

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 130275



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

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

(52) Kl. 12 o-25/04

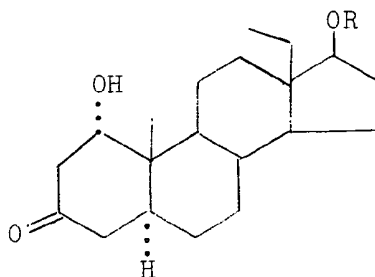
(21) Patentsøknad nr. 740111
(22) Inngitt 15.1.1974
(23) Løpedag 21.2.1969
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 26.8.1969
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 5.8.1974

(30) Prioritet begjært fra: 24.2.1968 Forbunds-
republikken 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, Forbundsrepublikken Tyskland og Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen, Forbundsrepublikken Tyskland.
- (72) Hans-Detlef Berndt, Waldsängerpfad 10a, 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, terapeutisk aktive 18-methyl-5 α -H-androsten-derivater.

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



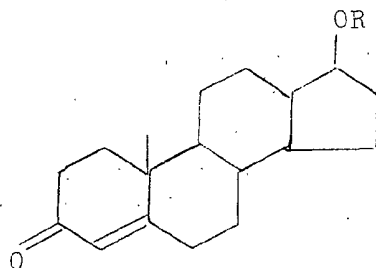
, hvori R er et hydrogenatom eller en alifatisk acylgruppe med 1 - 11 carbonatomer.

130275

2

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 eksempel 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 formelen



, hvori R er som definert ovenfor, reduseres, den reduserte forbindelse dehydrogeneres i 1,2-stillingen, og a) HOBr innføres i Δ^1 -dobbeltbindingen og det i 2-stillingen innførte bromatom fjernes ved reduksjon, eller b) Δ^1 -dobbeltbindingen epoxyderes og 1,2-epoxyringen spaltes ved reduksjon, eventuelt med forbigående beskyttelse av 3-ketogruppen, og avhengig av betydningen av R 17-acylgruppen eventuelt forsåpes.

1 α -hydroxylgruppen kan innføres på i og for seg kjent måte ved f.eks. å anvende N-bromsuccinimid, for etter å fjerne halogenatomet i 2-stillingen ved reduksjon. Etter den alternative epoxydering av Δ^1 -dobbeltbindingen kan epoxyringen i 1,2-stillingen spaltes reduserende med f.eks. komplekse metallhydrider, som lithiumaluminiumhydrid, eventuelt etter å ha beskyttet 3-ketogruppen. For å unngå å måtte forbigående beskytte 3-ketogruppen foretrekkes det å utføre reduksjonen med lithium i flytende ammoniakk. Det bør i denne forbindelse bemerkes at ved påfølgende forestring av 17-hydroxylgruppen vil også 1 α -hydroxylgruppen bli acylert.

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-dobbelbindingen kan også utføres ved å anvende selensyre eller dicyanodiklorbenzokinon eller for dette formål ente mikrobiologiske fremgangsmåter.

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

TABELL

Forbind- else nr.	Forbindelse	Dosis mg/dyr/dag	Organvekt (mg/kg kroppsvekt)	
			Levator ani	Testikkel
I	17 β -propionyl- oxy-4-androsten- 3-on	1,0	55	529
II	17 β -acetoxy-5 α - androstan-3-on	1,0	51	401
III	17 β -acetoxy-1- methyl-5 α - androsten-1-en- 3-on	1,0	51	371
IV	1 α -hydroxy-17 β - acetoxy-18- methyl-5 α - androstan-3-on	1,0	52	248

130275

4

For medisinsk bruk kan de ved foreliggende fremgangsmåte fremstille 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 vanlig bærerstoffer og smakskorrigerende midler og overføres så til den endelige, ønskede anvendelsesform, som f.eks. tabletter, drageer, 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 henholdsvis 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-acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3-on med et smeltepunkt av 145 - 146°C og fremstilt fra 3-methoxy-17 β -acetoxy-18-methyl-1,3,5(10),8,14-östrapentaen ved katalytisk hydrogenering av Δ^{14} -dobbelbindingen etterfulgt av en Birch-reduksjon med påfølgende 17 β -acetylering til den tilsvarende 3-methoxy- $\Delta^{2,5(10)}$ -17 β -acetoxy-forbindelse med et smeltepunkt av 136,5 - 139°C og av 3-enoleterspaltning, 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 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 β -ol som etter rekrystallisering en gang fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av 103 - 104°C, og i 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren-3 α -ol som etter rekrystallisering

fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av $103,5 - 105^{\circ}\text{C}$.

10 g 17β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren- 3β -ol oppløst i 70 ml 1,2-dimethoxyethan ble dråpevis satt til en suspensjon av 50 ml absolutt ether, 10 ml methylenjodid og 10 g sink-kobber-par (E. LeGoff, J.Org.Chem. 29, 2048 (1964)). Det hele ble destillert i 2 timer under tilbakelöp 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 -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran- 3β -ol med et smeltepunkt av $131 - 131,5^{\circ}\text{C}$.

330 mg 17β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran- 3β -ol ble i 25 ml aceton oxydert i 5 minutter ved værelsetemperatur med 0,5 ml oxydasjonsoppløsning ifölge Jones (267 g CrO_3 , 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 fraskilte, organiske fase vasket med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann. Efter tørking over natriumsulfat ble kloroformoppløsningen inndampet til tørrhet. Det ble oppnådd 300 mg 17β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran-3-on med et smeltepunkt av $141 - 144^{\circ}\text{C}$. Dersom det for fremstilling av produktene ifölge foreliggende fremgangsmåte skal anvendes et utgangsmateriale med en fri hydroxylgruppe i 17-stillingen, forsåpes 17β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β -östran-3-onets 17β -acetoxy-gruppe på vanlig måte til 17β -hydroxylgruppen.

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

3 g 17β -acetoxy-18-methyl-5(10)-östren- 3α -ol ble oppløst i 30 ml absolutt pyridin, og 3 ml methansulfoklorid ble tilsatt under isavkjöling. Oppløsningen fikk henstå i ca. 16 timer ved 0°C , og utfelningen ble så foretatt i isvann og det hele derpå omrört i ennå 1 time, hvorpå 190 ml iskald 2N H_2SO_4 ble tilsatt og det dannede bunnfall avdestillert. Efter vasking med vann ble bunnfallet

130275

6

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)-östren med et smeltepunkt av 145 - 146°C og 4 g tetraethylammoniumformiat ble i ca. 16 timer oppvarmet i 100 ml absolutt aceton under tilbakeløp. Efter 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)-östren 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 metylenklorid. Den med vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede metylenkloridoppløsning 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)-östren-3 β -ol med et smeltepunkt av 103 - 104°C. 300 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -metylen-5 β -östran-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 metylenklorid. Den med vandig natriumcarbonatoppløsning 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 metylenklorid. De kombinerte metylenekstrakter ble vasket nøytralt 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, sm.p. 175/176,5-177,5°C UV(methanol): $\epsilon_{240} = 16\ 300$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble acetyleret 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. Etter 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. Etter henstand i 24 timer ved værelsetemperatur ble reaksjonsblandingen felt med isvann og ekstrahert med ether. Den fraskilte etheroppløsning ble i rekkefølge vasket med en 1 N HCl-oppløsning, en vandig bicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Etter 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 ammoniakk 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. Etter tilsetning av 500 ml ether ble oppløsningen vasket i rekkefølge med 1 N HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og etter filtrering konsentrert 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 dimetylformamid med 10 g kalsiumcarbonat og 5,8 g lithiumbromid i 5 tim. 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% perklorisyre 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 aceton 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 efter krystallisering fra en blanding av hexan og aceton hadde et smeltepunkt 193,5 - 194,5°C.

Eksempel 2

a) En oppløsning av 2,72 ml brom i 29 ml iseddik ble i løpet av 15 minutter under isavkjøling dråpevis satt til 18,5 g 17 β -acetoxy-18-methyl-3 α -androstan-3-on fremstilt som i eksempel 1 a), i 200 ml absolutt tetrahydrofuran. Efter 10 minutter ble reaksjonsproduktet felt i isvann og tatt opp i methylenklorid. Den organiske fase ble vasket med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet. Efter rekrystallisering av resten fra en blanding av hexan og aceton ble det oppnådd 15,6 g 2 α -brom-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on med et smeltepunkt av 182 - 183°C.

b) En blanding av 15,6 g 2 α -brom-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on, 200 ml dimethylformamid, 6,75 g kalsiumcarbonat og 3,93 g lithiumbromid ble oppvarmet under nitrogen i 5 timer til 115°C. Reaksjonsproduktet ble så felt i isvann, oppløsningen gjort sur med 2n HCl og bunnfallet ekstrahert med methylenklorid. Den organiske fase ble vasket med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet under vakuum. Efter krystallisering av resten fra hexan og aceton ble det oppnådd 9,8 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-1-en-3-on, sm.p. 129 - 230°C; UV (methanol); $\epsilon_{229} = 10\ 500$.

c) 3,5 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-1-en-3-on ble oppløst i 60 ml methanol, og under isavkjøling ble 1 ml 10% vandig natronlut og 4 ml 30% hydrogenperoxydoppløsning tilsatt. Efter 10 minutter ved 0°C ble reaksjonsproduktet felt i isvann og det dannede bunnfall filtrert av, og vasket med vann og tørket under vakuum ved 5°C. Efter krystallisering fra diisopropylether ble det oppnådd 5,3 g 17 β -acetoxy-1 α ,2 α -epoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on som smeltet ved 157 - 158°C.

d) 45 g lithium ble oppløst i 50 ml flytende ammoniakk. 200 mg 17 β -acetoxy-1 α ,2 α -epoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on i 5 ml tetrahydrofuran ble dråpevis satt til denne oppløsning. Efter henstand i 30 minutter ved -70°C ble fast ammoniumklorid langsomt tilsatt for å

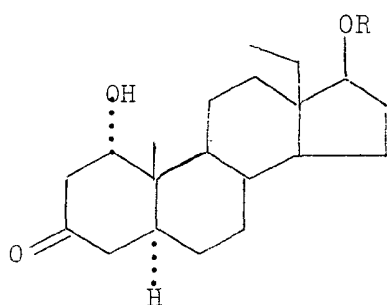
130275

10

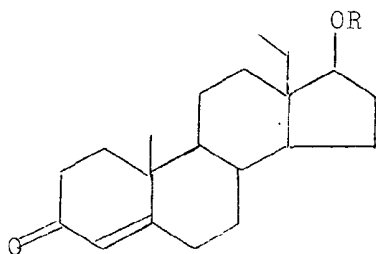
avfarve oppløsningen. Derpå ble ammoniakken dampet av, forbindelsen tatt opp i ether og den organiske fase vasket med vann og tørket over natriumsulfat. Etter avdampning av oppløsningsmidlet og rekrystallisering av resten fra en blanding av hexan og aceton ble det oppnådd 50 mg 1 α ,17 β -dihydroxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on som smeltet ved 205 - 209°C.

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 a) HOBr innføres i Δ^1 -dobbeltbindingen og det i 2-stillingen innførte bromatom fjernes ved reduksjon, eller b) Δ^1 -dobbeltbindingen epoxyderes og 1,2-epoxyringen spaltes ved reduksjon, eventuelt med forbigående beskyttelse av 3-ketogruppen, og avhengig av betydningen av R 17-acylgruppen eventuelt forsåpes.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.