



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **146221 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: **5222/77**

(51) Int.Cl.³: **C 07 J 1/00**

(22) Indleveringsdag: **24 nov 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **27 maj 1978**

(44) Fremlagt: **01 aug 1983**

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: **26 nov 1976 NL 7613248**

(71) Ansøger: ***AKZO N.V.; Arnhem, NL.**

(72) Opfinder: **Lambert Joseph Wilhelm Marie *Tax; NL.**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af forgrenede alifatiske eller cykloalifatiske estere af 17-hydroxysteroider**

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte forgrenede alifatiske eller cykloalifatiske estere af 17-hydroxysteroider, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Der kendes allerede mange steroidestere, der har fundet anvendelse i medicinen. Esterderivatet vælges i regelen for dets virkning til at intensivere eller forlænge aktiviteten af det anvendte steroid. En depotvirkning opnås ved parenteral (subkutan eller intramuskulær) administration af steroidestere i opløsning. I dette tilfælde sker der en lang-

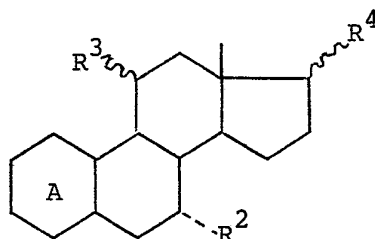
DK 146221 B

som absorption af esteren fra depotet ind i plasmaen. I plasmaen eller andetsteds i legemet hydrolyseres esteren og den frigjorte steroidalkohol kan så eventuelt efter at være metaboliseret udøve sin virkning på det organ, som er målet.

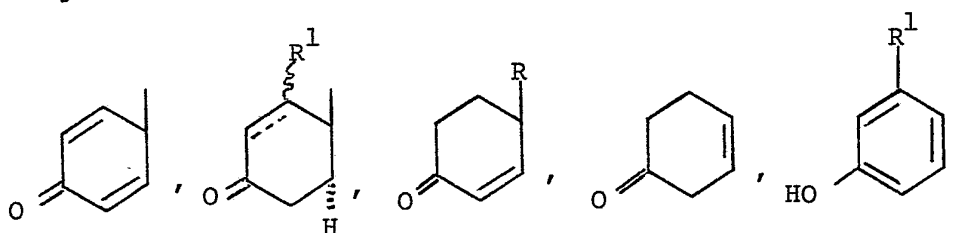
Valget af esteren påvirker både absorptionshastigheden fra depotet og hydrolysehastigheden i legemet. Valget af esteren kan også have indflydelse på administrationsformen. F.eks. er det kendt fra belgisk patent nr. 826.086, at testosteronesterer afledt af alifatisk carboxylsyre med 9 til 16 carbonatomer er meget mere aktive end testosteronesterer, der har mindre end 9 eller mere end 16 carbonatomer i carboxylsyresten, når de administreres oralt i nærværelse af et lipoidt stof, f.eks. en vegetabilsk eller en dyrisk olie.

Estere af steroider er kendt. F. eks. beskriver amerikansk patent nr. 2.109.400 estere af testosteron, såsom testosteronpropionat og testosteron-n-butytrat. Både amerikansk patent nr. 2.998.423 og nr. 3.016.388 beskriver forskellige estere af 19-nor-testosteron.

I britisk patent nr. 988.529 er beskrevet estere af Δ^1 -testosteron. I tysk "offenlegungsschrift" nr. 2.439.083 er beskrevet estere af 1 α -methyl-dihydrotestosteron, og i tysk "auslegeschrift" nr. 1.122.947 er beskrevet estere af 1-methyl- Δ^1 -5 α H-androsten-17 β -ol (se også amerikansk patent nr. 3.134.792). Der er nu fundet en hidtil ukendt gruppe steroidesterer på basis af substituerede steroidalkoholer af androstan- og østranrækken og som har interessante biologiske egenskaber. Opfindelsen angår derfor fremstilling af hidtil ukendte estere med formlen



hvor ringen A har en af følgende strukturer:



hvor den punkterede linie betegner en eventuel yderligere binding,

$R = H$ eller CH_3 ,

$R^1 = H$ eller CH_3 ,

$R^2 = H$ eller CH_3

$R^3 = H, CH_3, OCH_3$ eller $\beta-OH$, forudsat at når R^3 er $\beta-OH$, indeholder steroidet også $9\alpha-F$, og yderligere forudsat at mindst en og højst to af R^1, R^2 og R^3 betegner H , undtagen i tilfældet med en $\Delta^{1,4}$ -umætning, i hvilket tilfælde R^1, R^2 og R^3 alle er H ,

$R^4 = -\overset{O}{\parallel}OCR^5$, og

$R^5 = -(CH_2)_n - \overset{\overset{R^6}{|}}{\underset{\underset{R^7}{|}}{C}} - R^8$, hvor $n = 0, 1$ eller 2 ,

$R^6 = C_1-C_4$ alkyl,

$R^7 = H, CH_3$ eller C_2H_5 ,

$R^8 =$ alkyl med 4-14 carbonatomer eller cyklohexylmethyl, eller R^6 og R^8 sammen med det carbonatom, hvortil de er bundne, danner en cyklo-octyl- eller cyklononylgruppe, forudsat at det totale antal carbonatomer i carboxylsyreresten er 8-20.

Blandt de foretrukne udførelsesformer ifølge opfindelsen er en fremgangsmåde til fremstilling af de steroidestere, hvor to af grupperne R^1, R^2 og R^3 repræsenterer hydrogenatomer, R^1 er i α -konfiguration, hvor R^2 er H , når R^3 ikke er H eller omvendt, hvor n er 0 eller 1, hvor R^6 er methyl og ethyl som mest foretrukne, R^7 er H , og R^8 indeholder fra 4 til 14 carbonatomer og fortrinsvis 6 til 12 carbonatomer. R^8 kan også være cyklohexylmethyl.

Carboxylsyreresten R^4 er fortrinsvis i β -konfiguration.

De hidtil ukendte estere fremstilles på måder, som er i og for sig kendt, ved at lade hydroxysteroidet reagere med den ønskede organiske carboxylsyre eller med et funktionelt derivat deraf, såsom syrechloridet eller syreanhydridet i et opløsningsmiddel, og i nærværelse af et vandbindende middel, f. eks. dicyklohexylcarbodiimid eller en base, f. eks. pyridin eller dimethylanilin.

Reaktionen er en sædvanlig reaktion, der indebærer simpel esterdannelse

og er velkendt og let at udføre. Standardteknikken er vist i følgende eksempler. I almindelighed udføres reaktionen ved en temperatur, der ligger fra ca. -10°C til ca. 50°C . Trykket er ikke en afgørende faktor ved reaktionsprocessen, og atmosfærisk tryk anvendes normalt, men også tryk højere eller lavere end atmosfæretryk kan anvendes.

Blandt de opløsningsmidler, der kan anvendes under reaktionen, er pyridin, acetone, tetrahydrofuran eller blandinger deraf.

Eksempler på steroider, der kan anvendes som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er:

1 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -androsten-3-on,
 1 α -methyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on,
 1-methyl-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androsten-3-on,
 17 β -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien-3-on,
 7 α -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -østren-3-on,
 1 α ,7 α -dimethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -østren-3-on,
 9 α -fluor-11 β ,17 β -dihydroxy- Δ^4 -androstan-3-on,
 7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -østren-3-on,
 7 β -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -androstan-3-on,
 1 α ,7 α -dimethyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -androstan-3-on,
 7 α -methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol,
 7 α -methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -østratrien-3,17 α -diol,
 11 β -methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol,
 11 β -methoxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol,
 7 α -methyl-11 β -methoxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol,
 11 α -methoxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol,
 11 β -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -østren-3-on.

Eksempler på forgrenede (cyklo)alifatiske carboxylsyrer, der kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er:

2'-methyl-decansyre,
 3'-methyl-decansyre,
 2',2'-dimethyl-decansyre,
 2'-ethyltetradecansyre,
 2'-propylpentansyre,
 2'-propylhexansyre,

4',4'-diethylhexansyre,
 2'-ethylheptansyre,
 2',2'-dimethylheptansyre,
 2'-methyloctansyre,
 2'-methylhexadecansyre,
 2'-ethylhexansyre,
 2'-butylhexansyre,
 3'-butylheptansyre,
 3',3'-dimethylnonansyre,
 3',3'-diethylhexansyre,
 2'-methyltridecansyre,
 2'-methyl-2'-ethylhexansyre,
 cyklononyleddikesyre,
 cyklooctylcarboxylsyre,
 cyklooctyleddikesyre,
 3'-cyklohexylsmørsyre, og
 2'-methyl-3'-cyklohexylpropionsyre.

Hvor det drejer sig om et østradiolderivat, resulterer den sædvanlige forestring i 3,17 β -diesteren, der så kan hydrolyseres delvist til dannelse af 17 β -esteren.

De hidtil ukendte steroidestere fremstillet ifølge opfindelsen har vist sig farmakologisk at være meget aktive forbindelser. Steroidesterne med en 3-oxo-5 α H, 3-oxo- Δ^1 , 3-oxo- Δ^4 -, 3-oxo- $\Delta^{1,4}$ - eller 3-oxo- $\Delta^{5(10)}$ -gruppe har interessante androgene og/eller anabolske egenskaber, medens steroidesterne med en aromatisk ring A har særlig interesse på grund af deres østrogene og antiøstrogene egenskaber.

F. eks. er 1 α -methyl-dihydrotestosteroncyklooctylacetat ved MLA-prøven oralt otte gange mere aktiv end 1 α -methyl-dihydrotestosteron, 9 α -fluor-11 β ,17 β -dihydroxy- Δ^4 -androgen-3-on-17 β -cyklooctylacetat har ved MLA-prøven en tærskeldosis på 2 x 0,5 mg, hvilket er interessant sammenlignet med den kendte 9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -methyltestosteron, som har den ulempe, at indeholde en 17 α -methylgruppe (virkning på leveren), 7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -østren-3-on-17 β -cyklooctylacetat har et gunstigt anabolisk/androgent forhold, og har endvidere østrogene egenskaber. Typiske østrogene forbindelser er f. eks. 7 α -methyløstradiol-2'-propylpentanoat (aktiv ved Allen-Doisy-prøven ved 0,004 mg), 11 β -methoxy-østradiol-17 β -cyklooctylacetat (aktiv ved Allen-Doisy-prøven ved 0,016 mg).

11 α -methoxyøstradiol-17 β -estere fremstillet ifølge opfindelsen har interesse på grund af deres antiøstrogene egenskaber.

Esterne fremstillet ifølge opfindelsen kan administreres parenteralt eller enteralt i almindelighed efter blandingen med hjælpestoffer og eventuelt med andre aktive bestanddele i form af opløsninger, suspensioner, emulsioner eller faste farmaceutiske præparater, såsom tabletter, piller eller dra=geer.

De hidtil ukendte steroidestere har vist sig at være meget aktive ved oral administration i nærværelse af et farmaceutisk anvendeligt lipoidt stof. Det viser sig så overraskende, at de hidtil ukendte steroidestere af α -, β - eller γ -forgrenede carboxylsyrer, som ovenfor anført, er meget mere aktive end de tilsvarende kendte steroidestere af ligekædede carboxyl= syrer eller af carboxylsyrer, der har mindre end 8 carbonatomer. Det vi= ser sig derfor at være af største betydning for den overraskende orale aktivitet af steroidesterne efter administration i eller med et lipoidt stof, at estergruppen har en sidekæde eller en forgrening i α -, β - eller γ -stilling, fortrinsvis i α - eller β -stilling.

Som det farmaceutisk anvendelige lipoide stof kan anvendes vegetabiliske og dyriske olier og fedtstoffer, som består af mono-, di- og triglyceri= der af forskellige fedtsyrer eller indeholder disse som hovedbestanddel, fedtsyreestere af alkoholer, højere alifatiske alkoholer, mættede og u= mættede fedtsyrer, glycerinethere, voksarter og blandinger af to eller flere af de ovennævnte stoffer. Eksempler er: arachisolie, sesamolie, olivenolie, ethyloleat, oleyloleat, glycerin-tri-oleat, glycerylmonooleat, cetylalkohol, stearylalkohol, caprinsyre, undecansyre, oliesyre og poly= ethylenderivater af glycerin.

Den aktive bestanddel, dvs. steroidesteren, findes i de sædvanlige dose= ringsformer i en mængde, som fortrinsvis er mindre end mængden af det tilstedeværende lipoide stof. En daglig dosis af steroidesteren fra ca. 0,01 mg til ca. 200 mg er acceptabel til behandling af uregelmæssigheder og sygdomme, der kræver behandling med et steroid af androstan- eller østranrækken, idet den daglige dosis af en androgen og/eller anabolisk steroidester i regelen er i det højere område af dette interval, dvs. fra ca. 0,5 mg til ca. 200 mg, fortrinsvis fra ca. 1 mg til ca. 50 mg, og den daglige dosis af en østrogensteroidester er i regelen i det nedre

område af det nævnte interval, dvs. fra ca. 0,01 mg til ca 2 mg, fortrinsvis fra ca. 0,15 mg til ca. 1 mg.

Esteren opløses fortrinsvis i det lipoides stof og forarbejdes som en opløsning, eventuelt en fast opløsning, til dannelsen af et farmaceutisk præparat til oral administration, f. eks. en tablet, en sugetablet eller en blød eller hård gelatinekapsel.

Opfindelsen illustreres af følgende eksempler, hvori de hidtil ukendte steroidestere fremstilles.

Eksempel I.

En opløsning af 2,1 g 1-methyl-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androsten-3-on og 3,5 g 2'-methyldecanoylchlorid i en blanding af 10 ml pyridin og 15 ml acetone blev omrørt i 24 timer ved 0°C, hvorefter der blev tilsat 5 ml pyridin og 10 ml vand. Blandingen blev omrørt i yderligere 2 timer ved 0°C og 2 timer ved 45°C, hvorefter den blev hældt ud i 200 ml isvand. Ekstraktion med diethylether, neutralisation af ekstrakten, fjernelse af diethyletheren ved afdampning og kromatografi af remanensen på silicagel med toluol/ethylacetat (8:2) gav 3,0 g 1-methyl-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androsten-3-on-17 β -2'-methyldecanoat som en olie med $[\alpha]_D^{20} = +37^\circ$ (i CH₂Cl₂).

Ved at gå ud fra de ønskede steroider og syrechlorider blev følgende estere fremstillet på lignende måde: 1-methyl-17 β -hydroxy- Δ^1 -5 α -androsten-3-on-17 β -cyklooctylacetat, smeltepunkt 92-93°C, $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ (i CHCl₃), 1 α -methyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on-17 β -cyklooctylacetat, smeltepunkt 147-149°C, $[\alpha]_D^{20} = +20,7^\circ$ (i CH₂Cl₂), 17 β -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -androstadien-3-on-17 β -cyklooctylacetat, smeltepunkt 109-110°C, $[\alpha]_D^{20} = +45,6^\circ$ (i CH₂Cl₂), 9 α -fluor-11 β ,17 β -dihydroxy- Δ^4 -androsten-3-on-17 β -3'-methyldecanoat som en olie med $[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$ (i CH₂Cl₂), 9 α -fluor-11 β -17 β -dihydroxy- Δ^4 -androsten-3-on-17 β -cyklooctylacetat, smeltepunkt 148-149°C, $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (i CH₂Cl₂), 11 β -methyl-17 β -hydroxy- Δ^4 -østren-3-on-17 β -cyklooctylacetat, olie med $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ (i CHCl₃), og 7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^5(10)$ -østren-3-on-17 β -cyklooctylacetat som en olie $[\alpha]_D^{20} = +91,6^\circ$ (i CH₂Cl₂).

Eksempel II.

En opløsning af 4 ml 2'-methyl-3'-cyklohexylpropionylchlorid i 12 ml acetone blev sat dråbevis til en opløsning af 2 g 11 β -methoxy- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol i en blanding af 8 ml pyridin og 8 ml acetone afkølet til -10°C. Blandingen blev omrørt i 24 timer ved 0°C og 6 timer ved stuetemperatur. Efter afkøling til -10°C blev der yderligere tilsat 1 ml af en opløsning af 2'-methyl-3'-cyklohexylpropionylchlorid i 5 ml acetone, og blandingen blev omrørt i yderligere 16 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev hældt ud i 8 g isvand og omrørt en tid for at dekomponere overskud af syrechlorid. Blandingen blev ekstraheret med methylenchlorid, og ekstrakten, som indeholdt 11 β -methoxy- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol-3,17 β -diesteren blev indampet til tørhed. Remanensen blev opløst i en blanding af methanol (20 ml) og tetrahydrofuran (20 ml), og den fremkomne opløsning blev afkølet, hvorefter der blev tilsat en opløsning af 350 mg kaliumhydroxid i en blanding af 4,8 ml methanol og 2 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen blev omrørt i 4 timer, hvorefter den blev hældt i isvand.

Ekstraktion med methylenchlorid, kromatografi på silicagel med toluol/ethylacetat (95:5) og krystallisation af ether gav 1,5 g 11 β -methoxy- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol-17 β -2'-methyl-3'-cyklohexylpropionat, smeltepunkt 227°C, $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$ (i CH₂Cl₂).

Ved at gå ud fra de ønskede steroider og syrechlorider blev fremstillet følgende estere på lignende måde: 11 α -methoxy- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol-17 β -4',4'-diethylhexanoat, smeltepunkt 126-127°C, $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$ (i CH₂Cl₂), 7 α -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol-17 β -cyklononylacetat, $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (i CH₂Cl₂), 7 α -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol-17 β -2'-propylpentanoat, smeltepunkt 131-132°C, $[\alpha]_D^{20} = +38,3^\circ$ (i CH₂Cl₂), 11 β -methoxy- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol-17 β -cyklooctylacetat, smeltepunkt 205°C, $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ (i CHCl₃), 11 β -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 β -diol-17 β -cyklooctylacetat, smeltepunkt 154-156°C, $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (i CH₂Cl₂), 7 α -methyl-11 β -methoxy- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østratrien-3,17 α -diol-17 α -cyklooctylacetat som en olie med $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (i CH₂Cl₂), 1-methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ -østrateien-3,17 β -diol-17 β -2'-methyldecanoat som en olie med $[\alpha]_D^{20} = +95,5^\circ$ (i CH₂Cl₂).

Forskellige endokrinologiske prøver er udført med de hidtil ukendte estere fremstillet ifølge opfindelsen i sammenligning med beslægtede kendte forbindelser. Resultaterne er anført nedenfor.

Hershberger-test på kastrerede rotter.

Forbindelse	Daglig oral dosis	Vægt% (kontrol = 100)		
		SV	VP	MLA
A (i suspensionsvæske)	2 x 250 µg	178	308	139
	2 x 500 µg	252	346	168
	2 x 1 mg	321	531	205
B (i suspensionsvæske)	2 x 500 µg	133	277	113
	2 x 2 mg	152	311	125
C (i arakisolie)	2 x 63 µg	237	292	224
	2 x 125 µg	361	379	235
	2 x 250 µg	560	469	269
	2 x 500 µg	981	545	327
D (i arakisolie)	2 x 63 µg	143	212	151
	2 x 125 µg	157	264	152
	2 x 250 µg	184	311	179
	2 x 500 µg	293	400	224
E (i arakisolie)	2 x 500 µg	350	220	184
	2 x 2 µg	610	450	231
F (i arakisolie)	2 x 500 µg	134	221	125
	2 x 2 mg	299	366	233
G (i arakisolie)	2 x 500 µg	132	172	120
	2 x 2 mg	168	272	155
H (i arakisolie)	2 x 500 µg	124	134	124
	2 x 2 mg	197	258	180
I (i arakisolie)	2 x 16 µg	169	209	118
	2 x 32 µg	269	254	144
	2 x 63 µg	418	288	204
J (i arakisolie)	2 x 125 µg	248	146	107
	2 x 250 µg	288	157	124
	2 x 500 µg	329	219	125

A = 1 α -methyl-dihydrotestosteron-17 β -cyklooctylacetat,
B = 1 α -methyl-dihydrotestosteron,
C = 11 β -methyl-19-nor-testosteron-17 β -cyklooctylacetat,
D = 11 β -methyl-19-nor-testosteron,
E = 11 β -methyl-19-nor-testosteron-17 β -dekanoat,
F = 1-methyl- Δ^1 -dihydrotestosteron-17 β -cyklooctylacetat,
G = 1-methyl- Δ^1 -dihydrotestosteron-17 β - ϕ nantat,
H = 1-methyl- Δ^1 -dihydrotestosteron-17 β -acetat,
I = 7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ - ϕ stren-3-on-17 β -cyklooctylacetat,
J = 7 α -methyl-17 β -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ - ϕ stren-3-on.

SV = Sædblærer

VP = Ventral prostata

MLA = Musculus levator ani.

Den nye cykloalifatiske ester A har ca. 8 gange større androgen aktivitet og mere end 8 gange større anabolsk aktivitet end den kendte udgangsforbindelse B.

Den nye cykloalifatiske ester C har 4-8 gange større androgen aktivitet og ca. 8 gange større anabolsk aktivitet end den kendte udgangsforbindelse D, medens aktiviteten af den ligekædede dekanoatester E ikke adskiller sig væsentligt fra udgangsforbindelsen D.

Den nye cykloalifatiske ester F har en større androgen anabolsk aktivitet end de kendte ligekædede estere G og H. (De fundne aktivitetsdata tillader ikke beregning af et forhold).

Den nye cykloalifatiske ester I har mindst 8 gange større androgen og anabolsk aktivitet end udgangsforbindelsen J.

Allen-Doisy-test på ovariektomiserede rotter.

Forbindelse	oral dosis i arakisolie	Resultat
K 7 α -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratri- en-3,17 β -diol-17 β -2'-propylpentanoat	2 μ g	0/8
	4 μ g	5/8
	8 μ g	8/8
L 7 α -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratri- en-3,17 β -diol	16 μ g	0/8
	32 μ g	1/8
	63 μ g	6/8
M 11 β -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratri- en-3,17 β -diol-17 β -cyklooctylacetat	2 μ g	0/8
	4 μ g	7/8
	8 μ g	8/8
N 11 β -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratri- en-3,17 β -diol	16 μ g	0/8
	32 μ g	0/8
	63 μ g	2/8

Den nye forbindelse K er 8-16 gange mere østrogen end den kendte udgangsforbindelse L, og den nye forbindelse M er 16 gange mere østrogen end den kendte udgangsforbindelse N.

Ovulationshæmmende test på rotter.

Forbindelse	oral dosis	Resultat
K 7 α -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratri- en-3,17 β -diol-17 β -2'-propylpentanoat	2 x 2 μ g	2 - 3 - 1
	2 x 4 μ g	0 - 0 - 6
	2 x 8 μ g	0 - 0 - 6
L 7 α -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratri- en-3,17- diol	2 x 8 μ g	1 - 2 - 3
	2 x 16 μ g	1 - 3 - 2
	2 x 32 μ g	1 - 1 - 4

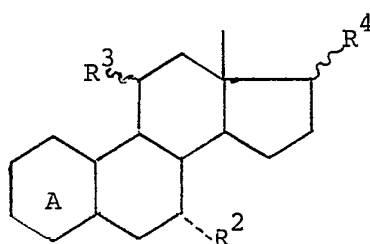
Forbindelse	oral dosis	resultat
M 11 β -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratrien-3,17 β -diol-17 β -cyklooctylacetat	2 x 1 μ g	1 - 2 - 3
	2 x 2 μ g	0 - 1 - 5
	2 x 4 μ g	0 - 0 - 6
N 11 β -methyl- $\Delta^{1, 3, 5(10)}$ - ϕ stratrien-3,17 β -diol	2 x 16 μ g	1 - 2 - 3
	2 x 32 μ g	2 - 0 - 4
	2 x 63 μ g	0 - 0 - 6

Den nye forbindelse K er 8 gange mere aktiv ved den ovulationshæmmende test end den kendte udgangsforbindelse L, og den nye forbindelse M er 16 gange mere aktiv ved den ovulationshæmmende test end den kendte udgangsforbindelse N.

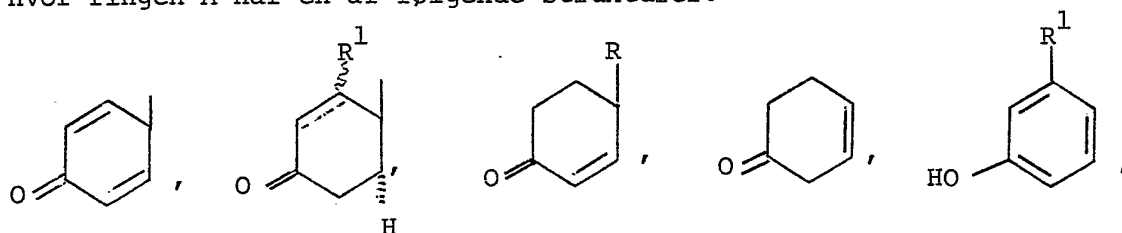
Ovenstående data viser, at de nye forgrenede alifatiske og cykloalifatiske estere er meget mere aktive end udgangssteroiderne og de lige-kædede estere deraf.

P a t e n t k r a v .

Analogsfremgangsmåde til fremstilling af forgrenede alifatiske eller cykloalifatiske estere af 17-hydroxysteroider med den almene formel



hvor ringen A har en af følgende strukturer:



hvor den punkterede linie betegner en eventuel yderligere binding,

$R = H$ eller CH_3 ,

$R^1 = H$ eller CH_3 ,

$R^2 = H$ eller CH_3 ,

$R^3 = H, CH_3, OCH_3$ eller $\beta-OH$, forudsat at når R^3 er $\beta-OH$, indeholder steroidet også $9\alpha-F$, og yderligere forudsat at mindst en og højst to af R^1, R^2 og R^3 betegner H , undtagen i tilfældet med en $\Delta^{1,4}$ -umætning, i hvilket tilfælde R^1, R^2 og R^3 alle er H ,

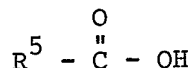
$R^4 = -\overset{O}{\underset{||}{C}}R^5$, og

$R^5 = -(CH_2)_n - \overset{R^6}{\underset{R^7}{\underset{|}{C}}} - R^8$, hvor $n = 0, 1$ eller 2 ,

$R^6 = C_1 - C_4$ alkyl,

$R^7 = H, CH_3$ eller C_2H_5 ,

$R^8 =$ alkyl med 4-14 carbonatomer eller cyklohexylmethyl, eller R^6 og R^8 sammen med det carbonatom, hvortil de er bundne, danner en cyklooctyl- eller cyklononylgruppe, forudsat at det totale antal carbonatomer i carboxylsyreresten er 8-20, k e n d e t e g n e t ved, at det tilsvarende 17-hydroxysteroid bringes til at reagere med en carboxylsyre med formelen



hvor R^5 har den ovennævnte betydning, eller et funktionelt derivat deraf, i et egnet opløsningsmiddel i nærværelse af et dehydratiseringsmiddel eller en base, hvorefter en forestret hydroxylgruppe, som findes i 3-stillingen i et A-aromatisk steroid, hydrolyseres.

Fremdragne publikationer:

DK patent nr. 102737

Chemical Abstracts, bind 52, spalte 419 b-i.