dehydro-epi-androsteron ifølge fremgangsmåten som tidligere er beskrevet.

10 For å tilveiebringe et 16-dehydroderivat med formelen V hvor R_7 er et jodatom omdannes et dehydro-epi-androsteronderivat med formelen IV først til 17-hydrazonet. Denne omsetningen utføres fortrinnsvis ved å koke ved tilbakeløp en forbindelse med formel IV med en oppløsning av hydrazinhydrat i 96% etanol. 17-hydrazonderivatet kan deretter om-

15 dannes til det korresponderende 17-jodderivat ved omsetning med jod i et inert organisk oppløsningsmiddel såsom benzen.

Et 17-halogenderivat med den generelle formel V som er tilveiebragt ifølge én av disse fremgangsmåter kan

20 omdannes til det korresponderende 17-hydrogenderivat ved reduksjon f.eks. ved hjelp av natrium og tørr etanol og dette tilveiebringer et 16-dehydroderivat med formelen V hvor R_7 er et hydrogenatom.

3-hydroksy- Δ^5 -16-dehydroderivatene med den generelle formel V tilveiebragt ifølge én av disse fremgangsmåter

25 kan omdannes til de korresponderende 3-keto- Δ^4 -dehydro-androstanderivater med den generelle formel I ved oksydasjon f.eks. etter Oppenauers metode som tidligere er nevnt, eventuelt fulgt av innføring av én eller flere dobbeltbindinger i 1-2-

30 eller 6-7-stillingene på i og for seg kjent måte.

16-dehydro-androstanderivatene med den generelle formel I tilveiebragt ifølge én av disse fremgangsmåter kan også anvendes for å fremstille andre 16-dehydro-androstanderivater med formelen I ved å innføre ytterligere substituent-

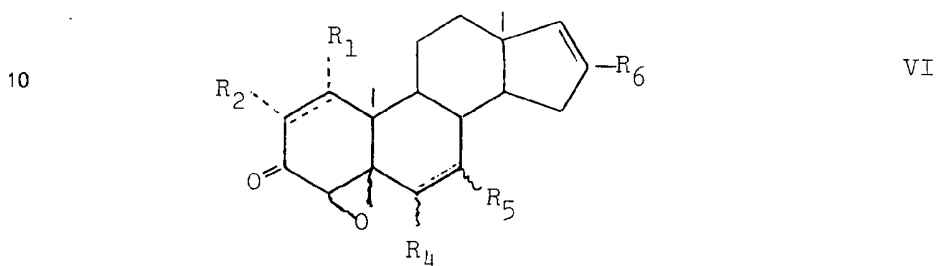
35 og/eller ytterligere dobbeltbindinger som vil bli beskrevet i det følgende.

Ifølge en annen side av oppfinnelsen fremstilles

146865

6

androstanderivater med den generelle formel I hvor R_3 er et halogenatom eller en hydroksylgruppe ved først å omdanne en forbindelse med formelen I hvor R_3 er et hydrogenatom til det korresponderende 4,5-oksidoderivat med den generelle formel:



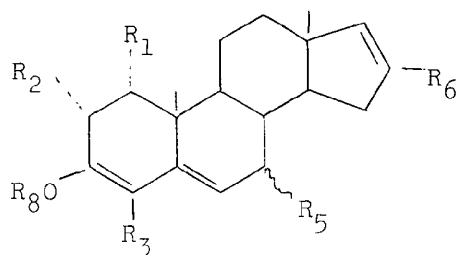
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_5 og R_6 er som tidligere definert f.eks. ved hjelp av hydrogenperoksyd og et inert organisk medium såsom metanol.

20 Et 4,5-oksidoderivat med formelen VI tilveiebragt på denne måte kan omdannes til et korresponderende 4-halogen- eller 4-hydroksyderivat med den generelle formel I på i og for seg kjent måte.

Et androstanderivat med den generelle formel I hvor R_3 er et halogenatom kan tilveiebringes ved å omsette det korresponderende 4,5-oksidoderivat med formelen VI med et hydrogenhalogenid, f.eks. saltsyre eller hydrobromsyre.

Androstanderivater med den generelle formel I hvor R_3 er en hydroksylgruppe kan fremstilles ved å hydrolysere et 4,5-oksidoderivat med formelen VI med en fortynnet mineral-
30 syre såsom svovelsyre eller perklorsyre.

Ifølge ennå en annen side ved foreliggende oppfinnelse fremstilles androstanderivater med den generelle formel I hvor R_4 er et halogenatom ved ført å omdanne en forbindelse med formelen I hvor R_4 er et hydrogenatom til det korresponderende 3-alkoksy- $\Delta^{3,5}$ -derivat med den generelle formel:



VII

5

10

hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_5 og R_6 er som definert ovenfor og hvor R_8 er en lavere alkyl-(fortrinnsvis metyl-eller etyl-)gruppe ved hjelp av et ortoformat med formelen $-\text{HC}(\text{OR}_8)_3-$, hvor R_8 er som definert ovenfor i et passende oppløsningsmiddel såsom dioksan. Reaksjonen katalyseres av syrer såsom p-toluen-sulfonsyre.

15

For å tilveiebringe et androstanderivat med den generelle formel I hvor R_4 er et halogenatom, omsettes deretter et derivat med formelen VII med et halogenamid såsom N-halogenacetamid eller N-halogen-succinimid i et passende oppløsningsmiddel, f.eks. aceton. Innføringen av et halogenatom i 6-stilling følges deretter av omdanning av 3-alkoksy- $\Delta^{3,5}$ -konfigurasjonen til 3-keto- Δ^4 -konfigurasjonen av androstanderivatene med formelen I.

25

Denne reaksjonen resulterer vanligvis i 6-halogenandrostanderivater med formelen I, fortrinnsvis i β -konfigurasjonen. De korresponderende 6α -halogenisomerer kan deretter tilveiebringes ved å omdanne et 6β -halogenderivat til en 3-enoleter som beskrevet foran og deretter omsette 3-enoleteren med en konsentrert mineralsyre såsom saltsyre. På denne måte omdannes 3-alkoksy- $\Delta^{3,5}$ -klorderivatet til det korresponderende 3-keto- Δ^4 - 6α -klorandrostanderivat med formelen I.

30

En ytterligere dobbeltbinding i 1-2-stilling eller 6-7-stilling eller dobbeltbindinger i begge stillinger, kan innføres på en måte som i og for seg er kjent under forskjellige trinn i de fremgangsmåter som er beskrevet ovenfor for

35

å tilveiebringe de korresponderende Δ^1 , Δ^6 eller $\Delta^{1,6}$ -derivater. En ytterligere dobbeltbinding kan f.eks. innføres i et 17β -hydroxyderivat med den generelle formel II eller et 16 -dehydro-androstanderivat med den generelle formel I hvor

5 minst én av 1-2- og 6-7-stillingene er mettet.

En dobbeltbinding kan innføres i 6-7-stillingen ved omsetning med kloranil, fortrinnsvis ved oppvarming i et oppløsningsmiddel såsom t-butanol i nærvær av iseddiksyre.

En dobbeltbinding i 1-2-stilling kan innføres ved

10 omsetning med 2,3-diklor-5,6-dicyanobenzokinon (DDQ) i et oppløsningsmiddel såsom benzen eller dioksan eller mikrobiologisk ved behandling med en passende mikroorganisme såsom *Corynebacterium simplex*.

For innføring av dobbeltbindinger i 1-2- og 6-7-

15 stillingene samtidig omdannes først den relevante 3-keto- Δ^4 -forbindelse til det korresponderende 3-alkoksy- $\Delta^{3,5}$ -derivat som beskrevet foran. Enoleteren kan deretter omdannes til det korresponderende 3-keto- $\Delta^{1,4,6}$ -derivat ved hjelp av DDQ som beskrevet ovenfor.

20 De følgende eksempler illustrerer fremstilling av forbindelser med den generelle formel I.

Eksempel I

(a) Til en omrørt oppløsning av 20 g 17β -hydrokxy-androsta-1,4-dien-3-on i 120 ml tørr pyridin nedkjølt til -5°C

25 tilsettes 12 ml metansulfonylchlorid (mesylchlorid) på en slik måte at temperaturen i reaksjonsblandingen holder seg under 0°C . Etter at tilsatsen var avsluttet, ble isbadet fjernet og temperaturen i reaksjonsblandingen fikk stige til værelsestemperatur. Etter at reaksjonen var avsluttet ble bland-

30 ingen helt over i 1,5 l vann, det utfelte produkt oppsamlet, vasket med vann og tørket i vakuum. Det urensede produkt 17β -mesyloksy-androsta-1,4-dien-3-on (35 g) ble ikke rensed videre, men anvendt som sådant.

(b) En oppløsning av 25 g 17β -mesyloksy-androsta-1,4-

35 dien-3-on og 28 g litiumklorid i 280 ml dimetylformamid ble oppvarmet til 130°C under nitrogenatmosfære under omrøring. Etter 75 min. ble blandingen avkjølt til ca. 50°C og deretter

helt over i 3 l vann. Den oljeaktige utfelling ble oppløst i metylisobutylketon og den organiske oppløsning konsentrert til tørrhet i vakuum. Residuet ble rensert ved kromatografi på silikagel, impregnert med sølvnitrat (1600 g SiO₂ som inneholder 12% AgNO₃; eluering med toluen + 2% aceton). Fraksjonene som inneholdt produktet ble slått sammen og vasket med 25% ammoniakk og vann. Oppløsningsmidlet ble deretter fjernet ved destillasjon under redusert trykk og residuet krystallisert fra metanol. Utbyttet var 4,3 g rent androsta-1,4,16-trien-3-on med smeltepunkt 123 - 125°C, mol.-topp i massespektrum (m/e):268.

Eksempel II

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eks. I(a) og (b) ble 10 g av hver av de følgende 17β-hydroksy-androstanderivater omdannet via de korresponderende 17-mesylder til de korresponderende androst-16-oner gjengitt i tabellen:

- a. 17β-hydroksy-androsta-4,6-dien-3-on
- b. 17β-hydroksy-androsta-1,4,6-trien-3-on
- 20 c. 16β-metyl-testosteron
- d. 16β-etyl-17β-hydroksy-androsta-1,4-dien-3-on
- e. 16β-isopropyl-testosteron
- f. 1α-metyl-testosteron
- g. 2α-metyl-testosteron
- 25 h. 6β-metyl-testosteron
- i. 6α-metyl-testosteron
- j. 6β,7β-metylen-testosteron
- k. 1α,2α-metylen-6-klor-17β-hydroksy-androsta-4,6-dien-3-on
- 30 l. 1α,2α-metylen-testosteron
- m. 1α,2α-metylen-17β-hydroksy-androsta-4,6-dien-3-on
- n. 6α,7α-metylen-testosteron
- o. 7α-metyl-testosteron

T a b e l l

	Tilveiebragt produkt	Utbytte i g	Smelte- punkt i °C	mol.-topp i masse- spektrum (m/e)
5	a. androsta-4,6,16-trien-3-on	1,3	122,5-124,5	268
	b. androsta-1,4,6,16-tetraen-3-on	1,2	101-102	266
	c. 16-metyl-androsta-4,16-dien-3-on	2,4	107-108	284
10	d. 16-etyl-androsta-1,4,16-trien-3-on	2,6	102-103	296
	e. 16-isopropyl-androsta-4,16-dien-3-on	2,7	96-97	312
	f. 1 α -metyl-androsta-4,16-dien-3-on	1,4	76-77,5	284
	g. 2 α -metyl-androsta-4,16-dien-3-on	1,2	97-98	284
	h. 6 β -metyl-androsta-4,16-dien-3-on	1,2	103-104	284
15	i. 6 α -metyl-androsta-4,16-dien-3-on	1,4	81-83	284
	j. 6 β ,7 β -metylen-androsta-4,16-dien-3-on	1,1	130-132	282
	k. 1 α ,2 α -metylen-6-klor-androsta,4,6,16-trien-3-on	1,1	209-211	314
20	l. 1 α ,2 α -metylen-androsta-4,16-dien-3-on	0,7	72-75	282
	m. 1 α ,2 α -metylen-androsta-4,6,16-trien-3-on	1,3	134-136	280
	n. 6 α ,7 α -metylen-androsta-4,16-dien-3-on	1,1	181-184	282
25	o. 7 α -metylen-androsta-4,16-dien-3-on	1,1	173,5-174,5	284

Eksempel III

- 30 (a) Til en omrørt oppløsning av 23 g 3 β -(2'-tetrahydro-pyranyloksy)-androst-5-en-17-on (tetrahydropyraneteren av dehydro-epi-androsteron) i 630 ml benzen og 31,5 ml dietyloksalat, 10,5 g natriumhydrid (50%-ig suspensjon i mineralolje) ble tilsatt porsjonsvis under nitrogenatmosfære. Etter tilsatsen ble blandingen omrørt over natten under nitrogenatmosfære og i værelsestemperatur. Overskudd av reaktantene ble 35 deretter dekomponert ved tilsats av 8 ml vannfri etanol, og blandingen ble helt over i 420 ml vann som inneholdt 8 ml

- eddiksyre. Det organiske lag ble utskilt og vannfasen ekstrahert to ganger med benzen. Ekstraktene ble slått sammen, vasket godt med vann og konsentrert under redusert trykk til ca. 50 ml. Etter tilsats av 150 ml heptan krystalliserte produktet. Krystallene ble oppsamlet og tørket i vakuum. Utbyttet var 21 g 3 β -(2'-tetrahydropyranyloksy)-16-(karboetoksy-hydroksy)metylen-androst-5-en-17-on med smeltepunkt 124 - 125°C.
- (b) 5 g av det ovenfor nevnte produkt ble oppløst i 100 ml aceton. Til denne oppløsning ble tilsatt 5 g pulverisert kaliumkarbonat og 5 ml metyljodid og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperatur. Etter 21 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt og konsentrert i vakuum. Residuet ble behandlet med vann og ekstrahert med metylisobutylketon. Det organiske ekstrakt ble fordampet til tørrhet under redusert trykk. Til residuet ble tilsatt en frisk oppløsning av 0,5 g natrium i 50 ml vannfri etanol og blandingen ble kokt under tilbakeløp i 30 min. Oppløsningsmidlet ble deretter fordampet, residuet behandlet med vann og ekstrahert med metylisobutylketon. Ekstraktet ble konsentrert, og residuet oppløst i 50 ml kokende metanol. Til denne oppløsningen ble tilsatt 3 ml 2N saltsyre og blandingen ble kokt under tilbakeløp i 30 min., og deretter satt til side i 2 timer ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og etter tilsats av vann til residuet, krystalliserte produktet. Krystallene ble samlet opp, vasket med kald metanol og tørket. Produktet ble rekrystallisert fra aceton, og dette ga 1,6 g rent 3 β -hydroksy-16 β -metylandrost-5-en-17-on med smeltepunkt 167 - 170°C.
- Mol.-topp i massespektrum (m/e): 302.
- (c) En oppløsning av 16,3 g 3 β -hydroksy-16 β -metylandrost-5-en-17-on i 160 ml 96%-ig etanol, 64 ml trietylamin og 13 ml hydroazinhydrat ble kokt under tilbakeløp i 56 timer. Deretter ble mesteparten av oppløsningsmidlene fjernet med destillasjon hvorefter steroidet krystalliserte ut. Etter avkjøling ble krystallene samlet ved filtrering, vasket med kald etanol og tørket og man oppnådde 11,1 g rent 3 β -hydroksy-

146865

12

16 β -metyl-androst-5-en-17-on-17-hydrazon med smeltepunkt 198 - 200°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 316.

(d) En oppløsning av 2,5 g jod i 235 ml vannfritt benzen ble tilsatt dråpevis til en omrørt suspensjon av 15,8 g 3 β -hydroksey-16 β -metyl-androst-5-en-17-on-17-hydrazon i 790 ml benzen og 160 ml trietylamin. Etter ferdig reaksjon (når jod ikke lenger ble avfarget) ble reaksjonsblandingen helt i en blanding av 630 g is og 160 ml konsentrert saltsyre. Blandingen ble fortynnet med 1,25 l benzen. Etter separering av vannsjiktet ble oppløsningen ekstrahert to ganger med benzen. De kombinerte benzenekstrakter ble deretter vasket suksessivt med 5%-ig vandig natriumhydrogensulfitt-oppløsning, vann, vandig natriumbikarbonatoppløsning og vann (3 ganger). Oppløsningen ble konsentrert til tørr tilstand og resten krystallisert fra metylenklorid/metanol. Det ble oppnådd 17 g 3 β -hydroksey-16-metyl-17-jod-androsta-5,16-dien med smeltepunkt 197,5 - 199°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 412.

(e) Til en oppløsning av 4,5 g 3 β -hydroksey-16-metyl-17-jod-androsta-5,16-dien i 60 ml tørr tetrahydrofuran ble det tilsatt 3 g natrium (i små stykker). Under omrøring ble 9 ml 96%-ig etanol tilsatt. I løpet av 3 timer ble ytterligere 30 ml etanol tilsatt dråpevis, natrium forsvant deretter totalt. Oppløsningen ble konsentrert til tørr tilstand og resten oppløst i 200 ml metylisobutylketon. Oppløsningen ble suksessivt vasket med vann, 5%-ig vandig natriumhydrogensulfitt-oppløsning og med vann (3 ganger) og deretter igjen konsentrert til tørr tilstand. Resten ble krystallisert ut fra metanol og det ble oppnådd 3,15 g av så og si rent 3 β -hydroksey-16-metyl-androsta-5,16-dien som fremdeles inneholdt noe metanol. Omkrystallisering fra heptan ga 1,60 g rent produkt med smeltepunkt 135 - 136°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 286.

(f) En oppløsning av 2,87 g 3 β -hydroksey-16-metyl-androsta-5,16-dien og 2,15 g aluminiumisopropoksyd i 90 g toluen og 15 ml N-metyl-piperidinon-4 ble destillert langsomt.

Etter 3 timer var oksydasjonen ferdig og reaksjonsblandingen ble avkjølt og blandet med metylisobutylketon og fortynnet saltsyreoppløsning. Det organiske sjikt ble separert og suk-
5 sessivt vasket med 5%-ig vandig saltsyreoppløsning, vann, 1-
molar natriumbikarbonatoppløsning og med vann (3 ganger).
Oppløsningen ble konsentrert til en olje. Resten ble kroma-
tografert på en silikagelkolonne og eluert med toluen + 2%
acetone. Fraksjonene som inneholdt produktet ble kombinert
og konsentrert til en krystallinsk rest som ble omkrystalli-
10 sert fra metanol. Det ble oppnådd 1,74 g 16-metyl-androsta-
4,16-dien-3-on med smeltepunkt 107 - 108°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 284.

Eksempel IV

(a) Under anvendelse av fremgangsmåten som er beskrevet
15 i eksempel III (a) og (b) ble 10 g 3β-(2'-tetrahydropyranyl-
oksy)androst-5-en-17-on omdannet via 3β-(2'-tetrahydropyranyl-
oksy)-16-(karboetoksy-hydroksey)metylen-androst-5-en-17-on til
3 g 3β-hydroksey-16^β-etyl-androst-5-en-17-on med smeltepunkt
152 - 155°C.

20 Moltopp i massespektrum (m/e): 316.

(b) Under anvendelse av de fremgangsmåter som er be-
skrevet i eks. III (a), (b), (c) og (d) ble 10 g 3β-hydroksey-
16^β-etyl-androst-5-en-17-on omdannet til 3,1 g 16-etyl-an-
drosta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 104 - 105,5°C.

25 Moltopp i massespektrum (m/e): 298.

Eksempel V

(a) Under anvendelse av fremgangsmåter som er beskrevet
i eks. III (a) og (b) ble 10 g 3β-(2'-tetrahydropyranyloksy)-
androst-5-en-17-on omdannet via sitt 16-(karboetoksy-hydrok-
30 sy)metylenderivat til 1,2 g 3β-hydroksey-16^β-isopropyl-androst-
5-en-17-on med smeltepunkt 117 - 120°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 330.

(b) Under anvendelse av fremgangsmåter beskrevet i eks.
III (a), (b), (c) og (d) ble 10 g 3β-hydroksey-16^β-isopropyl-
35 androst-5-en-17-on omdannet til 2,8 g 16-isopropyl-androsta-
4,16-dien-3-on med smeltepunkt 96 - 97°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 312.

Eksempel VI

(a) 90 ml 31% hydrogenperoksyd og 36 ml 10% vandig natriumhydroksyd ble tilsatt suksessivt til en omrørt suspensjon av 22,5 g androsta-4,16-dien-3-on i 560 ml metanol ved værelsestemperatur. Etter 2 timer var omdanningen fullstendig og reaksjonsblandingen ble helt over i 1 liter vann. Det krystallinske produkt ble filtrert fra, vasket med vann og tørket. Krystallasjonen fra metanol ga 10,9 g rent 4 α ,5 α -oksid-androst-16-en-3-on med smeltepunkt 117 - 118°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 286.

(b) Til en oppløsning av 2,3 g 4 α ,5 α -oksid-androst-16-en-3-on i 23 ml aceton, ble tilsatt 2,3 ml 37% saltsyre. Etter 20 min. ble reaksjonsblandingen helt over i 1-molar vandig natriumbikarbonatoppløsning. Det urensede produktet ble rensset ved kromatografi på en silikagelkolonne (Merck "Fertigsäule", størrelse C; eluering med toluen). Fraksjonene som inneholder produktet ble slått sammen og oppløsningsmidlet fordampet under redusert trykk. Residuet ble krystallisert fra metanol. Utbyttet var 1,2 g rent 4-klor-androsta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 123 - 125°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 304,5.

Eksempel VII

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eks. VI (b) ble 5 g 4 α ,5 α -oksid-androst-16-en-3-on omdannet med hydrobromsyre til 3,8 g 4-brom-androsta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 130 - 131°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 349.

Eksempel VIII

Til en omrørt oppløsning av 5 g 4 α ,5 α -oksid-androst-16-en-3-on (fremstilt ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i eks. VI (a)) i 50 ml propionsyre ble tilsatt 5 ml konsentrert svovelsyre. Etter 5 min. blir reaksjonsblandingen helt over i 1 liter 2-molar vandig natriumbikarbonatoppløsning. Krystallene ble frafiltrert, vasket godt med vann og tørket. Produktet ble rensset ved kromatografi på en silikagelkolonne (100 g silikagel; eluering med toluen). De tilhørende fraksjoner ble slått sammen og oppløsningsmidlet

fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Residuet ble krystalliert fra aceton. Utbyttet var 1,2 g rent 4-hydroksy-androsta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 154 - 156°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 286.

5 Eksempel IX

(a) En blanding av 60 ml dioksan, 6 ml trietylortofomat og 0,3 g p-toluensulfonsyremonohydrat ble omrørt ved værelsestemperatur. Etter 30 min. ble 6 g androsta-4,16-dien-3-on og 6 ml trietylortofomat tilsatt og den resulterende blanding ble omrørt i ytterligere 1 time ved værelsestemperatur hvoretter omdanningen var fullstendig. 1 ml pyridin ble tilsatt og blandingen ble deretter helt over i 500 ml vann. Produktet ble frafiltrert, vasket med vann og tørket. Krystallisasjon fra etanol som inneholdt 0,1% pyridin ga 5,4 g rent 3-etoksy-androsta-3,5,16-trien med smeltepunkt 108 - 109°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 298.

(b) En oppløsning av 3 g 3-etoksy-androsta-3,5,16-trien og 2,4 g N-klor-succinimid i 25 ml aceton og 5 ml vann, ble omrørt i 25 min. ved værelsestemperatur. Deretter ble 16 ml av en 0,5-molar vandig natriumsulfittoppløsning tilsatt og reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med 250 ml vann og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble vasket med en molar vandig natriumkarbonatoppløsning og vann og deretter fordampet til tørrhet. Residuet ble krystallisert fra metanol-vann noe som ga 2,4 g rent 6β-klor-androsta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 96 - 98°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 304,5.

Eksempel X

Under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eks. IX (b) ble 3 g 3-etoksy-androsta-3,5,16-trien omdannet med N-brom-succinimid til 1,9 g rent 6β-brom-androsta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 112 - 113°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 349.

35 Eksempel XI

Under anvendelse av fremgangsmåten som beskrevet i eks. IX (b) ble 3 g 3-etoksy-androsta-3,5,16-trien omdannet

med N-jod-succinimid til 2,5 g rent 6 β -jod-androsta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 88 - 89°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 396.

Eksempel XII

5 Under anvendelse av fremgangsmåter i eks. IX (a) og (b) ble 2,5 g 16-metyl-androsta-4,16-dien-3-on (fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eks. II (d)) omdannet til 2,0 g 6 β -klor-16-metyl-androsta-4,16-dien-3-on med smeltepunkt 119 - 123°C.

10 Moltopp i massespektrum (m/e): 318,5.

Eksempel XIII

Under anvendelse av fremgangsmåter beskrevet i eks. IX (a) og (b) ble 2,5 g 1 α -metyl-androsta-4,16-dien-3-on (fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eks. II (g)) omdannet til 1,9 g 1 α -metyl-6 β -klor-androsta-4,16-dien-3-on tilveiebragt som en olje.

NMR (δ i CDCl₃): 0,87, 0,91 (dublett), 1,56, 4,78 (dublett), 5,80 (multiplett), 5,89 ppm.

Mol-topp i massespektrum (m/e): 318.

20 Eksempel XIV

(a) Under anvendelse av fremgangsmåten som er beskrevet i eks. IX (a) ble 4 g 6 β -klor-androsta-4,16-dien-3-on (fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eks. IX (b)) omdannet til 2,4 g 3-etoksy-6-klor-androsta-3,5,16-trien med smeltepunkt 111 - 111,5°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 332,5.

(b) 2,4 g 3-etoksy-6-klor-androsta-3,5,16-trien ble tilsatt under oppløsning av 1,25 ml konsentrert saltsyre i 50 ml aceton forvarmet til 50°C. Etter tilsatsen ble blandingen holdt i ytterligere 10 min. ved 50°C og deretter avkjølt i is og nøytralisert med 40 ml 0,5-molar vandig ammoniumacetatopløsning. Etter tilsats av 40 ml vann krystalliserte produktet. Produktet ble rensert ved kromatografi (Merck "Fertigsäule", SiO₂ 60C eluering med benzen + 1% aceton). Fraksjonene som inneholdt produktet ble slått sammen og oppløsningsmidlet fordampet. Residuet ble krystallisert fra aceton-vann. Utbyttet var 1,5 g 6 α -klor-androsta-4,16-

dien-3-on med smeltepunkt 148 - 150°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 304,5.

Eksempel XV

5 Under anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i
eks. XIV (a) og (b) ble 3,6 g 6β-brom-androsta-4,16-dien-3-
on (fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eks. X)
omdannet til 0,9 g 6α-brom-androsta-4,16-dien-3-on med smel-
tepunkt 133 - 133,5°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 349.

10 Eksempel XVI

Under anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i
eks. XIV (a) og (b) ble 3 g 1α-metyl-6β-klor-androsta-4,16-
dien-3-on (fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eks.
XVIII) omdannet til 1,2 g 1α-metyl-6α-klor-androsta-4,16-dien-
15 3-on med smeltepunkt 157,5 - 158°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 318.

Eksempel XVII

Under anvendelse av fremgangsmåtene beskrevet i
eks. XIV (a) og (b) ble 3 g 6β-klor-16-metyl-androsta-4,16-
20 dien-3-on (fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eks.
XII) omdannet til 6α-klor-16-metyl-androsta-4,16-dien-3-on
med smeltepunkt 186 - 187°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 318,5.

Eksempel XVIII

25 7,7 g 6α-klor-androsta-4,16-dien-3-on (fremstilt
ifølge fremgangsmåten beskrevet i eks. XIV) og 8,4 g 2,3-
diklor-5,6-dicyanobenzokinon ble oppløst i 100 ml vannfri
dioksan og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp. Etter
koking under tilbakeløp i 3 timer var omdanningen avsluttet
30 og reaksjonsblandingen ble avkjølt i is. Det krystalliserte
diklor-dicyanohydrokinon ble frafiltrert og vasket med me-
tylenklorid. Filtratet og vaskevannet ble slått sammen og
kromatografert på en silikagelkolonne (Merck "Fertigsäule",
SiO₂ C; eluering med benzen som inneholdt 1,5% aceton).
35 Fraksjonene som inneholdt produktet ble slått sammen og opp-
løsningsmidlet destillert under redusert trykk. Residuet
ble krystallisert fra metanol. Utbyttet var 1,7 g rent

146865

18

6 α -klor-androsta-1,4,16-trien-3-on med smeltepunkt 148 - 149°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 302,5.

Eksempel XIX

5 Under anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eks. XVII ble 5 g androsta-4,16-dien-3-on omdannet til 2,5 g androsta-1,4,16-trien-3-on med smeltepunkt 123 - 125°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 268.

Eksempel XX

10 En blanding av 5,4 g androsta-4,16-dien-3-on, 14,8 g kloranil, 600 ml t-butanol og 10 ml eddiksyre ble kocht under tilbakeløp i 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt til værelsestemperatur og det krystalline tetraklorhydrokinon ble frafiltrert og vasket med t-butanol. Filtratet og vaske-
15 vannet ble slått sammen og fordampet til tørrhet. Residuet ble behandlet med toluen (200 ml), filtrert og toluenoppløsningen ble vasket tre ganger med en 15%-ig vandig oppløsning av natriumhydroksyd og med vann til nøytralitet. Toluenoppløsningen ble konsentrert til tørrhet og residuet krystalli-
20 serte gradvis fra metanol, benzen og heptan. Utbyttet var 2,4 g androsta-4,6,16-trien-3-on med smeltepunkt 122,5 - 124°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 268.

Eksempel XXI

25 5 g 3-etoksy-androsta-3,5,16-trien (fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eksempel IX (a)) ble oppløst i 50 ml vannfri dioksan. Til denne oppløsning ble tilsatt 4,6 g 2,3-diklor-5,6-dicyanobenzokinon og blandingen ble omrørt i ytterligere 5 min. ved værelsestemperatur. Det utfelte diklor-
30 dicyanohydrokinon ble deretter frafiltrert og vasket godt med metylenklorid. Filtratet og vaskevannet ble slått sammen og fordampet til tørrhet. Residuet ble rensert på en silikagelkolonne (100 g SiO₂, eluering med benzen som inneholdt 1,5% aceton). De tilhørende fraksjoner ble slått sammen og opp-
35 løsningsmidlet fordampet. Residuet ble krystallisert fra metanol og ga 1,5 g androsta-1,4,6,16-tetraen-3-on med smeltepunkt 100,5 - 102°C.

Moltopp i massespektrum (m/e): 266-

16-dehydro-androstanderivatene med den generelle formel I kan anvendes som antiandrogene midler i mennesker og dyr. Den daglige dose og den foretrukne konsentrasjon 5 varierer etter tilførselsmåten. For terapeutiske formål kan forbindelsene anvendes i form av farmasøytiske preparater som vanligvis anvendes for tilførsel av terapeutisk aktive midler. Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan benyttes i farmasøytiske preparater som omfatter som 10 aktiv bestanddel forbindelser med den generelle formel I sammen med et farmasøytisk akseptabelt bærestoff. Farmasøytiske preparater som omfatter androsta-1,4,16-trien-3-on, 1 α -metyl-androsta-4,16-dien-3-on, 4-klor-androsta-4,16-dien-3-on, 6 β -metyl-androsta-4,16-dien-3-on, 6 α -metyl-androsta-4,16- 15 dien-3-on, 6 α -klor-androsta-1,4,16-trien-3-on og 6 β ,7 β -metylen-androsta-4,16-dien-3-on er spesielt foretrukne.

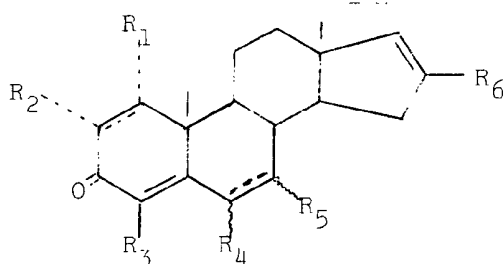
Forbindelsene med formelen I anvendes fortrinnsvis lokalt. Foretrukne farmasøytiske preparater er følgelig de som kan anvendes for lokal bruk såsom geler, væsker, kremer, 20 salver, plastere og emulsjoner. Den foretrukne konsentrasjon av den aktive bestanddel i preparatene for lokal tilførsel er 0,01 - 10 vekt-%.

Den aktive bestanddel kan også fremstilles i en form som passer for parenteral tilførsel f.eks. som en opp- 25 løsning eller som en suspensjon eller emulsjon i en organisk væske som vanligvis anvendes for å sprøyte inn preparater f.eks. en vegetabilsk olje såsom olivenolje. Preparatene for parenteral tilførsel såsom oppløsning eller suspensjoner inneholder fortrinnsvis fra 5 - 250 mg/ml og foretrukne dag- 30 lige doseringer er fra 1 - 5 ml.

For anvendelse i veterinærmedisinen er parenteral tilførsel foretrukket. Veterinærpreparater for parenteral tilførsel inneholder fortrinnsvis fra 1 - 100 mg/ml og den foretrukne daglige dosering er fra 1 - 10 ml.

P a t e n t k r a v

5 Analogifremgangsmåte for fremstilling av tera-
 peutisk aktive 16-dehydro-androstanderivater med den gene-
 relle formel

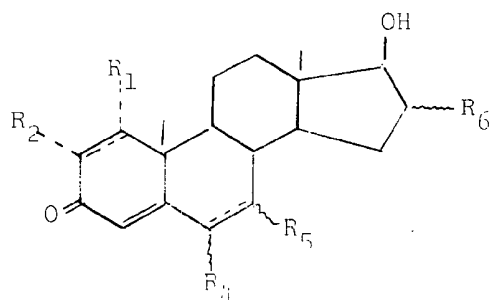


(I)

15 der R_1 , R_2 og R_5 hver betyr et hydrogenatom eller en metyl-
 gruppe eller R_1 og R_2 sammen betyr en metylengruppe, R_3 betyr
 et hydrogen- eller halogenatom, eller en hydroksylgruppe, R_4
 betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en metylgruppe
 eller R_4 sammen med R_5 betyr en metylengruppe, R_6 betyr et
 20 hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3 karbonatomer, idet
 de stiplede linjer mellom 1-2- og 6-7-stilling antyder even-
 tuelt nærvær av én eller to ytterligere dobbeltbindinger, men
 når alle symboler R betyr et hydrogenatom, så er det minst én
 25 dobbeltbinding i én av disse stillinger, og de bølgede linjer
 i 6-7-stilling antyder at R_4 og R_5 enten er i α - eller β -
 stillingen,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a. omsetter et 17 β -hydroksy-androstanderivat med den gene-
 relle formel



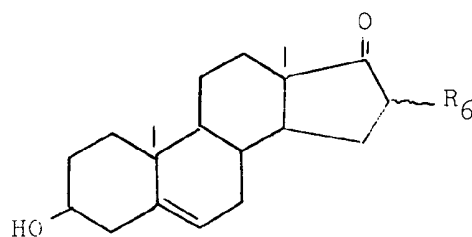
(II)

30

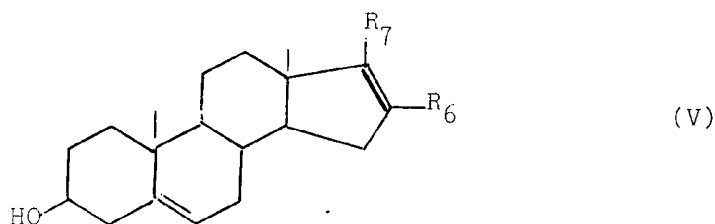
35

der R_1 , R_2 , R_5 og R_6 er som angitt ovenfor, R_4 betyr et hydrogenatom eller en metylgruppe eller R_4 sammen med R_5 betyr en metylengruppe og der det er en dobbeltbinding i 6-7-stilling, R_4 videre betyr et halogenatom og bølge-
 5 linjen i 16-stilling angir at stillingen for en eventuell 16-alkylsubstituent kan være i α - eller β -konfigurasjon, med et alkansulfonylhalogenid i det tilsvarende 17-alkansulfonyloksyderivat og oppvarming av den således oppnådde forbindelse i et organisk medium i nærvær av litium-
 10 klorid; eller

b. omsetter et dehydro-epi-androsteronderivat med formel



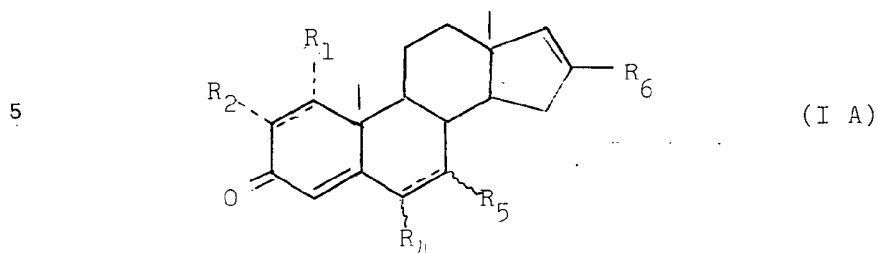
20 med hydrazinhydrat til det tilsvarende 17-hydrazon med etterfølgende omdanning av 17-hydrazonet med jod til et 16-dehydroderivat med formel



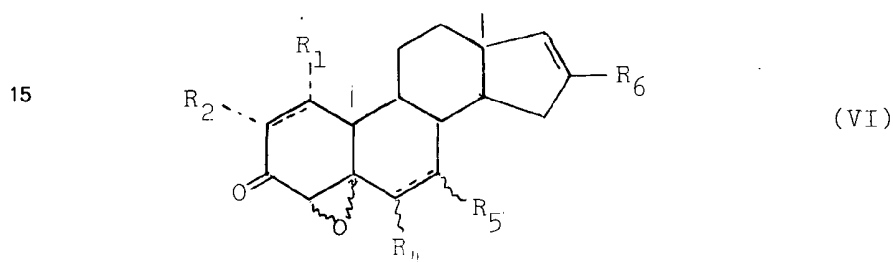
hvor R_7 betyr et jod-atom, og redusering av denne forbindelse for å oppnå det tilsvarende 16-dehydroderivat med formel V, hvor R_7 betyr et hydrogenatom og omdanning ved oksydasjon av denne forbindelse til det tilsvarende 3-keto- Δ^4 -16-dehydro-androsterderivat med formel I; eller

35

c. omsetter en forbindelse med den generelle formel



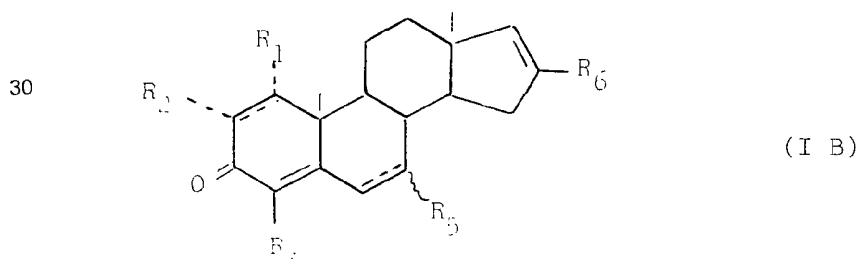
10 hvori R_1 , R_2 , R_4 , R_5 og R_6 er som angitt ovenfor, med hydrogenperoksyd i et inert organisk medium til det tilsvarende 4,5-oksidoderivat med den generelle formel



20 og omdanning av denne forbindelse med et hydrogenhalogenid til et tilsvarende 16-dehydro-androstanderivat med formel I hvori R_3 betyr et halogenatom; eller hydrolysering av et 4,5-oksidoderivat med formel VI for å oppnå et

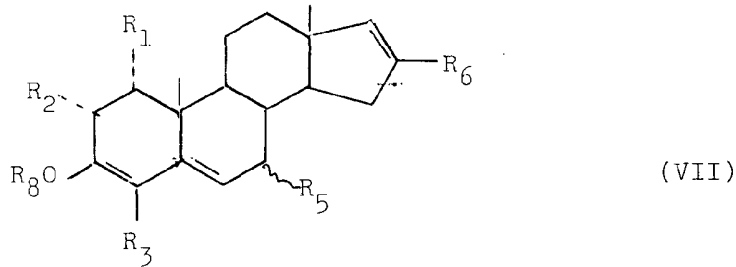
25 16-dehydro-androstanderivat med formel I hvori R_3 betyr en hydroksylgruppe; eller

d. omsetter en forbindelse med den generelle formel



35 hvori R_1 , R_2 , R_3 , R_5 og R_6 er som angitt ovenfor, med et ortoformat med formelen $HC(OR_8)_3$ hvori R_8 betyr en lavere

alkylgruppe, for å oppnå det tilsvarende 3-alkoksy- $\Delta^{3,5}$ -derivat med den generelle formel



og etterfølgende omsetning av en således oppnådd forbindelse med et halogenamid for å oppnå et 16-dehydro-androstanderivat med formel I hvori R_4 betyr et halogenatom, og eventuelt omdanning av et således oppnådd 6β -halogen-16-dehydro-androstanderivat til det tilsvarende 3-alkoksy- $\Delta^{3,5}$ -6-halogenderivat og etterfølgende omdanning av denne forbindelse til det tilsvarende 6α -halogen-16-dehydro-androstanderivat med formel I hvori R_4 betyr et halogenatom i α -stilling,

20 og eventuelt innføring av en ytterligere dobbeltbinding i 1-2- og/eller 6-7-stilling i forbindelser som er oppnådd som angitt i de ovenfor angitte prosesser.

25

30

35