

---

Octroiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002529**

Nederland

⑱ NL

---

- ⑤④ **Nieuwe steroïde 5 alfa-reductase inhibitoren.**
- ⑤① Int.Cl.<sup>8</sup>: C07J41/00, A61K31/56.
- ⑦① Aanvrager: Richardson-Merrell Inc. te Wilton, Connecticut, Ver. St. v. Am.
- ⑦④ Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.  
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade  
Dr. Kuyperstraat 6  
2514 BB 's-Gravenhage.

- 
- ②① Aanvraag Nr. 8002529.
- ②② Ingediend 1 mei 1980.
- ③② Voorrang vanaf 2 mei 1979, 27 augustus 1979.
- ③③ Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③① Nummers van de voorrangsaanvragen: 35357 , 69741 .
- ②③ --
- ⑥① --
- ⑥② --

- 
- ④③ Ter inzage gelegd 4 november 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

## Nieuwe steroïde 5 $\alpha$ -reductase inhibitoren.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe steroïde 5 $\alpha$ -reductase inhibitoren die geschikt zijn voor de behandeling van acné en vette huid, kaalheid en prostaat hypertrofie door het inhiberen van testosteron 5 $\alpha$ -reductase.

5 Het is bekend dat de huid reageert op androgenen en een actieve plaats voor androgeenmetabolisme is. Het androgeen testosteron wordt gemetaboliseerd in de huid tot dihydrotestosteron (DHT) dat eenkrachtige androgeen is dan testosteron. Zoals  
10 beschreven in Arch., Dermatol. 111, 1496 (1975) zijn sterke aanwijzingen, dat DHT een rol speelt bij de pathogenese van acné alsmede andere met androgeen gepaard gaande aandoeningen. Onderzoekingen in het hamsterflankorgaan dat een van androgeen  
afhankelijke vetachtige structuur heeft, duidt erop, dat DHT de groei van deze structuur bevordert. Er is gevonden, dat door  
15 acné aangetaste huid 2 tot 20x meer DHT vormt dan normale huid. Derhalve wordt aangenomen, dat middelen die in staat zijn de vorming van DHT te blokkeren werkzaam zouden zijn bij de behandeling van een acné-aandoening. Ook duiden veel onderzoekingen erop, dat prostaathypertrofie behandeld kan worden door het toedienen  
20 van een middel dat de vorming van DHT uit testosteron verhindert, d.w.z. een testosteron 5 $\alpha$ -reductase-inhibiter. Testosteron wordt omgezet in DHT door de enzymatische werking van testosteron 5 $\alpha$ -reductase. Een mogelijk middel voor het blokkeren van de vorming van DHT bestaat uit het inhiberen van de werking van testosteron  
25 5 $\alpha$ -reductase. Het is wenselijker dat bij de behandeling van acné de werking van de 5 $\alpha$ -reductase-enzymen lokaal geïnhibeerd wordt, d.w.z. in het gebied van de door acné aangetaste huid.

Vele onderzoekers op dit gebied hebben aangenomen,

dat steroïdeverbindingen die werkzaam zijn voor testosteron  
5 $\alpha$ -reductaseinhibitie doeleinden een  $\Delta^4$ -3-keton configuratie  
moeten hebben en daaruit voortvloeiend zal tenminste de aanwezig-  
heid van andere ring A substituenten weinig aan de werking  
5 toevoegen en zou zelfs afbreuk kunnen doen aan de bruikbaarheid  
van een verbinding voor inhibitiedoeleinden.

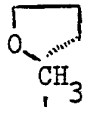
Zo bevatten de vele verbindingen die besproken  
zijn in de Amerikaanse octrooischriften 3.917.829 en 4.088.760  
10 allen de ring A  $\Delta^4$ -3-on structuur.

Opgemerkt dient te worden, dat de  $\Delta^4$ -3-keto-  
steroiden die tot nu toe zijn voorgesteld voor het inhiberen  
van het 5 $\alpha$ -reductase werken door concurrerende inhibitie en  
hun werkzaamheid hangt af van het handhaven van een aanmerkelijke  
mogelijk aanzienlijke concentratie inhibitor in het beoogde  
15 orgaan, b.v. in de huid van de patient of in de prostaat.  
Duidelijk concurrerende inhibitoren bieden een geringere mate  
aan werkzaamheid dan een irreversibele of kwasi irreversibele  
inhibitor.


Een theorie voor irreversibele inhibitie van  
20 5 $\alpha$ -reductase en  $\Delta^5$ -3-keto isomerase is beschreven in Amerikaans  
octrooischrift 4.087.461 in het kort beveelt de theorie het  
gebruik aan van een steroïde dat een potentieel reactieve groep  
bevat, die reactief wordt wanneer het beoogt enzyme zijn  
transformatie uitvoert. Op dat tijdstip vindt een chemische  
25 reactie plaats, b.v. een alkylering, direkt op de actieve plaats  
van het enzyme of zo dicht in de buurt daarvan dat daardoor het  
enzyme irreversibel wordt geïnhibeerd. Amerikaans octrooischrift  
4.087.461 stelt allenische seco steroïden voor voor irreversibele  
inhibitie van  $\Delta^5$ -3-keto steroïde isomerasen en van testosteron  
30 5 $\alpha$ -reductase. Amerikaans octrooischrift 4.087.461 beschrijft de  
door het enzyme gekatalyseerde transformatie als berustende  
op een reactie aan het koolstofatoom op de 4-plaats.

De uitvinding heeft betrekking op het gebruik van  
bepaalde 4-gesubstitueerde steroïden, die de werking van 5 $\alpha$ -  
35 reductase inhiberen, waardoor deze verbindingen bruikbaar zijn

voor het behandelen van acné of vette huid. Het is niet bekend of de inhibitie irreversibel is of vrijwel irreversibel is, d.w.z. kwasi irreversibel, omdat het 4-gesubstitueerde steroïde niet gemakkelijk losgekoppeld wordt van het enzyme.

5 Verbindingen met formule 1, waarin R  
 =O, -OH, -OCO-alkyl 1-5, -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COO alkyl  
 (met 1-6 koolstofatomen), -COCH<sub>3</sub>,  
 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COO} \text{ alkyl (met 1-6 koolstofatomen)} \end{array}$   en  
 10 de 20β isomeren van  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$ , -CH-COOH of  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COO-} \\ | \\ \text{alkyl (met 1-6 koolstofatomen)} \end{array}$  is, zijn tenminste kwasi irreversibele inhibitoren voor het 5α-reductase gebleken.

Aangenomen wordt dat de inhibitie die kan worden  
 15 toegekend aan de aanwezigheid van de N<sub>2</sub> substituent op de 4-plaats cummulatief is voor de concurrerende inhibitie die kan worden toegekend aan de aanwezigheid van een de voorkeur verdienende 17-substituent. Over het algemeen zijn de 17-substituenten, d.w.z. R, de substituenten die in de literatuur beschreven zijn, zoals  
 20 b.v. in de Amerikaanse octrooischriften 3.917.829 en 4.088.760, voor inhibitie van het 5α-reductase.

Enige R-substituenten die de voorkeur verdienen  
 zijn  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ 20\beta-\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ 20\beta-\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ 20\beta-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$ , en 

25 Zoals hierboven uiteengezet, zijn er aanduidingen, dat dihydrotestosteron (DHT) dat een metaboliet van testosteron is, een stimulerende werking heeft op vetvormende klieren en derhalve een rol speelt bij de pathogenese van acné en middelen die de vorming van DHT inhiberen bruikbaar zouden zijn voor de behandeling van acné. De volgens de uitvinding gebruikte verbindingen zijn  
 30 inhibitoren gebleken te zijn voor testosteron 5α-reductase, het enzyme dat testosteron omzet in het aktievere androgeen DHT. Derhalve zijn de verbindingen die volgens de uitvinding worden gebruikt, d.w.z. de verbindingen met formule 1, omdat ze inhibitoren zijn voor testosteron 5α-reductase, bruikbaar bij de behandeling  
 35 van acné en vette huidaandoeningen. De verbindingen zijn ook

bruikbaar voor de behandeling van goedaardige prostaathyper-  
trofie en kaalheid bij de man.

De sterkte van een enzyme-inhibitor wordt dikwijls  
uitgedrukt op basis van zijn inhibitieconstante,  $K_i$ , die mathema-  
5 tisch bepaald wordt op grond van vastgesteld verband van door  
enzyme gekatalyseerde reaktiesnelheden tot inhibitor en substraat-  
concentraties. De afleiding van een dergelijk verband en de  
mathematische definitie van  $K_i$  vindt men in standaardboeken over  
enzymologie. Eenvoudig gezegd geeft de  $K_i$  kwantitatief het combi-  
10 nerend vermogen van de inhibitor voor het enzyme weer; hoe  
kleiner de waarde van  $K_i$ , des te groter is het combinerend vermogen  
(affiniteit). In het geval van het substraat is de overeenkomstige  
waarde bekend als de  $K_m$ , waarbij het verband tot combinerend  
vermogen ruwweg hetzelfde is. De onderstaande vergelijking geeft  
15 de toename aan van combinerend vermogen voor  $5\alpha$ -reductase verkregen  
met de verbindingen volgens deze reeks, ten opzichte van die van  
het substraat (testosteron) of een van de krachtigste tot nu toe  
bekende inhibitoren.

	testosteron, formule 2	$1,0 \times 10^{-6} \text{ M (} K_m \text{)}$
20	formule 3	$2,2 \times 10^{-7} \text{ M}$
	formule 1a	$2,0 \times 10^{-8} \text{ M}$

Hieruit blijkt, dat de verbinding die representa-  
tief is voor de uitvinding een 50x grotere affiniteit voor het  
enzyme vertoont dan het substraat en tenminste 10x zo sterk is als  
25 de tot nu toe bekende inhibitor.

Het gebruik van de verbindingen volgens de  
uitvinding kan worden aangetoond door het vermogen van de ver-  
bindingen om de werking van  $5\alpha$ -reductase dat geïsoleerd is uit  
de prostaatklier van de rat, te inhiberen. Wanneer b.v. prostaat-  
30 microsomen worden gebruikt die testosteron  $5\alpha$ -reductase bevatten  
in een hoeveelheid die overeenkomt met 180 mg vers weefsel, en  
 $4\text{-}^{14}\text{C}$ -testosteron in een concentratie van  $2 \times 10^{-6} \text{ M}$ ,  
bleek ( $5\alpha,20\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on bij een  
concentratie van  $3 \times 10^{-8} \text{ M}$  de omzetting van testosteron in DHT  
35 een androstaandiol (ADIOL) in totaal met 49 % te inhiberen.

Onder dezelfde omstandigheden verlaagde een concentratie van  $3 \times 10^{-7} \text{M}$  de omzetting van testosteron in  $5\alpha$ -gereduceerde produkten met 75 %.

Om de gewenste anti-acné of anti-seborrhoea werking te verkrijgen kunnen de verbindingen volgens de uitvinding 5  
oraal, parenteraal, b.v. intramusculair en subcutaan, en plaatselijk worden toegediend aan een patient die behandeling behoeft. Plaatselijke toediening verdient de voorkeur. Zoals hierin gebruikt in verband met de behandeling van acné of vette huid heeft de  
10 uitdrukking "patient" betrekking op warmbloedige zoogdieren, b.v. primaten, mensen, zowel mannelijk als vrouwelijk, met een acné-aandoening of een vette huidaandoening, die behandeling behoeven. De verbindingen volgens de uitvinding kunnen als zodanig worden toegediend of geschikt vermengd in de vorm van een farmaceutisch  
15 preparaat aan de patient die behandeld wordt. De hoeveelheid verbinding die wordt toegediend varieert afhankelijk van de ernst van de acné-aandoening of vette huid aandoening en herhaalde behandeling kan gewenst zijn. Voor orale en parenterale toediening bedraagt de hoeveelheid toegediende verbinding, d.w.z. de anti-acné of anti-seborrhoea werkzame hoeveelheid 0,1-50 mg/kg lichaamsgewicht/dag  
20 en bij voorkeur 1-30 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Eenheidsdoseringen voor orale of parenterale toediening kunnen b.v. 5-200 mg actief bestanddeel bevatten. Voor plaatselijke toediening kan de anti-acné of anti-seborrhoea werkzame hoeveelheid van de verbindingen  
25 volgens de uitvinding op een procentbasis variëren van 0,001-5 % en bij voorkeur 0,005-1 %. Voor plaatselijke toediening kan het geformuleerde actieve bestanddeel d.w.z. een verbinding volgens de uitvinding, direkt op de plaats die behandeling behoeft worden  
aangebracht, of hij kan worden aangebracht op de mond of neusslijm-  
30 vliezen. Aanbrengstokjes waarop de formulering zit, kunnen worden gebruikt voor het toedienen van de verbindingen.

Bij de behandeling van goedaardige prostaat-hypertrofie (bph) kunnen de verbindingen volgens de uitvinding op  
verschillende manieren aan de behandelde patient worden toegediend  
35 om de gewenste werking te verkrijgen. Zoals hierin gebruikt heeft

bij de behandeling van bph de uitdrukking "patient" betrekking op mannelijke warmbloedige zoogdieren, zoals mannelijke ratten, mannelijke honden en mannen. De verbindingen kunnen alleen of in combinatie met elkaar worden toegediend. De verbindingen kunnen  
5 eveneens worden toegediend in de vorm van een farmaceutisch preparaat. De verbindingen kunnen oraal, parenteraal, b.v. intraveneus, intraperitonaal, intramusculair of subcutaan, met inbegrip van injectie van het actieve bestanddeel direkt in de prostaat, worden toegediend. De hoeveelheid toegediende verbinding  
10 varieert in een breed traject en kan iedere werkzame hoeveelheid zijn. Afhankelijk van de te behandelen patient, de toestand die behandeld wordt en de wijze van toediening varieert de werkzame hoeveelheid toegediende verbinding van 0,1 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag en bedraagt deze bij voorkeur 1-30 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Eenheidsdoseringen voor orale of parenterale toediening  
15 kunnen b.v. 5-200 mg verbinding volgens de uitvinding bevatten.

Deze doseringstrajekten geven de hoeveelheid verbinding aan, die werkzaam is voor het verminderen van de grootte van de prostaat, d.w.z. de hoeveelheid verbinding die werkzaam is  
20 voor het behandelen van bph. De verbindingen kunnen vanaf het begin van hypertrofie van de prostaat tot regressie van de symptomen worden toegediend en ze kunnen worden gebruikt als een preventieve maatregel.

Plaatselijke formulering kunnen b.v. in de vorm  
25 zijn van een oplossing, suspensie, emulsie, gel of crème van hetzij het olie-in-water of water-in-olie type, een zalf, pasta, gelei, verf of poeder. Geschikte bases voor het plaatselijke preparaat kunnen van ieder gebruikelijk type zijn, zoals een oliebasis, b.v. olijfolie, katoenzaadolie, petrolatum, witte petrolatum,  
30 minerale oliën, siliconen, zoals dimethylpolysiloxaan, of methylfenylpolysiloxaan, lanolinen, polyethyleenglycol, glycerylmonostearaat, methylcellulose en hydroxymethylcellulose. De plaatselijke formulering kan farmaceutisch aanvaardbare oppervlak actieve middelen, bevochtigingsmiddelen, dispergeermiddelen, emulgatoren,  
35 penetratiemiddelen, zachtmakende middelen, detergenten, hardings-

middelen, consumeringsmiddelen, vulstoffen, antioxydanten, parfums, koelende middelen, zoals menthol, verzachtende middelen, zoals kamfer, of kleurstoffen, zoals zinkoxyde, bevatten. Aerosolpreparaten van een oplossing, suspensie of emulsie die het aktievebestanddeel bevat in de vorm van een fijngemalen poeder, kunnen eveneens worden gebruikt voor plaatselijke toediening. Het aerosol kan worden verpakt in een aerosolhouder onder druk samen met een gasvormige of vloeibaar drijfmiddel, b.v. dichloordifluormethaan, dichloordifluormethaan met dichloordifluorethaan, kooldioxyde, stikstof of propaan, met het gebruikelijke toevoegsel, zoals een hulpoplosmiddel en bevochtigingsmiddelen al naar gelang noodzakelijk of wenselijk. De verbindingen kunnen ook worden toegediend in een niet onder druk staande vorm, zoals een stuifversproeier of een verstuiver.

Hieronder worden bij wijze van voorbeeld enkele plaatselijke farmaceutische formuleringen vermeld die gebruikt kunnen worden bij toepassing van de uitvinding.

#### Oplossing

(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	0,85 g
alkohol	78,9 ml
isopropylmyristaat	5,0 g
polyethyleenglycol 400	10,02
gezuiverd water als nodig tot	100 ml

Combineer de alcohol, de isopropylmyristaat en polyethyleenglycol 400 en lost de geneesmiddelverbinding daarin op. Voeg voldoende gezuiverd water toe om 100 ml te verkrijgen.

#### Een gel

(a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	0,85 g
(b) alcohol	78,9 ml
(c) isopropylmyristaat	5,0 g
(d) polyethyleenglycol 400	10,0 g
(e) Carbopol 940 (handelsmerk voor een carboxypolymethyleen)	0,75 g
(f) triethylamine	als nodig
(g) gezuiverd water als nodig tot	85 g

Dispergeer het carbopol 940 in het isopropylmyristaat. Voeg 7 ml gezuiverd water en het polyethyleenglycol 400 toe aan 38 ml alcohol en meng. Combineer de twee fasen en meng tot een goede dispersie is verkregen. Voeg voldoende triethylamine toe om een neutrale pH te verkrijgen. Los de geneesmiddelverbinding in de rest van de alcohol op en meng deze dan goed in de massa. Voeg voldoende gezuiverd water toe en meng zodat 85 g eindprodukt worden verkregen.

#### Aanbrengstaaf

10	(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	0,85 g
	(b)	absolute alcohol	75 ml
	(c)	polyethyleenglycol 400	10,0 g
	(d)	isopropylmyristaat	5,0 g
15	(e)	stearinezuur	4,3 g
	(f)	natriumhydroxyde	0,55 g
	(g)	gezuiverd water als nodig tot	85 g

Combineer de absolute alcohol, het polyethyleenglycol 400 en het isopropylmyristaat. Voeg het stearinezuur toe en verwarm het mengsel tot ongeveer 65°C. Los het natriumhydroxyde in een kleine hoeveelheid water op, voeg het geheel toe en meng. Voeg voldoende water toe om 85 g eindprodukt te verkrijgen. Na vorming van de aanbrengstaafbasis wordt de geneesmiddelverbinding daarin gesuspendeerd onmiddellijk voor het afzetten en vast worden van de formulering.

#### Aerosolschuim

	(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1,0 g
	(b)	propyleenglycol	96,0 g
30	(c)	emulserende was NF XIV (handelsmerk)	3,0 g
	(d)	dichloordifluormethaan : cryfluoraan (20:80)	6,9 g

Los de geneesmiddelverbinding op in het propyleenglycol. Voeg de emulgerende was toe en verwarm tot ongeveer 70°C. Roer terwijl het geheel afkoelt tot kamertemperatuur. Vul een geschikte aerosoleenheid met dit concentraat en 6,9 g dichloor-

difluormethaan:cryofluoraan (20:80).

Plaatselijke crème, vanishing o/w

(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
(b)	stearylalkohol	15
(c)	sorbitanmonostearaat	2
(d)	polyoxyethyleen sorbitanmonostearaat	2,3
(e)	propyleenglycol	5
(f)	methylparaben	0,025 %
(g)	propylparaben	0,015 %
(h)	gezuiverd water	als nodig

Poeder

(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
(b)	siliciumdioxyde, watervrij	0,5
(c)	maizetmeel, lactose, fijn poeder	als nodig

Zalf op oliebasis

(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ -4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
(b)	witte was	5
(c)	witte petrolatum als nodig tot	100

absorptie zalfbasis

(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
(b)	cholesterol	3
(c)	stearylalkohol	3
(d)	witte was	8
(e)	witte petrolatum als nodig tot	100

water oplosbare zalfdosis

(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
(b)	polyethyleenglycol 400	40
(c)	polyethyleenglycol 0 als nodig tot	100

pasta

	(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
	(b)	zetmeel	25
5	(c)	zinkoxyde	25
	(d)	witte petrolatum als nodig tot	100

schuim

	(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
10	(b)	emulgerende was	3
	(c)	stearylalkohol	2
	(d)	diglycolstearaat	2
	(e)	propyleenglycol	92

De verbindingen kunnen bij het behandelen van acné en vette huidandoening worden gebruikt in combinatie met andere anti-acnépreparaten, antiseptica, anti-infectiemiddelen, keratolytische middelen, b.v. resorcinol, comedolytische middelen, of middelen met een met retinezuur overeenkomende werking, corticoïden of andere antiinflammatoire middelen, thioglycolaten, ethyllactaat of benzoylperoxyde. De onderstaande formuleringen zijn voorbeelden van farmaceutische preparaten voor plaatselijke toepassing die een verbinding in combinatie met een keratolytisch-middel bevatten.

aerosolschuim

25	(a)	(5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	1
	(b)	resorcinolmonoacetaat	1
	(c)	emulgerende was NF	3
	(d)	stearylalkohol	2
30	(e)	diglycolstearaat	2
	(f)	propyleenglycol	91

Los de geneesmiddelverbinding op in het propyleenglycol. Voeg de emulgerende was toe en verwarm tot ongeveer 70°C. Roer terwijl het geheel afkoelt tot kamertemperatuur. Vul een geschikte aerosoleenheid met het concentraat en 6,9 g dichloor-

difluormethaan: cryfluoraan (20:80).

een gel

	(a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	0,85 g
5	(b) resorcinol	0,85 g
	(c) alcohol	78,9 ml
	(d) isopropylmyristaat	5,0 g
	(e) polyethyleenglycol 400	10,0 g
	(f) Carbopol 940 (carboxypolymethyleen)	0,75 g
10	(g) triethylamine	als nodig
	(g) gezuiverd water als nodig tot	85 g

Dispergeer het Carbopol 940 in het isopropylmyristaat. Voeg 7 ml gezuiverd water en het polyethyleenglycol 400 toe aan 38 ml alcohol en meng. Combineer de twee fasen en meng tot alles goed gedispergeerd is. Voeg voldoende triethylamine toe om een neutrale pH te verkrijgen. Los de geneesmiddelverbinding en het resorcinol op in de rest van de alcohol en meng dit goed in de massa. Voeg voldoende gezuiverd water toe om 85 g eindprodukt te verkrijgen en meng.

Voor orale toediening kunnen de verbindingen worden geformuleerd tot vaste of vloeibare preparaten, zoals capsules, pillen, tabletten, zuigtabletten, poeders, oplossingen, suspensies of emulsies. De verbindingen kunnen worden toegediend in de vorm van een aerosol dat fijnverdeelde deeltjes bevat van het actieve bestanddeel of een oplossing, suspensie of emulsie van het actieve bestanddeel. De vaste eenheidsdosering-vormen kunnen een capsule zijn, die kan bestaan uit het gewone gelatinetype dat de actieve verbinding en een drager bevat, b.v. smeermiddelen en inerte vulstof, zoals lactose, sucrose en maizetmeel. In een andere uitvoeringsvorm kan een actieve verbinding volgens de uitvinding worden getabletteerd met gebruikelijke tabletbases, zoals lactose, sucrose en maizetmeel in combinatie met bindmiddelen, zoals acacia, maizetmeel of gelatine, splijtmiddelen, zoals aardappelzetmeel of alginezuren en smeermiddelen, zoals stearinezuur of magnesiumstearaat.

Voor parenterale toediening kunnen de verbindingen worden toegediend als injecteerbare doseringen van een oplossing of suspensie van de verbindingen in een fysiologisch aanvaarbaar verdunningsmiddel met een farmaceutische drager die  
 5 een steriele vloeistof kan zijn, zoals water-in-olie met of zonder toevoeging van een oppervlak actief middel en een ander farmaceutisch aanvaardbare toevoegsels. Voorbeelden van oliën die gebruikt kunnen worden bij deze preparaten zijn die van aardolie, dierlijke, plantaardige of synthetische oorsprong, b.v. aardnoot-  
 10 olie, sojaboonolie en minerale olie. In het algemeen zijn water, zoutoplossing, waterige dextrose en verwante suikeroplossingen, ethanolen en glycolen, zoals propyleenglycol of polyethyleenglycol de bij voorkeur gebruikte vloeibare dragers, in het bijzonder voor injecteerbare oplossingen.

De verbindingen kunnen worden toegediend in de vorm van een depot-injectie of implantatiepreparaat, dat op zodanige wijze geformuleerd kan worden dat een gelijkmatige afgifte van het actieve bestanddeel mogelijk is. Het actieve bestanddeel kan worden samengeperst tot pillen of kleine cilindres en  
 20 subcutaan of intramusculair worden geïmplanteerd als depotinjectie of implantaat. Implantaten kunnen inerte materialen bevatten, zoals biologisch afbreekbare polymeren en synthetische siliconen, b.v. Silastic (handelsmerk voor een siliconenrubber).

Hieronder volgen voorbeelden van farmaceutische formuleringen die geschikt zijn voor orale of parenterale toediening,  
 25 die gebruikt kunnen worden bij de toepassing van de uitvinding.

Tablet

	(a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on	75 g
30	(b) lactose	1,216 kg
	(c) maiszetmeel	0,3 kg

Meng het actieve bestanddeel, de lactose en het maiszetmeel gelijkmatig granuleer met 10 % zetmeelpasta. Droog tot een vochtgehalte van ongeveer 2,5 %. Zeef door een no. 12 mazenzeef. Voeg de volgende bestanddelen toe en meng:  
 35

- (a) magnesiumstearaat 0,015 kg  
 (b) maiszetmeel als nodig 1,725 kg

Pers tabletten met een gewicht van 0,115 g op een geschikte  
 tabletteermachine.

5 zachte gelatine capsule

- (a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-  
 methylpregnan-3-on 0,25 kg  
 (b) polysorbaat 80 0,25 kg  
 (c) maisolie als nodig tot 25,0 kg

10 Meng en vul af in 50.000 zachte gelatine capsules.

I.M. depot injectie

Iedere 1 ml bevat

- (a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-  
 methylpregnan-3-on 5,0 mg  
 15 (b) watervrij chloorbutanol 5,0 mg  
 (c) aluminiummonostearaat 50,0 mg  
 (d) aardnootolie als nodig tot 1,0 ml

Los de bestanddelen op of dispergeer ze in de aardnootolie.

Depot-implantaat

- 20 (a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-  
 methylpregnan-3-on 5 mg  
 (b) dimethylsiloxaan 240 mg  
 (c) katalysator als nodig

25 Dispergeer de geneesmiddelverbinding in het vloeibare dimethylsiloxaan. Voeg de katalysator toe en giet uit tot een geschikte monolytische structuur.

In plaats daarvan kan de geneesmiddelverbinding worden opgesloten in een van te voren vervaardigde polydimethylsiloxaan-omhulsel.

30 In plaats daarvan kan de geneesmiddelverbinding worden gedispergeerd in een geschikte hoeveelheid hydroxyethyl acrylaat dat vervolgens wordt gepolymeriseerd en verknoopt door toevoegen van ethyleendimethacrylaat en een oxydatiemiddel, waardoor een dimensioneel ethyleenglycomethacrylaat vervormbaar  
 35 gel (Hydron, handelsmerk) wordt verkregen.

I.M. injecties

## A. olie type:

- 5 (a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on 25 mg  
 (b) BHA, BHT aa 0,01 % w/v  
 (c) aardnootolie of sesamolie als nodig 1,0 ml

## B. suspensie type:

- 10 (a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on 25 mg  
 (b) natriumcarboxymethylcellulose 0,5 % w/v  
 (c) natriumbisulfiet 0,02 % w/v  
 (d) water voor injectie, als nodig tot 1,0 ml

Mond of sublinguaal tablet

- 15 (a) (5 $\alpha$ ,20 $\beta$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on 1 %  
 (b) calciumstearaat 1 %  
 (c) calciumsaccharine 0,02 %  
 (d) granular mannitol als nodig

20 Meng en pers samen tot tabletten van 0,115 g op een geschikte tabletteermachine.

De hierin beschreven verbindingen kunnen worden bereid uit de  $\Delta^4$ -3-keto voorloper met formule 4, waarin R de bovenstaande betekenis heeft, maar geblokkeerd kan zijn, b.v. door vorming van een siloxyether of een ketal al naar gelang  
 25 geschikt en gewenst is tijdens het verloop van de reactie. In het geval van het reactieschema A dat in voorbeeld I gevolgd wordt, wordt gebruik gemaakt van een dimethyl tert.butylsiloxyether blokkerende groep aan de 17-substituent om de 17-substituent te beschermen tijdens de reaktiereeks die gebruikt wordt om een  
 30 4-benzoylgroep in te voeren. Daarna kan R gedeblokkeerd worden en worden omgezet in de uiteindelijke substituent, b.v. worden geoxydeerd tot aldehyde of tot een zuuroxydatietrap en daarna worden veresterd, alvorens de diazooverdrachtreactie wordt uit-  
 35 gevoerd.

Wanneer R een alcoholgroep bevat, is het uit-

gangsmateriaal zelf de alcohol. Wanneer R een aldehyde, zuur of estergroep bevat wordt de overeenkomstige alcohol gebruikt als het uitgangsmateriaal en later wordt de alcohol-groep omgezet in het aldehyde enz.

5 De alcoholgroep wordt beschermd door de dimethyl-tert.butylsilylether te vormen volgens de techniek als beschreven in een door E.J. Corey c.s., J.A.C.S., 94, 6190 (1972).

10 Wanneer R een groep  $\text{COCH}_3$  is (d.w.z. dat het uitgangsmateriaal progesteron is) wordt de zijketen beschermd door eerst het ketal met formule 5 te vormen.

Het (beschermd) 3-keto- $\Delta^4$ -steroïde, b.v. verbinding met formule 6 uit het reaktieschema A, wordt onderworpen aan oplossende metaalreductie met behulp van Li in  $\text{NH}_3$  in aniline of tert.butylalkohol voor de protondonor bij 15  $-78^\circ\text{C}$  tot  $-33^\circ\text{C}$  gedurende 1-60 min., zoals in het algemeen wordt beschreven door G. Stork c.s., J.A.C.S., 96, 7114 (1974). Daarna wordt het enolaation afgevangen met trimethylsilylchloride en de verkregen enolether, b.v. de verbinding met formule 7, wordt geïsoleerd.


20 Het enolaatanion wordt dan uit de enolether geregenereerd met behulp van alkyllithium, b.v. methyl of butyllithium in ether, zoals tetrahydrofuran of diethylether bij  $0-25^\circ\text{C}$  gedurende 1-60 min., en wordt tot reactie gebracht met 25 benzoyl chloride of in plaats daarvan een korte keten alkyl (met 1-4 koolstofatomen) carbonzuurchloride gedurende 1-20 min. bij  $-100^\circ\text{C}$  tot  $-70^\circ\text{C}$  in b.v. diethylether of tetrahydrofuran (verbinding met formule 8).

Daarna wordt de alcoholgroep gedeblokkeerd met  $\text{F}^\ominus$  of met zuur zoals beschreven door E.J. Corey c.s., J.A.C.S., 30 94, 6190 (1972) of anders door reactie met een tetrafluorboraatzout, zoals het lithium, natrium, zink, tin, magnesium, zilver, kalium, trifenylcarbenium, trialkyloxonium (b.v. methyl, ethyl, propyl, butyl) tetrafluorboraat in een aprotisch oplosmiddel, acetonitrile, dimethylformamide, dimethylacetamide, ethers, 35 methyleenchloride, chloroform of een combinatie daarvan bij een



voerd aan de aldehyden, ketonen, zuren (met behulp van twee equivalenten natriumhydride) en esters.

In het geval dat R een groep  $-\text{COCH}_3$  is, is het eigenlijke uitgangsmateriaal voor de reaktiereeks het 20-ketal, en wordt de ketal beschermingsgroep verwijderd voorafgaande aan de diazo overdrachtsreactie door uitwisseling in aceton of propanon met behulp van p-tolueensulfonzuur als katalysator bij 25-60°C gedurende 1-24 uur.

Het furan (R is een groep ) kan direct worden gebruikt zonder de noodzaak van enige blokkerende groep en de reaktiereeks verloopt direct van de uitgangsverbinding naar de uiteindelijke diazoverbinding. De onderstaande voorbeelden dienen ter nadere toelichting van de bereiding van de 4-diazo-verbindingen volgens de uitvinding.

Voorbeeld I

Testosteron dimethyl-tert.butylsilylether

(verbinding met formule 6)

Een mengsel van testosteron (1,0 g, 3,5 mmol), tert.butyldimethylsilylchloride (627 mg, 4,2 mmol) en imidazool (287 mg, 4,2 mmol) in dimethylformamide (4 ml) wordt een nacht lang bij 40°C geroerd. Het mengsel wordt dan uitgegoten in ijs-water en het verkregen neerslag wordt afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit methanol waardoor 1,35 g worden verkregen.

3-trimethylsiloxy-5- $\alpha$ -dihydro-17 $\beta$  (dimethyl-tert-butyl)siloxy androsta-3- $\text{een}$  (verbinding met formule 7)

Testosteron dimethyl-tert-butylsilylether (12,0 g, 29,8 mmol) in tetrahydrofuran (70 ml) wordt toegevoegd aan ammoniak dat aniline bevat (2,7 g, 29,8 mmol) en lithium (625 mg, 89 mmol). Na 1 uur wordt de blauwe oplossing druppelsgewijze met isopreen behandeld tot de blauwe kleur verdwenen is. De ammoniak laat men verdampen en het residu wordt onder vacuum (0,5 mm) gedroogd. Dit tetrahydrofuran (50 ml) wordt dan toegevoegd, de oplossing wordt gekoeld tot 0°C en behandelt met een oplossing van trimethylsilylchloride (12 ml) en triethylamine

(12 ml) die van te voren gecentrifugeerd is. Na 15 min. wordt het mengsel verdunt met pentaan en gewassen met gekoelde 0,5 molair zoutzuur, daarna gekoeld waterig natriumbicarbonaat en vervolgens gedroogd ( $\text{MgSO}_4$ ) en geconcentreerd. Het residu wordt  
 5 omgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor 6,6 g worden verkregen (de moederlogen worden gechromatografeerd op siliciumdioxide-gel. Elutie met 10 % ether-pentaan levert een fractie, die wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat (2,2 g), smpt.  $126^\circ\text{C}$ .

10 4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro-17 $\beta$ -(dimethyl-tert-butyl)-silyloxyandrostaan-3-on (verbinding met formule 8)

Aan de enolether (4,89 g, 10,27 mmol) in ether (20 ml) wordt methyllithium (5,5 ml van een 2,05 molaire oplossing, 11,3 mmol) toegevoegd. Na 1 uur bij  $25^\circ\text{C}$  wordt de oplossing op-  
 15 genomen in een injectiespuit en langzaam toegevoegd aan een oplossing van benzoylchloride (1,45 g, 10,3 mmol) in ether (30 ml) bij  $-70^\circ\text{C}$ . Na 5 min. wordt waterige ammoniumchloride toegevoegd en de produkten worden geïsoleerd door extractie met ether. Het residu wordt na verdampen van de ether omgekristalliseerd uit tetrachloorkoolstof waardoor 2,0 g worden verkregen.

20 4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro-androstaan-17 $\beta$ -ol-3-on (verbinding met formule 9)

De silylether (1,64 g, 3,2 mmol) in dichloormethaan (50 ml) wordt behandeld met tritylfluorboraat (1,27 g, 3,84 mmol) gedurende 1 uur bij  $25^\circ\text{C}$ . Deze oplossing wordt ver-  
 25 volgens gewassen met waterige ammoniumchloride, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. Elutie met 1 % methanol-chloroform leverde een fractie die werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat-pentaan (1,0 g).

30 4-diazo-5- $\alpha$ -dihydro-androstaan-17 $\beta$ -ol-3-on (verbinding met formule 10)

Het diketon (3,5 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg) van de 50 %-  
 35 ige dispersie in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij  $25^\circ\text{C}$  geroerd. Vervolgens wordt

ether toegevoegd, het mengsel afgefiltreerd, daarna gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd, en de fraktie van het reaktiemengsel die geelueerd wordt met 70 % ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan leverde gele kristallen (26 mg), smpt. 171°C.

Voorbeeld II

4-benzoyl-5 $\alpha$ -dihydro-androstaan-3,17 dion

4-benzoyl-5 $\alpha$ -dihydro androstaan-17 $\beta$ -ol-3-on,

hereid zoals in voorbeeld I (788 mg, 2 mmol) in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wordt toegevoegd aan pyridiniumchlorochromaat (650 mg, 3 mmol) gesuspenseerd in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) bij 25°C. Na 2 uur wordt ether toegevoegd en het oplosmiddel gedecanteerd. Dit wordt daarna afgefiltreerd door florisisil, het eluaat wordt ingedampt en het residu wordt omgekristalliseerd uit chloroform-heptaan.

4-diazo-5 $\alpha$ -dihydro-androstaan-3,17-dion

Het triketon (350 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg) van 50 %-ige dispersie in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Daarna wordt ether toegevoegd, het mengsel wordt afgefiltreerd, daarna gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd, en de fraktie die geelueerd wordt uit het reaktiemengsel met 70 % ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan leverde gele kristallen (35 mg).

Voorbeeld III

De reaktierreeks als gebruikt in dit voorbeeld wordt weergegeven in schema B. Aan het aldehyde uitgangsmateriaal (16,4 g (50 mmol) in ethanol(250 ml) en THF (50 ml) bij 0°C worden druppelsgewijze een oplossing van NaBH<sub>4</sub> (675 mg, 12,5 mmol) in ethanol (125 ml) toegevoegd. Het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd, daarna geneutraliseerd door toevoegen van ijsazijn en vervolgens geconcentreerd op een roterende verdamer. Het residu wordt opgenomen in chloroform

en gewassen met verzadigd waterig natriumbicarbonaat, daarna verzadigde natriumchlorideoplossing, vervolgens gedroogd en geconcentreerd. Het residu wordt omgekristalliseerd uit chloroform-pentaaan waardoor een kleurloze vaste stof (12,6 g (77 %) met smpt. 132,5°C wordt verkregen.

Een mengsel van (20- $\beta$ )-21-hydroxy-20-methylpregn-4-*een*-3-on, tert.butyl-dimethylsilylchloride (10 g, 30,3 mmol) en imidazool in dimethylformamide (50 ml) wordt een nacht lang bij 40°C geroerd. Het mengsel wordt dan uitgegoten in ijswater en het verkregen neerslag wordt afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit methanol waardoor 8,6 g worden verkregen.

(20- $\beta$ )-21-dimethyl-tert.butylsilyloxy-20-methylpregn-4-*een*-3-on (2,0 g, 4,5 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) wordt toegevoegd aan ammoniak die aniline (420 mg, 4,5 mmol) en lithium (100 mg, 15 mmol) bevat. Na 1 uur wordt de blauwe oplossing druppelsgewijze met isopreen behandeld tot de blauwe kleur verdwenen is. De ammoniak laat men verdampen en het residu wordt onder vacuum (0,5 mm) gedroogd. Tetrahydrofuran (20 ml) wordt dan toegevoegd, de oplossing wordt afgekoeld tot 0°C en behandeld met een oplossing van trimethylsilylchloride (4 ml) en triethylamine (4 ml) die van te voren gecentrifugeerd is. Na 15 min. wordt het mengsel verdund met pentaan en gewassen met gekoeld 0,5 molair zoutzuur, daarna gekoeld waterig natriumbicarbonaat en vervolgens gedroogd (MgSO<sub>4</sub>) en geconcentreerd. Het residu wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor 1,6 g met smpt. 113°C worden verkregen.

Aan de enoether (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-3-trimethylsiloxy-21-dimethyl-tert.butylsiloxy-20-methylpregn-3-*een* (5,08 g, 9,8 mmol) in ether (20 ml) wordt methyllithium (5,5 ml van een 2,05 molaire oplossing, 11,3 mmol) toegevoegd. Na 1 uur bij 25°C wordt de oplossing opgenomen in een injectiespuit en langzaam toegevoegd aan een oplossing van benzoylchloride (1,54 g, 1,27 mmol) in ether (30 ml) bij -70°C. Na 5 min. wordt waterig ammoniumchloride toegevoegd en de produkten worden geïsoleerd door extractie met ether. Het residu wordt na verdampen van de ether omgekristalliseerd

uit chloroform-heptaan waardoor 450 mg met smpt. 169°C worden verkregen.

De silylether (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-benzoyl-21-dimethyl-tert.butylsilyloxy-20-methylpregnan-3-on (1,06 g, 2,0 mmol) in dichloormethaan (50 ml) wordt behandeld met tritylfluorboraat (660 mg, 2 mmol) gedurende 1 uur bij 25°C. Deze oplossing wordt daarna gewassen met waterige ammoniumchloride, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. Elutie met 1 % methanol-chloroform levert een fractie die wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat-pentane (500 mg). Smpt. 236-238°C.

Het (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-benzoyl-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on (436 mg, 1,0 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg, 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (196 mg, 1,0 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt ether toegevoegd, het mengsel wordt gefiltreerd, vervolgens gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxidegel, de fractie geelueerd met 70 % ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan levert gele kristallen (30 mg), smpt. 210°C (ontl.) van (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on.

#### Voorbeeld IV

Met gebruikmaking van (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-benzoyl-21-oxo-20-methylpregnan-3-on; (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-benzoyl-21-carbonzuur 20-methylesters; 4-benzoyl-5 $\alpha$ -dihydroandrost-3,17-dion; 4-benzoyl-5 $\alpha$ -H progesteron enz., kunnen de overeenkomstige 4-diazosteroiden worden bereid door de diazo-overdrachtsreactie volgens voorbeeld II.

#### Voorbeeld IVa

(20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-benzoyl-(20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-21-oxo-20-methyl-pregnan-3-on  
(20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-benzoyl-21- $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -20-methyl  
verbinding uit voorbeeld III (872 mg, 2 mmol) in dichloormethaan (2 ml) wordt toegevoegd aan pyridiniumchlorochromaat (650 mg,

3 mmol), gesuspenseerd in dichloormethaan (2 ml) bij 25°C.  
 Na 2 uur wordt ether (20 ml) toegevoegd en het oplosmiddel wordt  
 gedecanteerd. Deze wordt dan afgefiltreerd door Florisil, het  
 eluaat wordt ingedampt en het residu wordt omgekristalliseerd  
 uit chloroform-heptaan.

(20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-diazo-21-oxo-20-methylpregnan-3-on

Het diketon (350 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg van  
 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt  
 tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en  
 het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt  
 ether toegevoegd, het mengsel wordt afgefiltreerd, daarna  
 gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt  
 gechromatografeerd, en de fraktie die geelueerd wordt met 70 %  
 ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit  
 chloroform-hexaan levert gele kristallen (15 mg).

Voorbeeld IVb

4-benzoyl-5- $\alpha$ -H-20- $\beta$ -carbonzuur pregnan-3-on

De alcohol uit voorbeeld III (872 mg, 2 mmol)  
 in aceton (5 ml) wordt behandeld met overmaat Jones' reagens  
 bij 25°C gedurende 4 uur. Verzadigde natriumchlorideoplossing  
 wordt dan toegevoegd en het mengsel wordt geextraheerd met  
 chloroform. De organische fase wordt gewassen met waterig natrium-  
 chloride, daarna gedroogd en ingedampt. Het residu wordt omge-  
 kristalliseerd uit methanol.

Behandeling met etherische diazomethaan in over-  
 maat gedurende een nacht, gevolgd door verdampen van het oplosmiddel  
 levert de methylester.

Behandeling van 300 mg zuur met de verzadigde  
 oplossing van isobuteen in methyleenchloride (30 ml) gedurende een  
 nacht bij 25°C, waarin H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 druppels) als katalysator aan-  
 wezig is, levert de tert.butylester. De uitvoering van de diazo  
 overdrachtsreactie aan de 20 $\beta$ -carbonzuren ester wordt hieronder als  
 voorbeeld beschreven door transformeren van de tert.butylester.

4-diazo-5- $\alpha$ -H-20- $\beta$ -tert.butylcarboxypregnan-3-on

Het tert.butylester diketon (400 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg van een 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang op 25°C geroerd. Dan wordt ether toegevoegd, het mengsel wordt gefiltreerd, vervolgens gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd, en de fractie die uit het reaktiemengsel geelueerd wordt met 70 % ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan 1-vert gele kristallen (40 mg).

Voorbeeld V

De reaktiereeks die in dit voorbeeld wordt gebruikt wordt weergegeven in schema C.

17- $\beta$ -dimethyl-tert.butylsilyloxymethyl androst-4-een-3-on

Een mengsel van 17- $\beta$ -hydroxymethylandrost-4-een-3-on (1,0 g, 3,5 mmol), tert.butyl-dimethylsilylchloride (627 mg, 4,2 mmol) en imidazool (287 mg, 4,2 mmol) in dimethylformamide (4 ml) wordt een nacht lang bij 40°C geroerd. Het mengsel wordt dan uitgegoten in ijswater en het verkregen neerslag wordt afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit methanol waardoor 1,35 g worden verkregen.

3-trimethylsiloxy 5- $\alpha$ -dihydro-17 $\beta$ -dimethyl-tert.butylsiloxy methyl androst-3-een

17 $\beta$ -dimethyl-tert.butylsilyloxymethyl androst-4-een-3-on (12,0 g, 29,8 mmol) in tetrahydrofuran (70 ml) wordt toegevoegd aan ammoniak die aniline (2,7 g, 29,8 mmol) en lithium (625 mg, 89 mmol) bevat. Na 1 uur wordt de blauwe oplossing druppelsgewijze met isopreen behandeld tot de blauwe kleur verdwenen is. De ammoniak laat men verdampen en het residu wordt onder vacuum (0,5 mm) gedroogd. Dan wordt tetrahydrofuran (50 ml) toegevoegd en de oplossing wordt gekoeld tot 0°C, behandeld met een oplossing van trimethylsilylchloride (12 ml) en triethylamine (12 ml), die van te voren gecentrifugeerd is. Na 15 min.

wordt het mengsel verdund met pentaan en gewassen met gekoeld  
 0,5 molair zoutzuur, daarna gekoeld waterig natriumbicarbonaat  
 en vervolgens gedroogd ( $\text{MgSO}_4$ ) en geconcentreerd. Het residu  
 wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor 6,6 g worden  
 5 verkregen. De moederlogen worden gechromatografeerd op silicium-  
 dioxydegel. Elutie met 10 % ether-pentaan levert een fraktie  
 die wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat (2,4 g).

4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro-17 $\beta$ -dimethyl-tert.butylsilyloxy  
 methyl androstaan-3-on

10 Aan de enolether (4,89 g, 10,27 mmol) in ether  
 (20 ml) wordt methyllithium (5,5 ml van een 2,05 molaire  
 oplossing, 11,3 mmol) toegevoegd. Na 1 uur bij 25°C wordt de  
 oplossing opgenomen in een inzettiespuit en langzaam toegevoegd  
 aan een oplossing van benzoylchloride (1,45 g, 10,3 mmol) in  
 15 ether (30 ml) bij 70°C. Na 5 min. wordt waterige ammonium-  
 chloride toegevoegd en de produkten worden geïsoleerd door  
 extractie met ether. Het residu na verdampen van de ether wordt  
 omgekristalliseerd uit tetrachloorkoolstof waardoor 2,2 g worden  
 verkregen.

20 4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro-17- $\beta$ -hydroxymethyl androstan-3-on

De silylether (1,64 g, 3,2 mmol) in dichloor-  
 methaan (50 ml) wordt behandeld met tritylfluorboraat (1,27 g,  
 3,84 mmol) gedurende 1 uur bij 25°C. Deze oplossing wordt daarna  
 gewassen met waterig ammoniumchloride, gedroogd en ingedampt.  
 25 Het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxydegel. Elutie  
 met 1 % methanol-chloroform levert een fraktie die wordt  
 omgekristalliseerd uit ethylacetaat-pentaan (800 mg).

4-diazo-5- $\alpha$ -dihydro-17- $\beta$ -hydroxymethyl androstan-3-on

Het diketon (350 mg, 0,8 mmol) in tetrahydro-  
 30 furan (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg van een  
 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt  
 tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en  
 het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt  
 ether toegevoegd, het mengsel wordt afgefiltreerd, daarna gewassen  
 35 met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatogra-

feerd en de fraktie die uit het reaktiemengsel wordt geelueerd met 70 % ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan levert gele kristallen (30 mg).

Voorbeeld VI

5 Het 4-benzoyl-5 $\alpha$ -dihydro-17- $\beta$ -hydroxymethyl androstan-3-on kan worden geoxydeerd tot het overeenkomstige 17 $\beta$ -aldehyde of 17 $\beta$ -zuur steroïde, en dan worden omgezet in het 4-diazoderivaat.

(a) methylester van 4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro-17 $\beta$ -  
10 carbonzuur androstan-3-on

De alcohol (872 mg, 2 mmol) in aceton (5 ml) wordt behandeld met Jones reagens bij 25°C gedurende 4 uur. Verzaadigd natriumchloride wordt dan toegevoegd en het mengsel wordt geextraheerd met chloroform. De organische fase wordt  
15 goed gewassen met waterig natriumchloride, daarna gedroogd en ingedampt. Voor het opwerken van het 17- $\beta$ -carbonzuur wordt het residu omgekristalliseerd uit methanol. Voor de bereiding van 17 $\beta$ -carbonzuren esters, b.v. de methylester, wordt het residu behandeld met een overmaat etherisch diazomethaan. Na 10 min.  
20 worden de oplosmiddelen verdampt en het residu wordt omgekristalliseerd uit methanol.

Methylester van 4-diazo-5- $\alpha$ -dihydro-androstan-17 $\beta$ -carbonzuur-3-on

Het diketon (350 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg, van een  
25 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt ether toegevoegd, het mengsel wordt gefiltreerd, daarna gewassen  
30 met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd en de fraktie die uit het reaktiemengsel wordt geelueerd met 70 % ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan levert gele kristallen (30 mg).

4-diazo-5- $\alpha$ -dihydro-androstan-17- $\beta$ -carbonzuur-3-on

35 Het 17- $\beta$ -carbonzuur (350 mg, 0,8 mmol) in tetra-

hydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (96 mg, 2 mmol van een 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Azijnzuur (60 mg) wordt dan toegevoegd, gevolgd door ether, het mengsel wordt gefiltreerd, vervolgens gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd en het reaktiemengsel wordt geelueerd met 70 % ether-petroleum-ether waarna het reactieproduct wordt verzameld. Omkristalliseren met chloroform-hexaan levert gele kristallen (20 mg).

(b) 4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro-17- $\beta$ -carbonaldehyde androstan-3-on

De alcohol (872 mg, 2 mmol) in dichloormethaan (2 ml) wordt toegevoegd en pyridiniumchlorochromaat (65 mg, 3 mmol) gesuspenderd in dichloormethaan (2 ml) bij 25°C. Na 2 uur wordt ether (20 ml) toegevoegd en het oplosmiddel wordt gedecanteerd. Dit wordt dan afgefiltreerd door florisil, het eluaat wordt ingedampt en het residu wordt omgekristalliseerd uit chloroform-heptaan.

20 4-diazo-5- $\alpha$ -dihydroandrostan-17 $\beta$ -carbonaldehyde-3-on

Het diketon (350 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg, van een 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt ether toegevoegd, het mengsel wordt gefiltreerd, vervolgens gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd, het reaktiemengsel wordt geelueerd met 70 % ether-petroleumether waarbij reactieproduct wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan levert gele kristallen (26 mg).

Voorbeeld VII

35 1 g 4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro-androstan-17 $\beta$ -ol-3-on, bereid zoals in voorbeeld I in pyridine (5 ml) en azijnzuuranhydride

(5 ml) wordt 10 min. op 25°C gehouden en daarna verdund met ether. De etherische oplossing wordt gewassen met 1n zoutzuur, verzadigd natriumbicarbonaat, dan gedroogd, ingedampt en het residu wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor het

5

17-acetaat wordt verkregen.

4-diazo-5- $\alpha$ -dihydroandrostan-17-acetoxy-3-on

Het triketon (350 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg, van een 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min.

10

wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt ether toegevoegd, het mengsel afgefiltreerd, vervolgens gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd, en het reaktiemengsel wordt geelueerd met 70 % ether-

15

petroleumether, waarbij het reactieproduct wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan levert gele kristallen (30 mg).

Voorbeeld VIII

Omzetting van progesteron wordt in dit voorbeeld

20

toegelicht.

3-trimethylsiloxy-5- $\alpha$ -H-20-ethyleendioxyprogester-3-een

20-ethyleendioxyprogesteron (10,7 g, 30 mmol) in tetrahydrofuran (70 ml) wordt toegevoegd aan ammoniak die aniline (2,7 g, 30 mmol) en lithium (625 mg, 89 mmol) bevat. Na 1 uur wordt de blauwe oplossing druppelsgewijze met isopreen behandeld tot de blauwe kleur verdwenen is. De ammoniak wordt dan verdampt en het residu wordt onder vacuum (0,5 mm) gedroogd. Tetrahydrofuran (50 ml) wordt dan toegevoegd, de oplossing tot 0°C gekoeld en behandeld met een oplossing van trimethylsilylchloride (12 ml) en triethylamine (12 ml) die vooraf gecentrifugeerd is. Na 15 min. wordt het mengsel verdund met pentaan en gewassen met gekoeld 0,5 molair zoutzuur, daarna gekoeld waterig natriumbicarbonaat en vervolgens gedroogd ( $MgSO_4$ ) en geconcentreerd. Het residu wordt omgekristalliseerd uit ethyl-

35

acetaat waardoor 6,0 g worden verkregen.

4-benzoyl-5- $\alpha$ -H-20-ethyleendioxypregnan-3-on

Aan de enolether (4,4 g, 10,27 mmol) in ether  
(20 ml) wordt methyllithium (5,5 ml van een 2,05 molaire oplossing,  
5 11,3 mmol) toegevoegd. Na 1 uur bij 25°C wordt de oplossing op-  
genomen in een injectiespuit en langzaam toegevoegd aan een  
oplossing van benzoylchloride (1,45 g, 10,3 mmol) in ether  
(30 ml) bij -70°C. Na 5 min. wordt waterig ammoniumchloride  
toegevoegd en de produkten worden geïsoleerd door extractie met  
10 ether. Het residu wordt na verdampen van de ether omgekristalli-  
seerd uit tetrachloorkoolstof waardoor 2,1 g worden verkregen.

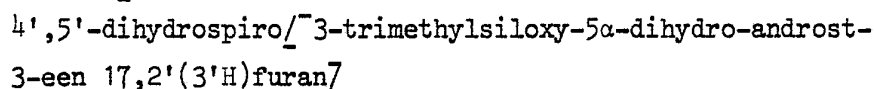
Het acetal (1,1 g) in aceton (100 ml), dat  
p-tolueensulfonzuur (100 mg) bevat, wordt een nacht lang bij  
25°C geroerd en daarna wordt het oplosmiddel verdampt. Het  
15 residu wordt opgelost in ether en gewassen met waterig natrium-  
bicarbonaat, vervolgens gedroogd en ingedampt waardoor het  
triketon (800 mg) wordt verkregen.

4-diazo-5- $\alpha$ -H-pregnan-3,20-dion

Het triketon (355 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran  
20 (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg, van een-  
50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt  
tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en  
het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt ether  
toegevoegd, het mengsel gefiltreerd, vervolgens gewassen met  
25 water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd  
het reaktiemengsel wordt geelueerd met 70 % ether-petroleumether  
en het reactieprodukt wordt verzameld. Omkristalliseren uit  
chloroform-hexaan levert gele kristallen (40 mg).

Voorbeeld IX

30 Omzetting van 4',5'-dihydrospiro[androst-4- $\alpha$ -een-  
17,2' (3'H) furan]-3-on wordt toegelicht in schema D.



35 Cyclische ether (9,8 g, 30 mmol) in tetrahydro-  
furan (70 ml) wordt toegevoegd aan ammoniak die aniline (2,7 g,

30 mmol) en lithium (625 mg, 89 mmol) bevat. Na 1 uur wordt de blauwe oplossing druppelsgewijze behandeld met isopreen tot de blauwe kleur verdwenen is. De ammoniak laat men verdampen en het residu wordt onder vacuum (0,5 mm) gedroogd. Tetrahydrofuran (50 ml) wordt dan toegevoegd, de oplossing wordt afgekoeld tot 0°C en behandeld met een oplossing van trimethylsilylchloride (12 ml) en triethylamine (12 ml), die van te voren is gecentrifugeerd. Na 15 min. wordt het mengsel verdund met pentaan en gewassen met gekoeld waterig natriumbicarbonaat, daarna gedroogd (MgSO<sub>4</sub>) en geconcentreerd. Het residu wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor 7,0 g worden verkregen.

4',5'-dihydrospiro[4-benzoyl-5- $\alpha$ -dihydro androstan-17,2'(3'-H)furan]-3-on

Aan de enolether (4,5 g, 10,27 mmol) in ether (20 ml) wordt methyllithium (5,5 ml van een 2,05 molaire oplossing, 11,3 mmol) toegevoegd. Na 1 uur bij 25°C wordt de oplossing opgenomen in een injectiespuit en langzaam toegevoegd aan een oplossing van benzoylchloride (1,45 g, 10,3 mmol) in ether (30 ml) bij -70°C. Na 5 min. wordt waterig ammoniumchloride toegevoegd en de produkten worden geïsoleerd door extractie met ether. Het residu wordt na verdampen van de ether omgekristalliseerd uit tetrachloorkoolstof waardoor 2,2 g worden verkregen.

4',5'-dihydro[4-diazo-5- $\alpha$ -dihydro-androstan-17',2'(3'-H)furan]-3-on

Het diketon (320 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg van een 50 %-ige dispersie) in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (157 mg, 0,8 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt ether toegevoegd, het mengsel wordt afgefiltreerd, dan gewassen met water, gedroogd en ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd, en het reaktiemengsel wordt geelueerd met 70 % ether-petroleum-ether waarbij het reactieproduct wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan levert gele kristallen (35 mg).

In plaats daarvan kan de opeenvolging van be-

scherming en deblokkering tot stand worden gebracht door uit te  
 gaan van een aldehyde, b.v. zoals weergegeven in het reaktieschema  
 E door de verbinding met formule 27, beschermd als een acetal door  
 behandeling van 1 equivalent aldehyde met 1 equivalent ethyleen-  
 glycol met gebruikmaking van p-tolueensulfonzuur als katalysator  
 5 in benzeen of tolueenoplossing bij een temperatuur van 80-120°C  
 en verwijdering van overmaat water, b.v. met gebruikmaking van  
 een Dean-Stark val. Het aldehyde, beschermd als het acetal, wordt  
 dan onderworpen aan oplossende metaalreductie met gebruikmaking  
 10 van lithium in ammoniak in aniline of tert.butanol voor het proton  
 bij -78°C tot +33°C gedurende 1-60 min. Het enolaation wordt  
 gevangen met trimethylsilylchloride zoals hierboven beschreven.  
 Het enolaation wordt geregenereerd met behulp van alkylolithium,  
 b.v. methyl of butyllithium in een ether, zoals tetrahydrofuran  
 15 of diethylether, bij 0-25°C gedurende 1-60 min. en wordt tot  
 reactie gebracht met benzoylchloride of in plaats daarvan  
 met een korte keten alkylzuurchloride gedurende 1-20 min. bij  
 -100°C tot -70°C in b.v. diethylether of tetrahydrofuran waardoor  
 de verbinding met formule 30 wordt verkregen.

20 De aldehydegroep wordt geregenereerd door behande-  
 ling met aceton of butanon in aanwezigheid van een katalytische  
 hoeveelheid p-tolueensulfonzuur of mineraal zuur gedurende 1-24  
 uur bij 25-50°C. De diazogroep kan dan direkt op de 4-plaats  
 van het aldehydederivaat worden ingevoerd of het aldehydederivaat  
 25 kan eerst worden omgezet in het overeenkomstige zuur volgens op  
 zichzelf bekende methoden, b.v. door oxydatie met zilveroxyde of  
 door Jones' reductie of reductie tot de overeenkomstige alcohol  
 volgens op zichzelf bekende methoden, door behandeling met  
 boorhydride in korte keten alcohol, b.v. ethanol of tetrahydro-  
 30 furan bij 0-25°C gedurende 1-12 uur met daaropvolgende invoering  
 van de diazogroep. De diazo-overdracht wordt tot stand gebracht  
 met behulp van p-tolueensulfonylazide zoals hierboven beschreven.

Voorbeeld X

(20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-diazo-21-oxo-20-methylpregnan-3-on

35 (20- $\beta$ )-21-ethyleendioxy-20-methylpregn-4-een-3-on

voortgezet met (2,0 g, 4,5 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) wordt toegevoegd ammoniak die aniline (420 mg, 4,5 mmol) en lithium (100 mg, 15 mmol) bevat. Na 1 uur wordt de blauwe oplossing druppelsgewijze met isopreen behandeld tot de blauwe kleur verdwenen is. De ammoniak laat men verdampen en het residu wordt onder vacuum (0,5 mm) gedroogd. Tetrahydrofuran (20 ml) wordt dan toegevoegd, de oplossing wordt tot 0°C gekoeld en behandeld met een oplossing van trimethylsilylchloride (4 ml) en triethylamine (4 ml), die vooraf gecentrifugeerd is. Na 15 min. wordt het mengsel verdund met pentaan en gewassen met gekoeld 0,5 molair zoutzuur, daarna gekoeld waterig natriumbicarbonaat en vervolgens gedroogd ( $MgSO_4$ ) en geconcentreerd. Het residu wordt omgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor 1,6 g worden verkregen.

Aan de enolether (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-3-trimethylsiloxy-21-ethyleendioxy-20-methylpregn-3-een (5,08 g, 9,8 mmol) in ether (20 ml) wordt methyllithium (5,5 ml van een 2,05 molaire oplossing 11,3 mmol) toegevoegd. Na 1 uur bij 25°C wordt de oplossing opgenomen in een injectiespuit en langzaam toegevoegd aan een oplossing van benzoylchloride (1,54 g, 1,27 mmol) in ether (30 ml) bij -70°C. Na 5 min. wordt waterig ammoniumchloride toegevoegd en de produkten worden geïsoleerd door extractie met ether. Het residu wordt na verdampen van de ether omgekristalliseerd uit chloroform-heptaan waardoor 450 mg worden verkregen.

Het acetal (1 g) in aceton (200 ml) die p-tolueensulfonzuur (50 mg) bevat, wordt een nacht lang bij 25°C geroerd en daarna geconcentreerd. Het residu wordt omgekristalliseerd uit dichloormethaan-heptaan waardoor het aldehyde wordt verkregen.

Het (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-benzoyl-21-oxo-20-methylpregnan-3-on (436 mg, 1,0 mmol) in tetrahydrofuran (2,0 ml) wordt toegevoegd aan natriumhydride (48 mg) van een 50 %-ige dispersie in tetrahydrofuran (5 ml). Na 30 min. wordt tosylazide (196 mg, 1,0 mmol) in tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel wordt een nacht lang bij 25°C geroerd. Dan wordt de ether toegevoegd, het mengsel gefiltreerd, vervolgens gewassen met water, gedroogd en

ingedampt. Het residu wordt gechromatografeerd op siliciumdioxide, en de fractie die geelueerd wordt met 70 % ether-petroleumether wordt verzameld. Omkristalliseren uit chloroform-hexaan levert gele kristallen (30 mg) van (20 $\beta$ ,5 $\alpha$ )-4-diazo-21-oxo-20-methylpregnan-3-on. Zie schema E waarin TMSO staat voor trimethylsilyloxy.






Voorbeeld XI





In schema F wordt de hierin beschreven reactie weergegeven.




10                   Aan de silylether (5,5 g, 10 mmol) in methyleenchloride (200 ml) en acetonitrile (125 ml) wordt lithiumtetrafluorboraat (2,8 g, 30 mmol) toegevoegd en het mengsel wordt 60 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel wordt dan gewassen met water, waterigmatriumbicarbonaat en waterignatriumchloride en vervolgens gedroogd met(MgSO<sub>4</sub>) en geconcentreerd. Het residu wordt omgekristalliseerd uit methyleenchloride-heptaan  
15                   waardoor de alcohol (3,8 g, 86 %) wordt verkregen.

20








Conclusies






1. Nieuwe steroiden met formule 1, waarin R een groep =O, -OH, -OCO-alkyl C<sub>1-5</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOalkyl C<sub>1-6</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CH-COOH, -CH-COOalkyl (met 1-6 C-atomen)  en de 20β isomeren van -CH<sub>2</sub>OH, -CH-CHO, -COOH of -CH-COOalkyl (met 1-6 C-atomen).

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R een groep  of de 20β-isomeer van -CH-CH<sub>2</sub>OH, -CH-CHO of -CH-COOH is.

3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R het 20β-isomeer is van -CHCOOH, -CHCHO of -CHCH<sub>2</sub>OH is.


4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze bestaat uit (5α,20β)-4-diazo-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on.

5. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat dit een verbinding met formule 1, waarin R een groep =O, -OH, -OCO-alkyl C<sub>1-5</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOalkyl C<sub>1-6</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CH-COOH, -CH-COOalkyl (met 1-6 C-atomen)  en de 20β isomeren van -CH-CH<sub>2</sub>OH, -CH-CHO, -CH-COOH of -CH-COOalkyl (met 1-6 C-atomen) is, in voor toediening geschikte vorm bevat.

6. Werkwijze voor de bereiding van een nieuw steroïde, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin R een groep =O, -OH, -OCO-alkyl C<sub>1-5</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOalkyl C<sub>1-6</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CH-COOH, -CH-COOalkyl (met 1-6 C-atomen)  en de 20β isomeren van -CH-CH<sub>2</sub>OH, -CH-CHO,

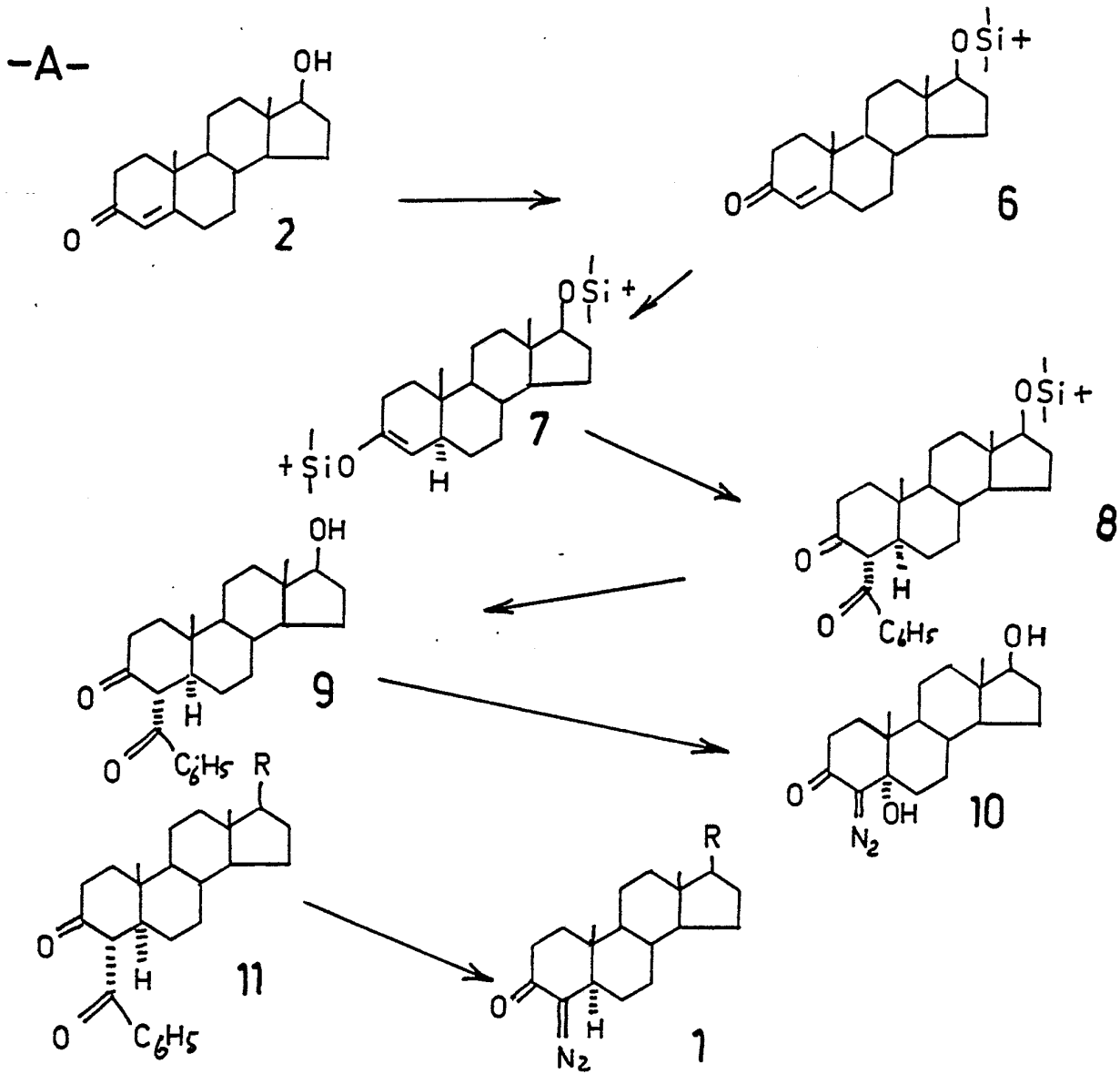
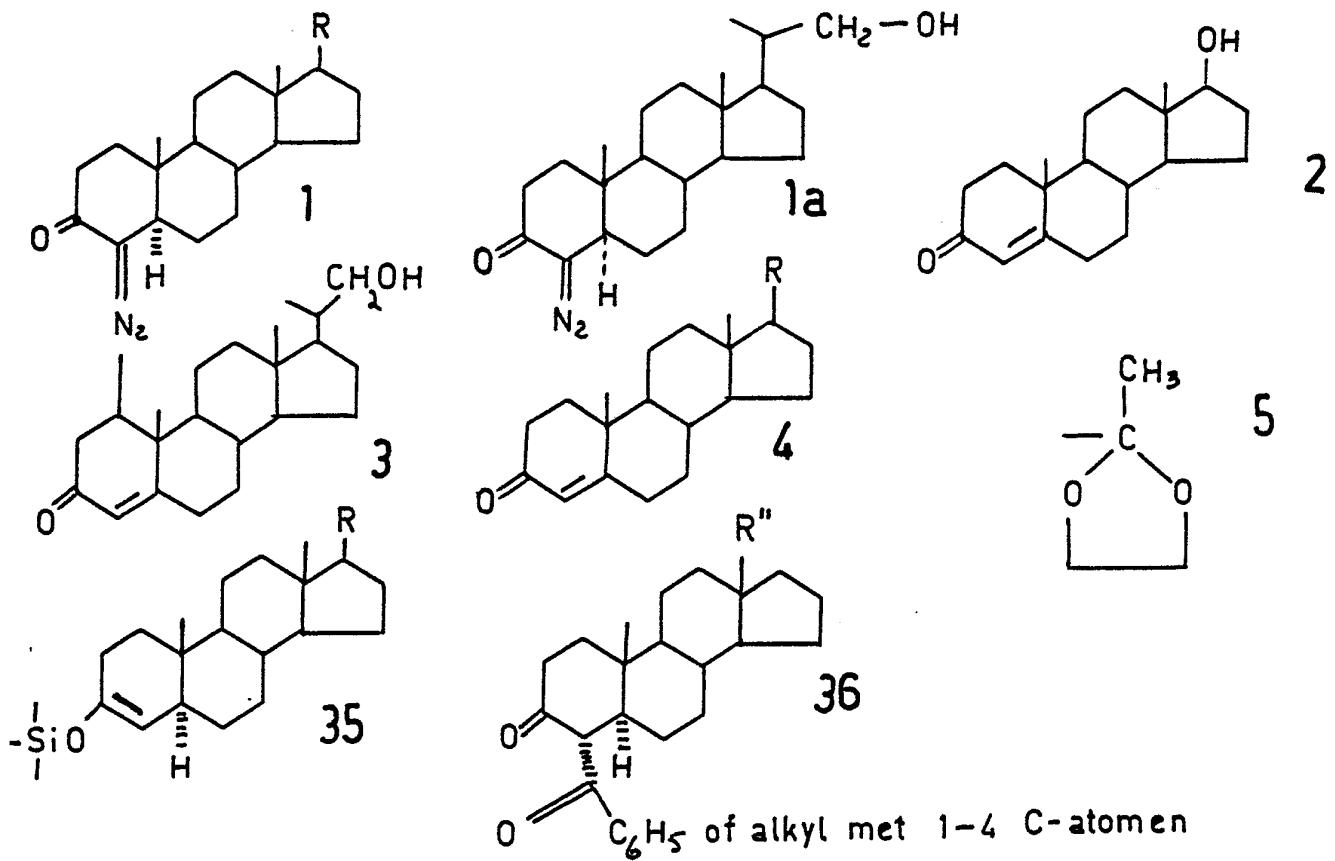
8002529

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \end{array} \text{ of } \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOalkyl} \end{array} \text{ (met 1-6 C-atomen) is, doordat men}$$
 een verbinding met formule 4 waarin R de bovenstaande betekenis heeft maar desgewenst geblokkeerd is onder vorming van een
   
 5 siloxyether of een ketal, laat reageren met trimethylsilylchloride en behandelt met een geschikt hydrogeneringsmiddel waardoor een verbinding met formule 35 wordt gevormd, en dit produkt laat reageren met een alkyllithium en een uit benzoylchloride of een
   
 10 korte keten alkyl (met 1-4 koolstofatomen) carbonzuurchloride onder vorming van een verbinding met formule 36, en de aldus gevormde verbinding laat reageren met natriumhydride of een korte keten trialkylamine en p-tolueensulfonylazide onder vorming van een verbinding met formule 1, en indien R geblokkeerd is, deze zonodig deblokkeert vlak voor de diazo overdrachtreactie.

15 7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk,  
 dat men een verbinding met formule 1, waarin R geen groep  is, doordat men een verbinding met formule 27 omzet in het 18-acetal, dit acetal laat reageren met trimethylsilylchloride en behandelt met een geschikt hydrogeneringsmiddel onder vorming
   
 20 van een verbinding met formule 29, en deze daarna laat reageren met een alkyllithium en benzoylchloride of een korte keten alkylzuurchloride onder vorming van een verbinding met formule 30, en daarna de aldehydegroep herstelt door behandeling met aceton of butanon in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid
   
 25 p-tolueensulfonzuur gevolgd door behandeling met natriumhydride of een korte keten trialkylamine en p-tolueensulfonylazide, waarbij desgewenst omzetting van het aldehyde in het geschikte zuur of de geschikte alcohol wordt uitgevoerd voorafgaande aan de behandeling met p-tolueensulfonylazide.

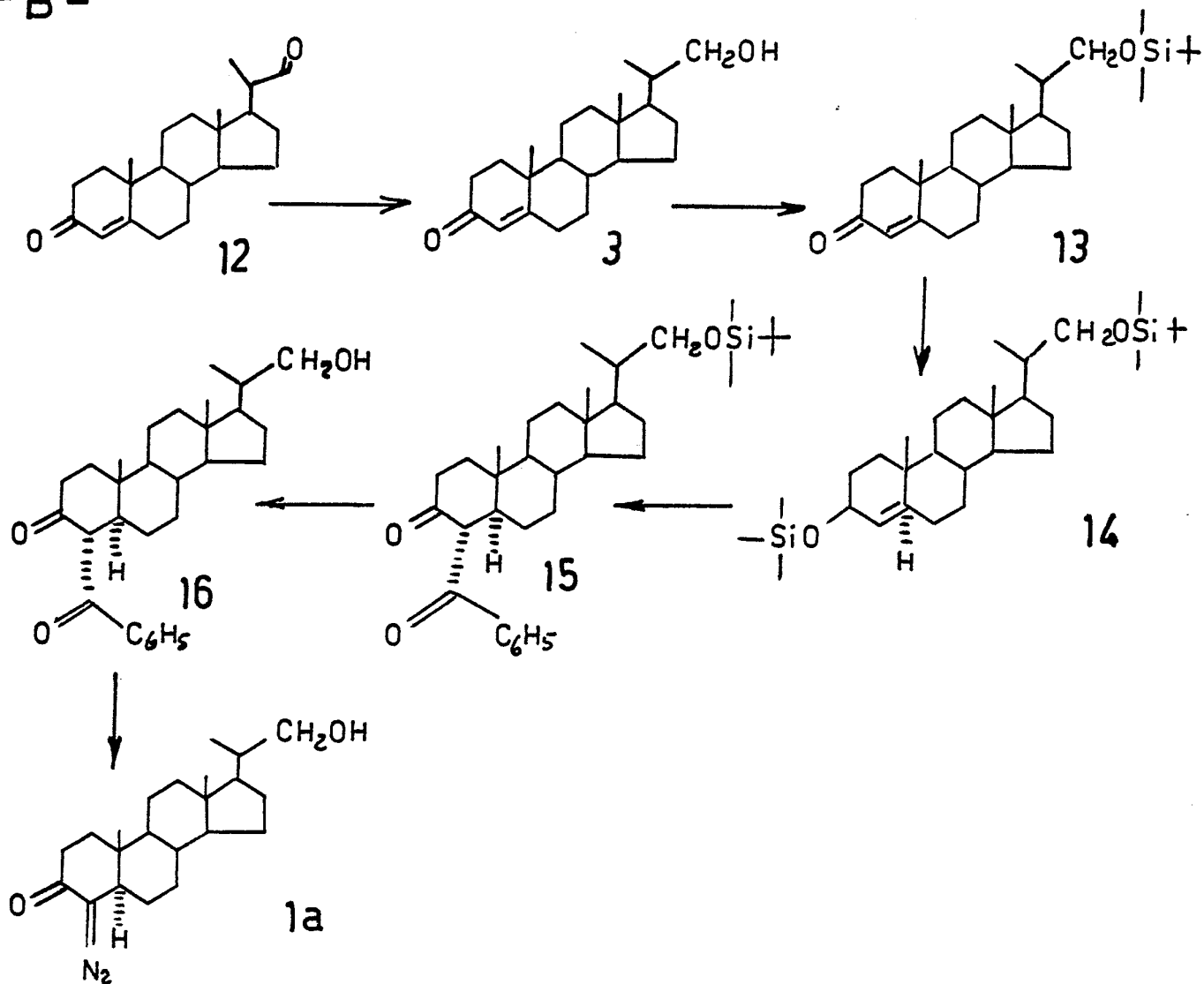
30 8. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe steröiden als hierin beschreven.

8002529

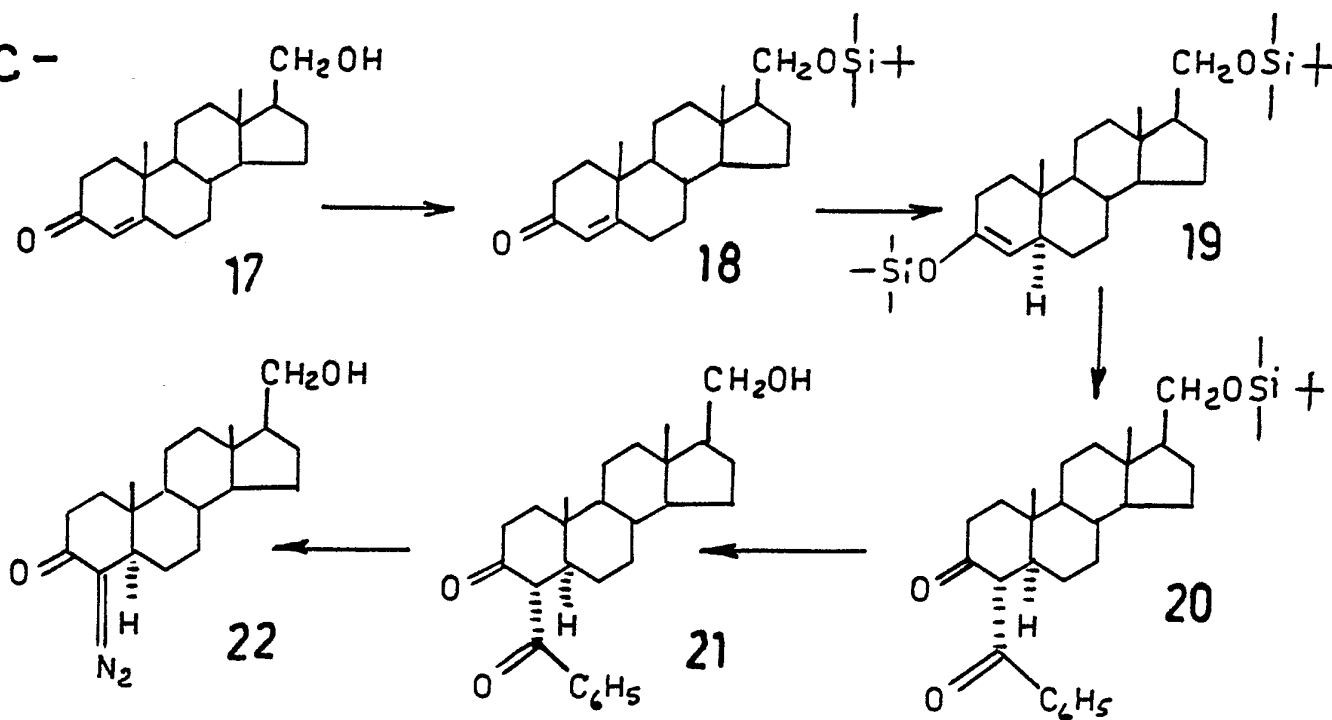


8002529

- B -

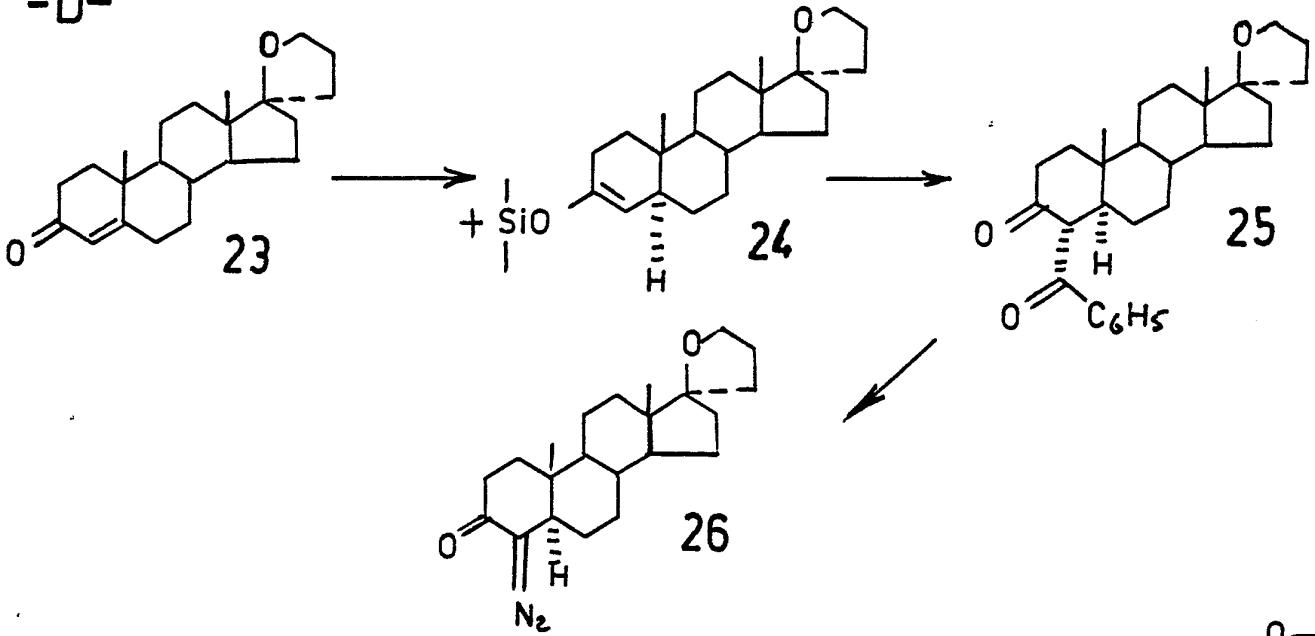


- C -

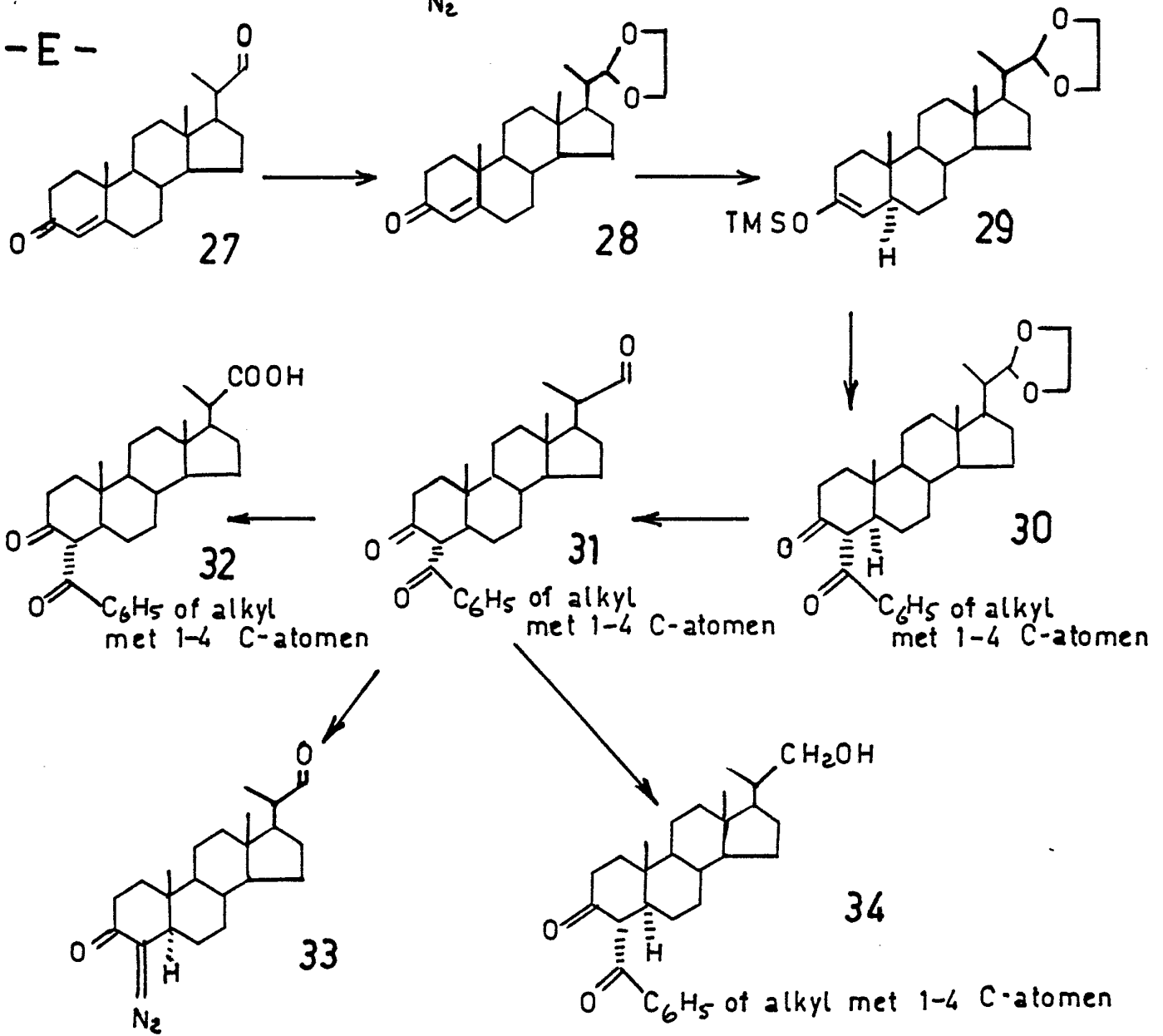


8002529

-D-

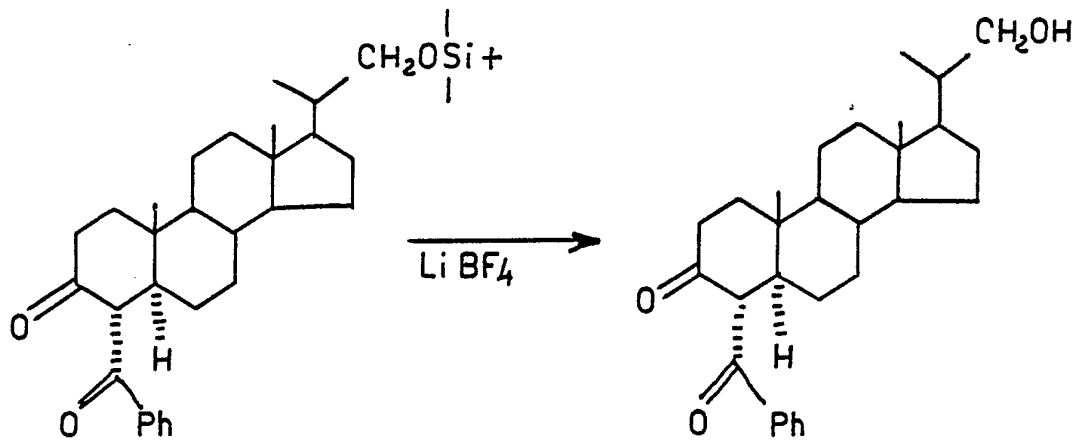


-E-



8002529

- F -



8002529

RICHARDSON-MERRELL INC., te Wilton, Connecticut, Ver.St.v.Amerika