

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 130435



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 c 169/22

(52) Kl. 12 o-25/04

(21) Patentsøknad nr. 740113

(22) Inngitt 15.1.1974

(23) Løpedag 21.2.1969

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 26.8.1969

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 2.9.1974

(30) Prioritet begjært fra: 24.2.1968 Forbundsrepublik-
ken Tyskland, nr. P 16 68 687

(62) Avdelt fra søknad nr. 708/69

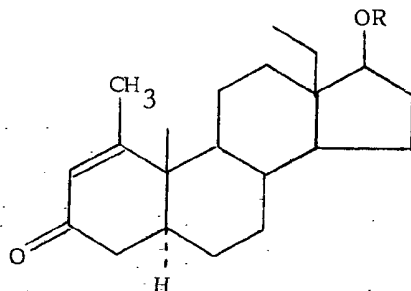
(71)(73) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Hans-Detlef Berndt, Waldsängerpfad 10 a, Berlin 38,
Hermann Steinbeck, Heimat 70, Berlin 37 og
Rudolf Wiechert, Endestrasse 38, Berlin 39, alle:
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Siv.ing. Erling Quande.

(54) Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, tera-
peutisk aktive 18-methyl-5 α -H-androstenderivater.

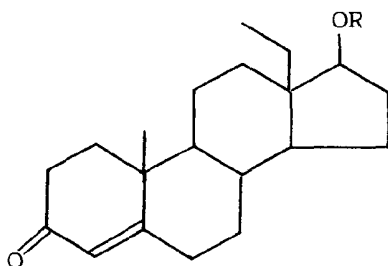
Oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av
nye 18-methyl-5 α -H-androstenderivater med den generelle formel



,hvor R er et hydrogenatom eller en alifatisk acylgruppe med
1 - 11 carbonatomer.

Som eksempler på alifatiske carboxylsyrer hvorfra R er avledet, kan nevnes eddiksyre, propionsyre, capronsyre og undecylsyre. Disse syrer kan selvfølgelig også være umettede, forgrenede eller flerbasiske. Som eksempler på slike syrer kan nevnes trimethyleddiksyre, t-butyleddiksyre, cyclopentylpropionsyre, ravsyre og adipinsyre.

De nye forbindelser fremstilles ved den foreliggende analogifremgangsmåte ved at 4,5-dobbeltbindingen til et 18-methyl-4-androsten-3-on med den generelle formel



, hvori R er som definert ovenfor, reduseres, den reduserte forbindelse dehydrogeneres i 1,2-stillingen, og det dannede Δ^1 -3-ketosteroid først overføres til en 1-hydroxy-2-klor- hhv. bromforbindelse, hvorefter halogenatomet i 2-stillingen fjernes ved reduksjon, 3-ketogruppen ketaliseres og 1-hydroxygruppen oxyderes, den erholdte 1-ketoforbindelse omsettes med et Grignard-methylmagnesiumhalogenid og reaksjonsproduktet behandles med en syre og, avhengig av betydningen av R, den frie 17-hydroxygruppe eventuelt acyleres eller 17-acylgruppen eventuelt forsåpes.

Den ved i og for seg kjente fremgangsmåter gjennomførbare reduksjon av dobbeltbindingen i 4,5-stillingen utføres fortrinnsvis med lithium i flytende ammoniakk fordi dette gir et maksimalt utbytte av den ønskede 5 α -H-forbindelse. Dette utelukker imidlertid ikke at reduksjonen av dobbeltbindingen i 4,5-stillingen også kan oppnåes ved å påleire hydrogen i nærvær av egnede metallkatalysatorer, som f.eks. palladium som fortrinnsvis er blitt avsatt på en bærer, som carbon.

Den påfølgende dehydrogenering i 1,2-stillingen utføres også ved å anvende i og for seg kjente fremgangsmåter. Ifølge en foretrukken utførelsesform innføres først et halogenatom, fortrinnsvis brom, i 2-stillingen, og dette blir så på kjent måte igjen avspaltet

som hydrogenhalogenid, f.eks. ved å anvende kalsiumcarbonat/lithiumbromid i dimethylformamid. Innføringen av 1,2-dobbeltbindingen kan også utføres ved å anvende selensyre eller dicyanodiklorbenzokinon eller for dette formål kjente mikrobiologiske fremgangsmåter.

1-methyl- Δ^1 -grupperingen innføres ved at det først erholdte 17 β -acyloxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on ifølge f.eks. tysk patent nr. 1154.467 via 1-hydroxy-2-halogenforbindelsen ved hjelp av reduserende fjernelse av halogenatomet i 2-stillingen, f.eks. ved å anvende sinkstøv i alkohol eller ved katalytisk hydrogenering, f.eks. i nærvær av Pd/CaCO₃ og natriumacetat og noe eddiksyre, overføres til 1 α -hydroxy-17 β -acyloxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on som, f.eks. ifølge tysk patent nr. 1152.103, ketaliseres i 3-stillingen. 1-hydroxyforbindelsen oxyderes så med kromsyre i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. i aceton, iseddik, tetrahydrofuran-iseddik, pyridin, dimethylformamid etc., og den dannede 1-ketogruppe blir så på vanlig måte reagert med methylmagnesiumhalogenid og det erholdte Grignardprodukt syrebehandlet, f.eks. med methanolholdig salt- eller svovelsyre, hvorved 3-ketalgruppen hydrolyseres og hydroxylgruppen i 1-stillingen samtidig og sammen med et hydrogenatom i 2-stillingen avspaltes som vann under dannelse av en Δ^1 -dobbeltbinding.

De ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser er sterkt anabolisk virksomme stoffer som også fremhever seg spesielt ved en høy dissosiasjon av den ønskede anabolske hovedvirkning til den uønskede androgene bivirkning, og dette fremgår av den etterfølgende tabell hvor forbindelsen IV som er et eksempel på forbindelser fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte, sammenlignes med de kjente forbindelser I-III. De anførte, sammenlignende forsøksresultater ble oppnådd ved den vanlige testikkel- og levator-ani-undersøkelse etter at virkestoffet var blitt gitt subkutant til rotter.

TABELL

Forbind- else nr.	Forbindelse	Dosis mg/dyr/dag	Organvekt (mg/kg kroppsvekt) Levator ani	Testikkel
I	17 β -propionyloxy- 4-androsten-3-on	1,0	55	529
II	17 β -acetox-5 α - androstan-3-on	1,0	51	401
III	17 β -acetox-1- methyl-5 α - androst-1-en-3-on	1,0	51	371
IV	17 β -acetox-1,18- dimethyl-5 α -androst- 1-en-3-on	1,0	50	132

For medisinsk bruk kan de ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser anvendes som oralt administrerbare legemidler eller som sprøytepreparater.

For fremstilling av oralt anvendbare legemidler opparbeides de ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte virkestoffer med innen den galeniske farmasi vanlige bærerstoffer og smakskorrigerende midler og overføres så til den endelige, ønskede anvendelsesform, som f.eks. tabletter, dragéer, pulvere, kapsler, etc.

Fremstillingen av sprøytepreparatene utføres ved å oppløse virkestoffet fortrinnsvis i oljer, spesielt sesamolje eller ricinusolje, ved de innen den galeniske farmasi vanlige metoder. For å øke oppløseligheten kan eventuelt fortynningsmidler hhv. oppløsningsfremmende stoffer, som f.eks. benzylbenzoat, tilsettes til oppløsningsmidlene. Oppløsningene blir så under sterile betingelser fylt i f.eks. 1 - 2 ml ampuller.

Som nevnt er 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on og dens 17-ester egnet for anvendelse som utgangsmateriale ved fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende fremgangsmåte. Den racemiske form av utgangsmaterialet er beskrevet i J. Med. Chem. 10, 446 (1967), og dersom forbindelsene fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte skal fremstilles i sin optisk aktive form, fremstilles de fra det tilsvarende optisk aktive utgangsmateriale som f.eks. kan fremstilles som

følger: 5 g 17-acetox-18-methyl-5(10)-østren-3-on med et smeltepunkt av 145 - 146°C og fremstilt fra 3-methoxy-17β-acetox-18-methyl-1,3,5(10),8,14-østrapentaen ved katalytisk hydrogenering av Δ¹⁴-dobbelbindingen etterfulgt av en Birch-reduksjon med påfølgende 17β-acetylering til den tilsvarende 3-methoxy-Δ^{2,5(10)}-17β-acetox-forbindelse med et smeltepunkt av 136,5 - 139°C og av 3-enolether-spaltning, ble i 30 minutter redusert ved værelsetemperatur i 50 ml tetrahydrofuran og 5 ml vann med 0,5 g natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen ble så gjort svakt sur med 2n H₂SO₄, forbindelsen utfelt i isvann og det dannede bunnfall avsuget, vasket nøytralt og tørket. Råproduktet ble på ca. 500 g nøytralt aluminiumoxyd ved hjelp av gradient-kromatografi (hexan-20% eddikester) skilt i 17β-acetox-18-methyl-5(10)-østren-3β-ol som etter rekrystallisering én gang fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av 103 - 104°C, og i 17β-acetox-18-methyl-5(10)-østren-3α-ol som etter rekrystallisering fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av 103,5 - 105°C.

10 g 17β-acetox-18-methyl-5(10)-østren-3β-ol oppløst i 70 ml 1,2-dimethoxyethan ble dråpevis satt til en suspensjon av 50 ml absolutt ether, 10 ml metylenjodid og 10 g sink-kobber-par (E. LeGoff, J. Org. Chem. 29, 2048 (1964)). Det hele ble destillert i 2 timer under tilbakeløp og fortynnet med 250 ml kloroform og 50 ml methanol, og uoppløst metall ble til slutt frafiltrert. Filtratet ble vasket med en vandig ammoniumkloridoppløsning, en vandig natriumthiosulfatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Resten ble rekrystallisert fra diisopropylether. Det ble oppnådd 8,8 g 17β-acetox-18-methyl-5,10β-methylen-5β-østren-3β-ol med et smeltepunkt av 131 - 131,5°C.

330 mg 17β-acetox-18-methyl-5,10β-methylen-5β-østren-3β-ol ble i 25 ml aceton oxydert i 5 minutter ved værelsetemperatur med 0,5 ml oxydasjonsoppløsning ifølge Jones (267 g CrO₃, 230 ml konsentrert svovelsyre oppfylt til 1000 ml med vann). Utfelningen ble foretatt i isvann, og det dannede bunnfall ble tatt opp i kloroform og den fra-skilte, organiske fase vasket med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann. Etter tørking over natriumsulfat ble kloroformoppløsningen inndampet til tørrhet. Det ble oppnådd 300 mg 17β-acetox-18-methyl-5,10β-methylen-5β-østren-3-on med et smeltepunkt av 141 - 144°C. Dersom det for fremstilling av produktene ifølge foreliggende fremgangsmåte skal anvendes et utgangsmateriale med en fri hydroxyl-gruppe i 17-stillingen, forsåpes 17β-acetox-18-methyl-5,10β-methylen-

5 β -østran-3-onets 17 β -acetoxygruppe på vanlig måte til 17 β -hydroxylgruppen.

Det på det første trinn dannede mellomprodukt 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-østren-3 α -ol kan også på i og for seg kjent måte om-dannes til 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-østren-3 β -ol og går derfor ikke tapt for fremstillingen av det ønskede, endelige utgangsmateriale:

3 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-østren-3 α -ol ble oppløst i 30 ml absolutt pyridin, og 3 ml methansulfoklorid ble tilsatt under isavkjøling. Oppløsningen fikk henstå i ca. 16 timer ved 0°C, og utfelningen ble så foretatt i isvann og det hele derpå omrørt i enda 1 time, hvorpå 190 ml iskald 2n H₂SO₄ ble tilsatt og det dannede bunnfall avdestillert. Etter vasking med vann ble bunnfallet oppløst i benzen, og den med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede benzenoppløsning ble til slutt inndampet til tørrhet. Resten ble rekrystallisert fra isopropylether.

Det således i en mengde av 2,5 g erholdte 3 α -mesyloxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-østren med et smeltepunkt av 145 - 146°C og 4 g tetraethylammoniumformiat ble i ca. 16 timer oppvarmet i 100 ml absolutt aceton under tilbakeløp. Etter tilsetning av 500 ml benzen ble oppløsningen vasket nøytral med vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Det ble oppnådd en oljerest bestående av 3 β -formyl-oxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-østren og en dien-blanding. Denne blanding ble oppløst i 200 ml methanol og 20 ml mettet, vandig natriumbicarbonatoppløsning satt til oppløsningen, og det hele ble oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble så konsentrert til det halve volum, utfelningen foretatt i isvann og det dannede bunnfall filtrert av og tatt opp i methylenklorid. Den med vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede methylenkloridoppløsning ble inndampet til tørrhet. Resten ble til slutt skilt på 250 g silikagel ved å anvende gradient-kromatografi (hexan-20% aceton). Det ble derved oppnådd ytterligere 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-østren-3 β -ol med et smeltepunkt av 103 - 104°C. 300 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -østran-3-on ble oppvarmet i 1 time på et dampbad til ca. 70°C i 30 ml av en 3:2 blanding av eddiksyre og konsentrert saltsyre. Utfelningen ble så foretatt i isvann og det hele ekstrahert med methylenklorid. Den med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann nøytralt vaskede og

over natriumsulfat tørkede, organiske fase ble inndampet til tørrhet. Den gjenværende rest ble oppløst i 20 ml methanol, og 3 ml vann og 100 mg kaliumcarbonat ble tilsatt og oppløsningen derpå oppvarmet i 90 minutter under tilbakeløp i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble så konsentrert til det halve volum, felt i isvann og ekstrahert med methylenklorid. De kombinerte metylenekstrakter ble vasket nøytrale med vann, tørket over natriumsulfat og til slutt inndampet til tørrhet. Resten ble rekrystallisert fra diisopropylether. Det ble derved oppnådd 206 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on, smp. 175/176,5 - 177,5°C; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 16.300$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble acetylert i 16 timer ved værelsetemperatur med 0,4 ml absolutt pyridin og 0,2 ml eddiksyreanhydrid. Reaksjonsoppløsningen ble så inndampet til tørrhet under vakuum og den gjenværende rest rekrystallisert fra diisopropylether. Det ble derved oppnådd 98 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 114 - 116°C; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15.900$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble forestret med propionsyreanhydrid. Efter en tilsvarende opparbeidelse ble det oppnådd 85 mg 17 β -propionyloxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 119 - 120°C (fra diisopropylether); UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15.800$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble oppløst i 0,4 ml absolutt pyridin, og 0,2 ml n-heptylsyreanhydrid ble tilsatt. Efter henstand i 24 timer ved værelsetemperatur ble reaksjonsblandingen felt med isvann og ekstrahert med ether. Den fraskilte etheroppløsning ble i rekkefølge vasket med en 1n HCl-oppløsning, en vandig bicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Efter å ha fordampet oppløsningsmidlet ble det oppnådd en olje bestående av 17 β -heptanoyloxy-18-methyl-4-androsten-3-on; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15.200$.

Eksempel 1

a) En oppløsning av 15 g 17 β -acetoxy-18-methyl-4-androsten-3-on i 200 ml av en 1:1 blanding av absolutt ether og absolutt dioxan ble ved en temperatur av -70°C dråpevis satt til en oppløsning av 1500 ml flytende ammoniak og 4,5 g lithium. Det hele ble omrørt i 30 minutter ved -70°C, og i løpet av 30 minutter ble så 30 g fast ammoniumklorid tilsatt inntil den blå farve forsvant, og ammoniakken ble så fordampet. Efter tilsetning av 500 ml ether ble oppløsningen vasket i rekkefølge med 1n HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og efter filtrering kon-

sentrert til tørrhet. Resten ble absorbert på 500 g silikagel, og etter gradient-eluering (hexan/acetone-10%) ble det oppnådd 9 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on som etter rekrystallisering fra diisopropylether smeltet ved 158,5 - 159,5°C.

b) 23 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble oppløst i 250 ml tetrahydrofuran, og i løpet av 15 minutter ble 3,35 ml brom i 35 ml iseddik tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og reaksjonsproduktet felt i isvann. Forbindelsen ble tatt opp i metylenklorid, og oppløsningen ble vasket i rekkefølge med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet under vakuum. Det erholdte 2-brom-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble som råprodukt omrørt i 200 ml dimethylformamid med 10 g kalsiumcarbonat og 5,8 g lithiumbromid i 5 timer under nitrogen ved en temperatur av 115°C. Reaksjonsblandingen ble felt i isvann, oppløsningen ble gjort sur med 2n HCl og forbindelsen ekstrahert med metylenklorid. Oppløsningen ble i rekkefølge vasket med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet under vakuum. Inndampningsresten ble absorbert på 1 kg silikagel. Ved å anvende gradient-kromatografi med en blanding av metylenklorid og 2% methanol ble det oppnådd 14 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-1-en-3-on; sm.p. 128/129 - 130,5°C; UV (methanol): $\epsilon_{229} = 10.500$.

c) 7,9 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-1-en-3-on ble oppløst i 316 ml dioxan, og 79 ml vann, 7,9 g N-bromsuccinimid og 7,9 ml 70% perklorsyre ble tilsatt. Oppløsningen ble omrørt i 2,5 timer ved værelsetemperatur og forbindelsen felt i en blanding av isvann, natriumklorid og natriumhydrogencarbonat. Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med metylenklorid og oppløsningen vasket med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet under vakuum. Etter krystallisering fra en blanding av hexan og acetone ble det oppnådd 6,3 g 2-brom-1 α -hydroxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on; sm.p. 224 - 225°C (spaltn.).

d) Til en oppløsning av 6 g 2-brom-1 α -hydroxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on i 400 ml av en 1:1 blanding av tetrahydrofuran og methanol ble 2,6 g natriumacetat, 1,8 ml iseddik og 600 mg palladium på kalsiumcarbonat (10% Pd) tilsatt, og oppløsningen ble i en hydrogeneringsbeholder rystet så lenge under hydrogen at den beregnede mengde hydrogen ble tatt opp. Katalysatoren ble filtrert av, oppløsningen sterkt konsentrert under vakuum og reaksjonsproduktet

felt i isvann. Det dannede bunnfall ble avsuget, vasket med vann og tørket. Etter adsorpsjon på 300 g silikagel og gradient-eluering med en blanding av hexan og 10% aceton ble det oppnådd 3,4 g 1 α -hydroxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on som etter krystallisering fra en blanding av hexan og aceton hadde et smeltepunkt på 193,5 - 194,5°C.

e) 1,5 g 1 α -hydroxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on, 75 ml absolutt benzen, 4,5 ml ethylenglycol og 37,5 mg p-toluensulfonsyre ble tilbakeløpsoppvarmet i 5 timer under nitrogen, omrøring og vannutskilling. Benzenfasen ble vasket nøytral med vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet under vakuum. Det ble oppnådd 1,7 g uren 3,3-ethylendioxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-1 α -ol som i 38 ml aceton ble oxydert i 5 minutter ved 10°C med 1,4 ml kromsyreoppløsning (kromsyreoppløsning: 267 g kromtrioxyd, 230 ml konsentrert svovelsyre oppfylt med vann til 1000 ml). Oxydasjonsoppløsningen ble rørt inn i isvann, bunnfallet tatt opp med metylenklorid og metylenkloridoppløsningen vasket med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet. Det gjenværende 3,3-ethylendioxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-1-on i en mengde av 1,65 g ble oppløst i 115 ml absolutt benzen og ved værelsetemperatur dryppet inn i en Grignardoppløsning fremstilt fra 2,62 g magnesiumspon, 50 ml absolutt diethylether og 7,35 ml metyljodid. Etter omrøring i 4 timer ved værelsetemperatur ble en vandig ammoniumkloridoppløsning tilsatt, den organiske fase fraskilt og den vandige fase ekstrahert ytterligere to ganger med benzen. De kombinerte benzenoppløsninger ble vasket nøytrale med vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet. Den gjenværende rest av 1,7 g ble oppvarmet under tilbakeløp i 35 minutter i 100 ml methanol som inneholdt 17 ml 8 volumprosent svovelsyre. Oppløsningen ble så rørt inn i isvann inneholdende natriumcarbonat, forbindelsen tatt opp i metylenklorid og metylenkloridoppløsningen vasket nøytral med vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet. Resten ble acetyleret i 17 timer ved værelsetemperatur med 10 ml absolutt pyridin og 5 ml eddiksyreanhydrid, igjen felt i isvann og bunnfallet tatt opp i diethylether. Etheroppløsningen ble i rekkefølge vasket med ln HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble den gjenværende rest adsorbent på 100 g silikagel. Ved gradient-eluering med en blanding av hexan og 10% aceton ble det oppnådd 855 mg 17 β -acet-

oxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on; sm.p. 107 - 110°C (fra hexan/acetone); UV (methanol): $\epsilon_{242} = 13.000$.

Eksempel 2

500 mg 17 β -acetoxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on ble i 150 ml methanol og 3 ml vann oppvarmet i 2 timer med 700 mg kaliumcarbonat under tilbakeløp og nitrogen. Reaksjonsproduktet ble felt i isvann, filtrert av, vasket med vann og tørket. Etter krystallisering fra en blanding av hexan og diethylether ble det oppnådd 320 mg 17 β -hydroxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on; sm.p. 158 - 159°C; UV (methanol): $\epsilon_{243} = 13.200$.

Eksempel 3

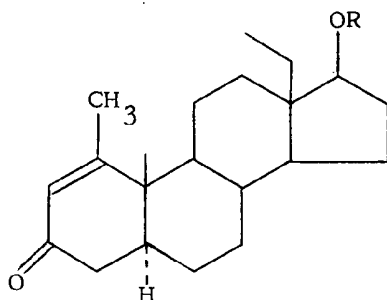
300 mg 17 β -hydroxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on i 10 ml absolutt pyridin ble forestret i 16 timer ved værelsetemperatur med 5 ml propionsyreanhydrid. Etter felling av reaksjonsproduktet med isvann ble forbindelsen ekstrahert med diethylether og etheroppløsningen vasket i rekkefølge med 1N HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann. Etter tørking over natriumsulfat ble oppløsningsmidlet dampet av, og det ble oppnådd en olje bestående av 17-propionyloxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on; UV (methanol): $\epsilon_{242} = 12.700$.

Eksempel 4

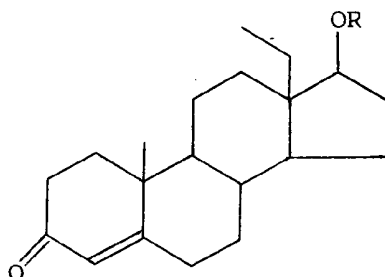
100 mg 17 β -hydroxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on ble oppløst i 0,4 ml absolutt pyridin, og 0,2 ml n-heptylsyreanhydrid ble tilsatt. Etter henstand i 24 timer ved værelsetemperatur ble reaksjonsblandingen felt med isvann og ekstrahert med ether. Den fra-skilte etheroppløsning ble i rekkefølge vasket med 1N HCl-oppløsning, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Etter å ha dampet av oppløsningsmidlet ble det oppnådd 125 mg av et oljeaktig produkt bestående av 17 β -heptanoyloxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on, UV (methanol): $\epsilon_{242} = 12.000$.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 18-methyl-5 α -H-androstenderivater med den generelle formel



, hvori R er et hydrogenatom eller en alifatisk acylgruppe med 1 - 11 carbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t 4,5-dobbeltbindingen til et 18-methyl-4-androsten-3-on med den generelle formel



, hvori R er som definert ovenfor, reduseres, den reduserte forbindelse dehydrogeneres i 1,2-stillingen, og det dannede Δ^1 -3-keto-steroid først overføres til en 1-hydroxy-2-klor- hhv. bromforbindelse, hvorefter halogenatomet i 2-stillingen fjernes ved reduksjon, 3-ketogruppen ketaliseres og 1-hydroxygruppen oxyderes, den erholdte 1-ketoforbindelse omsettes med et Grignard-methylmagnesiumhalogenid og reaksjonsproduktet behandles med en syre og, avhengig av betydningen av R, den frie 17-hydroxygruppe eventuelt acyleres eller 17-acylgruppen eventuelt forsåpes.