



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1525/79

(51) Int.Cl.5

C 07 J 73/00

(22) Indleveringsdag: 11 apr 1979

(41) Alm. tilgængelig: 14 okt 1979

(44) Fremlagt: 09 nov 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 apr 1978 US 896120

(71) Ansøger: *MERCK & CO. INC.; Rahway; New Jersey, US

(72) Opfinder: Gary H. *Rasmusson; US, David B.R. *Johnston; US, Donald F. *Reinhold; US, Torleif *Utne; US, Ronald B. *Jobson; US

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

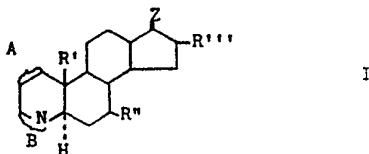
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-aza-17-substituerede 5alfa-androstan-3-oner

(56) Fremdragne publikationer

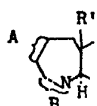
(57) Sammendrag:

1525-79

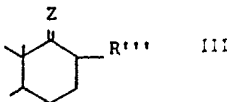
4-Aza-17-substituerede 5 α -gonanderivater, deres A- og D-homoanaloge og visse isostere derivater deraf med formelen



hvor formel I også kan have delstrukturen for A- og/eller D-ringen som angivet ved henholdsvis formel II og III




II



III

hvor A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}_3-\overset{\text{+}}{\text{C}}-\text{CH}_2-$ eller $-\overset{\text{+}}{\text{C}}-\text{CH}_2-$,
B er $-\text{CO}-\text{NR}^1-$ eller $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{NR}^1 \cdot \text{X}^-$, hvor R^1 er H eller C_{1-2} -

1525-79

hydrocarbyl, cyano, amino, mono- eller dimethylamino, X^- er en anion, og R^4 er alkoxy, amino, mono- eller dimethylamino, R' er H eller $-CH_3$, R'' er H eller $\beta-CH_3$, R''' er $\beta-CH_3$ eller OH, Z er O, $\beta-H$ og $\alpha-OH$, eller Z er med sin ene binding $\alpha-H$ eller $\alpha-OH$ og med den anden binding Q, YQ, alkanoylamino eller eventuelt N' -substitueret ureido, cyano eller tetrazolyl, eller Z er 

(hvor den stiplede linie erstatter 17α -hydrogen), hvor Y er carbonhydrid, og Q er acyl, carboxy, carboxylsyreester eller -alkalimetal-salt eller eventuelt N-substitueret amido, hvor N-substituenten kan være ringsluttet, eller alkyl-, cycloalkyl-, aryl-, aralkyl- og alkoxy-carbonyloxy, og salte af ovennævnte forbindelser, fremstilles ved en række forskellige måder.

Forbindelserne virker som specifikke testosteron- 5α -reduktaseinhibitorer og er derfor nyttige ved behandling af hyperandrogene tilstande.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4-aza-17-substituerede 5 α -androstan-3-oner, hvilke forbindelser er nyttige som testosteron-5 α -reduktaseinhibitorer.

5

Det er velkendt i teknikken, at visse uønskede fysiologiske manifestationer, såsom acne vulgaris, seborrhea, hirsutisme hos kvinder, skaldethed i mønster hos mænd og benign hypertrophia prostatae, er resultatet af hyperandrogen stimulering forårsaget af en for høj akkumulering af testosteron eller lignende androgene hormoner i metabolisemesystemet. Tidlige forsøg på at tilvejebringe et kemoterapeutisk middel til imødegåelse af de uønskede resultater af hyperandrogenisitet resulterede i opdagelsen af flere steroide antiandrogener, der har uønskede hormonelle virkninger i sig selv. F.eks. modvirker østrogenene ikke blot virkningen af androgenene, men de har også en feminiserende virkning. Ikke-steroide antiandrogener er også blevet udviklet, f.eks. 4'-nitro-3'-trifluormethylisobutyranilid. Se Neri et al., Endo., bind 20 91, nr. 2 (1972). Disse produkter er imidlertid, skønt man undgår hormonelle virkninger, perifert aktive, idet de konkurrerer med de naturlige androgener om receptorpladser, og derfor har de en tendens til at feminisere en mandlig patient eller en kvindelig patients mandlige foster.

Det er nyligere blevet kendt i teknikken, at hovedmægleren eller regulatoren for den androgene aktivitet i nogle organer er 5 α -dihydrotestosteron, og at det dannes lokalt i organet ved påvirkning af testosteron-5 α -reduktase. Det er derfor blevet postuleret og vist, at inhibitorer af testosteron-5 α -reduktase vil tjene til at undgå eller mindske symptomer af hyperandrogen stimulering. Nayfeh et al., Steroids, 14, 269 (1969) viste in vitro, at methyl-35 4-androsten-3-on-17 β -carboxylat var en testosteron-5 α -reduktaseinhibitor. Derpå viste Voigt og Hsia, Endocrinology, 92, 1216 (1973), canadisk patentskrift nr. 970 692,

at ovennævnte ester og den tilsvarende frie syre 4-androsten-3-on-17 β -carboxylsyre begge er aktive inhibitorer for testosteron-5 α -reduktase in vitro. De viste yderligere, at topisk anvendelse af enten testosteron eller 5 α -dihydrotestosteron forårsagede forstørrelse af hunhamstrens flankeorgan, en androgenafhængig talgagtig struktur. Ledsagende administrering af 4-androsten-3-on-17 β -carboxylsyre eller dets methylester inhiberede imidlertid det af testosteron frembragte respons, men inhiberede ikke det af 5 α -dihydrotestosteron frembragte respons. Disse resultater blev tydet på den måde, at de indikerede, at forbindelserne var antiandrogene på grund af deres evne til at inhibere testosteron-5 α -reduktase.

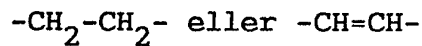
De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er derfor kraftige antiandrogener på grund af deres evne til specifikt at inhibere testosteron-5 α -reduktase.

Det har hidtil ikke været kendt at anvende 4-aza-17-substituerede 5 α -androstan-3-oner til behandling af hyperandrogene tilstande. I belgisk patentskrift nr. 775 919 beskriver Selye en 4-azaforbindelse af anden art samt en lang række andre forbindelser, der yderligere har en eller flere carbonitrilsubstituent, som et katatonisk middel.

En række 4-aza-steroidforbindelser af anden art er kendte. Se f.eks. beskrivelserne til US patenterne nr. 2 227 876, 3 239 417, 3 264 301 og 3 285 918, fransk patent nr. 1 465 544, Doorenbos og Solomons, J. Phar. Sci. 62, 4, pp. 628-640 (1973) og Doorenbos og Brown, J. Phar. Sci., 60, 8, pp. 1234-1235 (1971). Intet i den kendte teknik foreslår imidlertid de her omhandlede hidtil ukendte 4-aza-forbindelser eller deres anvendelse ved behandling af hyperandrogene tilstande.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte antiandrogene 4-aza-17-substituerede 5 α -androstan-3-oner.

- 5 Opfindelsen angår således fremstillingen af hidtil ukendte forbindelser med den i kravet angivne formel I, hvor A er



10

hvori R er hydrogen, methyl, ethyl, ethenyl eller ethynyl,

R' er hydrogen eller methyl,

15 R" er hydrogen eller β -methyl,

Z er

(1) oxo

(2) β -hydrogen og α -hydroxy,

20 (3) α -hydrogen og $(\text{Y})_n\text{Q}$, hvor $n = 0$ eller 1, Y er en lige eller forgrenet carbonhydriddkæde med 1-12 carbonatomer, og

Q er CONR^8 , hvor R^8 er

25

(i) hydrogen

(ii) alkyl med 1-4 carbonatomer

(iii) NR^9R^{10} , hvor R^9 og R^{10} hver for sig uafhængigt af hinanden er valgt blandt hydrogen, lige eller forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer,

30

(iv) OM, hvor M er hydrogen eller alkalimetal,

(4)



eller

35

(5) hydrogen og cyano

eller farmaceutisk acceptable salte af de ovenfor angivne forbindelser med syrer eller baser.

5 Med mindre andet er angivet, omfatter formlerne såvel α - som β -stereokonfigurationer for forskellige substituent- ter.

Repræsentative forbindelser fremstillet ved fremgangsmå- den ifølge opfindelsen er bl.a. følgende:

10

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-amino-4-aza-5 α -androstan-3-on

17 β -acetoxy-4-aza-5 α -androstan-3-on

15

4-aza-20-spirox-5 α -an-3-on

4-methyl-4-aza-5 α -20-spiroxan-3-on

17 β -N-ethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androst-3-on

4-ethyl-4-aza-5 α -20-spiroxan-3-on

17 β -carbomethoxy-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

20

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

25 De hidtil ukendte forbindelser med formlen I kan således fremstilles ifølge fremgangsmådevariant a) I ved, at en forbindelse med den i kravet angivne formel IV, hvor R', R" og Z har den i det foregående angivne betydning,

30 (1) behandles med et oxiderende middel ved reduceret tem- peratur til dannelse af den tilsvarende 5-oxo-3,5- secoandrostan-3-onsyreforbindelse,

35 (2) produktet fra trin (1) behandles med en amin med formlen RNH₂ til dannelse af den tilsvarende 4-aza-5- androsten-3-onforbindelse, der er substitueret i 4- stillingen med R, og

(3) produktet fra trin (2) behandles med hydrogen under katalytiske betingelser til dannelse af en forbindelse med formelen I, hvori A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

5 Det sidste trin ved denne fremgangsmåde er således et hydrogeneringstrin, som indfører 5α -hydrogen. De i det foregående angivne reaktioner forklares mere detaljeret i eksempel 1-8 i det følgende, og reaktionerne vises skematisk ved hjælp af følgende reaktionsskema:

10

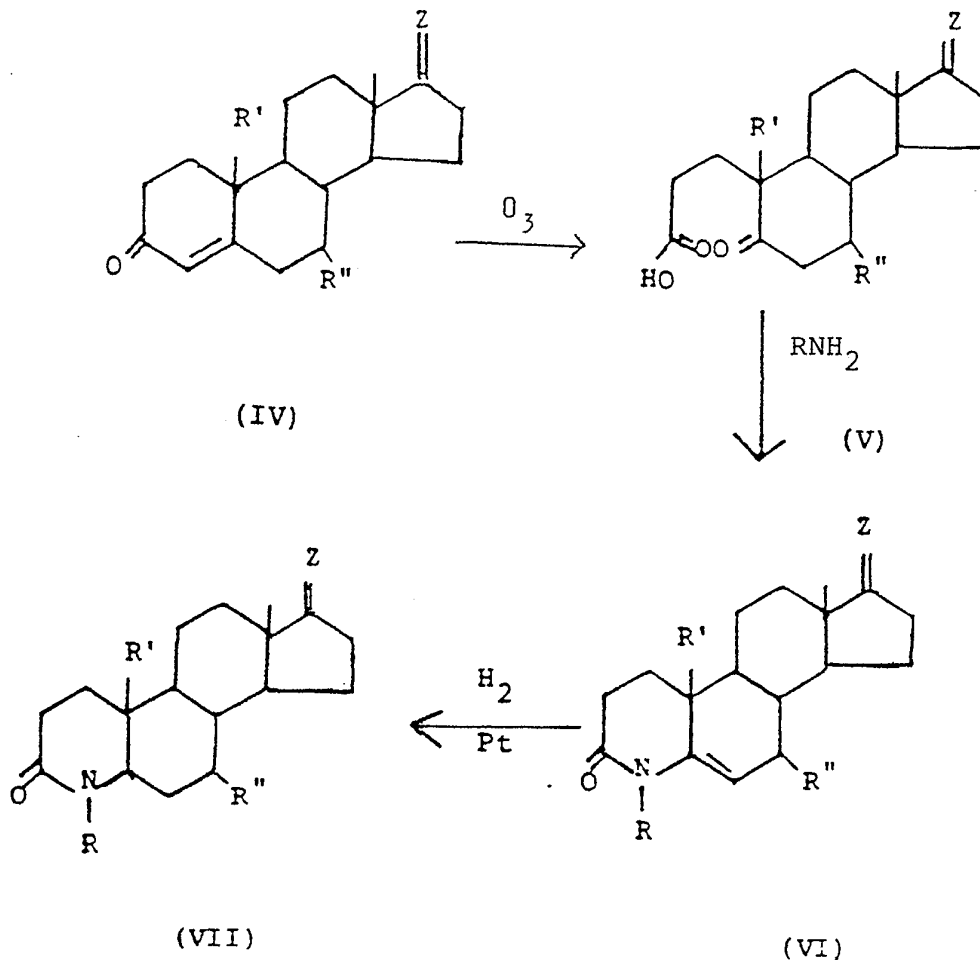
15

20

25

30

35



hvor R', R'', R og Z har den i det foregående anførte betydning.

5 Hvor det er ønsket at fremstille forbindelser med formlen I, hvori A er -CH=CH-, kan der yderligere på de ved de i det foregående angivne procedurer opnåede produkter udøves følgende trin (fremgangsmådevariant a) II):

- 10 (1) behandling af den 1,2-mættede forbindelse med lithiumdiisopropylamid til dannelse af det tilsvarende enolat,
- 15 (2) behandling af enolatet fra trin (1) in situ med diphenyldisulfid til dannelse af den tilsvarende α -phenylthioforbindelse,
- (3) oxidation af produktet fra trin (2) til dannelse af den tilsvarende sulfoxidforbindelse, og
- 20 (4) opvarmning af produktet fra trin (3) til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori A er -CH=CH-.

En typisk procedure af denne type er beskrevet i eksempel 9 i det følgende.

25

En foretrukken fremgangsmåde ifølge fremgangsmådevariant b) til fremstilling af 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, en særligt foretrukken forbindelse, omfatter følgende trin: (1) pregnenolon VIII, et tilgængeligt udgangsmateriale, behandles ved haloform-King-reaktionen med iod og pyridin til dannelse af 20-pyridiniumiodidderivatet af pregnenolonen IX, (2) pyridiniumiodidderivatet IX methanolyses til methylesteren af 17-carboxyandrostenol X med natriummethoxid og methanol, hvorved der dannes esteren til udøvelse af den efterfølgende Oppenhauer-reaktion, (3) methylesteren af 17-carboxyandrostenol X behandles med aluminiumisopropoxid og

30

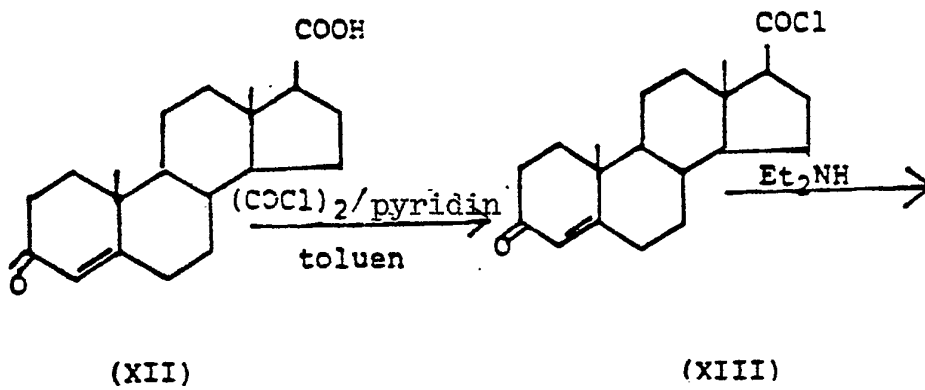
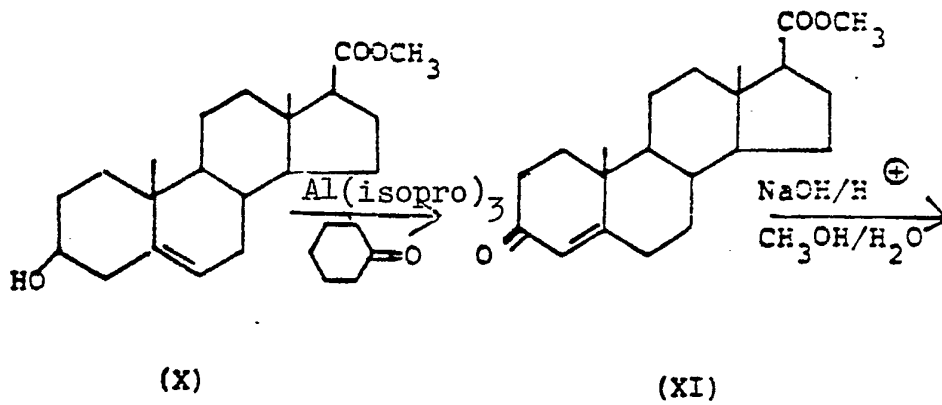
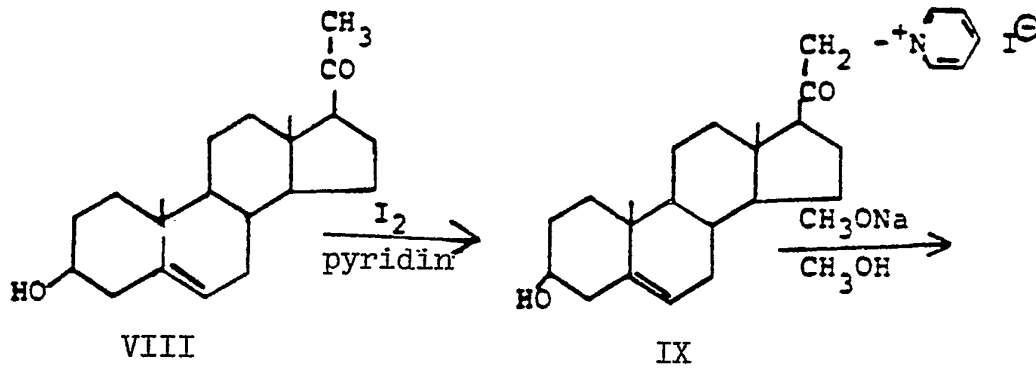
35

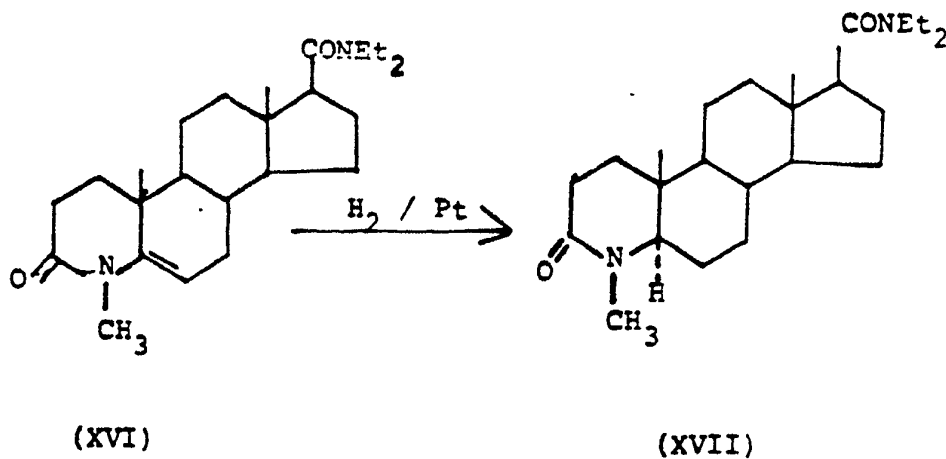
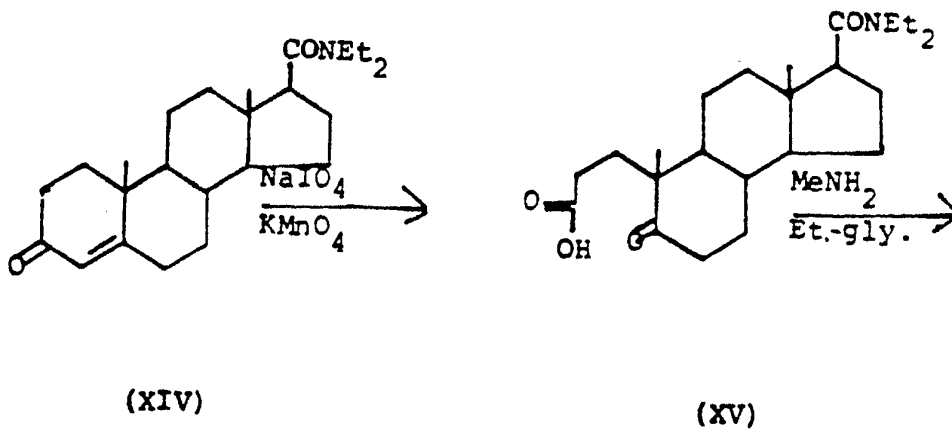
cyclohexanon i et passende opløsningsmiddel, såsom toluen, til opnåelse af methyl-4-androsten-3-on-17-carboxylat XI, (4) det således dannede methyl-4-androsten-3-on-17-carboxylat XI hydrolyseres til den tilsvarende 17-syre
5 XII under sure betingelser i et methanol:vand-opløsningsmiddel i et omtrentligt forhold på 4:1 (5) 17-syren XII behandles derpå med et oxalylchloridpyridinkomplex i det omtrentlige forhold 1:1 i toluen eller et andet hensigtsmæssigt opløsningsmiddel, f.eks. xylen, til dannelselse af
10 det tilsvarende 17-syrechlorid XIII, (6) 17-syrechloridet XIII behandles derpå in situ med et overskud af diethylamin til dannelselse af 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-androsten-3-onen XIV, (7) 4-androsten-3-onen XIV, der således er dannet, oxideres ved behandling med natriumperiodat og
15 kaliumpermanganat under anvendelse af tert.-butanol og vand som et opløsningsmiddelsystem, hvorved man opnår den tilsvarende 5-oxo-3,5-secoandrostan-3-onsyre XV, (8) secoandrostansyren XV overføres derpå i den tilsvarende 4-aza-forbindelse XVI ved behandling deraf med methylamin
20 i ethylenglycol i et tidsrum på ca. 1 time, i løbet af hvilket tidsrum reaktionsblandingsens temperatur forøges til 140-180°C, hvor den holdes i 0,5 til 5 minutter, (9) den resulterende 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5-androsten-3-on XVI hydrogeneres derpå ved behandling
25 deraf med hydrogen ved rumtemperatur til 60°C eller højere under anvendelse af platinoxid som katalysator til dannelselse af 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-onen XVII som slutprodukt, som derpå fraskilles og renses.

30

De i det foregående angivne reaktioner forklares mere detaljeret i eksempel 14 i det følgende, og de vises skematisk ved hjælp af følgende reaktionsskema:

35

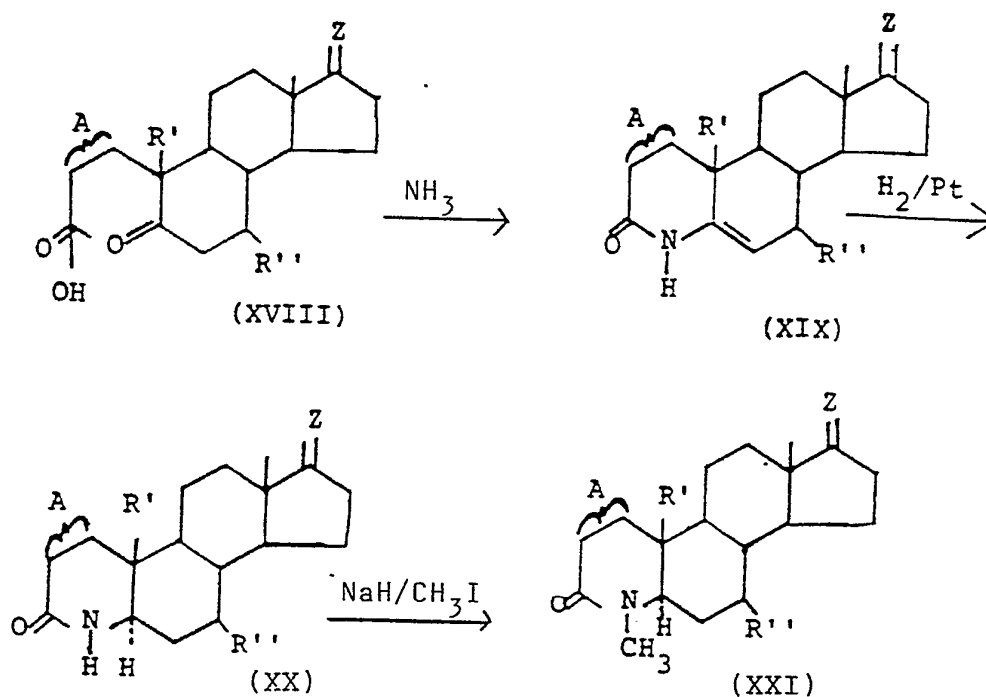




De hidtil ukendte forbindelser med formlen I, som kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan også fremstilles ved en fremgangsmåde, hvis sidste trin substituerer nitrogenet i A-ringen med en methylgruppe, omfattende trinnene (1) behandling af en 5-oxo-3,5-seco-androstan-3-onsyreforbindelse med ammoniak til dannelse af den tilsvarende 4-aza-5-androsten-3-onforbindelse, (2) hydrogenering af produktet fra trin (1) ved behandling deraf med hydrogen under katalytiske betingelser til dannelse af 4-aza-5 α -androstan-3-onforbindelsen, og (3) behandling af produktet fra trin (2) med et methyleringsmiddel, f.eks. natriumhydrid og methyljodid, til dannelse af 4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on-slutproduktet.

Den ovennævnte fremgangsmåde er hensigtsmæssig til fremstilling af 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, en særligt foretrukken forbindelse, til hvilken udgangsmaterialet er 17β -N,N-diethylcarbamoyl-5-3,5-secoandrostan-3-onsyre.

De i det foregående beskrevne reaktioner forklares mere detaljeret i eksempel 11 i det følgende og angives skematisk ved hjælp af følgende reaktionsskema:



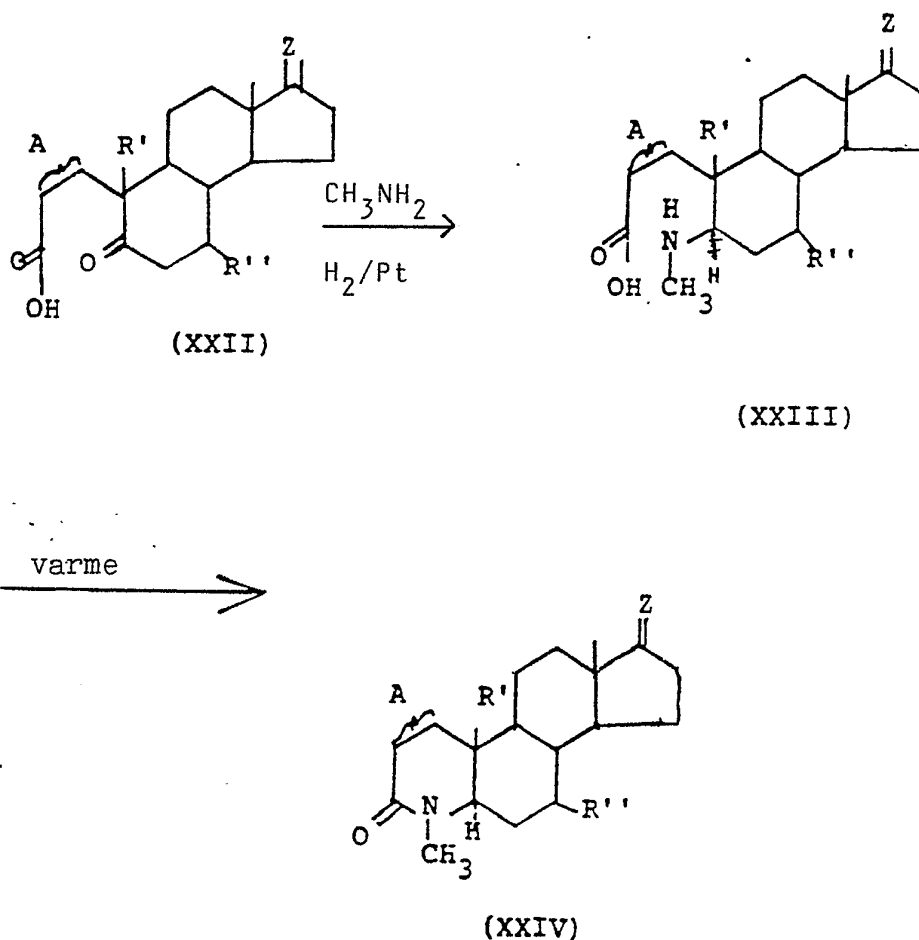
hvor A , R' , R'' og Z har de ovenfor anførte betydninger.

Forbindelserne med formlen I kan også fremstilles ved en fremgangsmåde, hvis sidste trin er ringslutning til dannelsen af den nitrogenholdige A-ring, hvilken fremgangsmåde omfatter følgende trin: (1) behandling af en 5-oxo-3,5-secoandrostan-3-onsyreforbindelse med methylamin til dannelsen af den tilsvarende 5-methylamin-3,5-secoandrostan-3-onsyreforbindelse, (2) reduktion under katalytiske betingelser af produktet fra trin (1) til dannelsen af den tilsvarende 5 α -hydrogenforbindelse, og (3) opvarmning in situ af produktet fra trin (2) til ringslutning og dermed dannelsen

af 4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on-slutproduktet.

Den i det foregående angivne metode er hensigtsmæssig til fremstilling af 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, en særligt foretrukken forbindelse, til hvilken udgangsmaterialet er 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-5-oxo-3,5-secoandrostan-3-onsyre.

Ovennævnte reaktioner forklares mere detaljeret i eksempel 12 i det følgende og vises skematisk ved hjælp af efterfølgende reaktionsskema:



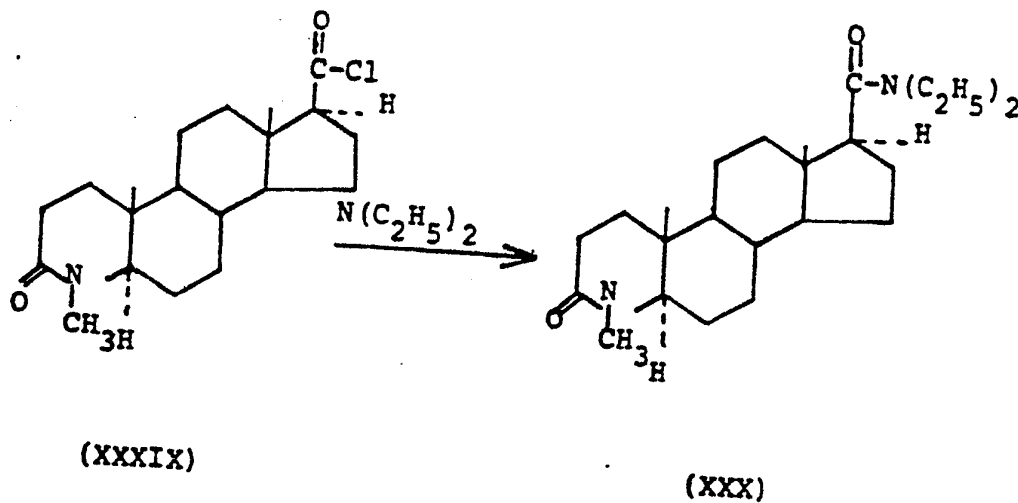
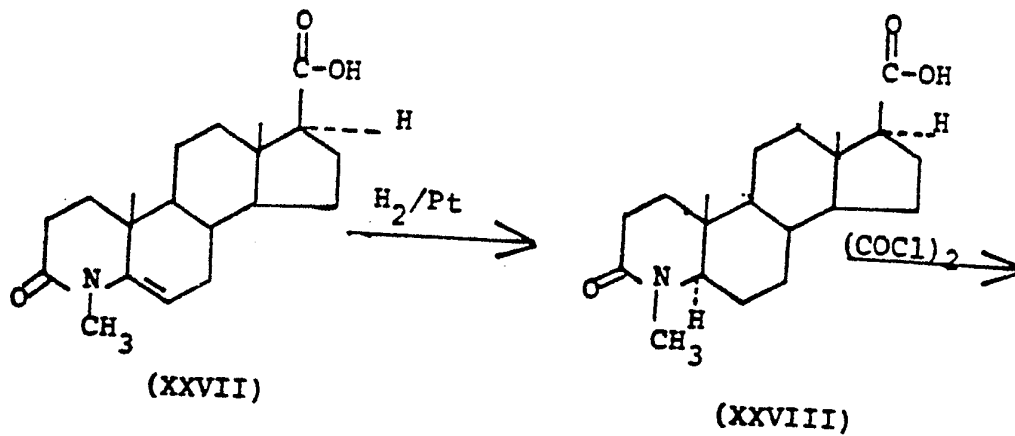
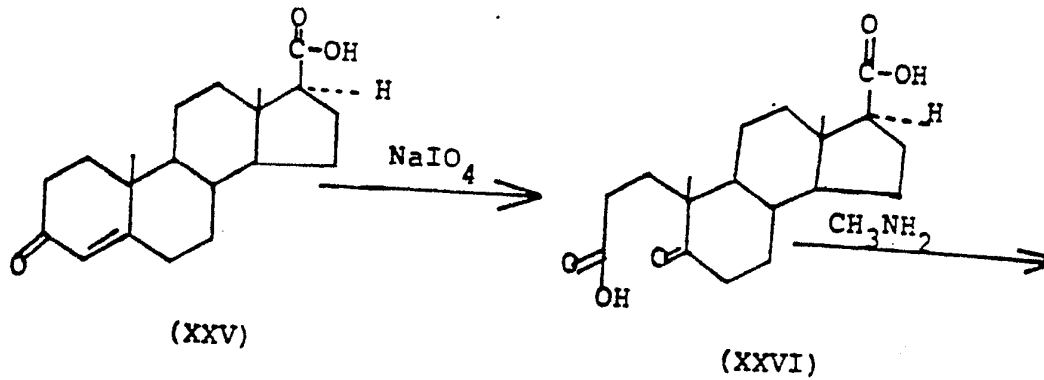
hvor A, R', R'' og Z har de ovenfor anførte betydninger.

10

Den særligt foretrukne forbindelse 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, kan fremstilles ved en fremgangsmåde, hvis sidste trin er addition af 17 β -diethyl-

amidsidekæden, omfattende følgende trin (fremgangsmådevariant h)): (1) behandling af 17β -carboxy-4-androsten-3-on med et oxiderende middel, f.eks. natriummetaperiodat, til dannelse af 5-oxo-3,5-secoandrostan-3, 17β -dionsyre, (2) behandling af produktet fra trin (1) med methylamin til dannelse af 17β -carboxy-4-methyl-4-aza-5 α -androsten-3-on, (3) hydrogenering af produktet fra trin (2) under katalytiske betingelser til dannelse af 17β -carboxy-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, (4) dannelse af natriumsaltet af produktet fra trin (3) og behandling af dette med oxalylchlorid til dannelse af 17β -chlorcarbonyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, og (5) behandling af produktet fra trin (4) med diethylamin til dannelse af 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on.

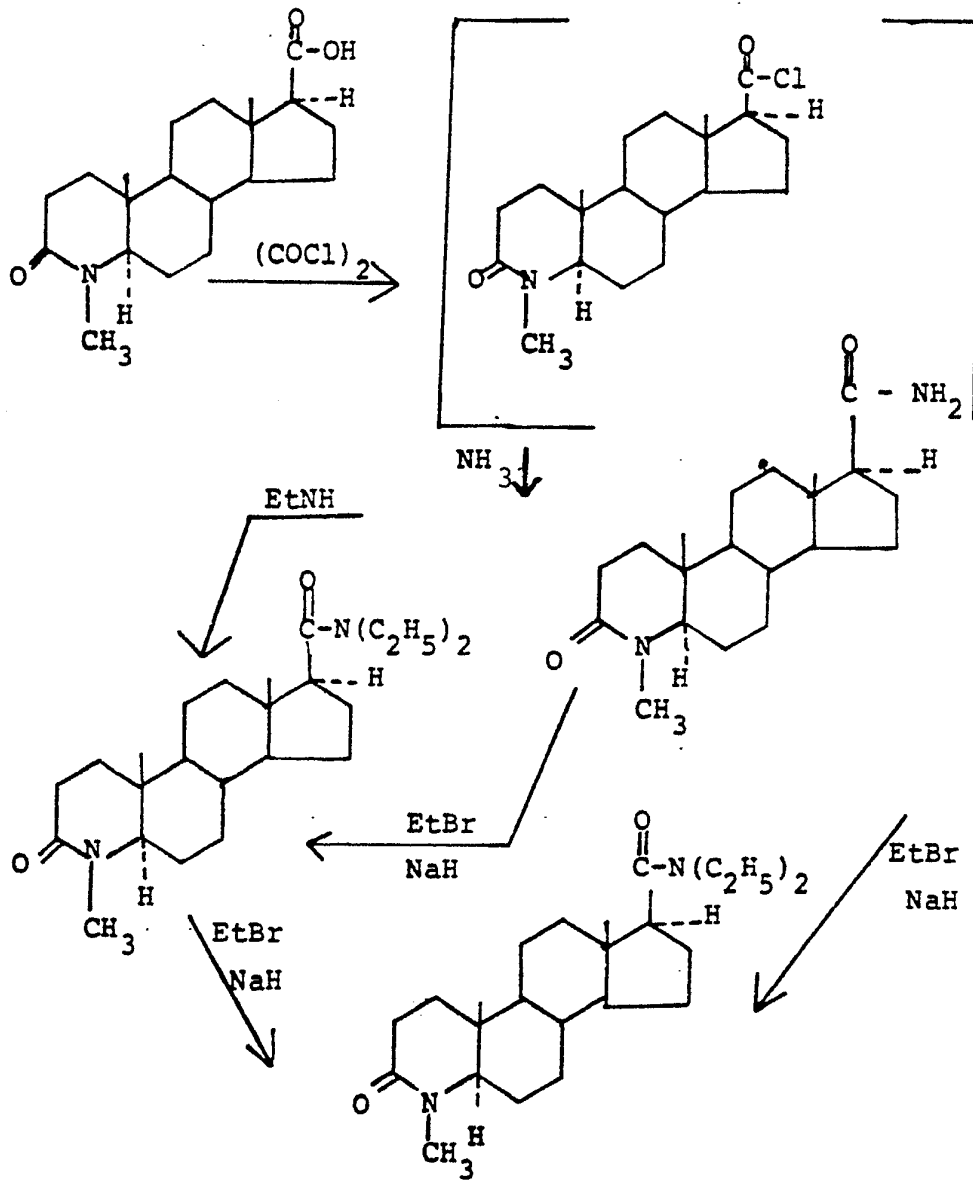
De ovennævnte reaktioner forklares mere detaljeret i eksempel 13 i det følgende og vises skematisk ved hjælp af følgende reaktionsskema:



Den særligt foretrukne forbindelse 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, kan også fremstilles ved en fremgangsmåde, hvis sidste trin er dietylering af den tilsvarende 17 β -carbamoylforbindelse, eller ved en fremgangsmåde, hvis sidste trin er monoetylering af den tilsvarende 17 β -N-ethylcarbamoylforbindelse. Disse to fremgangsmåder omfatter følgende trin:

- (1) behandling af 17β -carboxy-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on med med oxalylchlorid til dannelse af 17β -chlorcarbonyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on,
- 5 (2) behandling af produktet fra trin (1) med ammoniak til dannelse af 17β -carbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, og
- 10 (3) behandling af produktet fra trin (2) med et ethyleringsmiddel, såsom ethylbromid eller diethylsulfat, i nærværelse af ækvimolære mængder natriumhydrid eller natriummethylat til dannelse af det ønskede slutprodukt, eller
- (2a) behandling af produktet fra trin (1) med monoethylamin til dannelse af den tilsvarende 17β -N-ethylcarbamoylforbindelse, og
- 15 (3a) behandling af produktet fra trin (2a) med et monoethylerende middel, såsom ethylbromid og natriumhydrid, til dannelse af det ønskede slutprodukt.

20 Ovennævnte reaktioner forklares mere detaljeret i eksemplerne 15 og 16 i det følgende og vises skematisk ved hjælp af det efterfølgende reaktionsskema:



Hidtil ukendte forbindelser med formlen I, som er Δ 1-forbindelser, dvs. hvor A er $-\text{CH}=\text{CH}-$, og hvori 4-nitrogenatomet bærer en substituent forskellig fra hydrogen, kan fremstilles ved de procedurer, der er beskrevet i eksempel 9 i det følgende. Hvor 4-nitrogenatomet er substitueret alene med hydrogen, kan forbindelserne fremstilles efter de procedurer, der er beskrevet i eksempel 10 i det følgende.

De efterfølgende eksempler forklarer fremgangsmåden ifølge opfindelsen nærmere.

10 EKSEMPEL 1

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

A. 3-oxo-N,N-diethyl-4-etienamid

20 g natrium-3-oxo-4-etienat blev suspenderet i 360 ml tør benzen og 0,13 ml pyridin og afkølet til 14°C. Suspensionen blev behandlet med 20 ml oxalylchlorid og omrørt ved 15°C i 15 til 20 minutter. Suspensionen blev indampet til tørhed og det faste stof derpå opslemmet til en suspension i 125 ml tør tetrahydrofuran. Denne suspension blev derpå sat til en opløsning af 25 ml diethylamin i 125 ml tetrahydrofuran og omrørt ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter blandingen blev udhældt i 4 liter isvand. Der dannedes et halvkrySTALLINSK bundfald, som blev ekstraheret med ethylacetat, vasket med vand og derpå med mættet saltvandsopløsning og tørret og indampet til 25,7 g produkt. Produktet blev omkrystalliseret fra ethylether; det første hold krystaller udgjorde 10,0 g og havde et smeltepunkt på 127-129°C, og den anden portion udgjorde 3,1 g og havde et smeltepunkt på 114-119°C.

B. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-5-oxo-3,5-secoandrostan-3-on-syre

15 g af produktet fra trin A blev opløst i 150 ml dichlor-
methan og 75 ml methanol og afkølet til -78°C , hvorefter
5 ozon blev boblet gennem opløsningen, indtil en blå
farve forblev. Reaktionsopløsningen blev derpå opvarmet
til stuetemperatur og skyllet med nitrogen, hvorefter den
blev inddampet til tørhed ved 35°C . Resten blev opløst i
benzen og ekstraheret tre gange med 2,5 N NaOH. Disse ba-
10 siske vaskevæsker blev kombineret og syrnet med koncen-
treret HCl, ekstraheret med benzen, vasket, tørret og
inddampet til 11,5 g af et hvidt krystallinsk fast stof.
Produktet blev omkrystalliseret fra ethylacetat og fandtes
at have et smeltepunkt på $205-208^{\circ}\text{C}$.

15 C. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza-4-methyl-5-androsten-3-on

Til 190 ml ethanol blev der sat 26,3 g af produktet fra
trin B til dannelse af en opløsning. Opløsningen blev
afkølet i isbad og mættet med methylamin og derpå opvar-
20 met ved 180°C i 8 timer. Reaktionsblandingen blev dernæst
afkølet til stuetemperatur og inddampet til opnåelse af
22,3 g af et gulligt fast stof. Efter chromatografering
og omkrystallisering fra ethylether viste slutproduktet
sig at have et smeltepunkt på $120-122^{\circ}\text{C}$.

25 D. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-aza-5 α -androstan-3-on

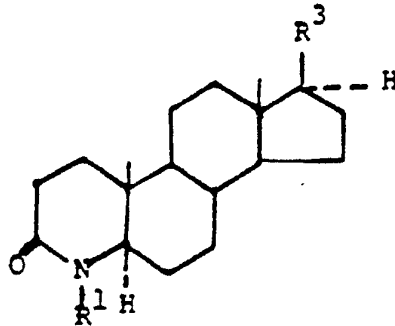
Til 1 liter iseddikesyre blev der sat 36,5 g af produktet
fra trin C til dannelse af en opløsning. Opløsningen blev
derpå behandlet med 3,5 g platinoxid-katalysator og hydro-
30 generet ved 40 psi ved stuetemperatur i 8 timer. Reaktions-
blandingen blev derpå filtreret og inddampet til tørhed.
Resten blev opløst i chloroform og vasket med en bicarbo-

natopløsning, saltvand, og derpå tørret og inddampet til tørhed. Produktet blev omkrystalliseret fra ethylether til opnåelse af 30,65 g af et hvidt krystallinsk slutprodukt med et smeltepunkt på 168-170°C.

5 EKSEMPEL 2-8

Ved at gå frem efter de i eksempel 1 beskrevne procedurer, men ved at erstatte 3-oxo-4-etienatet i trin A med en ækvimolær mængde af en anden tilgængelig eller let fremstillelig 3-oxo- Δ^4 -forbindelse eller ved at erstatte diethylaminen med en ækvimolær mængde af en anden passende amin, fremstilledes de i det følgende angivne forbindelser med formel I.

Tabel 1



Eksempel nr.	R ¹	R ³	Smp. (°C.)
2	H	CON(CH ₂ CH ₃) ₂	263-265
3	H		283-285
4	CH ₃		138-140
5	H	COCH ₃	272-275
6	CH ₃	COCH ₃	218-220
7	CH ₃	CONHCH ₂ CH ₃	249-251
8	H	COOCH ₃	300-302

EKSEMPEL 917 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on

5 En opløsning af 0,20 g vandfri diisopropylamin i 5,0 ml vandfri tetrahydrofuran behandles ved -78°C under nitrogen med 0,9 ml 2,2 M butyllithium. Efter 20 minutters forløb ved -78°C sættes en opløsning af 388 mg 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on i 3 ml tetrahydrofuran dråbevis til reaktionsblandingen. Efter omrøring ved -78°C i 30 minutter sættes en opløsning af 440 ml phenyldisulfid i 1 mg tetrahydrofuran langsomt til reaktionsblandingen. Efter omrøring i 10 minutter ved -78°C får reaktionsblandingen lov at opvarme til stuetemperatur. Blandingen sættes derpå til vand, og produktet ekstraheres over i ethylacetat. Det organiske lag vaskes med fortyndet natriumhydroxidopløsning, vand, fortyndet saltsyre og endelig med mættet natriumchloridopløsning. Opløsningen tørres over calciumsulfat og koncentrerer derpå til 15 det rå faste produkt. Eluering gennem 30 g silicagel med stigende mængder ethylacetat i hexan giver 2-phenylthioderivatet som en tilsyneladende blanding af 2 isomere. Dette materiale 20 behandles, suspenderet i 5 ml 20%'s vandig methanol, med en opløsning af 2-25 ml natriummetaperiodat i 2 ml vand. Efter omrøring i 16 timer fortyndes reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med methylenchlorid. Det organiske lag vaskes 25 med vand, tørres og koncentrerer, hvorved det rå sulfoxid bliver tilbage. En opløsning af dette materiale i 5 ml toluen koges under tilbagesvaling i 30 minutter. Opløsningsmidlet fjernes, og resten chromatograferes på 20 g silicagel under eluering med stigende mængder ethylacetat i ether. 30 Slutproduktet krystalliserer efter triturerer med ether.

EKSEMPEL 1017 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza-5 α -androst-3-on

5 En opløsning af 291 mg 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza-5 α -androstan-3-on i 3 ml methylenchlorid sættes ved 0°C til en opløsning af 117 ml trimethyloxoniumfluorborat i methylenchlorid. Blandingen omrøres derpå ved 0°C i 4 timer og be-
handles derefter med 125 ml 1,5-diazobicyclo-[5,4,0]-undec-5-en. Omrøringen fortsættes i 2 timer, og reaktionsblandin-
10 gen fortyndes med vandfri ether. Den organiske opløsning udskilles fra resten og koncentrerer under reduceret tryk, hvilket efterlader den rå lactimether. Dette materiale overføres derpå i den tilsvarende Δ 1-forbindelse i overensstemmelse ved de procedurer, der er beskrevet i eksempel 14.

15

EKSEMPEL 1117 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-onA. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza-5-androsten-3-on

20 En opløsning af 90 g 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-5-oxo-3,5-secoandrostan-3-onsyre i 600 ml tør ethanol mættet med ammoniak ved 0°C opvarmes i en bombe ved 180°C i 8 timer. Efter afkøling får den noget brunlige opløsning lov at afdampe, og der koncentrerer til tørhed, hvilket giver et gulligt skum, som efter triturering med cyclohexan giver 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza-5-androsten-3-on.

25

B. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

30 En opløsning af 25 g af den i trin A fremstillede forbindelse i 140 ml iseddikesyre hydrogeneres ved 40 psi og stuetemperatur i nærværelse af 2,5 g platinoxid og 0,1 ml perchlor-syre. Efter optagelse af den teoretiske mængde hydrogen, der kræves, efter ca. 6 timers forløb, filtreres resten, og fil-

5 tratet koncentrerer til tørhed. Resten opløses i 100 ml methylenchlorid, vaskes to gange med 50 ml mættet natriumchloridopløsning og derpå med 50 ml af en 5% 's natriumbicarbonatopløsning. Efter tørring over magnesiumsulfat koncentrerer opløsningen til tørhed, og restolien opløses i ethanol, filtreres med aktivt kul, og der tilsættes langsomt vand, indtil krystallisering begynder. Efter køling ved 5°C frafiltreres det krystallinske produkt; det vaskes med vand og tørres.

C. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

10 En opløsning af 36 g af produktet fra trin B behandles i 700 ml toluen med en opslemning af 5,4 g 50% 's natriumhydridemulsion i 20 ml toluen, efterfulgt af langsom tilsætning af 16 g methyliodid. Efter omrøring i 3 timer ved stuetemperatur afskrækkes eventuelt uomsat natriumhydrid med 5 ml
15 ethanol i 25 ml toluen efterfulgt af 1 liter vand. Produktet ekstraheres 3 gange med 500 ml toluen hver gang, og de kombinerede ekstrakter vaskes derpå 3 gange med vand, tørres over magnesiumsulfat, og filtratet koncentrerer til tørhed. Den
20 rene 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on opnåes ved krystallisering fra ethanol og vand.

EKSEMPEL 12

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

25 En opslemning af 20 g 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-5-oxo-3,5-s α -androstan-3-onsyre i 120 ml ethanol mættes med gasformig methylamin og sættes til en autoklav indeholdende 2 g forudreduceret platinoxid i 25 ml ethanol. Blandingen reduceres derpå i 6 timer ved 40 psi og 40°C. Autoklaven ventileres dernæst, lukkes igen og opvarmes ved 180°C i 8 timer til
30 bevirkning er ringslutning. Blandingen filtreres, og filtratet koncentrerer i vacuum til tørhed. Resten udkrystalliseres fra ether. Filtrering og tørring giver i det væsentlige ren 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on.

EKSEMPEL 1317 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-onA. 5-oxo-3,5-secoandrostan-3,17 β -dionsyre

Til 31,6 g (0,1 mol) 17-carboxy-4-androstan-3-on i 1100 ml
 5 tert.-butanol sættes en opløsning af 27,6 g kaliumcarbonat
 i 150 ml vand. Der fremstilles en opløsning af 148 g natrium-
 metaperiodat i 925 ml vand, og 185 ml af denne opløsning til-
 sættes på én gang, idet resten tilsættes med en hastighed på
 37 ml pr. minut. En 1,6 %'s vandig opløsning af kaliumperman-
 10 ganat (18,5 ml) tilsættes i forhold til den oprindelige
 mængde periodatopløsning, og derefter tilsættes efter behov
 for at holde en pinkfarvet reaktionsblanding. Under tilsæt-
 ningsperioden holdes temperaturen ved 35° C. Efter omrøring i
 yderligere 2 timer filtreres blandingen, og der tilsættes en
 15 tilstrækkelig mængde natriumbisulfit til at fjerne den lyse-
 røde farve. Blandingens koncentrerer derpå til det halve vo-
 lumen, syrnes og ekstraheres over i ethylacetat. Opløsningen
 koncentrerer derpå til opnåelse af produktet, 5-oxo-3,5-seco-
 androstan-3,17 β -dionsyre, med en tilstrækkelig renhed til an-
 20 vendelse i det næste trin.

B. 17-carboxy-4-methyl-4-aza-5-androstan

En opslemning af 20 g af produktet fra trin A i 150 ml ethanol
 mættes med methylamin på gasform, og blandingen overføres til
 en autoklav og opvarmes ved 180° C i 8 timer. Blandingens af-
 25 køles derpå og koncentrerer til tørhed. Resten opslemmes i
 vand, syrnes og filtreres til opnåelse af 17-carboxy-4-methyl-
 4-aza-5-androstan-3-on.

C. 17-carboxy-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

En opløsning af 10,0 g af produktet fra trin B i 40 ml is-
 30 eddikesyre og 0,05 ml perchlorsyre hydrogeneres ved 40 psi
 ved stuetemperatur med 1,0 g platinoxid som katalysator. Efter
 ophør af hydrogenoptagelsen frafiltreres katalysatoren, og

filtratet koncentrerer til næsten tørhed. Resten opløses i fortyndet vandig natriumbicarbonat, behandles med 1,0 g aktivt kul, filtreres, og filtratet syrnes. Produktet filtreres og tørres.

5 D. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

5,0 g af produktet fra trin C behandles med en ækvivalent mængde 1 N natriumhydroxidopløsning. Blandingen omrøres natten over, lyofiliseres og tørres over phosphorpentoxid i vakuum. Natriumsaltet af 17-carboxyforbindelsen, der dannes således, 10 suspenderes i 100 ml tør toluen. Opslemningen afkøles til 15° C, og 3 ml oxalylchlorid tilsættes dråbevis ved 15° C. Blandingen omrøres i yderligere 20 minutter og koncentrerer derpå til tørhed. Dernæst tilsættes 30 ml tetrahydrofuran, og den opnåede blanding sættes under afkøling og omrøring til en op- 15 løsnings af 6 ml diethylamin i 30 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrøres i 1 time og udhældes i 1 liter vand. Produktet ekstraheres over i chloroform, vaskes successivt med fortyndet natriumbicarbonatopløsning og mættet natriumchloridopløsning og tørres derpå over magnesiumsulfat. Chloroformekstrakten 20 destillerer i vakuum, og resten krystalliserer fra ether til opnåelse af i det væsentlige ren 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on.

EKSEMPEL 14

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

25 A. (3 β -hydroxypregn-5-en-20-on-21-yl)pyridiniumiodid

Til 2 liter pyridin blev der sat 1 kg (3,16 mol) pregnenolon, og blandingen blev opvarmet til 90° - 95° C under moderat om- 30 røring, hvorefter pregnenolonon var helt opløst. Til blandingen blev der derpå forsigtigt sat ialt 866,1 g (3,41 mol) iod i løbet af 15 - 20 minutter, og reaktionsblandingsens temperatur viste sig at stige til 120° C. Blandingen blev omrørt i 1 time ved 100° C eller derover, hvorefter den fik lov at

afkøle gradvist i 1 time og derpå blev anbragt i et bad af koldt vand for at bringe den til stuetemperatur. Produktet blev opsamlet på en middelporøs silicagelskilletragt, og det viste sig at være gummiagtig og gellignende. Filtreringen blev
5 lettet ved tilsætning af pyridin, og det filtrerede produkt blev vasket 6 gange med 300 ml pyridin og derpå 6 gange med 300 ml ether, efterfulgt af lufttørring. Produktet, der havde et smeltepunkt på 228° - 230° C, blev opnået i et udbytte på 99 % (1635,8 g).

10 B. Methyl-5-androsten-3 β -ol-17 β -carboxylat

Til en kolbe blev der sat 2,7 kg (5,177 mol) (3 β -hydroxypregn-5-en-20-on-21-yl)pyridiniumiodid, 13,5 liter methanol og 900 g natriummethoxid. Blandingen blev kogt under tilbagesvaling i 1 time, hvorefter den fik lov at afkøle til ca. 53° C og der-
15 næst blev afskrækket ved tilsætning af 24 liter is og 2 liter vand, hvilket bragte reaktionsblandingsens temperatur ned på 5° C. Blandingen blev derpå neutraliseret ved tilsætning af 2100 ml 1:1 saltsyre og vand, hvilket gav en pH-værdi på 6 - 7. Blandingen henstod i 45 minutter, hvorpå der blev op-
20 samlet på en Lapp-skilletragt, efterfulgt af omhyggelig vask med koldt vand, indtil det meste af farven var vasket ud. Produktet blev kort tørret på skilletragten og derpå overført til to glasskåle for tørring i en luftovn ved 50° C natten over. Produktudbyttet var 83,6 % (1440 g).

25 C. Methyl-4-androsten-3-on-17 β -carboxylat

Til en kolbe blev der sat 160,0 g methyl-5-androsten-3 β -ol-17 β -carboxylat, 2,4 liter sigtetørret toluen og 680 ml cyclohexanon. Blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling, og eventuelt tilstedeværende vand blev fjernet ved azeotrop.
30 destillation i 15 minutter, d.v.s. indtil destillatet var klart. Derpå blev der på én gang tilsat 88 g aluminiumisopropoxid i 320 ml tør toluen som en opslemning. Reaktionsblandingen blev kogt under tilbagesvaling under fjernelse af ca. 800 ml toluen i løbet af 1 time. Blandingen blev derpå

afkølet til 25° C, og der blev tilsat 40 g diatomé-jord, efterfulgt af 80 ml vand. Blandingen blev omrørt i 10 minutter og filtreret gennem diatomé-jord, derpå vasket 3 gange med 300 ml toluen. Filtratet blev koncentreret til næsten tørhed, 5 derpå afkølet i et isbad. Det produkt, der udkrystalliserede, henstod ved 0° - 5° C, blev opsamlet og vasket med kold hexan, derpå tørret i vakuum. Produktudbyttet var 83,6 % (133 g), og produktet havde et smeltepunkt på 130° - 132° C.

D. 4-androsten-3-on-17β-carboxylsyre

10 Til 2,462 kg methyl-4-androsten-3-on-17β-carboxylat i 24,6 liter methanol blev der sat 1,23 kg kaliumhydroxid i 4,9 liter vand. Reaktionsblandingen blev kogt under tilbagesvaling under nitrogen i 6 timer og fik derpå lov til at afkøle til stuetemperatur natten over. Blandingen blev syrnet med 3200 ml 15 6 N saltsyre. Størstedelen af produktet udkrystalliserede som fine krystaller. Derpå blev der tilsat 14 liter vand i en strøm i løbet af 30 minutter, hvilket bevirkede udfældning af resten af produktet. Blandingen henstod under omrøring i 4 timer ved 30° C og blev dernæst filtreret på en tragt og 20 vasket med vand, indtil vaskevandet viste sig neutralt. Produktet blev tørret i en ovn ved 50° C natten over, og det blev opnået i 98 %'s udbytte (2,313 g) og havde et smeltepunkt på 245° - 248° C.

E. 17β-N,N-diethylcarbamoyl-4-androsten-3-on

25 Til en kolbe blev der sat 700 g 4-androsten-3-on-17β-carboxylsyre og 11,6 liter toluen, der var azeotropørret. Til blandingen blev der sat 226 ml sigtetørret pyridin, hvorefter der forsigtigt blev tilsat 250 ml oxalylchlorid i 250 ml tørret toluen i løbet af 20 minutter. Reaktionsblandingen 30 henstod i 1 time ved stuetemperatur og blev derpå afkølet til 10° C. Dernæst blev der tilsat sigtetørret diethylamin i et lige så stort volumen tør toluen i en tilstrækkelig mængde til opnåelse af et vedvarende alkalisk pH. Ca. 2,4 liter opløsning var påkrævet. Reaktionsblandingen henstod i

30 minutter og blev derpå afskrækket ved tilsætning af 16 liter isvand. De resulterende lag blev adskilt, og det vandige lag blev ekstraheret 3 gange med 4 liter ethylacetat. De kombinerede organiske lag blev vasket med 8 liter vand og salt-
5 syre for at gøre portionen sur (pH 3), og derpå med 8 liter vand og endelig med 8 liter mættet natriumchloridopløsning. Portionen blev tørret over natriumsulfat og derpå koncentreret til et lille volumen på 3 - 4 liter på en stor roterende ind-
10 damper. Derpå blev der sat 4 literhexan til portionen, og den blev afkølet til 0° - 5° C i 1 time. Produktet blev opsamlet og vasket 3 gange med små mængder kold hexan, derpå tørret i en luftovn natten over ved 40° - 50° C. Produktet, der havde et smeltepunkt på 119° - 121° C, blev opnået i 75 %'s udbytte (616,5 g).

15 F. 17β-N,N-diethylcarbamoyl-5-oxo-3,5-secoandrostan-3-onsyre

Til en kolbe blev der sat 600 g 17β-N,N-diethylcarbamoyl-4-androsten-3-on og 18 liter tert.-butanol, hvori det var opløst. Derpå blev der tilsat en opløsning af 258 g natriumcarbonat i 1200 ml vand. Dernæst blev der i løbet af 1,5 timer tilsat
20 en opløsning af 2,4 kg natriumperiodat i 18 liter vand, mens der i samme tidsrum blev tilsat 1340 ml 2 %'s kaliumpermanganat for at vedligeholde den lyserøde farve for reaktionsblandingen. Temperaturen blev holdt mellem 25° og 40° C under tilsætningen. Blandingen henstod 2 timer, blev filtreret,
25 og filterkagen blev vasket med vand. Tert.-butanolen blev afdampet, indtil der kun var en vandig opløsning tilbage, og denne blev derpå afkølet til 10° C og syrnet med 110 ml 50 %'s svovlsyre (pH 3). Den vandige opløsning blev ekstraheret 3 gange med 6 liter ethylacetat. De kombinerede ethylacetat-
30 vaskevæsker blev vasket med 4 liter 5 %'s natriumbisulfatopløsning, efterfulgt af vask 2 gange med 4 liter mættet natriumchloridopløsning. De kombinerede ekstrakter blev tørret over natriumsulfat og koncentreret til 1,5 liter og derpå bragt til kogepunktet, hvorefter de henstod i 2 timer ved
35 5° - 10° C. Portionen blev filtreret, og filterkagen blev vasket med ethylacetat. Der blev opnået 77 % (488 g) af et

produkt med et smeltepunkt på 205° - 208° C.

G. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5-androsten-3-on

I en gradueret cylinder holdt i et tørisbad blev der kondenseret 200 ml methylamin, som derpå under omrøring blev sat til 1250 ml ethylenglycol ved stuetemperatur. Der blev observeret en volumenforøgelse på 16 %. Methylamin/ethylenglycolopløsningen blev sat til 250 g 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-5-oxo-3,5-secoandrostan-3-syre i en 3 liters kolbe. Der opnåedes opløsning på nogle få minutter. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 110° C i løbet af 40 minutter, og opvarmningen blev fortsat med en hastighed på 2 deg. pr. minut, indtil temperaturen nåede 180° C. Derpå blev varmen fjernet. Den totale opvarmningstid var 70 minutter. Reaktionsblandingen blev afskrækket i 10 liter vand, og der opnåedes en mættet opløsning, som blev ekstraheret 5 gange med 2 liter dichlormethan. De kombinerede organiske ekstrakter blev vasket med 4 liter vand syrnede med koncentreret saltsyre, 4 liter 5 %'s natriumbicarbonatopløsning og 3 gange med 4 liter vand. De kombinerede organiske ekstrakter blev derpå tørret over natriumsulfat og behandlet med 50 g siliciumdioxid og dernæst koncentreret til tørhed. Resten blev opløst i en opløsning af 750 mg cyclohexanon i 750 ml n-hexan og henstod derpå under omrøring ved stuetemperatur natten over. Produktet blev filtreret, vasket med n-hexan og tørret i vakuum. Det endelige udbytte af et produkt, der havde et smeltepunkt på 115° - 118° C, var 91 % (226 g).

H. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

Til en kolbe blev der sat 150 g 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5-androsten-3-on og 750 ml iseddikesyre, og blandingen blev opvarmet til 60° C under nitrogen ved 45 psi i 4 timer. Produktet blev filtreret, filterkagen vasket med dichlormethan, og filtratet blev koncentreret til tørhed. Resten blev opløst i 750 ml dichlormethan og vasket to gange med 500 ml 1 N svovlsyre, en gang med 500 ml vand, en gang

med 500 ml med mættet natriumbicarbonatopløsning og en gang med mættet natriumchloridopløsning. Opløsningen blev tørret over magnesiumsulfat og behandlet med 15 g aktivt kul og filtreret gennem 75 g siliciumdioxid. Filterkagen
5 blev vasket med 1 liter dichlormethan, og der blev koncentreret til tørhed. Resten blev opløst i 450 ml ethylacetat, og opløsningen henstod i 1 time ved stuetemperatur og 1 time i et isbad. Produktet blev frafiltreret og vasket med 50 ml ethylacetat, dernæst med 100 ml n-hexan og tørret.
10 Filtratet blev koncentreret til tørhed, opløst i 100 ml ethylacetat, henstod 2 timer ved stuetemperatur, blev filtreret og vasket med 15 ml ethylacetat og 100 ml n-hexan. Produktudbyttet var 76,6 % (115 g), og produktet havde et smeltepunkt på 172° - 174° C.

15 EKSEMPEL 15

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

A. 17 β -carbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

Til en toluenopløsning af 17 β -chlorcarbonyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on sættes en opløsning af ammoniak i
20 tetrahydrofuran, og reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur. Tilsætning af vand og ekstraktion med ethylacetat giver mellemproduktamidet.

B. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

Produktet fra trin A ethyleres med ethylbromid i nærværelse
25 af en ækvimolær mængde natriumhydrid i en toluenopløsning. Anvendelse af 2 mol af ethylbromidet pr. mol produkt fra trin A giver slutproduktet.

EKSEMPEL 16

17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

A. 17 β -N-ethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

Til en toluenopløsning af 17 β -carbonylchlor-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on sættes en opløsning af monoethylamin i tetrahydrofuran, og reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved
 5 stuetemperatur. Tilsætning af vand og ekstraktion med ethylacetat giver 17 β -N-ethylcarbamoyl-produkt.

B. 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on

Produktet fra trin A ethyleres under anvendelse af ethylbromid og natriumhydrid på samme måde som beskrevet i trin B i
 10 eksempel 16, men under anvendelse af et mol ethylbromid pr. mol af produktet fra trin A.

EKSEMPEL 17N-methyl-N-[17 β -(N',N'-diethylcarbamoyl)-4-aza-4-methyl-5 α -androstan-3-en-3-yl]aminhydrochlorid

- 15 Til en blanding af 160 mg trimethyloxoniumfluorborat i 3 ml methylenchlorid sættes ved 0°C en opløsning af 375 mg 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on i 3 ml methylenchlorid. Efter omrøring ved 0° - 5° C i 6 timer får blandingen lov at henstå ved stuetemperatur natten over.
- 20 Diazabicyclo[5.4.0.]undec-5-en (160 mg) tilsættes, og det organiske lag fortyndes med vandfri ether. Den faste rest fjernes ved centrifugering, og det organiske lag koncentrerer til tørhed, hvilket efterlader Δ^2 -lactiminomethylether. En blanding af dette materiale med 1,0 g methylamin i 5 ml
- 25 toluen opvarmes i et lukket rør ved 100° C i 24 timer. Efter afkøling åbnes røret, og opløsningen koncentrerer til tørhed under en nitrogenstrøm. Resten opløses i 8 ml ethylacetat, og der indføres en langsom strøm af vandfrit hydrogenchlorid ved 0° C. Det udfældede produkt, som fjernes ved centrifugering, vaskes to gange med ether og tørres i vakuum, og det er
- 30 N-methyl-N-[17 β -(N',N'-diethylcarbamoyl)-4-aza-4-methyl-5 α -androstan-3-en-3-yl]amin-hydrochlorid.

Farmaceutisk aktivitet

Den 5 α -reduktaseinhiberende aktivitet af de 4-aza-17-substituerede 5 α -androstan-3-oner fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen blev bestemt ved sammen at inkubere forskellige mængder af en prøveforbindelse (angivet i ng) og et enzympræparat (0,21 ml) under anvendelse af progesteron (tabel I) og den mest foretrukne forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on (tabel II) som indre standard. Den procentvise inhibering indikerer inhibering af overføringen af radioaktiv testosteron i dihydrotestosteron.

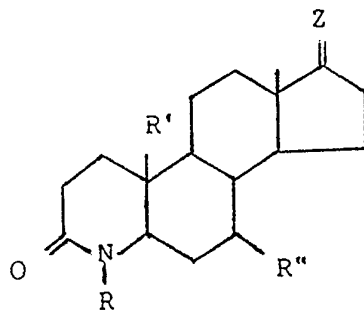
15

Tabel I

Procentvis 5 α -reduktaseinhibering af forbindelser med formlen I i forsøg, hvor den indre standard var progesteron.

20




25



I'''

30

35

R	R'	R''	Z	5 α -reduktaseinhibering, %		
				150 ng	50 ng	25 ng
H	CH ₃	H	CON(Et) ₂	95,95	81	-
CH ₃	CH ₃	H	CON(Et) ₂	99,4 87 100	75	-
H	CH ₃	H	CO ₂ Me	95	98 72,5	54
CH ₃	CH ₃	H		81 84	73	63
H	CH ₃	H		68	62	48
H	CH ₃	H	CO ₂ K	-	-	58
CH ₃	CH ₃	H	COMe	100	85	-
H	CH ₃	H	COMe	100	92	-
CH ₃	CH ₃	H	CONHET	83	-	-
CH ₃	H	H	OH	81	-	-
CH ₃	CH ₃	CH ₃		95 100 91	-	-

Modionen i Z er H.

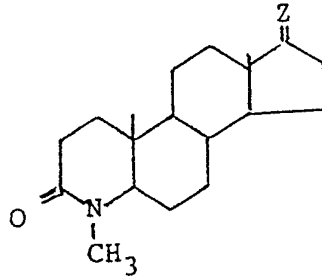
De tilsvarende værdier (%) for progesteron anvendt som indre standard, var som følger:

150 ng/rør: 70, 90, 87, 100, 97, 76, 54, 63, 68,6, 68,5,
59, 64, 69, 78, 74

5 50 ng/rør: 39, 57, 38

Tabel II

10 Procentvis 5 α -reduktaseinhibering af forbindelser med formelen I i forsøg, hvor den indre standard var forbindelsen ifølge eksempel 1.



II'

15

20

25

30

35

Z	150 ng	50 ng	25 ng	16 2/3 ng	5 ng	1 ng	0,2 ng
CH(CH ₃)(CO ₂)Me	86,75	61	45	34	4	-	-
o	60,67	42	-	25	-	-	-
CN	68	56	-	31	-	-	-
CH ₂ CO ₂ Na	97	-	56,94	-	46,87	-	-
CH ₂ CO ₂ Et	88	-	77	-	52	-	-
CH ₂ CON(Et) ₂	97	-	92,98,87	-	70,78,69	47,26	3
CH(CH ₃)CON(Et) ₂	83	83	49	-	14	-	-
CH(CH ₃)CO ₂ Na	96	-	92,90	-	84,73,69	42,36	16,18
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	84	-	51,50	-	13,25	-	-
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CO ₂ Na	88	-	77,85	-	57,72	-	-
CO ₂ Me	95,2	-	61,59	-	27,19	-	-
CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CON(Et) ₂	100	-	43,73	-	14,31	-	-
CO ₂ Na	91	-	63,64	-	28,18	-	-
CON(Et) ₂ (A=-CH ₂ =CH ₂ -)	66,63	-	22 (30 ng)	-	5 (6 ng)	-	-
CONH(CH ₂) ₇ Me	99	-	91	-	76,75	27	-
CON(iPr) ₂	100	-	74	-	51	-	-
CON(Me) ₂	100	-	83,78	-	35	-	-
CONH ₂	91	-	47	-	21	-	-

En eventuel modion i Z er H.

De tilsvarende værdier (%) for 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on (forbindelsen ifølge eksempel 1) anvendt som indre standard var som følger:

5	50 ng/rør:	88, 87, 89, 89, 88
	25 ng/rør:	80, 77, 78, 83, 85, 77, 81, 74, 86, 58, 74, 91, 84
	16 3/4 ng/rør:	66, 64
	5,5 ng/rør:	53, 34, 63, 60, 54, 47, 39, 50, 40, 49, 36,
10		45
	1,9 ng/rør:	23

15

20

25

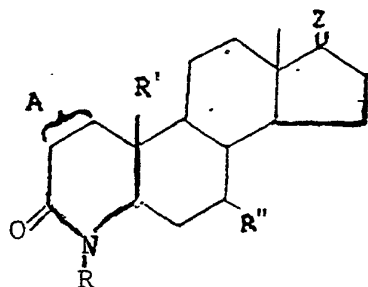
30

35

P a t e n t k r a v :

5 Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4-aza-17-substi-
tuerede 5 α -androstan-3-oner med formlen:

10



I

15 hvor A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$

hvor R er hydrogen, methyl, ethyl, ethenyl eller ethynyl,

R' er hydrogen eller methyl,

20 R'' er hydrogen eller β -methyl,

Z er

(1) oxo,

(2) β -hydrogen og α -hydroxy,

25 (3) α -hydrogen og $(\text{Y})_n\text{Q}$, hvor $n = 0$ eller 1 , Y er en lige
eller forgrenet carbonhydriddkæde med 1-12 carbonato-
mer, og

Q er COR^8 , hvor R^8 er

30

(i) hydrogen

(ii) alkyl med 1-4 carbonatomer

(iii) NR^9R^{10} , hvor R^9 og R^{10} hver for sig uafhængigt
af hinanden er valgt blandt hydrogen, lige el-
35 ler forgrenet alkyl med 1-4 carbonatomer,
eller

(iv) OM , hvor M er hydrogen eller alkalimetall,

(4)



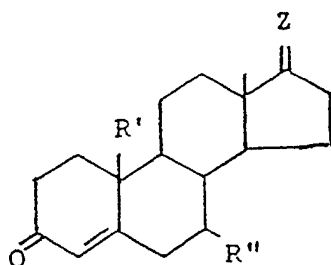
eller

5 (5) hydrogen og cyano

eller farmaceutisk acceptable salte deraf med syrer eller
baser, k e n d e t e g n e t ved, at

10 a) (I) en forbindelse med formelen:

15



IV

20 hvor R', R" og Z har den i det foregående angivne betydning,

(1) behandles med et oxidationsmiddel ved reduceret tem-
peratur til dannelselse af den tilsvarende 5-oxo-3,5-
25 secoandrostano-3-onforbindelse,

(2) produktet fra trin (1) behandles med en amin med
formlen RNH_2 , hvor R har den ovenfor angivne betyd-
ning, til dannelselse af den tilsvarende 4-aza-5-andro-
30 sten-3-on-forbindelse substitueret i 4-stillingen med
R, hvor R har den ovenfor angivne betydning, og

(3) produktet fra trin (2) behandles med hydrogen under
katalytiske betingelser til dannelselse af en forbindel-
35 se med formelen I, hvori A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

(II) eller til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori A er $-\text{CH}=\text{CH}-$, udføres yderligere følgende trin på produkter fremstillet ved procedurerne (I) i det foregående:

5

(1) behandling af den 1,2-mættede forbindelse med lithi-umdiisopropylamid til dannelselse af det tilsvarende enolat,

10

(2) behandling af enolatet fra trin (1) in situ med diphenyldisulfid til dannelselse af den tilsvarende α -phenylthioforbindelse,

15

(3) oxidation af produktet fra trin (2) til dannelselse af den tilsvarende sulfoxid-forbindelse, og

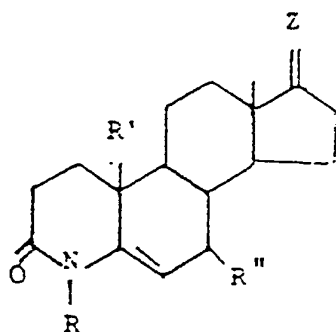
(4) opvarmning af produktet fra trin (3) til dannelselse af en forbindelse med formlen I, hvori A er $-\text{CH}=\text{CH}-$,

20

eller at

(III) en forbindelse med formlen:

25



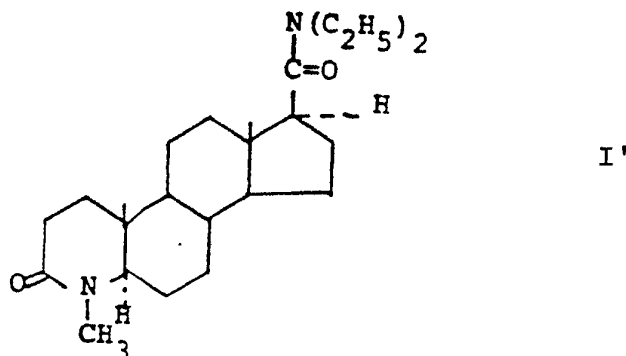
30

hvor R, R', R'' og Z har den ovenfor angivne betydning, behandles med hydrogen under katalytiske betingelser til dannelselse af en forbindelse med formlen I, hvori A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, og om ønsket udføres ovennævnte trin (II) yderligere,

35

b) eller til fremstilling af en forbindelse med formelen:

5



I'

- 10 (1) behandler pregnenolon med iod og pyridin til dannelse af det tilsvarende 20-pyridiniumiodid-derivat af pregnenolon,
- 15 (2) methanalyserer produktet fra trin (1) til dannelse af methylesteren af 17-carboxyandrostenol,
- (3) behandler produktet fra trin (2) med aluminiumisopropoxid og cyclohexanon til dannelse af methyl-4-androsten-3-on-17-carboxylat,
- 20 (4) hydrolyserer produktet fra trin (3) til dannelse af den tilsvarende 17-syreforbindelse,
- 25 (5) behandler produktet fra trin (4) med et oxalylchlorid:pyridinkompleks til dannelse af den tilsvarende 17-syrechloridforbindelse,
- 30 (6) behandler produktet fra trin (5) in situ med diethylamin til dannelse af 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-androsten-3-on,
- 35 (7) oxiderer produktet fra trin (6) med natriumperiodat og kaliumpermanganat i et tert.-butanol:vand-opløsningsystem til dannelse af den tilsvarende 5-oxo-3,5-secoandrostan-3-on-syreforbindelse,

- (8) behandler produktet fra trin (7) med methylamin i ethylenglycol til dannelse af 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5-androsten-3-on,
- 5 (9) hydrogenerer produktet fra trin (8) ved behandling deraf med hydrogen under katalytiske betingelser til dannelse af slutproduktet, 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, eller
- 10 c)
- (1) behandler 4-androsten-3-on- 17β -carboxylsyre med et oxalylchlorid:pyridinkomplex til dannelse af det tilsvarende 17-syrechlorid,
- 15 (2) behandler produktet fra trin (1) in situ med diethylamin til dannelse af 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-androsten-3-on,
- 20 (3) oxiderer produktet fra trin (2) med natriumperiodat og kaliumpermanganat i et tert.-butanol:vand-opløsningssystem til dannelse af den tilsvarende 5-oxo-3,5-secoandrostan-3-onsyreforbindelse,
- 25 (4) behandler produktet fra trin (3) med methylamin i ethylenglycol til dannelse af 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5-androsten-3-on,
- 30 (5) hydrogenerer produktet fra trin (4) ved behandling deraf med hydrogen under katalytiske betingelser til dannelse af slutproduktet, 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, eller
- 35 d) behandler 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5-androsten-3-on med hydrogen under katalytiske betingelser til dannelse af slutproduktet, 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, eller

- e) behandler 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-aza- 5α -androstan-3-on med et metyleringsmiddel til dannelse af slutproduktet, 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza- 5α -androstan-3-on, eller
- 5
- f) opvarmer 17β -N,N-diethylcarbamoyl- 5α -hydrogen-5-methylamin-3,5-secoandrostan-3-on-syre til ringslutning og dannelse af slutproduktet, 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza- 5α -androstan-3-on, eller
- 10
- g) behandler 17-chlorcarbonyl-4-methyl-4-aza- 5α -androstan-3-on med diethylamin til dannelse af slutproduktet, 17β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza- 5α -androstan-3-on,
- 15
- eller
- h)
- 20 (1) behandler 17β -carboxy-4-androsten-3-on med et oxidationsmiddel til dannelse af den tilsvarende 5-oxo-3,5-secoandrostan-3-on- 17β -syre,
- (2) behandler produktet fra trin (1) med methylamin til
- 25 dannelse af 17β -carboxy-4-methyl-4-aza- 5α -androsten-3-on,
- (3) behandler produktet fra trin (2) med hydrogen under katalytiske betingelser til dannelse af 17β -carboxy-
- 30 4-methyl-4-aza- 5α -androstan-3-on,
- (4) danner natriumsaltet af produktet fra trin (3) og behandler det med oxalylchlorid til dannelse af 17β -chlorcarbonyl-4-methyl-4-aza- 5α -androstan-3-on, og
- 35
- (5) behandler produktet fra trin (4) med diethylamin til dannelse af slutproduktet, 17β -N,N-diethylcarbamoyl-

4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, eller

- 5 i) behandler 17 β -carbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on med et ethyleringsmiddel til dannelselse af slutproduktet, 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, eller
- 10 j) behandler 17 β -N-ethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on med et ethyleringsmiddel til dannelselse af slutproduktet, 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-4-methyl-4-aza-5 α -androstan-3-on, eller
- 15 k) behandler 17 β -N,N-diethylcarbamoyl-5-oxo-3,5-secoandrostan-3-onsyre med methylamin under katalytiske betingelser eller med ammoniak efterfulgt af hydrogenering under katalytiske betingelser og methylering,

20 hvorpå en ifølge en vilkårlig af metoderne a)-k) fremstillet forbindelse om ønsket overføres i et farmaceutisk acceptabelt salt deraf med en syre eller base.

25

30

35