



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 180304

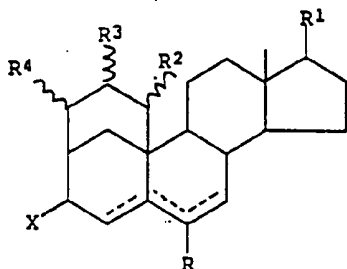
(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 J 53/00

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	914710	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	29.11.91	søknadsnummer	
(24) Løpedag	29.11.91	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	01.06.92	(30) Prioritet	30.11.90, US, 621184
(44) Utlegningsdato	16.12.96		
(71) Søker	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, US		
(72) Oppfinner	John O'Neal Johnston, Milford, OH, US Norton Paul Peet, Cincinnati, OH, US Joseph Paul Burkhart, West Chester, OH, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO		

- (54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktivt 2 β ,19-(ethylen)androst-4-en-3,17-dion**
- (56) Anførte publikasjoner Ingen
- (57) Sammendrag Nye forbindelser av formelen



hvor

----- betegner en enkelt- eller dobbeltbinding;

R er H, =CH₂, =O eller -OH;

R² er =O, -OH eller -O-(C₁₋₄-alkanoyl);

R², R³ og R⁴ er hver uavhengig H eller C₁₋₄ alkyl; og

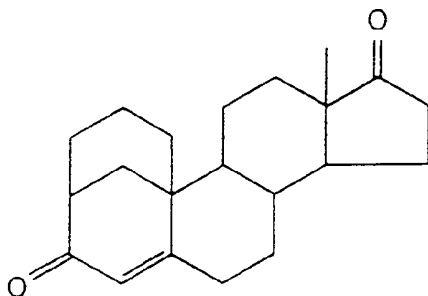
X er =O, =CH₂, -OH eller -O-(C₁₋₄ alkanoyl),

utviser terapeutisk aktivitet.

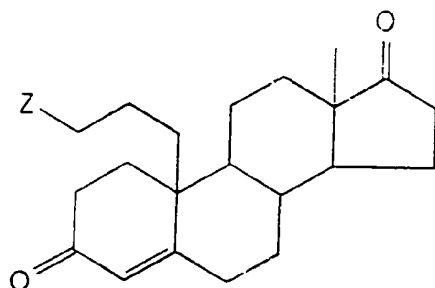
Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Østrogenhormonene østron og østradiol er involvert i mange fysiologiske prosesser. Dannelsen av disse steroider reguleres av et utall enzymer. Enzymet aromatase er det hastighetsbegrensende enzym ved den ikke-reversible omdannelse av androgenhormonene testosteron og androstendion til østrogenhormonene østradiol og østron. Forbindelser som er aromataseinhibitorer, kan således regulere eller inhibere androgen til østrogenomdannelse, og kan ha terapeutisk anvendelighet ved behandling av kliniske tilstander potensielt ved nærvær av østrogen.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse av formelen



Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at en forbindelse av formelen



hvor Z er en forlatende gruppe, omsettes med en sterk base i et inert løsningsmiddel under avkjøling.

Denne angitte fremgangsmåte gir det tilsvarende produkt som har samme steroidkjerne, men med en 2 β ,19-ethylenbro.

Det spesifikke utgangsmateriale angitt ovenfor for fremstilling av 2 β ,19-(ethylen)androst-4-en-3,17-dion kan erholdes ved følgende serier av reaksjoner som starter med 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)androst-5-en-19-al. En Wittig-reaksjon anvendes med denne forbindelse for å addere en to-carbonkjede ved 19-stillingen. Spesifikt behandles det angitte 19-aldehyd med triethylfosfonacetat og en sterk base slik som kaliumhexamethyldisilazid i et inert løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres ytterligere i nærvær av en syklisk polyether slik som 18-krone-6 under en inert atmosfære. Utstrakt oppvarming til tilbakeløpskokning anvendes for å sikre fullføring av reaksjon. I tillegg kan gjentatte behandlinger med fosfonacetat og base anvendes for å sikre fullført omsetning. Det spesifikke produktet erholdt ved denne reaksjonen, er forbindelsen hvori 19-oxogruppen er blitt erstattet med en 19-[(ethoxycarbonyl)methylen]-gruppe.

Dobbeltbindingen i sidekjeden reduseres deretter selektivt ved behandling av forbindelsen med magnesium i metanol. Om-estering finner også sted, og det reduserte produkt er 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-[(methoxycarbonyl)methyl]-androst-5-en. Reduksjon av estergruppen med et hydridreduksjonsmiddel slik som lithium-aluminiumhydrid i et inert løsningsmiddel slik som ethylether, gir den tilsvarende 19-(2-hydroxyethyl)-forbindelse som deretter omsettes med et egnet reagens slik som p-toluensulfonylchlorid i pyridin under dannelse av den tilsvarende ester. Andre forlatende grupper kan innføres ved standardprosedyrer. Ethylenketalgruppene fjernes deretter ved standardprosedyrer slik som behandling med p-toluensulfonsyre i aceton. Dette gir det ønskede 3,17-dion-mellomprodukt.

Mellomprodukter kan erholdes ved anvendelse av enkelte av de samme mellomprodukter som er angitt i foregående avsnitt. Således kan 19-[(methoxycarbonyl)methyl]-forbindelsen reduseres under anvendelse av diisobutylaluminiumhydrid i toluen under dannelse av 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-(2-oxoethyl)-androst-5-en. Alternativt kan denne 19-(2-oxoethyl)-forbindelse erholdes ved oksydasjon av den tilsvarende 19-(2-hydroxy-

ethyl)-forbindelse under anvendelse av oxalylchlorid og dimethylsulfoxyd, etterfulgt av triethylamin. Oxo-forbindelsen omsettes deretter med det egnede alkylolithium eller alkyl-Grignard i tetrahydrofuran under dannelsen av den tilsvarende 19-(2-alkyl-2-hydroxyethyl)-forbindelse. Denne alkohol om-
dannes deretter til den tilsvarende p-toluensulfonatester, og de ethylenketalbeskyttende grupper fjernes som angitt i foregående avsnitt.

Forbindelsen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er inhibitor av aromatase. Som aromataseinhibitor er den anvendbar ved behandling av hyperøstrogenemia. Forbindelsen er anvendbar ved regulering av unormalt høye nivåer av østrogener, både når de høye nivåer som observeres er relativt stabile, eller når det er korte bølger av forhøyete nivåer som oppstår som en del av sykliske, neuroendokrine funksjoner. Både kvinner og menn kan behandles, selv om selv-
sagt det nivå av østrogener som vil bli betraktet som høyt i menn, vil være meget lavere enn den mengde som betraktes som høy i kvinner. Denne forbindelse har ytterligere verdi ved
behandling av gynecomastia, mannlig infertilitet resulterende fra forhøyete østrogennivåer, og hyperøstrogenemia, som kan gå forut for myocardialt infarkt. Forbindelsen kan også anvendes for å behandle brystcancer og andre forskjellige østrogen-
fremkalte eller østrogen-stimulerte tumorer og hyperplastiske
vevsykdommer.

For å oppnå dens ønskede effekt kan forbindelsen administreres oralt, parenteralt, f.eks. intravenøst, intraperitonealt, intramuskulært eller subkutan-
tant, innbefattende injeksjon av den aktive bestanddel direkte i vev eller tumorseter, til en pasient med behov for
slik behandling. Uttrykket pasient er ment å angi et varmblodig dyr, f.eks. pattedyr slik som mennesker, primater, kveg, hunder, katter, hester, sauer, mus, rotter og griser. Disse forbindelser kan også administreres i form av et farmasøytisk preparat og kan ytterligere inkorporeres i anordninger med forlenget frigivelse. Mengden av administrert forbindelse vil variere over et vidt område og kan være en

- hvilken som helst effektiv mengde. Avhengig av den pasient som skal behandles, den tilstand som skal behandles og administreringsmåte, vil den effektive mengde av administrert forbindelse variere fra 0,01 til 150 mg/kroppsvekt pr. dag, og fortrinnsvis fra 0,1 til 50 mg/kroppsvekt pr. dag.

For oral administrering kan forbindelsen formuleres til faste eller væskeformige preparater slik som kapsler, piller, tabletter, pastiller, pulvere, løsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Den faste enhetsdoseringsform kan være en kapsel som kan være av vanlig gelatintype inneholdende den aktive forbindelse og en bærer, f.eks. smøremidler og inerte fyllstoffer slik som laktose, sukrose og maisstivelse. I en annen utførelsesform kan en aktiv forbindelse tabletteres med konvensjonelle tablettbaser slik som laktose, sukrose, stivelse i kombinasjon med bindemidler slik som acacia, maisstivelse, alginsyrer og et smøremiddel slik som stearinsyre eller magnesiumstearat.

For parenteral administrering kan forbindelsen administreres som injiserbare doser av en løsning eller suspensjon av forbindelsen i et fysiologisk akseptabelt fortynningsmiddel med en farmasøytisk bærer som kan være en steril væske slik som vann-i-olje, med eller uten tilsetning av et overflateaktivt middel og andre farmasøytisk akseptable adjuvanter. Eksempler på oljer som kan anvendes i disse preparater, er petroleumoljer og de av animalsk, vegetabilsk eller syntetisk opprinnelse, f.eks. peanøttolje, soyabønneolje og mineralolje. Generelt er vann, saltvann, vandig dextrose og beslektede sukkerløsninger, med etanoler og glykoler slik som propylenglykol eller polyethylenglykol, foretrukne væskeformige bærere, i særdeleshet for injiserbare løsninger.

Forbindelsen kan administreres i form av et kutant plaster, en depotinjeksjon, eller et implantatpreparat som kan formuleres på en slik måte at det muliggjøres en forlenget frigivelse av aktiv bestanddel. Den aktive bestanddel kan presses til pellets eller små sylindere og implanteres subkutant eller intramuskulært som depotinjeksjoner eller implantater. Implantater kan anvende inerte materialer slik

• som bionedbrytbare polymerer og syntetiske silikoner, f.eks. "Silastic", silikongummi fremstilt av Dow Corning Corporation. Ytterligere informasjon vedrørende egnede farmasøytiske bærere og formuleringsteknikker finnes i standardbøker slik
5 som Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Aktiviteten av foreliggende forbindelse når det gjelder inhibering av aromatase, demonstreres ved anvendelse av laboratoriemetoder lik prosedyrene beskrevet i U.S. patent-
10 skrift 4,322,416, og som publisert i Johnston et al., Endocrinology 115:776, 1984, og Burkhart et al., Steroids 45:357, 1985.

I denne bestemmelse preinkuberes inhibitoren med enzym før utprøving med hensyn til aktivitet i nærvær av
15 høye substratnivåer. En tidsrelatert nedsettelse i enzymaktivitet kan være indikativ for irreversibel binding av en foretrukket metode for inhibering.

I den tidsavhengige bestemmelse tilsettes en mengde av enzyminhibitoren i 100 μ l prøvebuffer beskrevet ovenfor
20 som vil tilveiebringe prøvekonsentrasjoner som vanligvis er mellom 1 nM og 10 μ M, til 35 ml sentrifugerør inneholdende 600 μ l av det NADPH-utviklende system. Preinkuberingen startes ved tilsetning av 700 μ l aromatasepreparat, vanligvis
25 300-800 μ g mikrosomalt protein pr. ml prøvebuffer. Disse preparater blandes under anvendelse av en vortexblander og inkuberes i 0, 5, 10 eller 20 minutter ved 25°C. Deretter tilsettes 100 μ l androstendion ($\sim 6,8 \mu$ M) inneholdende 1β - 3 H androstendion i prøvebuffer for å tilveiebringe en prøvekonsentrasjon av substrat (0,55 μ M) som er minst ti ganger K_m av
30 androstendion (0,04 μ M). Etter resting fortsettes enzyminkuberingen i 10 minutter før den avsluttes ved tilsetning av kloroform. Mengden av radioaktivitet i den vandige fraksjon bestemmes ved scintillasjonsprosedyrer. Den enzymatiske
35 aktivitet for hver konsentrasjon av inhibitor ved hver tids-

periode av preinkubering beregnes som en prosent av "0" min-
uttbærerkontrollen vilkårlig satt til 100%. Derfor uttrykkes
den tilstedeværende enzyminhibering som en prosent: (100
prosent minus prosent enzymaktivitet med tilstedeværende
inhibitor).

Enzymkinetisk analyse anvendte Kitz-Wilson-kurver for
tidsavhengige bestemmelse. Disse analyser tilveiebringer
beregninger av tilsynelatende K_i av inaktivering som repre-
senterer den inhibitorkonsentrasjon som er nødvendig for å
produsere halvmaksimal grad av enzyminaktivering. Den pseudo-
førsteordens hastighetskonstant for enzyminaktivering (k_{cat})
og halveringstiden av inaktiveringen (τ_{50}) av uendelige inhi-
bitorkonsentrasjoner ble bestemt. Forholdet av k_{cat}/K_i (in-
aktivering) tilveiebringer et indekstall som øker med øket
effektivitet av enzyminaktiveringen og øket inhibitoraffini-
tet for det enzymaktive sete. Under anvendelse av denne test
ble følgende resultater observert for forbindelsen 2 β ,19-
(ethylen)androst-4-en-3,17-dion:

$$\begin{aligned} K_i \text{ (nM)} &= 23,9 \\ \tau_{50} \text{ (min)} &= 0,87 \\ k_{cat}/K_i &= 557,710 \end{aligned}$$

Det etterfølgende eksempel illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel

a) Til en omrørt løsning av 3,06 ml (15,44 mmol) tri-
ethylfosfonacetat og 5,44 g (20,59 mmol) 18-krone-6 (1,4,7,
10,13,16-hexaoxacyclooctadecan) i 100 ml tetrahydrofuran
under argon ble tilsatt kaliumhexamethyldisilazid (30,88 ml
av en 0,5 M løsning i toluen, 15,44 mmol). Etter 5 minutter
ble 2,00 g (5,15 mmol) 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)androst-
5-en-19-al tilsatt, reaksjonsblandingen ble omrørt i 30
minutter og ble deretter oppvarmet til tilbaketilvokning.
Etter 89 timer ved tilbaketilvokstemperaturen ble reaksjons-
blandingen avkjølt til romtemperatur. I en separat kolbe ble

det til en omrørt løsning av 0,51 ml (2,57 mmol) triethyl-
fosfonacetat og 0,68 g (2,57 mmol) 18-krone-6 i 20 ml tetra-
hydrofuran under argon tilsatt kaliumhexamethyldisilazid (5,14
ml av en 0,5 M løsning i toluen, 2,57 mmol). Etter 5 minutter
ble denne løsning tilsatt via en overføringsnål til reak-
sjonsblandingen, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til
tilbakeløpskokning i ytterligere 46 timer. Reaksjonsbland-
ingen ble konsentrert til ca. 1/3 av det opprinnelige volum
på en rotasjonsfordamper og ble helt over i 250 ml ethyl-
ether/250 ml mettet, vandig kaliumklorid. Lagene ble separert,
og det vandige laget ble ekstrahert med 50 ml ethylether. De
kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket med 2 x 250 ml
mettet, vandig kaliumkarbonat, ble tørket (Na_2SO_4) og konsen-
trert. Flashkromatografi (6 x 15 cm silicagelkolonne) og
eluering med ethylacetat/hexan (40:60) ga 3,3,17,17-bis(ethyl-
endioxy)-19-[(ethoxycarbonyl)methylen]androst-5-en (2,10 g,
89%) som et hvitt skum.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,93 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, α, β umettet
vinyl), 5,78 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz, α, β umettet vinyl),
5,62-5,68 (m, 1H, vinyl), 4,16-4,27 (m, 2H, OCH_2), 3,79-4,02
(m, 8H, 2x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 0,72 (s, 3H,
18- CH_3).

IR (KBr) 3434, 2976, 2944, 2876, 1718, 1642, 1306, 1288,
1180, 1104, 1042 cm^{-1} .

MS (CI, CH_4) m/z (rel. intensitet) 459 (MH^+ , 100), 413 (20),
397 (14), 99 (14).

b)

4,77 g (0,20 mol) magnesiumringer i 100 ml methanol
ble behandlet med en liten krystall jod. Etter at fargen
bleknet og gassutviklingen var tydelig, ble en løsning av
1,80 g (3,92 mmol) 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-[(ethoxy-
carbonyl)methylen]androst-5-en i 10 ml tetrahydrofuran til-
satt. Et vannbad og deretter et isbad ble anvendt for å

moderere reaksjonen. Etter at alle magnesiumringer var borte, ble reaksjonsblandingen konsentrert til ca. 1/4 av det opprinnelige volum på en rotasjonsfordamper, og 250 ml ethylether/300 ml H₂O ble tilsatt til konsentratet. Ca. 300 ml 1N saltsyre ble langsomt tilsatt, med omrøring inntil pH på det vandige lag var 4 til 5. Lagene ble separert, ytterligere 200 ml ethylether ble tilsatt til det vandige lag, og det vandige lag ble surgjort til pH 2 til 3 ved tilsetning av ca. 100 ml ytterligere 1N saltsyre. Lagene ble igjen separert, og de kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket med 2 x 100 ml 0,5N saltsyre, etterfulgt av 100 ml saltvann. Tørking (Na₂SO₄) og konsentrering ga 1,63 g av et offhvitt skum med et ¹H NMR-spektrum som viste seg å være en 40:60-blanding av 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-[(methoxycarbonyl)methyl]androst-5-en og methylesteren av utgangsmaterialet. Tre påfølgende repetisjoner av den ovenfor angitte prosedyre ga urent produkt inneholdende mindre enn 5% av methylesteren av utgangsmaterialet. Flashkromatografi- (5 x 12 cm silicagelkolonne) eluering med ethylacetat/hexan ga 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-[(methoxycarbonyl)methyl]androst-5-en (1,10 g, 63%) som et hvitt skum.

¹H NMR (CDCl₃) δ 5,53-5,61 (m, 1H, vinyl), 3,81-4,04 (m, 8H, 2x OCH₂CH₂O), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 0,89 (s, 3H, 18-CH₃).

IR (KBr) 3438, 2948, 2876, 1738, 1634, 1436, 1380, 1308, 1104, 1044 cm⁻¹.

MS (CI, CH₄) m/z (rel.intensitet) 447 (MH⁺, 100), 415 (12), 385 (20) 99 (12). MS (EI) m/z (rel.intensitet) 446 (M⁺, 28), 99 (100).

c)

Til en omrørt løsning av 1,04 g (2,33 mmol) 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-[(methoxycarbonyl)methyl]androst-5-en i 30 ml vannfri ethylether under argon og avkjølt på et is-vannbad ble det tilsatt 0,13 g (3,49 mmol) lithiumaluminiumhydrid.

Etter 1 time ble reaksjonsblandingen behandlet med 0,1 ml vann, etterfulgt av 0,1 ml 1N natriumhydroxyd og sluttelig ytterligere 0,3 ml vann. Supernataten ble dekantert og konsentrert under dannelsen av urent produkt. Flashkromatografi (5 x 10 cm silicagelkolonne) og eluering med ethylacetat/hexan (60:40) ga 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-(2-hydroxyethyl)-androst-5-en (0,90 g, 93%) som et hvitt skum.

HRES beregnet for $C_{25}H_{39}O_5$ (MH^+) = 419,2797; funnet MH^+ = 419,2775; feil = -5,2 ppm.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,51-5,57 (m, 1H, vinyl), 3,82-4,03 (m, 8H, 2x OCH_2CH_2O) 3,53-3,64 (m, 2H, CH_2O), 0,90 (s, 3H, 18- CH_3).

IR (KBr) 3440, 2944, 2874, 1632, 1378, 1308, 1104, 1048 cm^{-1} .

MS (CI, CH_4) m/z (rel. intensitet) 420 (27), 419 (MH^+ , 100), 418 (12), 417 (22), 357 (30), 99 (12).

d)

Til en omrørt løsning av 0,42 g (1,00 mmol) 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-(2-hydroxyethyl)androst-5-en i 10 ml pyridin under argon ble det tilsatt 0,29 g (1,50 mmol) p-toluensulfonylchlorid. Etter 3,5 time ble reaksjonsblandingen konsentrert på en rotasjonsfordamper, og residuet ble tatt opp i 60 ml ethylether/60 ml vann. Lagene ble separert, og det vandige lag ble ekstrahert med ytterligere 30 ml ethylether. De kombinerte, organiske bestanddeler ble vasket med 30 ml 1N saltsyre, 30 ml mettet, vandig natriumbicarbonat etterfulgt av 30 ml saltvann, ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under dannelsen av urent produkt. Flashkromatografi (5 x 12 cm silicagelkolonne) og eluering med ethylacetat/hexan (35:65) ga 3,3,17,17-bis(ethylendioxy)-19-[2-(4-toluensulfonyloxy)-ethyl]androst-5-en (0,34 g, 60%) som et hvitt skum.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,80 og 7,36 (pr d, 4H, aryl), 5,49-5,53 (m, 1H, vinyl), 3,81-4,03 (m, 10H, 2x OCH_2CH_2O og CH_2O), 2,46 (s, 3H, aryl CH_3), 0,83 (s, 3H, 18- CH_3).

MS (CI, CH₄) m/z (rel. intensitet) 574 (22), 573 (MH⁺, 60), 419 (21), 402 (26), 401 (100), 400 (16), 399 (28), 357 (21), 339 (21), 217 (23), 173 (43), 93 (17).

e)

Til en omrørt løsning av 0,67 g (1,17 mmol) 3,3,17, 17-bis(ethylendioxy)-19-[2-(4-toluensulfonyloxy)ethyl]androst-5-en i 25 ml aceton ble det tilsatt 44 mg (0,23 mmol) p-toluensulfonsyre-monohydrat. Etter 24 timer ble reaksjonsblandingens konsentrert på en rotasjonsfordamper, residuet ble oppløst i 3 ml metylenklorid og fylt på en kolonne. Flash-kromatografi (4 x 12 cm silicagelkolonne) og eluering med ethylacetat/hexan (65:35) ga 19-[2-(4-toluensulfonyloxy)-ethyl]androst-4-en-3,17-dion (0,46 g, 81%) som et hvitt skum.

¹H NMR(CDCl₃) δ 7,79 og 7,35 (pr d, 4H, J = 8,1 Hz, aryl), 5,87 (s, 1H, vinyl), 4,03 (t, 2H, J = 5,5 Hz, CH₂O), 2,46 (s, 3H, aryl-CH₃), 0,92 (s, 3H, 18-CH₃).

IR (KBr) 3444, 2946, 2858, 1738, 1670, 1618, 1358, 1188, 1176 cm⁻¹.

MS (CI, CH₄) m/z (rel. intensitet) 485 (MH⁺, 100), 331 (17), 313 (17).

f)

Til en omrørt løsning av hexamethyldisilazid (1,50 ml av en 1,0M-løsning i tetrahydrofuran, 1,50 mmol) i ytterligere 15 ml tetrahydrofuran under argon og avkjølt til -78°C ble det dråpevis tilsatt en avkjølt (-78°C) løsning av 242 mg (0,50 mmol) 19-[2-(4-toluensulfonyloxy)ethyl]androst-4-en-3,17-dion i 10 ml tetrahydrofuran. Etter 40 minutter ved -78°C fikk reaksjonsblandingens oppvarmes langsomt (ca. 2 timer) til romtemperatur. Etter 1 time ved romtemperatur ble reaksjonsblandingens helt over i 60 ml 0,5N saltsyre og ble ekstrahert med 60 ml metylenklorid og deretter 30 ml. De kombinerte,

- organiske bestanddeler ble vasket med 60 ml 0,5N saltsyre, 60 ml halvveis mettet, vandig natriumbicarbonat etterfulgt av 50 ml saltvann. Tørking (Na_2SO_4) og konsentrering ga urent produkt. Flashkromatografi (2 x 15 cm silicagelkolonne) og eluering med ethylacetat/hexan (45:55) ga 2 β ,19-(ethylen)androst-4-en-3,17-dion (96 mg, 62%) som et hvitt, fast materiale; smp.=180-183°C.

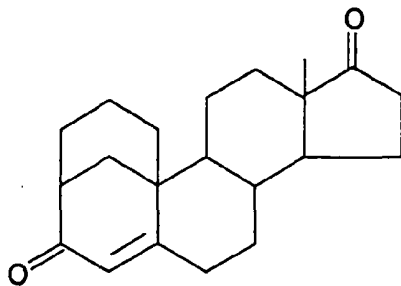
^1H NMR (CDCl_3) δ 6,02 (s, 1H, vinyl), 0,91 (s, 3H, 18- CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 220,4, 202,6, 167,1, 128,1, 52,1, 51,1, 47,4, 43,1, 40,3, 38,8, 35,7, 34,6, 32,2, 31,4, 29,9, 27,3, 25,3, 21,7, 20,1, 18,8, 13,6.

IR (KBr) 3454, 2922, 2858, 1740, 1658, 1610, 1450, 1220 cm^{-1} .

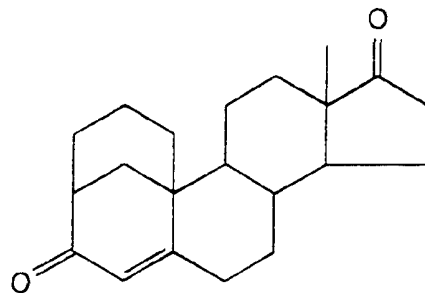
MS (CI, CH_4) m/z (rel.intensitet) 313 (MH^+ , 100), 295 (18).

Denne forbindelse har følgende struktur:

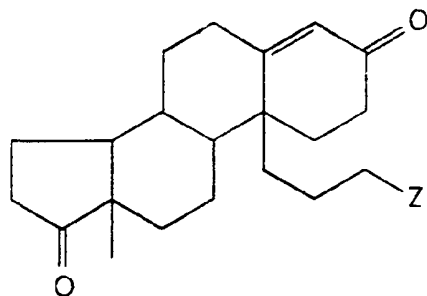


P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse
5 av formelen



15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t en forbindelse av
formelen



25 hvori Z er en forlatende gruppe,
omsettes med en sterk base i et inert løsningsmiddel under
avkjøling.