

(19) **DANMARK**



(12) **PATENTSKRIFT**

(11) **172312 B1**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0053/84

(51) Int.Cl.6

C 07 C 43/13

(22) Indleveringsdag: 05 jan 1984

C 07 C 49/385

(24) Løbedag: 06 maj 1983

C 07 C 59/205

(41) Alm. tilgængelig: 05 jan 1984

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 16 mar 1998

(86) International ansøgning nr.: PCT/US83/00721

(86) International indleveringsdag: 06 maj 1983

(85) Videreførelsesdag: 05 jan 1984

(30) Prioritet: 06 maj 1982 US 375755

(73) Patenthaver: *CBD CORPORATION; 10880 Wilshire Boulevard, Suite 1900; Los Angeles, CA 90024, US

(72) Opfinder: Walter J. *Kasha; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af cycloaliphatiske forbindelser**

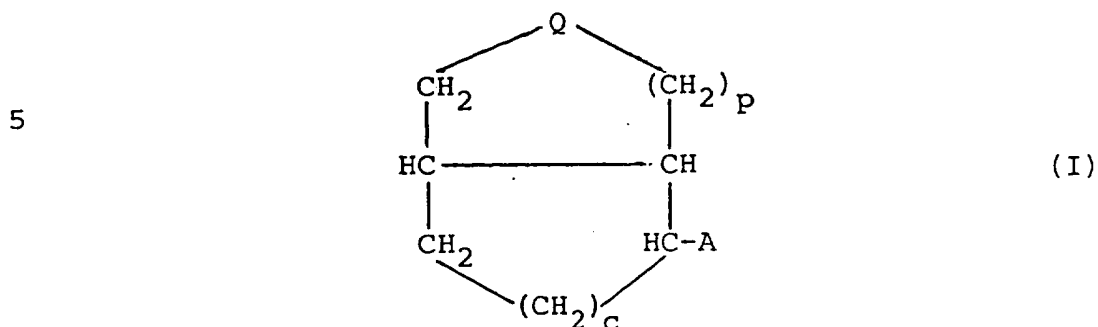
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

53-84

Hidtil ukendte cycloaliphatiske anti-androgene forbindelser, som blokerer androgen-receptorsteder, idet der tilvejebringes både topisk og systemisk anvendelse. Der tilvejebringes også farmaceutiske metoder.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen I



- 10 hvori Q er CO eller CH-OR, A er -CRR-(CR¹R²)_nR³, n er et helt tal på 1-8, R er H eller lavere alkyl, R¹ og R² uafhængigt er R, OR, COOH, CHO eller tilsammen danner gruppen CO, R³ er H, COOR, OR, CHR-OR eller COR, c er 1 eller 2, og p er 0 eller 1, med den forudsætning, at A-gruppen in-
- 15 deholder en gruppe COOR, CHO, CO, OR, COR eller CHR-OR, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Som de farmaceutisk acceptable salte kan f.eks. nævnes

20 alkalimetalsalte, jordalkalimetalsalte og ammoniaksalte. Som specifikke salte kan nævnes natrium-, magnesium- og ammoniumsalte. Som gruppen lavere alkyl kan f.eks. nævnes methyl, ethyl, propyl og butyl.

Et anti-androgen-præparat omfatter en farmaceutisk

25 virksom mængde af en forbindelse (I) og en farmaceutisk indifferent bærer, som egner sig til topisk indgift af den nævnte forbindelse til patienten. Som den farmaceutisk indifferente bærer kan nævnes en alkohol, balsam, suspension, emulsion, salve, creme, pulver eller spray. En alkohol, såsom ethanol og isopropanol, foretrækkes som en far-

30 maceutisk indifferent bærer.

Forbindelserne med formlen I kan anvendes til blokering af androgen-receptorsteder hos en patient. Væksten af nogle cancerformer er afhængig af androgen og bedres ved

35 blokering af androgen-receptorsteder ved behandling med forbindelser (I). Skaldethed hos mænd er også androgen-for-

bundet og behandles med forbindelser (I) til blokering af androgen-receptorsteder. Forbindelser (I) er også egnet til forebyggelse af keloider og hudrynker og beslægtede tilstande. Særdeles små koncentrationer, selv fortyndinger over 100.000:1, har været virksomme til disse tilstande. Forsøg, som generelt følger metodikken ifølge Boote et al, Biochimica et Biophysica Acta, 607, s. 145-160 (9180), har vist, at selvom humane kontrolfibroblastceller har rigelig kollagen-produktion, giver behandling med forbindelsen (I) humane fibroblastceller med undertrykt kollagen-produktion og med en forøgelse på 30% i forhold til kontrolceller. Når man følger "the Salmon clonogenic assay", Cancer Treatment Reports, 65, s. 1 (1981), forøger forbindelsen (I) i en mængde på 10 mcg/ml kemosen sensitivitet over for afprøvede standard-anti-cancer-medikamenter omfattende mitomycin C, vinblastin, vincristin, cis-platin, actinomycin D, adriamycin, hexamethylmelamin, methyl-GAG, 5-FU, melphalan og bleomycin.

Forbindelserne med formlen I kan også anvendes til anti-acne behandling og reducerer androgen på androgen-receptorsteder, hvorved acne-problemet lindres.

Virkningsfuldheden af forbindelser (I) bestemmes in vitro i overensstemmelse med metoden af Thomas et al, J. Clinical Endocrinology and Medicine, 38, 19 (1974).

Særlig foretrukne forbindelser med formlen I, som har en gunstig terapeutisk virkning, er
 6-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo(3,3,0)octan-3-on,
 6-(5-ethoxyhept-1-yl)-bicyclo(3,3,0)octan-3-on,
 6-(5-hydroxyhept-1-yl)-bicyclo(3,3,0)octan-3-on.

Med hensyn til, at de ovenfor anførte forbindelser er særlig foretrukne, henvises til resultaterne af de senere i den foreliggende beskrivelse omtalte biologiske forsøg.

De følgende eksempler illustrerer opfindelsen.

Eksempel 1

Ring- og sidekædekombination:

Syntese af 3-(5-methoxyhept-1-yl)-cyclopenten

Magnesiummetaldrejespåner (7,2 g, 0,299 mol) sættes
5 til en trehalset rundbundet kolbe forsynet med en Friedrich-
kondensator og holdes under N_2 -gas. Tetrahydrofuran (300
ml) overføres til kolben, og indholdet omrøres. Den klare
farveløse opløsning af 1-chlor-5-methoxyheptan (48,1
g, 0,292 mol) tilsættes portionsvis og tilbagesvales. Den
10 sidste tredje portion tilsættes og omrøres i 12 timer. Den
mørkegule opløsning afkøles til $-25^{\circ}C$, kondensatoren fjernes
og erstattes af en tørre-tilsætningstragt. Den klare
opløsning af 3-chlor-cyclopenten (29,9 g, 0,292 mol) tilsættes
i løbet af 1 time. Den viskose opløsning hældes i
15 2 liter H_2O , ekstraheres med ether og tørres over Na_2SO_4 .
Destillation giver 3-(5-methoxyheptyl)-cyclopenten (51,5
g, 0,262 mol) som en klar farveløs olie. Kp. $54^{\circ}C/0,1$ mm.

20 Syntese af 6,6-dichlor-2-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo-
(3,2,0)heptan-7-on

En 1.000 ml trehalset rundbundet kolbe forsynes
med en tilbagesvaler 3-(5-methoxyhept-1-yl)-cyclopenten
(15,0 g, 0,076 mol) i 300 ml hexan. Frisk destilleret
dichloracetylchlorid (35,1 g, 0,240 mol) tilsættes, og
25 opløsningen omrøres via en mekanisk omrører og opvarmes
til tilbagesvaling. Triethylamin (25,2 g, 0,249 mol),
opløst i 200 ml hexan, tilsættes dråbevis, og den tilbagesvalende
opløsning omrøres i 4 timer.

Opløsningsmidlet fjernes, og remanensen destilleres
30 og anbringes på en silicagel-chromatografisøjle med en
diameter på 4,5 cm i en opløsningsmiddelblanding af hexan
og ether i forholdet 4:1. Produktet (17 g) elueres ved
anvendelse af et 4:1-hexan/ether-opløsningsmiddelsystem.

Infrarød analyse viser maksima ved:

35 2963, 2932, 2857, 2820, 1803, 1461, 1378, 1223, 1197, 1157,
1093, 968, 914, 842, 821, 802, 778, 748 og 673 cm^{-1} .

Produktet kan underkastes fraktioneret destillation, hvorved der fås en klar farveløs olie, som koger ved 138°C ved et tryk på 0,1 mm Hg.

5 Syntese af 6,6-dichlor-2-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo-
(3,3,0)octan-7-on

Udgangsmaterialet 6,6-dichlor-2-(5-methoxyhept-
-1-yl)-bicyclo(3,2,0)heptan-7-on (11 g, 0,036 mol) oplø-
ses i 100 ml ether og overføres til et 500 ml's rund-
10 bundet glas. Overskydende diazomethan fremstilles in situ
ved omsætning af p-tolylsulfonfylmethylnitrosamid (21,5 g)
med KOH i ethanol. CH_2N_2 omsættes i 1 time, hvorefter
der tilsættes oxalsyre til ødelæggelse af eventuelt re-
sterende diazomethan. Opløsningen ekstraheres med ether
15 og tørres over Na_2SO_4 , hvilket giver råproduktet som en
orange olie (10,3 g), som egner sig til den næste frem-
stilling, selv om noget af udgangsmaterialet stadig er
tilstede som påvist ved IR- og gas-chromatografi.

20 Syntese af 6-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo(3,3,0)octan-
-3-on

Til en enkelthalset 100 ml's rundbundet kolbe for-
synet med en kondensator sættes 6,6-dichlor-2-(5-methoxy-
heptyl)-bicyclo[3,3,0]octan-7-on (4,59 g). Opløsningen
25 omrøres via magnetisk omrøring, og der tilsættes pulver-
formigt zinkmetal (5,2 g, 0,079 mol) og iseddike (10 ml,
0,17 mol), og opløsningen tilbagesvales i 6 timer, under
hvilken tid hvidt ZnCl_2 udfældes af opløsningen. Opløs-
ningen filtreres, vaskes med NaHCO_3 og ekstraheres med
30 ether tre gange 50 ml. Etherekstrakterne kombineres
og tørres over Na_2SO_4 . Den fremkomne gule olie chromato-
graferes med silicagel og elueres med 3:1 hexan:ether.
Fraktionerne kombineres, hvilket giver 6-(5-methoxyhept-
-1-yl)-bicyclo(3,3,0)octan-3-on som en klar farveløs olie.

Eksempel 2Syntese af 4-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo(3,2,0)heptan-6-on

Zink-kobberkatalysator (3 g) sættes til en omrørt
 5 opløsning af 7,7-dichlor-4-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo-
 (3,2,0)heptan-6-on (2 g, 6 mol) i ether (100 ml) under
 en nitrogenatmosfære.

Opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 1 time,
 hvorpå den tilbagesvales i 13 timer, hvorefter blandingen
 10 filtreres gennem en sinterglastragt, og etheropløs-
 ningen tørres over Na_2SO_4 . Opløsningsmidlet fjernes
 under vakuum, hvorved råproduktet bliver tilbage. Chro-
 matografi på silicagel giver den her omhandlede forbindel-
 se, 4-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo(3,2,0)heptan-6-on
 15 (1,2 g), som eventuelt kan anvendes til fremstilling af
 en anden, her omhandlet forbindelse ved omsætning med
 diazomethan til udvidelse af ringen og dannelse af pro-
 duktet ifølge eksempel 1.

Analyse: IR 2933, 2857, 2821, 1806, 1490, 1460, 1410,
 20 1378, 1301, 1273, 1265, 1240, 1155, 1115, 1093, 939, 935,
 917, 796, 746, 726, 695, 683, 664.

Eksempel 36-(5-Hydroxyhept-1-yl)-bicyclo(3,3,0)octan-3-on

25 IR-analyse: IR 3395, 2935, 2855, 1748, 1465, 1267,
 1245, 1160, 1120, 965, 920, 810, 785, 745.

Eksempel 42-(5-Methoxyhept-1-yl)-bicyclo[3,3,0]octan-7-ol

30 IR-analyse: 3420, 2935, 2860, 2835, 1465, 1425, 1380,
 1365, 1245, 1195, 1155, 1095, 1070, 930.

Forsøg A

In vitro-forsøg gennemføres ved en fremgangsmåde modificeret i forhold til den, der er beskrevet af Thomas og Oake, "Androgen Metabolism in the Skin of Hirsute Women, J.C.E. and M., 38, 19 (1974). Selv om forbindelse 9 og 10 foretrækkes, er positive forsøgsresultater vist i tabellen nedenfor for forbindelser med formlen 6, 13, 7 og 8, som er afprøvet ved anvendelse af hovedhudsprøver.

Specifikke foretrukne forbindelser med formlen I omfatter de følgende:

15

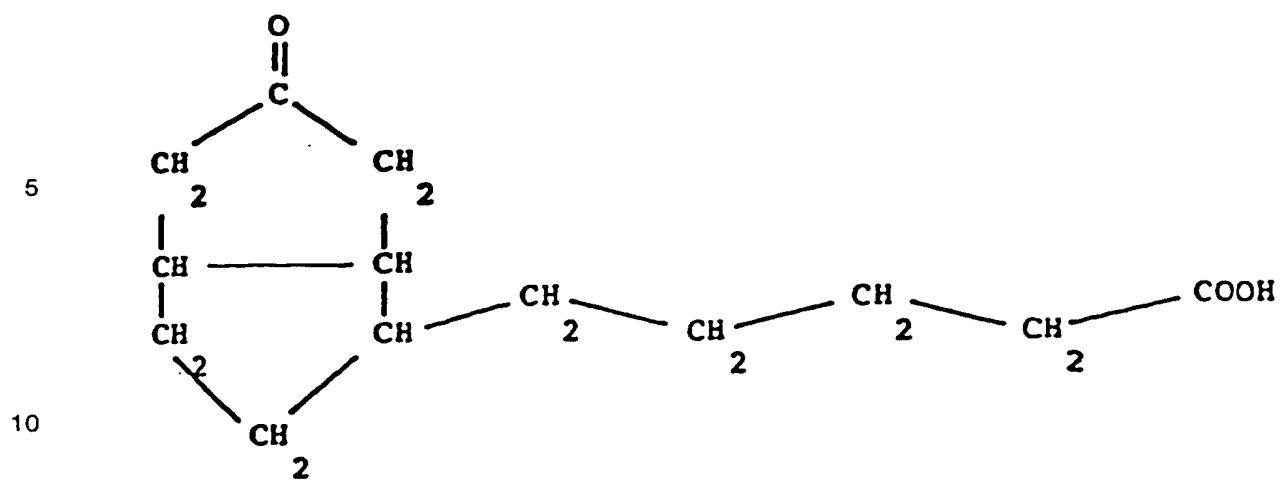
20

25

30

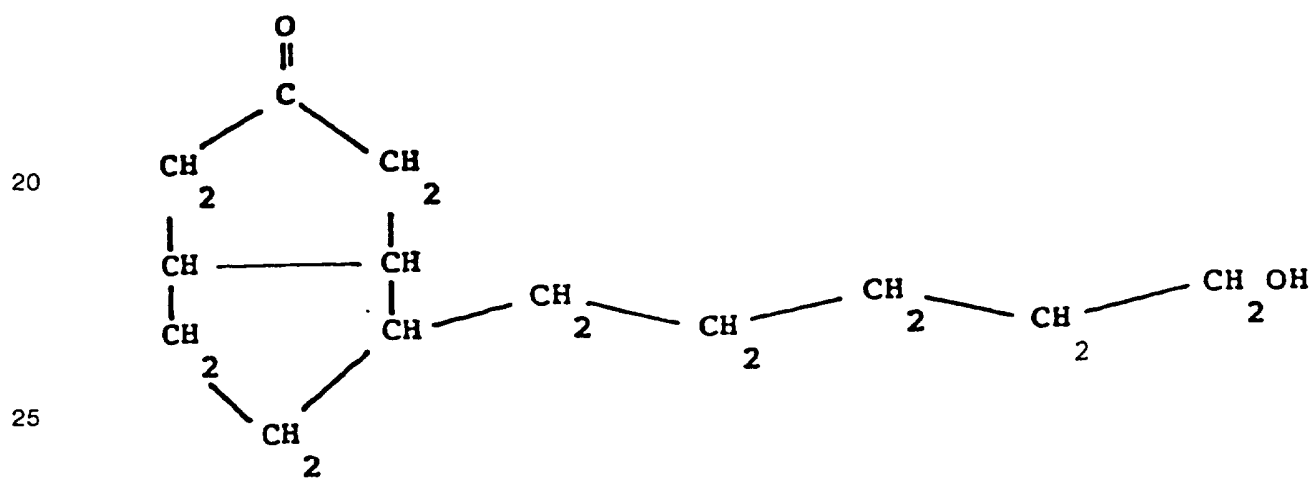
35

0



Formel 6

15



Formel 7

30

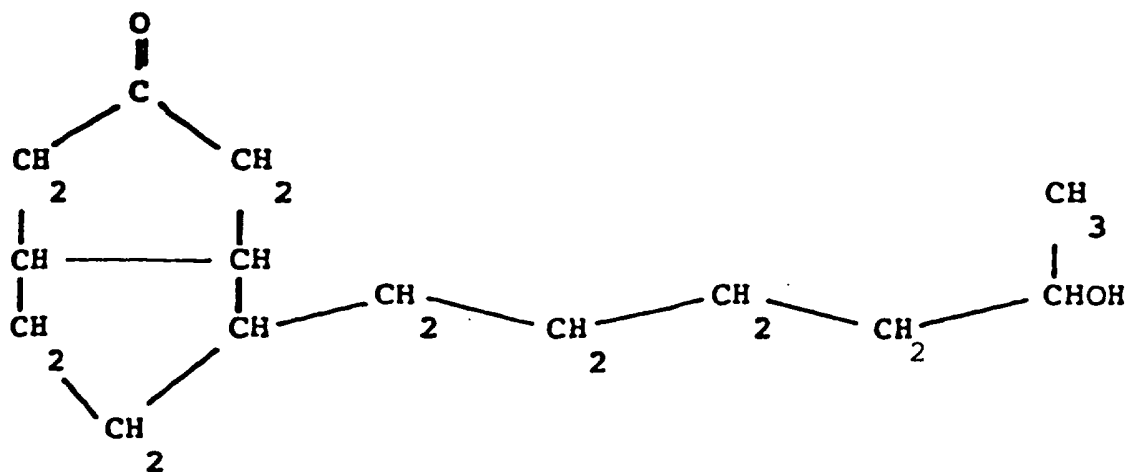
35

0

5

10

15

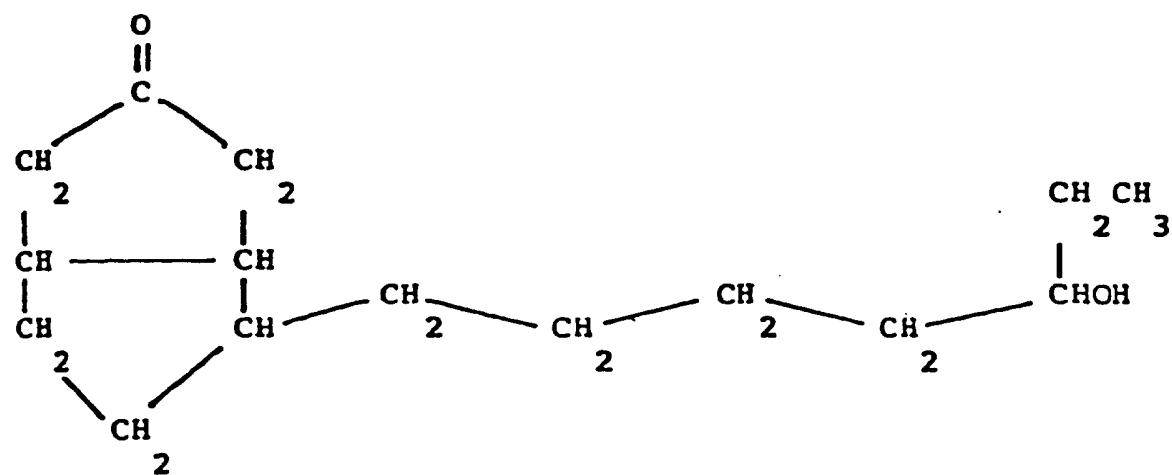


Formel 8

20

25

30



Formel 9

35

35

Formel 10

Formel 11

0

5

10

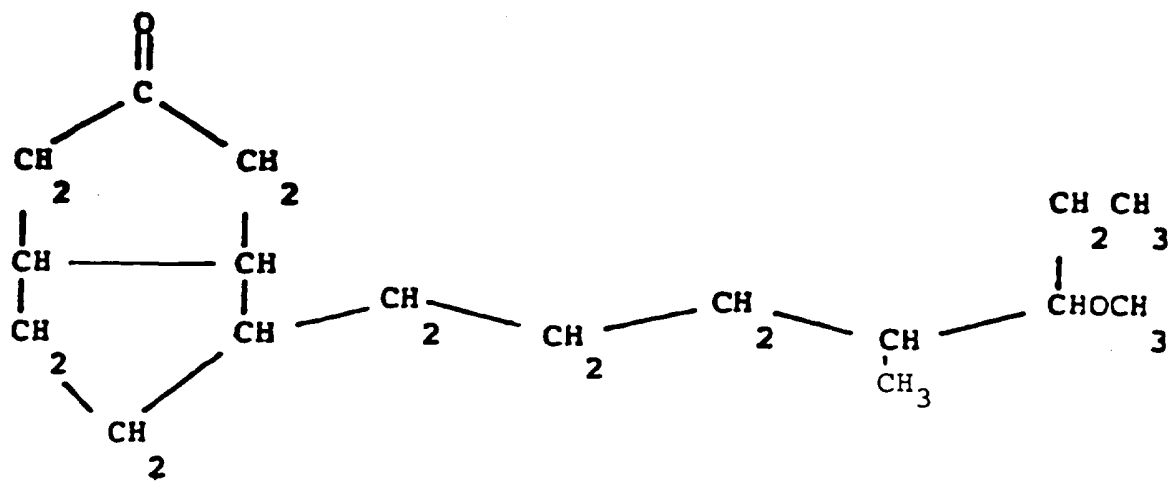
15

20

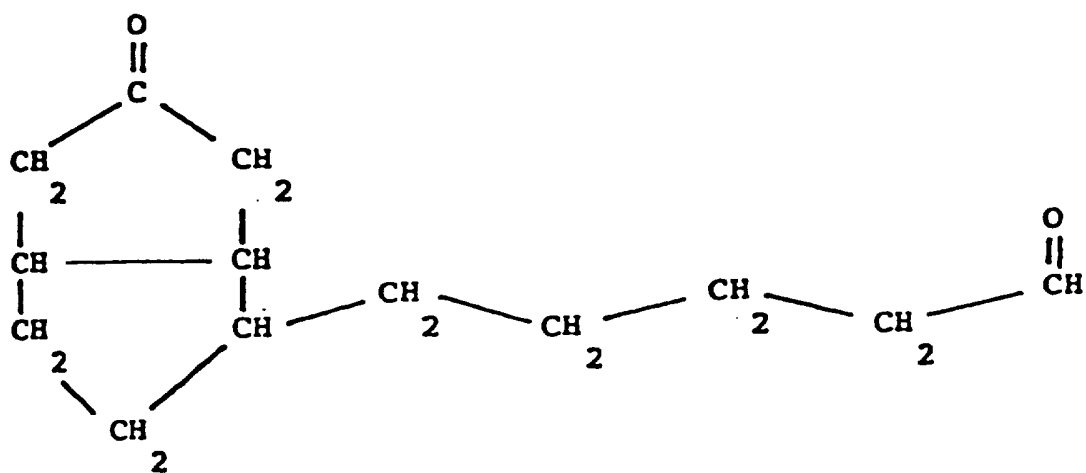
25

30

35



Formel 12



Formel 13

0

Procent receptor-blokering

5	Forbindelse	Patient	Forhold mellem ^3H DHT og forbindelse				
		antal	1:1	1:10	1:20	1:100	1:1000
	6	1	0	0	0	0	12%
	"	2	0	0	0	0	32%
	"	3	0	0	0	0	16%
	13	1	0	0	0	0	15%
10	"	2	0	0	0	0	30%
	"	3	0	0	0	0	10%
	7	1	0	0	18	30	36%
	"	2	0	0	24	35	42%
	"	3	0	3	33	44	51%
15	8	1	0	0	17	33	37%
	"	2	0	0	22	38	41%
	"	3	0	0	34	49	52%

20

Forsøg B

Ved at følge fremgangsmåden i forsøg A afprøves forbindelser med formelen 9 og 10 til bestemmelse af deres procentvise inhibering af mærket androgen-binding til huden, idet der ved prøven anvendes kejsersnithud fra hirsutisme-patienter.

30	Forhold mellem forbindelse og androgen	% Inhibering af ^3H androgen-binding til huden	
		Forbindelse 9	Forbindelse 10
	10:1	25%	32%
	100:1	51%	55%
	1000:1	75%	80%
	10000:1	83%	86%

35

0

I hudprøver fra hirsutisme-patienter blokerer de her omhandlede forbindelser bindingen af ^3H DHT til androgen-receptorstedet. DHT vælges til anvendelse ved afprøvningen, fordi det er et mere virksomt androgen end

5 testosteron og udviser en større (stærkere) affinitet for receptorstedet. Endvidere er der tegn på, at 5- α -reduktase-enzymet omdanner testosteron til DHT in vivo, og det er DHT, som er det aktive steroid på in vivo-receptorstederne.

10

For at godtgøre virkningerne af de afledte anti-androgen-forbindelser på virkelige skaldede hovedhudsprøver, anvendes hud fra frivillige, som gennemgår hårtransplantation. Den skaldede hud anvendes til androgen-receptorer ved anvendelse af den anden metode beskrevet ovenfor. Det anvendte androgen er dihydrotestosteron (DHT) mod de ovennævnte anti-androgen-forbindelser.

15

Resultaterne med forbindelse 9 og 10 er vist i tabellen nedenfor.

20

% Inhibering af binding af ^3H DHT til androgen-receptor
Forbindelse 9

Patient nr.	Forhold mellem forbindelse 9: ^3H DHT				
	10:1	20:1	100:1	200:1	1000:1
1	25%	30%	35%	39%	42%
2	40%	47%	69%	72%	75%
3	0%	0%	13%	15%	22%
4	14%	43%	45%	47%	50%
5	17%	46%	46%	48%	50%
6	15%	36%	37%	39%	43%

30

35

0

Patient nr.	Forhold mellem forbindelse 10: ³ H DHT				
	10:1	20:1	100:1	200:1	1000:1
1	50%	60%	67%	68%	70%
2	43%	59%	74%	76%	77%
5 3	0%	0%	17%	18%	25%
4	19%	47%	47%	48%	50%
5	23%	51%	51%	52%	54%
6	18%	41%	42%	45%	50%

10

Igen udviser ikke-hirsutisme-patienten (som har færre androgene steder tilgængelige for vekselvirkning) den foretrukne optagelse for det naturlige androgen i forhold til enhver af den nye familie af anti-androgener. Disse data understøtter opfattelsen af højere K_d for disse forbindelser sammenlignet med det naturlige androgen:

15

% Inhibering af binding af 3H DHT til androgenreceptor

20

Forbindelse	Forhold mellem forbindelse og ³ H DHT			
	10:1	100:1	1000:1	10000:1
9	52	60	64	68
10	40	47	56	65

25

Kompetitive inhiberingsforsøg foretages ved anvendelse af forbindelse 9 ved den anden metode beskrevet ovenfor. Resultaterne er anført i tabellerne nedenfor.

30

Som det ses nedenfor, inhiberer forsøgsforbindelsen androgen-receptorstedet ved 10 molekyler af forbindelse 9 eller af forbindelse 10 mod 1 molekyle af testosteron. Inhiberingsgraden forøges, efterhånden som forholdet mellem forbindelse og androgen forøges.

35

In vitro-vekselvirkningen af forbindelse 9 og 10 med dihydrotestosteron er anført nedenfor.

Forholdet på 10 eller 20 til 1 overskrides let ved topisk terapi, da forholdet mellem forbindelse 9 og androgen anvendt topisk ved den lille terapeutiske afprøvn-

0

ning er over 10.000 til 1. Dette lipofile molekyle vil blive koncentreret i hår-fedtkirtlerne.

5

In vitro-inhibering af androgenreceptor-DHT-vekselvirkningen ved forbindelse 9 og forbindelse 10.

Forhold mellem		
forbindelse	Femtamol bundet	% Androgenrecep-
og androgen	DHT/mg protein*	tor-inhibering
<u>Forbindelse 9</u>		
0:1	78	0
10:1	58	25,6
100:1	46	41,0
<u>Forbindelse 10</u>		
0:1	78	0
10:1	44	43,6
100:1	38	51,3

15

* Korrigeret for ikke-specifik binding.

20

In vitro-inhibering af androgenreceptor-testosteron-vekselvirkningen ved forbindelse 9 og forbindelse 10.

Forhold mellem		
forbindelse	Femtamol bundet	
og androgen	testosteron/mg	% Androgenrecep-
	protein*	tor-inhibering
<u>Forbindelse 9</u>		
0:1	3,6	0
20:1	2,0	43,7%
<u>Forbindelse 10</u>		
0:1	3,6	0
20:1	1,9	47,0

30

* Korrigeret for ikke-specifik binding.

35

0

Forsøg C

Inhibering af androgenreceptor og DHT i seks repræsentative patientprøver er anført nedenfor:

5

Forhold mellem forbindelse 11 og DHT

	<u>Patient</u>	10	20	100	200	1000
	1	25	30	35	39	42
10	% Inhibering af	2	40	47	69	72
	receptorsted	3	0	0	13	15
		4	14	43	45	47
		5	17	46	46	49
		6	15	36	37	39
	% Gennemsnitlig					
15	inhibering		18,5	33,7	40,8	43,5
	S.D.		13,3	17,7	18,2	18,5
						17,1

Forsøg D

Inhibering af androgenreceptor og DHT i seks repræsentative patientprøver er anført nedenfor for forbindelse 12:

Forhold mellem forbindelse 12 og DHT

	<u>Patient</u>	10	20	100	200	1000
25		1	50	60	67	68
	% Inhibering af	2	43	59	74	76
	receptorsted	3	0	0	17	18
		4	19	47	47	48
30		5	23	51	51	52
		6	18	41	42	45
	% Gennemsnitlig					
	inhibering		25,5	43,0	49,7	51,2
	S.D.		18,2	22,3	20,1	20,2
						18,2

35

0

Forsøg E

5

Rynkning af huden indebærer formindsket dannelse af elastin og forøget dannelse af kollagen af støttevævsceller, hovedsagelig fibroblastceller. Forsøg viser, at kontrolcellerne (ikke-behandlet) kun har spor af produktion af elastin, men rigelig kollagenproduktion. Cellerne behandlet med forbindelsen med formlen 10 har ca. 30%'s elastinproduktion med en resulterende formindskelse i kollagenproduktion.

10

Forsøg F

15

Det har vist sig, at kollagendannelse formindskes i forsøg med forbindelser med formlen 6-13, samtidig med, at der vises en massiv konstaterbar forøgelse i dannelsen af elastin. Det skal erkendes, at periferiske virkninger, f.eks. når arterier og hud påvirkes uden ændring af mere grundlæggende hormonale væsentlige funktioner af androgenerne, giver et fordelagtigt resultat.

20

Forsøg G

De følgende resultater observeres ved koncentrationer mellem anti-androgen med formlen 10 og DHT på 1000:1.

25

30

35

<u>Patient</u>	<u>% Syntetiseret kollagen</u>	<u>Ganges elastisk forøgelse sammenlignet med kontrol</u>
1	23	1,4
2	23	4,7
3	54	2
4	43	4
5	59	6
6	63	2
7	39	3
8	41	3
9	66	4
10	57	6
11	39	3

0

Disse kvantitative forsøg påviser betydningen af anti-androgenet og dets terapeutiske anvendelse ved den topiske påføring til ændring af kollagen:elastin-dannelse og således formindskelse af rynker; men mere vigtigt vil dets systemiske anvendelser omfatte dets anvendelse til nedsættelse af arteriosklerose-hastigheden ved nedsættelse af hastigheden af kollagen-dannelse.

Forsøg H

10

Anti-cancer-virkningen af forbindelsen (I) afprøves på tumorer tilvejebragt efter kirurgi, som anbringes i et passende prøvemedium. Cancerprøver fra prostata, ovarium og bryst testes med en erkendelse af, at disse cellelinjer har et højt niveau af androgen-binding. In vitro clonogen-prøven ifølge Salmon et al, New England Journal of Medicine, 298, 1321 (1978) anvendes. Forbindelsen (I) viser sig at have en signifikant anti-tumorstyrkning over for de tre valgte tumorer, når den anvendes i en mængde på 10 mcg/ml med forbindelsen med formlen 10, baseret på en cytologs iagttagelser.

Forbindelsen (I) klarer sig fint i forsøg over for mitomycin C, vinblastin, vincristin, melamin, methyl-GAG, 5-FU, melphalan og bleomycin. Forholdet mellem androgen-blokeringen og anticancer-anvendeligheden af forbindelsen (I) ses ved de mere udtalte virkninger, som konstateres på prostata-cancere, da prostata har et større antal af androgen-receptorsteder end de andre afprøvede cancere.

30

Tre prostatacancere og seks eksemplarer af godartet prostata-hypertrofi anvendes til forsøg, hvor androgen-receptorer findes i dem alle. Forbindelsen med formlen 10 blokerer mellem 35 og 87% af de hormonale androgen-receptorer ved forholdet 1:1000 mellem DHT og forbindelsen (I), og ingen signifikante skadelige virkninger iagttaget i østrogen- og progesteron-receptorerne.

35

0

Forsøg I

Forbindelsen med formlen 10 viser sig at blokere 59-80% androgen-bindende steder i et melanom ved kon-
centrationer på 1:1000 mellem dihydrotestosteron og
5 den afprøvede forbindelse uden nogen signifikant virk-
ning på hverken østrogen- eller progesteronreceptorerne
i vævet.

Forsøg J

10 Forbindelsen med formlen 8 afprøves på tumorceller
i fraværelse af steroid, idet der anvendes skælhudcancer-
celler til afprøvninger på denne forbindelse. Forsøgsre-
sultaterne viser, at der ikke iagttages nogen virkning
på celletællinger eller levedygtighed, og at der er en
15 koncentrationsafhængig formindskelse i ^3H -thymidin-ajour-
føringen. Forsøgene, som foretages, viser, at forbindel-
se (I) har virkning over for cancerceller, selv dem med
ikke-hormonreceptorer, hvilket henleder tanken på anven-
delse af forbindelsen (I) til behandling af talrige for-
20 mer for cancer, alene og/eller i blanding med nuværende
standard-kemoterapeutika.

Forsøg K

25 Lou Gehrig's sygdom, amyotrofisk lateral-sklerose,
behandles fordelagtigt med forbindelsen (I), baseret på
forsøg med kirurgiske prøver af neurovæv med denne syg-
dom. Forbindelsen med formlen 10 blokerer 79% af andro-
genreceptorerne i disse væv af både godartede og ondart-
ede væv ved forhold mellem DHT og den afprøvede forbin-
30 delse på 1:1000. Der er ikke nogen målelig østrogenre-
ceptorinhibering i dette forsøg, og der er kun 3% pro-
gesteronreceptorinhibering.

Astrocytomavæv testes tilsvarende med 21% androgen-
sted-blokering og de samme resultater for østrogen- og
35 progesteronreceptorinhibering. Glioblastomavæv viser
39% androgenreceptorinhibering, ingen østrogenreceptor-
inhibering og 2% progesteroninhibering. Meningeomavæv

viser 64% androgenreceptorinhibering, ingen østrogenreceptorinhibering og 5% progesteronreceptorinhibering.

Forsøg L

5 Keloiddannelse undertrykkes ved blokering af androgenreceptorsteder. Hos en patient påføres et anti-androgent middel på patientens hud, hvorved androgenreceptorstederne blokeres, og dannelsen af keloider derved forsinkes. Forsøg foretaget med 6-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo[3,3,0]octan-
10 3-on har vist undertrykkelsen af keloiddannelse. Kirurgisk excision af keloider foretages fra kliniske og private patientbefolkningsgrupper. 6-(5-Methoxyhept-1-yl)-bicyclo[3,3,0]octan-3-on inkuberes i forhold på 1:0 til 1:10.000 mellem steroidhormon og denne forbindelse. Ikke-specifik
15 binding bestemmes med et 200-ganges overskud af umærket ligand ved hver koncentration af ^3H -ligand-anvendelse. Mandlige patienter viser hverken påviselig østrogen- eller progesteron-binding. Gennemsnitlig DHT-binding er 867 femtomol/mg gytosalprotein ± 101 femtomol/mg. Der
20 fås de følgende resultater.

Pt	Køn	Race	Alder	Place- ring af keloid	Bin- ding af DHT	% Blo- kering	Binding af østrogen	Binding af progesteron
1	F	sort	37	supra- publisk	703	43	9	7
2	F	sort	21	bryst- kasse	816	24	4	ikke-påvi- selig
3	M	hvid	23	hals	795	57	ikke-på- viselig	ikke-påvi- selig
4	M	sort	26	bug- lyske	938	86	ikke-på- viselig	ikke-påvi- selig

0

Behandling til forebyggelse af interabdominale og andre postkirurgiske systemiske adhæsioner bedømmes også. Hudfibroblastkollagen-undertrykkelse bedømmes også ved anvendelse af kirurgiske eksplantationer. Ved forhold mellem DHT og 6-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo[3,3,0]-octan-3-on på 1:1000 i mere end 400 forsøg blokerer 6-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo[3,3,0]octan-3-on mellem 22% og 94% af androgenreceptorerne uden væsentlig interferens med enten østrogen- eller progesteronreceptorerne. Væv fra keloid viser androgenreceptorinhibering på 41-72% og ingen målelig østrogen- eller progesteronreceptorinhibering. Hovedbundsprøver viser fra 22 til 89% androgeninhibering og fra 0 til 7% progesteroninhibering. Underarmsprøve viser 22% androgenreceptorinhibering og 4% progesteronreceptorinhibering. I ingen af forsøgene er der nogen målelig østrogenreceptorinhibering.

Dannelse af "hårde fibrøse bånd" hæmmes rundt om brystimplantationer efter forøgelseskirurgi. Blokering af 34% til 79% androgenreceptorsteder måles for 6-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo[3,3,0]octan-3-on uden nogen væsentlige virkninger på enten østrogen- eller progesteronbindende steder. Mængden af protein (i mg) pr. g bruttovæv måles for fire brystkapselgruppetal, som viser:

	<u>gennemsnitlig androgenbinding i %</u>	<u>gennemsnitlig androgeninhibering i %</u>
	10,7	17
	31,0	49
	99,9	70
30	109,8	74

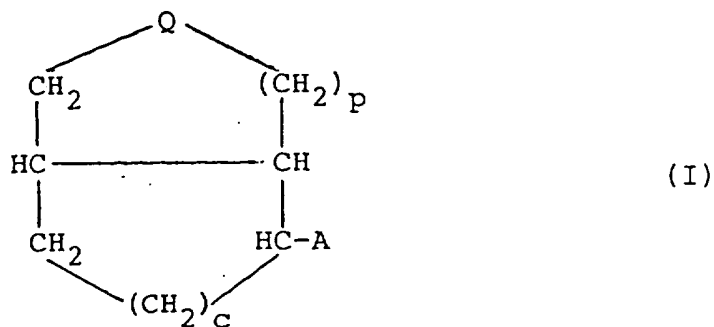
35

P a t e n t k r a v.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen I

5

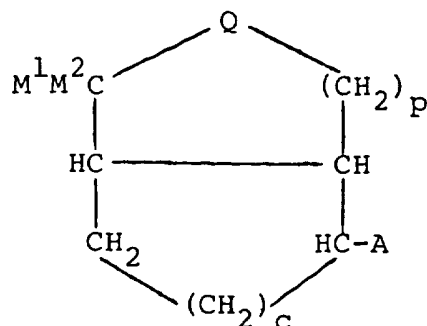
10



hvor Q er CO eller $CH-OR$, A er $-CRR-(CR^1R^2)_nR^3$, n er et helt tal på 1-8, R er H eller lavere alkyl, R^1 og R^2 uafhængigt er R , OR , $COOH$, CHO eller tilsammen danner gruppen CO , R^3 er H , $COOR$, OR , $CHR-OR$ eller COR , c er 1 eller 2, og p er 0 eller 1, med den forudsætning, at A -gruppen indeholder en gruppe $COOR$, CHO , CO , OR , COR eller $CHR-OR$, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g - n e t ved, at en tilsvarende forbindelse med formlen

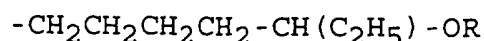
20

25



hvor M^1 og M^2 betyder halogen, og de øvrige symboler har de ovenfor anførte betydninger, dehalogeneres, hvorefter en fremstillet forbindelse med formlen I eventuelt omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at A betyder



c og p betyder 1, og M^1 og M^2 betyder chlor.

35

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 6-(5-methoxyhept-1-yl)-bicyclo[3,3,0]octan-3-on, k e n - d e t e g n e t ved, at 6,6-dichlor-2-(5-methoxyheptyl)-bicyclo[3,3,0]octan-7-on dehalogeneres.

5

10

15

20

25

30

35