



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **326624**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07J 1/00 (2006.01)

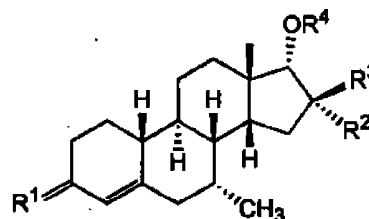
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20041010	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.09.06 PCT/EP02/10041
(22)	Inng.dag	2004.03.10	(85)	Videreføringsdag	2004.03.10
(24)	Løpedag	2002.09.06	(30)	Prioritet	2001.09.12, EP, 01203455
(41)	Alm.tilgj	2004.03.10			
(45)	Meddelt	2009.01.19			

(73)	Innehaver	NV Organon, Kloosterstraat 6, 5349AB OSS, NL
(72)	Oppfinner	Jaap van der Louw, Pauwoog 12, 5345EN OSS, NL Dirk Leysen, c/o NV Organon, Postbus 20, 5340BH OSS, NL Marcel Everet de Gooijer, c/o NV Organon, Postbus 20, 5340BH OSS, NL
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO

(54)	Benevnelse	17-alfa-hydroksy-14-beta-steroider, anvendelse av slike i terapi og anvendelse av disse for fremstilling av medisin for behandling av sykdom
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse angår steroidale forbindelser som har formelen I
hvor: R¹ er O, (H,H), (H,OH), NOH, hvorved OH eventuelt er foretret eller forestret;
R² og R³ uavhengig er hydrogen eller (C₁₋₄) alkyl, og minst én av R² og R³ er (C₁₋₄) alkyl; R⁴ er hydrogen eller (C₁₋₁₅) acyl for anvendelse i androgen-relaterte behandlinger, så som androgenutilstrekkelighet og mannlig eller kvinnelig prevensjon.

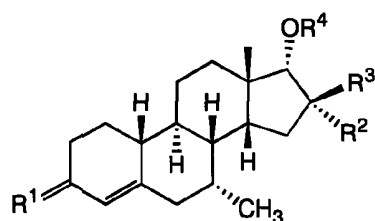


Oppfinnelsen angår nye 17α -hydroksy- 14β -steroidforbindelser, anvendelse av slike i terapi og anvendelse av dem for fremstilling av medisin til bruk i androgen-relaterte behandlinger.

- 5 Steroidforbindelser for anvendelse i androgen-relaterte behandlinger er kjent, for eksempel fra det som beskrives i US 3,338,925 og Jacquesy et al Bull Soc Chim France bd. 5; 1975: s. 2281-2288. I disse publikasjoner er 19-nor-androstan-derivater beskrevet med en 17α -hydroksy- 14β -stereokonfigurasjon. Slike forbindelser kan anvendes for hormonelle effekter, og noen av dem er mer
- 10 spesifikke for androgene effekter. De sistnevnte effekter er tilsiktet i behandlinger ment for å avhjelpe testosteron-mangler eller for å oppnå sterilitet hos menn for kontraseptive formål. Viktig er det at slike forbindelser kan anvendes for oral administrering og at virkningsvarigheten er tilstrekkelig lang til å redusere behovet for store mengder av aktiv forbindelse i enhetsdoseformer.

15

Foreliggende oppfinnelse gjør slike steroider som har formelen I tilgjengelige



Formel I

hvor:

- 20 R^1 er O, (H,H), (H,OH), NOH, hvorved OH eventuelt er foretret eller forestret;
 R^2 og R^3 uavhengig er hydrogen eller (C_{1-4}) alkyl og minst én av R^2 og R^3 er (C_{1-4}) alkyl;
 R^4 er hydrogen eller (C_{1-15}) acyl.

- 25 Det er funnet at disse forbindelser ikke bare har høy androgen styrke, men også er meget resistente mot levermetabolisme. Lav eksponering for aktiv forbindelse er viktig for å redusere risikoen for ugunstige effekter. Nyttet er uventet også i betraktning av publikasjonen Heusser et al Helv Chim Acta bd. 22, 1949 s. 1245-1251, hvor det er angitt at 17α -hydroksy- 14β -testosteron ikke har noen androgen
- 30 aktivitet.

En spesielt fordelaktig profil for anvendelse i orale medisiner for androgen-relaterte behandlinger vises ved en forbindelse med formel I hvor R^1 er okso, og minst én av R^2 og R^3 er metyl, og den andre er hydrogen eller metyl. En spesifikt foretrukket forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse er (7 α ,14 β ,16 β ,17 α)-17-hydroksy-7,16-dimetylestre-4-en-3-on.

Betegnelsen (C_{1-4}) alkyl som anvendes i definisjonen av formel I betyr en forgrenet eller rettkjedet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl og tertiær butyl. Foretrukne alkylgrupper er metyl og etyl.

Betegnelsen (C_{1-15}) acyl betyr en acylgruppe avledet fra en karboksylsyre med 1-15 karbonatomer, så som formyl, acetyl, propanoyl, butyryl, 2-metylpropanoyl, pentanoyl, pivaloyl, heksanoyl etc. Omfattet innenfor definisjonen av (C_{1-15}) acyl er også acylgrupper avledet fra dikarboksylsyrer, så som hemi-maloyl, hemi-succinoyl, hemi-glutaroyl og så videre. Foretrukket er hemi-succinoyl.

Oppfinnelsen angår også forbindelsene beskrevet ovenfor for anvendelse i terapi. Forbindelsene kan anvendes for fremstilling av medikamenter til bruk i, bl.a. prevensjon hos menn og hormonerstatnings-terapi på kvinner og menn. Generelt er målet for en slik behandling å oppnå en androgen effekt i en organisme, så som et dyr eller et menneske. Derfor blir en slik behandling referert til i denne beskrivelsen som en androgen-relatert behandling. Oppfinnelsen ligger også i anvendelse av hvilken som helst av forbindelsene ovenfor for fremstilling av en medisin for behandling av androgenutilstrekkelighet. I sammenheng med foreliggende oppfinnelse skal betegnelsen "androgenutilstrekkelighet" forstås å vedrøre alle typer av sykdommer, forstyrrelser og symptomer hvor en mann eller en kvinne lider av for lavt testosteronnivå, så som hos hypogonadale menn. Spesielt gjelder anvendelsen over reduksjonen av testosteronnivået som en mann får som resultat av alder (forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse blir da anvendt i hormonerstatningsterapi på menn) eller når han er gjenstand for mannlig prevensjon. I sammenheng med mannlig prevensjon tjener forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse spesielt til å nøytralisere effekten av oppleggene for mannlig hormonprevensjon hvor et steriliseringsmiddel så som et progestagen eller LHRH (luteiniserende hormon-frigjørende hormon) blir administrert regelmessig, f.eks. daglig, eller det blir anvendt som den eneste mannlige kontraseptive substans.

Androgenene kan administreres hovedsakelig ved hvilken som helst egnet vei som er tilgjengelig for fagfolk. Som angitt ovenfor er oral administrering foretrukket,

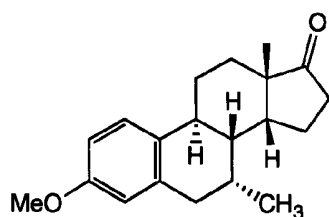
mest foretrukket i form av en fast doseenhet så som en tablett eller en kapsel.

Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater omfattende en forbindelse som beskrevet ovenfor og en farmasøytisk akseptabel bærer. Således kan bæreren være i en fast form eller væskeform, og preparatet kan være en oral doseenhet så som en
 5 tablett eller en oral løsning, f.eks. i en kapsel. Metoder for fremstilling og preparater av slike doseenheter er velkjente for fagfolk på området. For eksempel er konvensjonelle teknikker for fremstilling av tabletter og piller, inneholdende aktive bestanddeler, beskrevet i standardverket, Gennaro et al, Remington's
 10 Del 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). Forbindelsen kan også administreres via et implantat, et plaster eller hvilken som helst annen egnet anordning for forsinket frigjøring av et androgenpreparat.

Dosen av og opplegget for administrering av forbindelsene ifølge foreliggende
 15 oppfinnelse eller et farmasøytisk preparat derav, som skal administreres vil åpenbart avhenge av den terapeutiske effekt som skal oppnås og vil variere med administreringsveien og alderen og tilstanden til det enkelte individ som medikamentet skal administreres til og/eller det spesielle kontraseptiv eller HRT-opplegget hvor det blir anvendt. Typiske dosemengder er 0,001-5 mg pr. kg
 20 kroppsvekt.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved forskjellige metoder kjent på området organisk kjemi generelt og spesielt på området steroid-
 kjemi (se for eksempel: Fried, J. *et al*, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, bind
 25 I og II, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972).

Et hensiktsmessig utgangsmateriale for fremstilling av forbindelser med formel I hvor R^1 er okso, R^2 og R^3 har den tidligere angitte betydning; og R^4 er hydrogen, er
 30 for eksempel en forbindelse med den generelle formel II, hvis syntese er beskrevet i WO 00/53619.



Formel II

En mulig syntesevei for forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse starter med alkylering av forbindelser med formel II på C-16, hvilket vanligvis resulterer i den dominerende eller spesifikke dannelse av 16 β -isomeren [for alkyleringsreaksjoner, se f.eks. Carey, F.A., Sundberg, R.J., "Advanced Organic Chemistry", Del B:

- 5 Reactions and Synthesis, kapittel 1, Plenum Press, NY, 1990]. Eventuelt kan stereokjemien på C-16 omvendes ved deprotonering fulgt av hydrolyse. Om ønsket kan alkylering på C-16 følges av en andre alkyleringsreaksjon i samme stilling ved anvendelse av samme eller et annet alkyleringsmiddel, hvilket resulterer i 16,16-dialkylerte forbindelser.
 - 10 Karbonylgruppen på C-17 blir redusert ved anvendelse av NaBH₄, LiAlH₄ eller andre hydrid-donator-reagenser, som fører til den dominerende eller spesifikke dannelse av 17 α -hydroksyforbindelsen.
- Birch reduksjon [Cain, D., i Org. Reactions 23, s. 1, Wiley, New York, 1976] av den 16-substituerte (14 β ,17 α)-3-metoksyestra-1,3,5(10)-trien-17-ol og til slutt hydrolyse
- 15 av det resulterende 2,5(10)-dien gir et 16-substituert (14 β ,17 α)-17-hydroksyestr-4-en-3-on-derivat ifølge foreliggende oppfinnelse.

- Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hvor R¹ er (H,H), (H,OH) eller NOH, hvori OH eventuelt er foretret eller forestret, blir oppnådd ved anvendelse av metoder som er
- 20 kjent på området fra forbindelser med formel I hvor R¹ er okso.

Oppfinnelsen vil videre bli forklart nedenfor med referanse til de følgende Eksempler.

25 **Eksempel 1**

(7 α ,14 β ,16 β ,17 α)-17-hydroksy-7,16-dimetylest-4-en-3-on.

- i) - En løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (55,5 mmol) i tetrahydrofuran (96 ml) ble avkjølt til -40 °C. En løsning av (7 α ,14 β)-3-metoksy-7-metylest-1,3,5(10)-trien-17-on (WO 00/53619; 15,0 g) i tørt tetrahydrofuran (66 ml) ble tilsatt dråpevis,
- 30 og reaksjonsblandingen ble rørt i 45 min. Deretter ble ved -30 °C jodmetan (6,3 ml) tilsatt og røring fortsatte i 1 time (-30 < T -20 °C). Blandingen ble hellet i en mett, vandig løsning av ammoniumklorid, og produktet ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske faser ble vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk, hvilket ga (7 α ,14 β ,16 β)-3-metoksy-7,16-
- 35 dimetylest-1,3,5(10)-trien-17-on (17,33 g). Produktet ble anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.
- ii) - En løsning av produktet oppnådd i foregående trinn (1,0 g) i tetrahydrofuran (19 ml), metanol (9,5 ml) og vann (5,6 ml), avkjølt til -7 °C, ble behandlet med natrium-

- borhydrid (0,35 g). Etter 1 times røring ved 0  C ble en andre porsjon av natrium-borhydrid (0,35 g) tilsatt, og røring fortsatte i 1 time. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann, og produktet ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske faser ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk. Kolonnekromatografi ga (7 ,14 ,16 ,17 )-3-metoksy-7,16-dimetylestre-1,3,5(10)-trien-17-ol (1,06 g).
- iii) - Produktet oppnådd i foregående trinn (0,98 g) i tørt tetrahydrofuran (34 ml) ble satt til en løsning av litium (2,15 g) i flytende ammoniakke (244 ml) avkjølt til -50  C. Reaksjonsblandingen ble rørt ved en temperatur mellom -50  C og -40  C i 5 timer. Etanol ble tilsatt og ammoniakken fikk fordampe. Vann ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske faser ble vasket med vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk, hvilket ga (7 ,14 ,16 ,17 )-3-metoksy-7,16-dimetylestre-2,5(10)-dien-17-ol (1,03 g). Produktet ble anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.
- iv) - En løsning av produktet oppnådd i foregående trinn (1,03 g) i aceton (57 ml) ble behandlet med konsentrert saltsyre (2,9 ml). Etter 2 timers røring ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen hellet i vann. Produktet ble ekstrahert med etylacetat; de samlede organiske faser ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk. Kolonnekromatografi ga (7 ,14 ,16 ,17 )-17-hydroksy-7,16-dimetylestre-4-en-3-on (0,54 g), $[\alpha]_D^{20} = +98,0^\circ$ (c = 0,50, dioksan).

Eksempel 2

(7 ,14 ,16 ,17 )-17-hydroksy-7,16-dimetylestre-4-en-3-on.

- i) - En løsning av litiumbis(trimetylsilyl)amid (29 mmol) i tetrahydrofuran (45 ml) ble avkjølt til -40  C. En løsning av (7 ,14 ,16 )-3-metoksy-7,16-dimetylestre-1,3,5(10)-trien-17-on (Eksempel 1, trinn i; 6,0 g) i tørt tetrahydrofuran (24 ml) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen ble rørt i 1 time. Deretter ble den behandlet ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, og produktet ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske faser ble vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, vann og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk, hvilket ga (7 ,14 ,16 )-3-metoksy-7,16-dimetylestre-1,3,5(10)-trien-17-on (6,82 g). Produktet ble anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.
- ii) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under ii for Eksempel 1 ble produktet oppnådd i foregående trinn (1,0 g) omdannet til (7 ,14 ,16 ,17 )-3-metoksy-7,16-dimetylestre-1,3,5(10)-trien-17-ol (0,62 g).

iii) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under iii for

Eksempel 1 ble produktet oppnådd i foregående trinn (0,58 g) omdannet til (7 α ,14 β ,16 α ,17 α)-3-metoksy-7,16-dimetylestre-2,5(10)-dien-17-ol (0,59 g).

iv) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under iv for Eksempel 1

- 5 ble produktet oppnådd i foregående trinn (0,59 g) omdannet til (7 α ,14 β ,16 α ,17 α)-17-hydroksy-7,16-dimetylestr-4-en-3-on (0,20 g), $[\alpha]_D^{20} = +91,3^\circ$ (c = 0,48, dioksan).

Eksempel 3

- 10 (7 α ,14 β ,17 α)-17-hydroksy-7,16,16-trimetylestr-4-en-3-on.

i) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under i for Eksempel 1 ble (7 α ,14 β ,16 β)-3-metoksy-7,16-dimetylestre-1,3,5(10)-trien-17-on (Eksempel 1, trinn i; 6,0 g) omdannet til (7 α ,14 β)-3-metoksy-7,16,16-trimetylestre-1,3,5(10)-trien-17-on (5,99 g).

- 15 ii) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under ii for Eksempel 1 ble produktet oppnådd i foregående trinn (1,0 g) omdannet til (7 α ,14 β ,17 α)-3-metoksy-7,16,16-trimetylestre-1,3,5(10)-trien-17-ol (0,39 g).

- iii) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under iii for Eksempel 1 ble produktet oppnådd i foregående trinn (0,32 g) omdannet til (7 α ,14 β ,17 α)-3-metoksy-7,16,16-trimetylestre-2,5(10)-dien-17-ol (0,38 g).

- 20 iv) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under iv for Eksempel 1 ble produktet oppnådd i foregående trinn (0,38 g) omdannet til (7 α ,14 β ,17 α)-17-hydroksy-7,16,16-trimetylestr-4-en-3-on (0,10 g), $[\alpha]_D^{20} = +81,1^\circ$ (c = 0,55, dioksan).

25

Eksempel 4

På en måte analog med metodene beskrevet i Eksempler 1 og 3 og ved anvendelse av (7 α ,14 β)-3-metoksy-7-metylestre-1,3,5(10)-trien-17-on (WO 00/53619) som utgangsmateriale ble de følgende produkter fremstilt:

- 30 (a) (7 α ,14 β ,16 β ,17 α)-16-etyl-17-hydroksy-7-metylestr-4-en-3-on, $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (c = 1,00, dioksan).
- (b) (7 α ,14 β ,16 β ,17 α)-16-etyl-17-hydroksy-7,16-dimetylestr-4-en-3-on, $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ$ (c = 1,00, dioksan) [ved alkylering av utgangsmateriale med jodmetan fulgt av alkylering med jodetan].

35

Eksempel 5

(7 α ,14 β ,17 α)-17-hydroksy-7-metylestr-4-en-3-on (referanse forbindelse 2).

- i) - En løsning av (7 α ,14 β)-3-metoksy-7-metylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (WO 00/53619; 2,8 g) i tørr etanol (100 ml) avkjølt til 4 °C ble behandlet med natriumborhydrid (0,70 g). Etter 1 times røring ble en andre porsjon av natriumborhydrid (0,35 g) tilsatt, og røring fortsatte i 3 timer. Vandig eddiksyre (50 %, 10 ml) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen ble hellet i vann. Produktet ble ekstrahert inn i diklormetan; de samlede organiske faser ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat og saltvann, tørket over natriumsulfat og inndampet under redusert trykk, hvilket ga (7 α ,14 β ,17 α)-3-metoksy-7-metylestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (2,93 g). Produktet ble anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning.
- ii) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under iii for Eksempel 1, ble produktet oppnådd i foregående trinn (3,40 g) omdannet til (7 α ,14 β ,17 α)-3-metoksy-7-metylestra-2,5(10)-dien-17-ol (3,50 g).
- iii) - Ved å følge en prosedyre analog med den beskrevet under iv for Eksempel 1, ble produktet oppnådd i foregående trinn (3,30 g) omdannet til (7 α ,14 β ,17 α)-17-hydroksy-7-metylestr-4-en-3-on (1,50 g), sm.p. 148,5-149,3 °C, $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$ (c = 1,00, dioksan).

Eksempel 6Androgen aktivitet.

- Den transaktiverende androgenaktivitet av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble målt i Kinesisk hamster eggstokk-celler (CHO) transfektert med den humane androgenreseptor (hAR) i kombinasjon med et musebryst-tumorvirus (MMTV) og luciferase-reseptorgen (inkuberingstid 16 timer, temperatur 37 °C) og sammenlignet med aktiviteten til 5 α -dihydrotestosteron [Schoonen, W.G.E.J.; de Ries, R.J.H.; Joosten, J.W.H.; Mathijssen-Mommers, G.J.W.; Kloosterboer, H.J., *Analyt. Biochem.* **261**, 222-224 (1998)]. Resultater er samlet i Tabell 1.

Eksempel 7

Bestemmelse av $t_{1/2}$ for androgener ifølge foreliggende oppfinnelse etter inkubering med humane hepatocytter.

- Halveringstiden for en forbindelse som et resultat av kontakt med humane hepatocytter gjelder som en pålitelig indikasjon for metabolsk stabilitet. Da det er velkjent at absorpsjonen av denne klassen av steroider er høy, gir dette forsøket en *in vitro* modell for oral aktivitet hos mennesker. Det vil være klart at en kortere halveringstid indikerer at en forbindelse vil metaboliseres raskere eller, *vice versa*, jo

lengre halveringstiden er, jo bedre kan forbindelsen utøve sin effekt på menneskekroppen når den blir administrert oralt.

- Hepatocytter oppsamlet fra friske unge (25-45 år) mannlige organdonatorer ble
- 5 preservert frosne i flytende nitrogen og holdt der inntil bruk. De ble tint ved 37 °C i et vannbad, plassert umiddelbart på is, vasket to ganger i et volum av kaldt (4 °C) inkuberingsmedium [William's medium E (uten fenolrødt) med Glutamaks I[®], gentamicin 50 µg/ml, insulin 1 µM, føtalt kalveserum 0 % (volum/volum)], tellet og levedyktigheten kontrollert med Trypan blå eksklusjon. Celler ble inkubert som
- 10 suspensjoner i 96-brønners (ubelagte) plater ved en nominell densitet på 3×10^4 celler/brønn i 300 µl medium ved 37 °C med en luft/ CO₂ blanding (95/5). Hepatocytene ble inkubert ved 100 nM sluttkonsentrasjon av forbindelsen som skal testes. Inkuberingene ble stanset etter 0,5, 1 og 2 timer ved sentrifugering ved 200 g. Supernatanten ble samlet for væskekromatografi koblet til umiddelbar
- 15 massespektroskopisk analyse (LC-MS/MS analyse) og for bioanalyse. For den sistnevnte ble 10 µl anvendt for bestemmelse av den androgene aktivitet. Androgenisiteten ble bestemt som beskrevet i eksempel 6. Den endelige forbindelseskonsentrasjon for bestemmelse av androgen aktivitet var 1 nmol/l.

Resultater

Den metabolske stabilitet ($t_{1/2}$) av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble klassifisert i henhold til det følgende skjema:

- 5 (++) metabolsk stabilitet > 17 α -metyltestosteron (MT)
 (++) 17 α -metyltestosteron > metabolsk stabilitet > 80% av 17 α -metyltestosteron
 (+) 80% av 17 α -metyltestosteron > metabolsk stabilitet > testosteron
 (-) metabolsk stabilitet < testosteron

Resultater er samlet i Tabell 1.

10 Tabell 1. Androgen aktivitet og metabolsk stabilitet ($t_{1/2}$) av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Eksempel	Androgen aktivitet (%)	$t_{1/2}$	
		LC-MS/MS	Bioanalyse
1	99,0	(++)	(++)
2	38,7	(+)	(++)
3	78,5	* ^{a)}	(+)
4a	20,0	*	(-)
4b	24,0	*	(+)

^{a)} * betyr at ingen data eller ingen pålitelige data er tilgjengelige

Ref. forb. 1^b 0,5 (-)

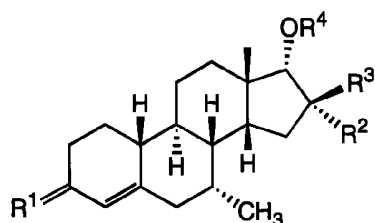
Ref. forb. 2^c 60,5 (-)

^b (14 β ,17 α)-17-hydroksyestr-4-en-3-on (US 3,338,925).

^c (7 α ,14 β ,17 α)-17-hydroksy-7-metylestr-4-en-3-on (Eksempel 5).

PATENTKRAV

1. Steroidforbindelse med formelen I



Formel I

hvor:

R^1 er O, (H,H), (H,OH), NOH, hvorved OH eventuelt er foretrert eller forestret;

R^2 og R^3 uavhengig er hydrogen eller (C₁₋₄) alkyl, og minst én av R^2 og R^3 er (C₁₋₄) alkyl;

R^4 er hydrogen eller (C₁₋₁₅) acyl.

2. Steroidforbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R^1 er O og minst én av R^2 og R^3 er metyl og den andre er hydrogen eller metyl.
3. Steroidforbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at forbindelsen er (7 α ,14 β ,16 β ,17 α)-17-hydroksy-7,16-dimetylestr-4-en-3-on.
4. Steroidforbindelse i henhold til hvert av kravene 1-3 for anvendelse i terapi.
5. Anvendelse av en steroidforbindelse i henhold til hvert av kravene 1-3 for fremstilling av en medisin for anvendelse i en androgen-relatert behandling.
6. Anvendelse ifølge krav 5, hvor behandlingen er for mannlig prevensjon eller mannlig eller kvinnelig hormonerstatningsterapi.