



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7907317**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Contraceptiemiddel voor mannen.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07J51/00, C07J71/00, A61K31/56.
- ⑦1 Aanvrager: The Upjohn Co. te Kalamazoo, Michigan, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7907317.
- ②2 Ingediend 2 oktober 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 10 oktober 1978.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 949797 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 14 april 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

The Upjohn Company te Kalamazoo, Michigan, Ver.St.v.Amerika

Contraceptiemiddel voor mannen.

De meeste vormen van reversibele contraceptie worden toegepast op het vrouwelijke orgaan van mens en dier. Voor mensen zijn fysische (diafragma en IUD) en chemische methoden (de pil), vaginale crèmes, schuimmiddelen, smeersels, enz.) beschikbaar. Voor de man zijn er op het ogenblik slechts twee aanvaardbare methoden, te weten het condoom en bilaterale vasectomie. Bij het condoom is het percentage feilen hoog, wat tot ongewenste zwangerschappen leidt. Vasectomie moet uit praktische overwegingen als irreversibel worden beschouwd. Daarom is een contraceptiemiddel voor de man, dat zowel reversibel als betrouwbaar is, zeer gewenst.

Ook voor mannetjesdieren zijn contraceptiva zeer gewenst. Bij vee zoals paarden, en schapen worden momenteel de mannetjes en vrouwtjes gescheiden en worden de vrouwtjes selectief geïnsemineerd. Het zou natuurlijk eenvoudiger zijn de dieren bij elkaar te laten onder omstandigheden waarbij het vrouwtje niet zwanger kan worden. Huisdieren verblijven gewoonlijk bij elkaar uit praktische overwegingen. Het is dan vaak wenselijk ongewenste zwangerschappen te voorkomen. Verder zou bij schadelijke knaagdieren een contraceptief middel voor de mannetjes nuttig zijn.

Door H.J. Ingold et al worden in J. Am. Chem. Soc. 81, 427 (1959) 17 β -hydroxy-2 α -methyl-5 α -androstanen in het algemeen en 17 β -hydroxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on en 17 β -hydroxy-2 α ,17 α -dimethyl-5 α -androstan-3-on in het bijzonder beschreven. Het Amerikaans octrooischrift 2.852.537 beschrijft verbindingen van het 2 α -alkyl-17 β -hydroxy-17 α -vinyl- en -17 α -ethinyl-androst-4-een-3-on type en de anti-androgene eigenschappen ervan. R. Youssefyeh beschrijft in Tetrahedron Letters 2161 (1964) enige 2 α -methyl- en ethyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-onen. Het Amerikaans octrooischrift 3.846.456 beschrijft 17 β -hydroxy-2 α ,7 α -dimethyl-androst-4-en-3-on en de toepassing ervan als anti-vruchtbaarheidsmiddel, doch zonder

over anti-vruchtbaarheid bij de man of de vrouw te spreken.

17 β -Methoxy-5 α -androstan-3-on is bekend, zie het Amerikaans octrooischrift 3.301.850, voorbeeld 14. Ook 17 β -cyclopentyloxy-5 α -androstan-3-on is bekend, zie het Britse octrooischrift 1.327.910.

5 De 2-spirocyclopropylandrostanen zijn bekend, zie Chem. Ber. 1470 (1965) en het Franse octrooischrift 1.384.279.

R. Weichert en E. Kaspar beschrijven in Chem. Ber. 93, 1710 (1960) 17 β -hydroxy- en 17 β -acetoxy-1 α ,2 α -methyleen-5 α -androstan-3-on. V. Mende et al beschrijven ook in Tetrahedron Letters 629 (1975) 17 β -acetoxy-1 α ,2 α -methyleen-5 α -androstan-3-on. Het Duitse Octrooischrift 1.961.906 beschrijft 17 β -hydroxy- en 17 β -acyloxy-7 α -methyl-1 α ,2 α -methyleenandrost-4-en-3-on.

10 Zowel 17 β -hydroxy- als 17 β -acetoxy-2-methyl-5 α -androst-1-en-3-on zijn bekend. Zie J. Am. Chem. Soc. 82, 5494 (1960). Ook de onverzadigde verbinding 17 β -hydroxy-1-methyl-5 α -androst-1-en-3-on is bekend. Zie Arzneimittel Forschung 12, 218 (1962).

20 Het Amerikaans octrooischrift 3.415.816 geeft een werkwijze voor het bereiden van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-2-on en esters ervan. 17 β -Hydroxy-3 β -methyl-5 α -androstan-2-on is beschreven in Steroids 27, 581 (1976).

P.D. Klimstra en R.E. Counsell beschrijven in J. Med. Pharm. Chem. 5, 1216 (1962) 2 α -fluor-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on.

25 J. Edwards en H.J. Ringold beschrijven in J. Am. Chem. Soc. 81, 5262 (1959) 2 α -fluor-17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on. B. Ellis en V. Petrow beschrijven in J. Chem. Soc. 3869 (1953) een 2-chloorsteroïde, 2-chloorcholestan-3-on, zie eveneens J. Am. Chem. Soc. 75, 3500 (1953). Het Amerikaans octrooischrift 3.301.850 (voorbeeld 15) beschrijft 2 α -broom-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

30 C.W. Shoppee beschrijft in J. Chem. Soc. 1138 (1946) 3 α - en 3 β -chloor-5 α -androstan-17-onen. Er is echter geen sprake van 3-chloor-17 β -hydroxy-5 α -androstanen of de 17-ethers daarvan.

35 In Chem. Pharm. Bull. 16, 1487 (1968) geven G. Ohta et al een verslag van zowel de synthese van 17 β -hydroxy-2'-methyl-5 α -androstan-2-yl-2,3-dioxazool als van het 17-acetaat. In Framaco Ed. Sci. 20, 280 (1965) geven P. DeRuggierie et al een uitgebreid overzicht van

de heterocyclische steroiden; van $\Delta^{2,3-d}$ -oxazool-steroiden wordt geen melding gemaakt. 17 β -Methoxy-5 α -androst-2- $\Delta^{2,3-d}$ -isoxazool is bekend, zie het Amerikaans octrooischrift 3.980.638.

Het Amerikaans octrooischrift 3.704.295 beschrijft 17 β -hydroxy-5 α -androstano- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazool (Voorbeeld 6) evenals 17 β -hydroxy-androst-4- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazool (voorbeeld 9b). De 17 α -methyl-analoga, 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstano- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazool en 17 β -hydroxy-17 α -methylandrost-4- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazool zijn beschreven in J. Am. Chem. Soc. 71, 1513 (1959). Het Amerikaans octrooischrift 3.704.295 maakt aanspraak op verscheidene $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazolen van de androstaanreeks, die op de pyrazoolring zijn gesubstitueerd, hoewel weinig voorbeelden zijn gegeven. S. Hayashi en T. Komeno beschrijven in Chem. Pharm. Bull. 17, 1319 (1969) 5'-aryl-5 α -androstano- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazolen. Het Amerikaans octrooischrift 3.539.556 beschrijft 2'-aryl-17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-androstan-4- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazolen. De voorbeelden 13 en 14 beschrijven tetrahydropyranylothers. Deze verbindingen zijn als nuttige ontstekingen tegengaanmiddelen beschreven.

Het Amerikaans octrooischrift 3.030.358 geeft een reductiemethode voor het omzetten van androst-4- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazolen in het overeenkomstige androstano- $\Delta^{3,2-c}$ -pyrazool.

In Chem. Ind. 1625 (1960) beschrijven J. Zderic et al 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstano- $\Delta^{3,2-b}$ -thiazool.

H.J. Ringold et al in J. Am. Chem. Soc. 81, 427 (1959), en het Amerikaans octrooischrift 3.135.743 beschrijven verscheidene 2-hydroxymethyleen-17 β -hydroxyandrostanen al of niet met onverzadiging aan C₄ en met verschillende substituenten op de 17 α -plaats, zoals waterstof, methyl, ethyl en vinyl. Het Amerikaans octrooischrift 3.980.638 beschrijft 17 β -methoxy-2-hydroxymethyleen-5 α -androstan-3-on. De 2-hydroxymethyleensteroiden zijn nuttig als tussenproducten bij het bereiden van steroïdo- $\Delta^{2,3-d}$ -isoxazolen.

In Chem. Pharm. Bull. 16, 1487 (1968) doen Genkichi Ohta et al verslag van de synthese van 17 β -hydroxy-5 α -androstano- $\Delta^{3,2-d}$ -imidazool, de 2'-methyl- en de 2'-methyl-17-acetaatderivaten.

De Amerikaanse octrooischriften 3.026.317 en 3.132.137 beschrijven de 17 β -hydroxy-5 α -androstaan en -androst-4- $\Delta^{3,2-d}$ -

pyrimiden en 17-acylaten ervan.

Het Amerikaans octrooischrift 3.301.850 beschrijft 2 α ,3 α -thioepoxyden van 5 α -androstanen. Voorbeeld 8 beschrijft de 17-tetrahydropyranylether; voorbeeld 17 de 17-methylether en voorbeeld 9 de 17-ethylether. Het nut van deze verbindingen ligt in de toepassing als hormonale middelen, zoals blijkt uit hun anabolische eigenschappen en uit het feit, dat zij het bijzondere voordeel bezitten, dat zij slechts minimale antivruchtbaarheids nevenwerkingen vertonen. De 2 α ,3 α -epithio-5 α -androstaan 17-ethers (15) volgens de onderhavige uitvinding zijn nuttig als contraceptieve middelen voor de man. Het Amerikaans octrooischrift 3.169.136 beschrijft, in het bijzonder in voorbeeld 1, een werkwijze voor het bereiden van 2 α ,3 α -epoxy-5 α -androstanen. In het Amerikaans octrooischrift 3.169.136 worden de 2 α ,3 α -epoxy-5 α -androstanen gebruikt als tussenproducten bij het bereiden van 2 β -halogeen-5 α -androstanen. Het Amerikaans octrooischrift 3.682.898 beschrijft 17 β -hydroxy-2 α ,3 α -epoxy-, 2 α ,3 α -epithio-7 α -methyl-5 α -androstanen en esters ervan.

De oximen van 3-ketosteroiden zijn bekend. Het Amerikaans octrooischrift 3.686.237 en A.F. Hirsh et al in J. Med. Chem. 20, 1546 (1977) beschrijven O-aryloximen van 3-keto-androstanen. De oximen en O-gesubstitueerde oximen van de 3-ketosteroïde 17-ethers (1-4 en 6) volgens de onderhavige uitvinding zijn nieuw.

De verschillende, hierboven besproken steroiden zijn in het algemeen 17 β -hydroxy of 17-acylaten daarvan. Bij de thioepoxyden was het beweerde nut hormonaal "... en bezitten het bijzondere voordeel, dat zij slechts minimale antivruchtbaarheids nevenwerkingen vertonen". De epithio 17-ethers (15) volgens de uitvinding zijn juist het tegenovergestelde; zij zijn nuttig als contraceptiemiddelen voor de man. Van de pyrazolen maakt het Amerikaans octrooischrift 3.539.556 aanspraak op 17 β -hydroxy- en 17-acyloxy steroido/[3,2-c]pyrazolen. De Voorbeelden 13 en 14 beschrijven echter tetrahydropyranylethers. Deze ethers vallen niet binnen het kader van de onderhavige uitvinding, de tetrahydropyranylether-groep is zeer labiel en na absorptie gaat zij gemakkelijk verloren terwijl de ethergroepen volgens de onderhavige uitvinding zeer veel langer worden vastgehouden.

Verrassenderwijze en onverwacht zijn de 17-ethers

volgens de uitvinding nuttig als reversibele contraceptieve middelen voor de man bij orale toediening.

Het gaat hier om steroidale androstaan- of androsteen 17-ethers (1-15), die nuttig zijn als contraceptieve middelen voor de man bij orale toediening in een contraceptief werkzame hoeveelheid aan een zoogdier na de puberteit.

Het gaat ook om farmaceutische preparaten voor orale toediening, die bestaan uit een contraceptief werkzame hoeveelheid van een verbinding (1-15) en geschikte farmaceutische dragers.

Verder wordt de methode beschreven voor contraceptie bij de man door orale toediening van een contraceptief werkzame hoeveelheid van een verbinding met de formule 1-15 aan een mannelijk zoogdier, na de puberteit, bijvoorbeeld de man, reu, kater, stier, hengst, ram, beer, mannelijke rat en mannelijke muis.

De verbindingen volgens de uitvinding zijn die met de formules 1 t/m 15, waarin A de methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy- of nitrogroep is of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom;

D een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxyl-nitrogroep is of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom;

M een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy- of nitrogroep is of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom;

R_2 een waterstofatoom of methylgroep is;

$R_{2\alpha}$ een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of benzylgroep is;

$R_{2\beta}$ een waterstofatoom of methylgroep is, met dien verstande, dat wanneer $R_{2\beta}$ een methylgroep is ook $R_{2\alpha}$ een methylgroep voorstelt;

R_{2a} een alkylgroep met 1 t/m 3 koolstofatomen of een groep met de formule 16 is;

R_{2b} $R_{2\alpha}$, -SH, -SCH₃ of een aminogroep is;

R_3 een alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of fenylgroep is;

R_4 $R_{2\alpha}$ of een fenylgroep is;

R_6 een waterstofatoom of methylgroep is;

R_7 een waterstofatoom of methylgroep is;

$R_{17\alpha}$ een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen, alkenylgroep met 2 t/m 4 koolstofatomen of alkynylgroep met 2 t/m 4 koolstofatomen is;

$R_{17\beta}$ een alkylgroep met 1 t/m 16 koolstofatomen, een verbinding met de formule 17, $-(CH_2)_n-CH(CH_2)_m$, $-CH_2$ -alkenylgroep, waarbij de alkenylgroep 2 t/m 15 koolstofatomen bevat, of $-CH_2-C\equiv CH$ is en $R_{17\alpha}$ en $R_{17\beta}$ samen een cyclische ether met 4 of 5 koolstofatomen kunnen vormen;

Q een zuurstof of zwavelatoom is;

X een fluor-, chloor- of broomatoom is;

Z een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of een verbinding met de formule 18 is, waarbij voor de verbindingen met de formule 14 de Z groep al of niet hetzelfde kan zijn;

m 4 t/m 6 is;

n 0 t/m 4 is;

p 0 t/m 4 is;

q 1 of 2 is, wanneer q 2 is, kunnen de groepen M al of niet hetzelfde zijn;

r 1 of 2 is, wanneer r 2 is, kunnen de groepen A al of niet hetzelfde zijn;

y 1 of 2 is, wanneer y 2 is, kunnen de groepen D al of niet hetzelfde zijn;

μ 0 t/m 4 is;

$\sim$ de aangehechte groep aangeeft, die in hetzij de α - hetzij de β -configuratie kan staan en

--- een enkele of dubbele binding is, ingeval van een enkele binding is het waterstofatoom aan $C_5 \alpha$; met inbegrip van de oximen en O-gesubstitueerde oximen van de verbindingen met de formules 1 t/m 4 en 6, die zijn bereid met NH_2-OR_3 , met dien verstande, dat

(a) bij de verbindingen met de formule 1 $R_{17\beta}$ geen methylgroep is, wanneer $R_{2\alpha}$, $R_{2\beta}$, R_6 , R_7 en $R_{17\alpha}$ alle een waterstofatoom voorstellen en $R_{17\beta}$ geen methylgroep is, wanneer $R_{2\alpha}$ een methylgroep is en $R_{2\beta}$, R_6 , R_7 en $R_{17\alpha}$ alle een waterstofatoom voorstellen en --- een enkele binding is;

(b) bij de verbindingen met de formule 6 $R_{17\beta}$ geen methylgroep is wanneer R_6 , R_7 en $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom voorstellen en

X broom is;

(c) bij de verbindingen met de formule 9 $R_{17\beta}$ geen methylgroep is wanneer $R_{17\alpha}$ een methylgroep is, R_6 , R_7 , R_4 alle waterstof zijn en --- een dubbele binding is en

(d) bij de verbindingen met de formule 15, wanneer Q een zwavelatoom is, $R_{17\alpha}$ geen waterstof is.

De C_{17} ethers volgens de uitvinding zijn drie typen (A), waarin $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is, waardoor een secundaire alcoholgroep aan C_{17} wordt verkregen, (B) waarin $R_{17\alpha}$ geen waterstofatoom is, waardoor een tertiaire alcoholgroep aan C_{17} wordt verkregen en (C) waarin $R_{17\alpha}$ en $R_{17\beta}$ tezamen een cyclische ether vormen. Zie de formules A, B en C.

De A ring van de steroiden volgens de uitvinding omvat groepen met de formules 19 t/m 33.

In het algemeen zijn de verbindingen van het androstaantype met A-ringen 19 t/m 33 bekend, waarin zich aan C-17 in de D ring een hydroxylgroep (hetzij vrij hetzij veresterd) op de β -plaats bevindt. De contraceptieve steroiden volgens de uitvinding voor de man hebben een ethergroep aan C_{17} .

De verbindingen volgens de uitvinding met de formules 1-15 worden op bekende wijzen bereid uit 17β -hydroxysteroiden, die óf bekend zijn óf gemakkelijk met bekende methoden uit bekende steroiden kunnen worden bereid.

De C_{17} ethers (1-6) volgens de uitvinding worden uit de overeenkomstige 17β -hydroxyverbindingen bereid met methoden, die bekend zijn voor het bereiden van ethers uit de overeenkomstige alcoholen. De 17β -hydroxy-uitgangsstoffen zijn bekend. In feite hebben alle bovengenoemde verwijzingen betrekking op 17β -hydroxysteroiden. In vele gevallen is het raadzaam de 3-ketogroep van de verbindingen volgens de uitvinding te beschermen door voorafgaande vorming van een ketaal door de bekende reactie van het 3-ketosteroiden met ethyleenglycol waarbij het overeenkomstige 3-ketaal wordt gevormd. Dit kan dan op bekende wijze in reactie worden gebracht, waarbij de C_{17} -ether wordt gevormd en het ketaal op bekende wijze worden gehydrolyseerd, waarbij de verbinding van het 3-keto-17-ethertype wordt gevormd. De C_{17} ethers kunnen worden bereid door alkylering

van de hydroxylgroep. Hiervoor kunnen diazoalkanen worden gebruikt, bij voorkeur bij aanwezigheid van een Lewiszuur, bijvoorbeeld boriumtrifluoride-etheraat, aluminiumchloride of fluoboorzuur. Wanneer $R_{17\beta}$ een methylgroep is, wordt diazomethaan gebruikt, zie Fieser et al. "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York (1967) blz. 191. Andere $R_{17\beta}$ ethers worden gevormd door toepassing van de overeenkomstige diazoalkanen. Diazoethaan en diazobutaan leveren bijvoorbeeld de overeenkomstige steroiden op, waarin $R_{17\beta}$ een ethyl-, respectievelijk butylgroep is. De reactie wordt uitgevoerd door een oplossing van het diazoalkaan in een geschikt inert oplosmiddel, bij voorkeur diethylether, te mengen met de 17β -hydroxyverbindingen. In het algemeen verloopt de reactie bij circa 25° C. Diazoalkanen zijn bekend en kunnen met bekende methoden worden bereid, zie bijvoorbeeld Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. 8 (1954), blz. 389-394.

Een andere methode voor het alkyleren van de 17β -hydroxylgroep bestaat uit de reactie met een alcohol bij aanwezigheid van boriumtrifluoride-etheraat. Aldus leveren methanol en boriumtrifluoride-etheraat de methylether op, waarin $R_{17\beta}$ een methylgroep is. De reactie wordt uitgevoerd bij circa 25° C en kan gemakkelijk door DLC worden gevolgd.

Nog een andere methode voor het alkyleren van de C_{17} hydroxylgroep bestaat uit de reactie met een $R_{17\beta}$ -halogenide, bij voorkeur het jodide, bijvoorbeeld methyljodide, ethyljodide, allyljodide, bij aanwezigheid van een base, zoals een metaaloxys, metaalalkoxyde of -hydroxyde, bijvoorbeeld batriumoxys, zilveroxys, kalium t-butanolaat of bariumhydroxyde of natriumhydroxyde. Een inert oplosmiddel kan gunstig zijn, bijvoorbeeld benzeen of dimethylformamide. De reactiebestanddelen worden bij voorkeur tezamen geroerd en op een temperatuur van circa $25-75^{\circ}$ C gehouden, zie bijvoorbeeld het Amerikaans octrooischrift 3.301.850, in het bijzonder voorbeeld 14, waar methyljodide bij aanwezigheid van kalium tertiair butanolaat wordt gebruikt voor het vormen van 17β -methoxy-5 α -androstane-3-on. Zie ook het Amerikaans octrooischrift 3.980.638, voorbeelden 1 en 2.

Steroidale 17 -ethers kunnen gemakkelijk worden gevormd door reactie van het faseoverdrachtskatalysetype. Voor deze reacties

is een waterige fase nodig, die een sterke base bevat en een organische fase, die de sterfoidale alcohol bevat, het halogenide van de veretherende rest en een kwaternair ammoniumzout. De waterige fase is gewoonlijk 50 % natriumhydroxyde en de organische fase kan het organische halogenide zijn, wanneer het om een vloeistof gaat, of het organische halogenide in een inert organisch verdunningsmiddel, zoals tolueen, hexaan, cyclohexaan enz. De katalysator, die de voorkeur verdient, is tetrabutylammoniumbisulfaat of benzyltrimethylammoniumchloride. De reactie kan gemakkelijk met behulp van DLC worden gevolgd. Zie Voorbeeld IX.

De boven beschreven methoden voor het vormen van de C_{17} ethers volgens de uitvinding zijn nuttig in gevallen, waarin $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom (secundaire alcohol) is of $R_{17\alpha}$ geen waterstofatoom (tertiaire alcohol) is.

Het derde type ethers volgens de uitvinding, de cyclische ethers, wordt gevormd uit de overeenkomstige 17-ketoverbinding met de methode uit het Amerikaanse octrooischrift 4.054.563 en de daarin genoemde verwijzingen.

Wanneer $R_{17\alpha}$ een alkylgroep, zoals een ethyl-, propyl-, of butylgroep is, kunnen deze verbindingen in vele gevallen worden gevormd door reductie van een alkenische zijketen aan $C_{17\alpha}$, zie het Amerikaanse octrooischrift 2.721.871. Wanneer de $R_{17\alpha}$ zijketen een alkenylgroep is, kunnen deze verbindingen uit de overeenkomstige 17-ketoverbinding worden gevormd door een Grignardreactie of door reductie van de overeenkomstige alkynylverbinding als beschreven in J. Am. Chem. Soc. 75, (1953) en J. Am. Chem. Soc. 77, 148 (1955). De bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding, waarin $R_{17\alpha}$ een alkenyl- en alkynylgroep is, kan worden uitgevoerd met de werkwijze beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.838.530.

Het Amerikaanse octrooischrift 3.341.557 beschrijft het invoeren van zowel de 7α -methyl- als 7β -methylgroep in verbindingen van het testosterontype.

De 6α -methylsteroiden worden bereid met de methoden beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 3.114.750, 3.116.551, 3.147.290 en in een artikel in J. Am. Chem. Soc. 80, 2904 (1958).

De 2α -alkylsteroiden (1) kunnen worden bereid met de

methoden beschreven in J. Org. Chem. 21, 1333 (1956); Tetrahedron Letters 2161 (1964) en J. Am. Chem. Soc. 81, 427 (1959). Bovendien beschrijft het Amerikaans octrooischrift 2.852.537 een werkwijze voor het bereiden van 2 α -alkyl-17 α -ethinylsteroiden, waarin de A ring van het type (1) is en de D ring van het type (B).

Bij het bereiden van de 2 α -alkylsteroiden 17-ethers (1) kan de 17 β -hydroxylgroep hetzij vóór hetzij ná de toevoeging van de 2 α -alkylgroep worden veretherd.

De 2,2-dialkylsteroiden (1), in het bijzonder de 2,2-dimethylverbindingen kunnen worden bereid door uit te gaan van 2-methyl-2'-formyl-5 α -androstan-3-on (Amerikaans octrooischrift 3.118.915, voorbeeld V) en dit te onderwerpen aan de volgende reactiereeks: bescherming van het 3-keton, bijvoorbeeld als het ketaal, reductie van de 2'-formylgroep gevolgd door regenerering van het 3-keton.

De 2-spirocyclopropylsubstituent (2) wordt verkregen door uit te gaan van de gewenste androstan-3-on 17-ether en deze te laten reageren met een oxalaatester bij aanwezigheid van een sterke base. Het product van deze reactie, een glyoxalaat, wordt vervolgens in reactie gebracht met een base, zoals lithiumhydride, en formaldehyde, waarbij de 2-methyleen-3-keto-androstaan-17-ether wordt verkregen. Daarna wordt de 2-methyleen-5 α -androstan-3-on 17-ether in reactie gebracht met diazomethaan, waarbij het tussenproduct pyrazoline wordt verkregen, dat bij verwarming de gewenste 2-spirocyclopropyl-5 α -androstan-3-on 17-ether (2) oplevert. Zie ook de methoden beschreven in het Franse octrooischrift 1.384.279 en Chem. Ber. 1470 (1965).

Zowel Tetrahedron Letters 629 (1975) als Chem. Ber. 93, 1710 (1960) beschrijven het bereiden van 1 α ,2 α -methyleen-5 α -androstan-3-onen (3). De 17 β -hydroxylgroep kan vóór of ná het toevoegen van de 1 α ,2 α -methyleengroep worden veretherd, waarbij de 1 α , 2 α -methyleen-5 α -androstan-3-on 17-ethers (3) worden verkregen.

Het 2-alkyl-5 α -androst-1-en-3-on (4) kan worden bereid uit het overeenkomstige 2 α -alkyl-5 α -androstan-3-on (1) met de werkwijze volgens J. Am. Chem. Soc. 82, 5494 (1960). De 17 β -hydroxylgroep kan vóór of ná het invoeren van de C₁ dubbele binding worden veretherd.

De 5 α -androstan-2-onen (5) volgens de uitvinding

worden met bekende methoden bereid, zie Steroids, Fieser and Fieser, Reinhold Publishing Corp, New York, 1959, blz. 304; L. Ruzieka et al., Helv. Chim. Acta, 27, 524 (1944) en het Amerikaans octrooischrift 3.415.816. De 17 β -hydroxylgroep kan vóór of ná de vorming van de 2-ketogroep worden veretherd. De 3-gealkyleerde-5 α -androstan-2-onen (5) kunnen worden bereid op een wijze overeenkomend met die van de 2 α -gealkyleerde-5 α -androstan-3-onen (1). De 3-gealkyleerde-5 α -androstan-2-onen (5) worden bereid door eerst het 5 α -androstan-2-on te vormen, waarin R_{2 α} een waterstofatoom is. R_{2 α} wordt vervolgens vervangen door de gewenste alkylsubstituent door gebruik te maken van de zure aard van het proton α ten opzichte van de 2-oxogroep. Alkylering van ketonen op het α koolstofatoom is bekend.

Werkwijzen voor het bereiden van verbindingen van het 2 α -chloor- en 2 α -broom-5 α -androstaantype (6) zijn bekend. Zie J. Am. Chem. Soc. 81, 5262 (1959) voor 2 α -fluor; J. Chem. Soc. 3847 (1957) voor 2 α -chloor en 2 α -broom en, in het bijzonder, het Amerikaans octrooischrift 3.055.916 beschrijft een werkwijze voor het bereiden van 2 α -broom-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on. De 17 β -hydroxylgroep moet worden veretherd voordat het chloor- of broomatoom aan C₂ wordt ingevoerd. Een werkwijze voor het invoeren van een chlooratoom in een 3-ketosteroïde voor het verkrijgen van een 2 α -chloor-3-ketosteroïde is beschreven in J. Am. Chem. Soc. 75, 3500 (1953).

Een werkwijze voor het bereiden van 3 α - en 3 β -chloorsteroïden (7) uit 3-hydroxylsteroïden is beschreven in J. Chem. Soc. 1138 (1946). Als het uitgangsmateriaal een vrije 17 β -hydroxylgroep was geweest, had deze op bekende wijze moeten worden beschermd. Ook wanneer men uitgaat van een 3-hydroxy-17 β -alkoxy-5 α -androstaan is, na chlorering, het product het gewenste 3-chloor-17 β -alkoxy-5 α -androstaan (7). De 2 α -alkyl-3-chloorsteroïden (7), waarin R_{2 α} geen waterstofatoom is, worden bereid door uit te gaan van het overeenkomstige 2 α -alkyl-5 α -androstan-3-on (1) en reductie ervan tot het overeenkomstige 2 α -alkyl-3-hydroxy-5 α -androstaan door, zoals bekend, reactie met een reductiemiddel, zoals natriumborohydride. Vervolgens wordt het 2 α -alkyl-3-hydroxy-5 α -androstaan omgezet in een 2 α -alkyl-3-chloor-5 α -androstaan (7).

De 17 β -alkoxy/2,3-doxazolen (8) kunnen het best

worden bereid uit het overeenkomstige 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on of -androst-4-en-3-on door eerst op bekende wijze de gewenste ether aan de 17 β -plaats en daarna het $\Delta^{2,3}$ -dioxazool te vormen zoals beschreven in Chem. Pharm. Bull. 16, 1487 (1968).

5 Werkwijzen voor het vormen van steroido- $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen (9,10) zijn bekend. Het Amerikaans octrooischrift 3.704.295 beschrijft een werkwijze voor de synthese van 1'-, 2'- of 5'-alkyl-gesubstitueerde 17 β -hydroxyandrost-4-een- $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen. Het Amerikaans octrooischrift 3.030.358 beschrijft een werkwijze voor het reduceren van
10 de androst-4-een- $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen tot de overeenkomstige 5 α -androstan- $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen. Een artikel in Chem. Pharm. Bull. maakt gewag van een werkwijze voor het bereiden van 5'-aromatische 5 α -androstan- $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen. Het Amerikaans octrooischrift 3.539.556 beschrijft een werkwijze voor het bereiden van 2'-aromatische 17 α -ethinylandrost-4-een- $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen. Daardoor zijn methoden bekend voor het bereiden van steroido-
15 $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen, die op de pyrazoolring van zowel de androst-4-een- als 5 α -androstanreeks zijn gesubstitueerd en van 17 β -gesubstitueerde- $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazolen. Het verdient zeer de voorkeur de 17 β -hydroxylgroep vóór de toevoeging van het $\Delta^{3,2}$ -c-pyrazoolringsysteem in de gewenste
20 ether om te zetten.

De 17 β -alkoxy- $\Delta^{3,2}$ -d-thiazolen (9) worden bij voorkeur bereid uit het overeenkomstige 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on of -androst-4-en-3-on door eerst op bekende wijzen de gewenste ether aan de 17 β -plaats en vervolgens het $\Delta^{3,2}$ -d-thiazool te vormen, als beschreven
25 in Chem. and Ind. 1625 (1960). De 2'-gealkyleerde-5 α -androstano- $\Delta^{3,2}$ -d-thiazolen (11) worden bereid met de methode beschreven in Chem. and Ind. 1625 (1960) en in voorbeeld XXXIX; het thioaceetamide wordt echter vervangen door het geschikt gesubstitueerde thioaceetamide. Wanneer bijvoorbeeld een 2'-benzyl-5 α -androstano- $\Delta^{3,2}$ -d-thiazool gewenst is, wordt thioaceetamide vervangen door fenylthioaceetamide. De thioamidereagentia zijn
30 beschikbaar of kunnen gemakkelijk met bekende methoden uit het overeenkomstige amide worden bereid.

De 17 β -alkoxy-2-(1-hydroxyalkylideen)-5 α -androstan-3-onen (12) worden bij voorkeur bereid uit het overeenkomstige 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on door eerst op bekende wijzen de gewenste ether aan de
35

17 β -plaats te vormen en vervolgens op bekende wijze de 1-hydroxyalkylideengroep aan de C₂ plaats toe te voegen, als beschreven in het Amerikaans octrooischrift 3.135.743. Een in J. Am. Chem. Soc. 81, 427 (1959) beschreven methode levert 2-hydroxymethyleenandrostanen op. Deze methode kan ook worden gebruikt wanneer men uitgaat van andere orthoësters, anhydriden of esters, die geen ethylformiaat zijn. Bij de synthese van de 2-(1-hydroxyalkylideen)steroiden (12) moet de 17 β -hydroxylgroep vóór de toevoeging van de substituent aan de C₂ plaats in de overeenkomstige ether worden omgezet, omdat deze substituent ook een hydroxylgroep bevat, die ook een ether zou vormen wanneer de veretheringsreactie na het toevoegen van de substituent aan de C₂ zou worden uitgevoerd.

De 17 β -alkoxy/2,3-dimidazolen (13) worden bij voorkeur bereid uit het overeenkomstige 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on door op bekende wijzen eerst de gewenste ether aan de 17 β -plaats en daarna het 2,3-dimidazool te vormen, als beschreven in Chem. Pharm. Bull. 16, 1487 (1968).

De 17 β -alkoxy/3,2-dpyrimidinen (14) worden bij voorkeur bereid uit het overeenkomstige 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on of androst-4-en-3-on door, op bekende wijzen, eerst de gewenste ether aan de 17 β -plaats en daarna het 3,2-dpyrimidine te vormen als beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 3.026.317 en 3.132.137. Het Amerikaans octrooischrift 3.026.317 beschrijft 2'-gesubstitueerde- en het Amerikaans octrooischrift 3.132.137 2',5'-mono- en 2',5'-digesubstitueerde/3,2-dpyrimidinen.

De 2 α ,3 α -epoxyden (15) worden uit het overeenkomstige 5 α -androst-2-een bereid met bekende methoden, bijvoorbeeld die beschreven in het Amerikaans octrooischrift 3.682.898, in het bijzonder voorbeeld 3. Het verdient de voorkeur de gewenste 17-ether vóór de vorming van het 2 α ,3 α -epoxyde te vormen.

Methoden zijn bekend voor het bereiden van de 2 α ,3 α -thioepoxyden (15) evenals de 17-methyl-, ethyl- en THP ethers ervan, zie het Amerikaans octrooischrift 3.301.850, in het bijzonder de voorbeelden 18, 19 respectievelijk 8. De 2 α ,3 α -epithio-17-ethers (15) volgens de uitvinding worden met analoge methoden bereid. Het Amerikaans octrooischrift 3.682.898 beschrijft tevens een methode voor het bereiden van 2 α ,3 α -thio-

epoxyden (15) in het algemeen en van 7 α -methyl-2 α ,3 α -thioepoxyden meer in het bijzonder.

De contraceptieve steroiden (1-15) volgens de uitvinding voor de man kunnen hetzij afzonderlijk hetzij in combinatie met elkaar bij de preparaten en de behandelingsmethoden volgens de uitvinding worden toegepast.

De contraceptieve steroiden (1-15) voor de man, evenals de preparaten en methoden volgens de uitvinding worden toegepast voor het bereiken van reversibele contraceptie bij mannelijke zoogdieren na de pubertijd, bijvoorbeeld bij de man, reu, kater, strier, hengst, ram, beer, mannelijke rat en mannelijke muis.

Wat de mens betreft, er zijn vele gevallen, waarin de vrouw verschillende typen chemische contraceptieve middelen niet kan gebruiken en verschillende fysische contraceptieve middelen zoals IUD (IUCD) of diafragma niet wil of kan toepassen. Bovendien zijn er vele vrouwen, die niet afhankelijk wensen te zijn van niet voorgeschreven (over de toonbank verkochte chemische contraceptieve middelen, zoals schuimmiddelen, gellen en crèmes. Er zijn daarom talrijke gevallen waarin het zeer gewenst zou zijn een betrouwbaar reversibel contraceptief middel voor mannen te hebben. Dit geldt in het bijzonder met het oog op het feit, dat het enige reversibele contraceptieve middel voor de man een mechanisch middel (profylactisch) is, dat het duidelijke nadeel van een geringe doelmatigheid vertoont. Bovendien is het nadeel van mechanische middelen, dat de gemeenschap moet worden onderbroken om het middel op de juiste plaats te brengen.

De nuttige warmbloedige dieren kunnen in twee groepen worden verdeeld - huisdieren (hond, kater) en commerciële dieren (stier, hengst, ram en beer). De mannelijke huisdieren wonen doorgaans met de vrouwelijke samen. De commerciële mannelijke dieren zijn gewoonlijk van de vrouwelijke gescheiden omdat het ofwel gewenst is, dat de bepaalde mannetjes de vrouwtjes niet bevruchten, zodat kunstmatige inseminatie kan worden toegepast of zelfs wanneer de bepaalde mannetjes goed geschikt voor het bevruchten van de vrouwtjes kan het gewenst zijn, dat zij dit niet op dit moment doen. Het gebruik van de verbindingen (1-15), preparaten en methoden volgens de uitvinding maakt het mogelijk zowel huisdieren als

commerciële mannelijke en vrouwelijke dieren te laten samenwonen zonder sterilisatie van een van beide seksen en zonder ongewenste zwangerschappen terwijl de flexibiliteit voor het bevruchten van het vrouwtje wanneer dit gewenst is, hetzij door een gewenst mannetje of door kunstmatige inseminatie behouden blijft.

Met betrekking tot de knaagdieren, de rat en de muis, is het natuurlijk zeer gewenst, dat men in staat is de populaties van deze knaagdieren met de verbindingen en methoden volgens de uitvinding uit te roeien of te regelen. Deze knaagdieren kunnen onder controle worden gehouden en/of uitgeroeid door de vruchtbaarheid van deze knaagdieren te verhinderen door gebruik van de verbindingen (1-15), preparaten en methoden volgens de uitvinding. Hierdoor worden natuurlijk niet de aanwezige knaagdieren vernietigd, doch alleen toekomstige knaagdieren, die deze dieren zouden kunnen krijgen waardoor toekomstige populaties van deze ongewenste dieren worden verkleind.

Hoewel testosteron en sommige derivaten ervan eerder als contraceptieven voor de man zijn voorgesteld en geprobeerd, hadden deze middelen het duidelijke nadeel van typische androgene nevenwerkingen, onder andere vergroting van de prostaat, vergroting van de zaadblaasjes, overmatige en ongewenste haargroei en storingen in het gedrag. De verbindingen (1-15), preparaten en behandelingsmethoden volgens de uitvinding geven verrassenderwijze en onverwacht contraceptie bij de man zonder de typische ongewenste androgene nevenwerkingen te vertonen bij toediening in het werkzame dosistraject.

De contraceptieve steroïden (1-15) volgens de uitvinding voor de man worden zo toegediend, dat het mannelijke zoogdier circa 0,01-15 mg/kg/dag ontvangt. Voor een man van 70 kg zou de hoeveelheid circa 0,7-1,050 mg/dag zijn.

Daar de contraceptieve steroïden (1-15) voor de man dagelijks in de bloedstroom moeten zijn om werkzaam te zijn, kunnen zij dagelijks worden toegediend in de vorm van een tablet, capsule, vloeistof, snoepje, lokspijs of veterinair voormengsel opgenomen in het voeder van het dier.

De exacte dosis van het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man hangt af van de bepaalde verbinding, het gewicht, de

leeftijd, de fysieke toestand en de bepaalde te behandelen patiënt.

De contraceptieve steroïden (1-15) voor de man worden toegediend in farmaceutische preparaten van de volgende soorten: tabletten, capsules, vloeistoffen (elixirs, stropen, suspensies, emulsies),
5 snoepjes, lokspijs, veterinair voormengsel en diervoeder.

Verscheidene soorten tabletten en capsules zijn bekend voor het bereiden van farmaceutische preparaten, die door de man kunnen worden gebruikt.

Soorten orale tabletten zijn kauw- en zuigtabletten, tablettriturationen, bekleed voor afgeven van het steroïde in de ingewanden, met suiker of een vliesje bekleed en multipele samenpersing. Capsules bestaan hetzij uit harde hetzij uit zachte gelatine.

Farmaceutisch aanvaardbare stoffen, die in samengeperste tabletten worden gebruikt, zijn bindmiddelen, smeermiddelen, verdunningsmiddelen, desintegratiemiddelen, kleurstoffen, smaakstoffen, vloeïng veroorzakende middelen en bevochtigingsmiddelen. Tablettriturationen (hetzij gevormd hetzij samengeperst) gebruiken verdunningsmiddelen en bindmiddelen. Voor vrijkomen in de ingewanden beklede tabletten weerstaan door deze bekleding de inwerking van maagzuur en lossen op of desintegreren in de alkalische ingewanden. Met suiker beklede tabletten zijn
15 samengeperste tabletten, waarop gewoonlijk vier verschillende lagen farmaceutisch aanvaardbare stoffen zijn aangebracht. Met een vliesje beklede tabletten zijn samengeperste tabletten, die zijn bekleed met een in water oplosbaar cellulose hoog polymeer. Multipel samengeperste tabletten worden
20 gemaakt in meer dan één samenpersingscyclus onder toepassing van de eerder genoemde farmaceutisch aanvaardbare stoffen. Kleurstoffen worden in alle hoger genoemde doseringsvormen gebruikt. Smaak- en zoetmiddelen worden gebruikt in samengeperste tabletten, tablettriturationen, met suiker beklede, multipel samengeperste tabletten en kauwtabletten. Smaak- en zoetmiddelen
25 zijn van bijzonder nut bij het vormen van kauw- en opzuigtabletten.

Voorbeelden van bindmiddelen zijn onder andere glucose-oplossing (25-50 %), acaciaslijm (10-20 %), gelatineoplossing (10-20 %), sucrose en zetmeelpasta. Smeermiddelen zijn bijvoorbeeld talk, zetmeel, magnesium of calciumstearaat, lycopodium en stearinezuur. Verdunningsmiddelen zijn onder andere lactose, sucrose, zetmeel, kaolien,
35

zout, mannitol en dicalciumfosfaat. Desintegratiemiddelen zijn onder
 andere maïszetmeel, aardappelzetmeel, bentoniet, methylcellulose, agar en
 carboxymethylcellulose. Kleurmiddelen zijn onder andere elk van de goed-
 gekeurde in water oplosbare FD en C kleurstoffen, mengsels ervan en in
 5 water onoplosbare FD en C kleurstoffen, die zijn gesuspenderd op
 aluminiumoxydehydraat. Zoetmiddelen zijn onder andere sucrose, lactose,
 mannitol en kunstmatige zoetmiddelen, zoals natriumcyclamaat en saccharine
 en een willekeurig aantal door versproeien gedroogde smaakstoffen. Smaak-
 stoffen zijn onder andere natuurlijke smaakstoffen, die zijn geëxtraheerd
 10 uit planten, zoals vruchten en synthetische mengsels van verbindingen,
 die een aangename gewaarwording geven. Vloeïng veroorzakende middelen
 zijn bijvoorbeeld siliciumdioxide en talk. Bevochtigingsmiddelen zijn
 onder andere propyleenglycolmonostearaat, sorbitammono-oleaat, diethyleen-
 glycolmonolauraat en polyoxyethyleenlauralether. Bekledingen voor vrij-
 15 komen in de ingewanden zijn bijvoorbeeld vetzuren, vetten, wassoorten,
 shellak, geammonieerde shellak en celluloseacetaatftalaten. Farmaceutisch
 aanvaardbare stoffen voor de eerste laag, een onderlaag, van met suiker
 beklede tabletten, zijn bijvoorbeeld dextrine en gelatine. De tweede laag,
 een ondoorzichtige, bestaat bijvoorbeeld uit zetmeel, talk, calciumcarbo-
 20 naat, magnesiumoxyde en magnesiumcarbonaat. De derde laag is lichtdoor-
 laatbaar en bestaat bijvoorbeeld uit sucrose. De vierde laag, een glazuur,
 bestaat bijvoorbeeld uit bijenwas, carnaubawas, of een mengsel van deze
 wassoorten. Bekledingen met een vliesje bestaan bijvoorbeeld uit hydroxy-
 ethylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, polyethyleenglycol 4000
 25 en cellulose-acetaatftalaat.

Harde gelatine capsules (afmetingen 5 t/m 000) wor-
 den grotendeels uit gelatine gemaakt en kunnen hetzij helder hetzij ge-
 kleurd zijn. Deze capsules kunnen worden gevuld met ofwel een poeder
 ofwel beklede persstukjes (ononderbroken vrijkomen).

30 De in met poeder gevulde capsules toegepaste ver-
 dunningsmiddelen zijn dezelfde als hoger voor tabletten aangegeven. Farma-
 ceutisch aanvaardbare stoffen, die worden gebruikt voor het bekleden van
 persstukjes zijn onder andere stearinezuur, palmitinezuur, glycerylmyris-
 taat, cetylalcohol, vetten, wassoorten, polymere stoffen, die gevoelig
 35 zijn voor kleine veranderingen van de pH in het maag-darmstelsel, poly-

vinylalcohol, ethylcellulose en mengsels van bijenwas, carnaubawas of bayberrywas met glycerylmonostearaat.

Zachte elastische gelatine capsules bevatten voldoende glycerol om altijd buigzaam te blijven. Farmaceutisch aanvaardbare vloeibare verdunningsmiddelen, die in zachte, elastische gelatine capsules worden gebruikt, zijn die welke niet oplossen of de capsule beschadigen en niet-giftig zijn, bijvoorbeeld maisolie, katoenzaadolie en polysorbaat 80.

De afzonderlijke, orale, vaste farmaceutische doseringsvormen, tabletten en capsules, worden afzonderlijk verpakt, (eenheidsdosis) of in hoeveelheden (multipeldosishouders), bijvoorbeeld flessen van 50, 100, 500, 1000 of 5000. De hoeveelheid contraceptief steroïde voor de man per dosiseenheid (tablet of capsule) is zodanig ingesteld, dat een tablet of capsule, een fractie of een veelvoud ervan, de patiënt voorziet van een werkzame hoeveelheid. Het verdient de voorkeur, dat elke tablet of capsule 1-250 mg contraceptief steroïde (1-15) voor de man bevat. De exacte dosis hangt af van de bepaalde verbinding, de leeftijd, het gewicht, de fysieke toestand en de bepaalde patiënt of het dier. Tabletten en capsules worden in voldoende aantal en met de frequentie toegediend, die nodig zijn voor het bereiken van het gewenste farmacologische effect.

De tabletten en capsules voor ononderbroken vrijkomen geven een werkzame hoeveelheid bij het innemen en blijven een voldoende hoeveelheid van het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man vrijgeven voor het handhaven van de concentratie aan werkzaam bestanddeel op een werkzaam niveau gedurende langere tijdsduur, bijvoorbeeld 12-24 uur.

Het Amerikaans octrooischrift 3.150.042 beschrijft een tablet, die wordt gebruikt voor het behandelen van honden, katten en konijnen.

Snoepjes voor reuen en katers komen enigszins overeen met tabletten. Zij zijn afzonderlijke doseringseenheden, die een werkzame hoeveelheid (1-200 mg) bevatten van het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man voor het bepaalde te behandelen dier. Zij moet wat smaakmiddel bevatten, dat als bekend, aantrekkelijk voor het dier is. Er zijn talrijke snoepjes voor honden en katten op de markt. Wanneer een contraceptief steroïde (1-15) voor de man is opgenomen, is het snoepje een farmaceutisch preparaat, dat binnen het kader van de uitvinding valt.

Vele bestrijdingsmiddelen voor knaagdieren zijn in de vorm van lokspijs. Soms wordt dit rantsoen genoemd, zie het Amerikaans octrooischrift 3.659.022. Lokspijs moet op dezelfde wijze worden behandeld, zodat het aantrekkelijk is voor de mannelijke rat of muis en het moet een werkzame hoeveelheid (1-100 mg) contraceptief steroïde (1-15) voor de man bevatten. Daar ratten en muizen kleiner zijn dan honden en katten bevat lokspijs een kleinere hoeveelheid contraceptief steroïde (1-15) voor de man. Vele lokspijssoorten, die nu worden toegepast, kunnen worden gebruikt. Het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man kan hetzij worden toegevoegd, hetzij het werkzame bestanddeel in de in de handel zijnde lokspijssoorten vervangen. De bereiding van lokspijs is bekend, zie het Amerikaans octrooischrift 3.655.889.

Vloeibare doseringsvormen (1-200 mg/ml) kunnen op vele verschillende manieren worden gebruikt. Een mens kan dagelijks een volle theelepel nemen, die een werkzame hoeveelheid bevat van het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man. Voor honden of katten kan de vloeistof met hun dagelijks voeder worden gemengd. De vloeistof kan op bekende wijze worden bereid als een elixir, stroop, suspensie of emulsie; het verdient de voorkeur, dat de vloeistof een stroop is, in het bijzonder wanneer deze aan een diervoeder moet worden toegevoegd. Door The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan in de handel gebracht ^(R) Cheque (minoleron) wordt bijvoorbeeld aan het diervoeder toegevoegd.

Bij orale toediening wordt ook een veterinair voermengsel voor commerciële dieren en huisdieren toegepast. Dit is, zoals bekend, een voordelige wijze voor het toevoegen van de contraceptieve steroïden (1-15) volgens de uitvinding voor de man aan het dagelijkse diervoeder. Zie de Amerikaanse octrooischriften 3.150.042, 3.261.687, 3.245.797 en 3.482.023.

De voederdragers voor huisdieren en commerciële dieren bevatten in gebalanceerde hoeveelheden de essentiële dieetbestanddelen eiwit, vet, koolhydraat, mineralen en dergelijke. Voormengsels voor toevoeging aan diervoeder bevatten eetbare excipiëntia of verdunningsmiddelen, die dieetbestanddelen kunnen zijn en de contraceptieve steroïden volgens de uitvinding voor de man in een concentratie, die geschikt is voor toevoeging aan het diervoeder in hoeveelheden, die zijn berekend op het

gewicht van het te behandelen dier.

De diervoederpreparaten moeten circa 0,0005-0,3 (gew/gew.%) contraceptief steroïde (1-15) volgens de uitvinding voor de man bevatten.

De veterinaire voormengsels bevatten circa 0,05-5 (gew./gew.%) contraceptieve steroïden (1-15) volgens de uitvinding voor de man. De veterinaire voormengsels worden aan de dagelijkse voederrantsoenen toegevoegd in hoeveelheden, die erop zijn berekend de contraceptieve steroïden (1-15) volgens de uitvinding voor de man op te leveren in dagelijkse doses van circa 0,01-15 mg/kg.

Een droog voormengsel, dat in het normale dieet van honden kan worden opgenomen wordt bijvoorbeeld uit de volgende soorten en hoeveelheden bestanddelen bereid:

Deel I

		<u>Kg</u>
15	Contraceptief steroïde (1-15)	1
	Levereiwit	64
	Totaal leverpoeder	60
	Vismeel	200
20	Terra alba	24
	Dicalciumfosfaat	100
	Ferrogluconaatpoeder	6,5

Deel II

	Lecithine	32
25	Tarwekiemolie	11,5
	Brouwersgist	200

De bestanddelen uit deel I worden goed met elkaar gemengd. De tarwekiemolie uit deel II wordt gemengd met de verwarmde lecithine en dit mengsel wordt langzaam aan de brouwersgist toegevoegd. Het mengsel uit deel II wordt daarna goed gemengd met het mengsel uit deel I, waarbij het eindproduct wordt verkregen. Elke 3,5 g (circa 1 volle theelepels) van het uiteindelijke mengsel bevat 5 mg werkzaam bestanddeel. De juiste hoeveelheid van dit voormengsel, dat aan het dierrantsoen moet worden toegevoegd kan worden berekend aan de hand van het gewicht van het dier, de vereiste dosering aan werkzaam bestanddeel en de hoeveelheid

voeder, dat per dag wordt opgegeven. In Kirk's Index of Treatment in Small-Animal Practice, uitgegeven in 1951 door The Williams and Wilkins Company, staat op blz. 713 een tabel betreffende de voederbehoefte van honden.

TABEL IV

Voederbehoeften voor het onderhouden van volwassen honden.

Lichaamsgewicht (kg) Gram voeder per dier verse basis (70 % vocht)
per dag

	1	118
10	2	195
	3	262
	4	323
	5	380
	6	433
15	7	487
	8	537
	9	583
	10	630
	20	1040
20	30	1410
	40	1740
	50	2043

Een andere tabel, Nr. V, staat op blz. 712 van dezelfde publicatie.

TABEL V

De volgende tabel van hoeveelheden voeder per diet die ongeveer nodig zijn om een volwassen dier in goedgevoede toestand te houden, wordt beschouwd als een redelijk betrouwbare al-gemene hand-leiding:

30	St. Bernards, mastiffs, deense doggen	2,5-4,5 lbs.
	Collies, retrievers duitse herders en dergelijke	1,5-2,5 lbs.
	Windhonden	1,8-2,5 lbs.
35	Airedales, chows, bulldoggen,	

	en dergelijke	0,8-1,5 lbs.
	Foxterriers, welshterriers,	
	scotties enz.	8-12 ozs.
	Mopshonden, pommezanians, pekinge-	
5	sen	4-8 ozs.
	Katten	4-8 onzs.

Uit deze tabellen kan de hoeveelheid voormengsel, die dagelijks aan het voeder moet worden toegevoegd, worden berekend. Bij toepassing van Tabel IV worden bijvoorbeeld bij een dagelijkse dosis van 0,5 mg werkzaam bestanddeel per kg lichaamsgewicht 4 volle theelepels voedertoevoegsel toegevoegd aan de 1740 g voeder per dag voor een dier van 40 kg.

Een ander voorbeeld van een veterinair voormengsel is:

	Contraceptief steroïde (1-15) voor de man	300 g
15	Sojabonenmeel	9700 g
	Chloroform, USP	<u>1500 ml</u>
		10000 g

Een chloroformoplossing van het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man wordt bereid en geleidelijk en gelijkmatig in het sojabonenmeel opgenomen. Na goed mengen wordt het geheel onder vacuum gedroogd, waarbij enig spoor van chloroform wordt verwijderd.

Elke gram voormengsel bevat 30 mg werkzaam bestanddeel. Het voormengsel wordt toegevoegd aan het standaard voederrantsoen.

Een even bevredigend voormengsel wordt bereid door weglating van de chloroform en toepassing van minerale olie voor het vergemakkelijken van de bereiding van een gelijkmatig voormengsel, dat goed geschikt is later in het dierrantsoen te worden opgenomen.

Klaargemengd voeder kan op de volgende wijze worden bereid:

30	Hondenvoer, dat in de handel is	100 lbs.
	Contraceptief steroïde (1-15) voor de man	400 lbs.

Het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man wordt in een deel van het voeder door voorzichtig mengen verwerkt en het mengsel wordt gelijkmatig in de rest van het voeder opgenomen door malen. Elk pound gereed preparaat bevat 4 mg steroïde (1-15) waardoor een totale

dagelijkse dosis van 5 mg wordt bereikt bij een hond met een gewicht van 10 kg, die 1,25 lbs voeder per dag eet. Deze dagelijkse dosis voorkomt conceptie.

De bereiding van diervoeder en veterinair voormengsel voor de rest van de dieren, die binnen het kader van de uitvinding vallen is bekend.

De farmaceutisch, therapeutisch werkzame verbindingen (1-15) worden oraal toegediend in eenheids- of veelvoudige doseringsvormen. Eenheidsdoseringsvormen zijn hier fysisch afzonderlijke eenheden, die geschikt zijn voor mens en dier en op bekende wijze afzonderlijk zijn verpakt. Elke eenheidsdosis bevat een voorafbepaalde hoeveelheid van de therapeutisch werkzame hoeveelheid, die voldoende is voor het bereiken van het gewenste therapeutische effect tezamen met de benodigde farmaceutische drager of het verdunningsmiddel. Voorbeelden van eenheidsdoseringsvormen zijn onder andere afzonderlijk verpakte tabletten of capsules (oraal-vast) of afzonderlijk verpakte volle theelepels of eetlepels (oraal-vloeibaar). Eenheidsdoseringsvormen kunnen in gedeelten of veelvouden ervan worden toegediend. Een veelvoudige dosisevorm is een veelheid van identieke eenheidsdoseringsvormen, die zijn verpakt in één enkele houder om in afzonderlijke eenheidsdoseringsvorm te worden toegediend. Voorbeelden van veelvoudige doseringsvormen zijn onder andere flessen met tabletten of capsules (oraal-vast) of flessen of pinten of liters (oraal-vloeibaar). Een veelvoudige doseringsvorm is dus een veelvoud van eenheidsdoses, die niet afzonderlijk zijn verpakt. De recepten voor de eenheidsdoseringsvorm en de veelvoudige doseringsvorm worden voorgeschreven door en zijn rechtstreeks afhankelijk van (a) de unieke eigenschappen van de therapeutisch werkzame verbinding en het bepaalde te bereiken therapeutische effect en (b) de beperkingen, die inherent zijn aan het samenstellen van een dergelijke therapeutisch werkzame verbinding voor contraceptie bij de man.

Onverschillig welk type farmaceutisch preparaat of veterinair voormengsel bij de behandelingsmethoden volgens de uitvinding wordt gebruikt, is een periode van voorbehandeling met het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man nodig. Opdat de contraceptieve steroïden (1-15) volgens de uitvinding voor de man hun contraceptieve werking uitoefenen moet het mannelijke dier continu gedurende minimaal 30-90 dagen worden

voorbehandeld, afhankelijk van de duur van de spermatogene cyclus van het dier. Na deze voorbehandelingsperiode kan het mannelijke dier veilig worden gepaard met een vrouwelijk dier van dezelfde soort tijdens de ovulatie of oestrus zonder dat conceptie optreedt. Om een voortgezette
 5 contraceptie na de voorbehandelingsperiode te verzekeren, moet het mannelijke dier een continue en betrekkelijk gelijkmatige bloedspiegel van de contraceptieve stoffen (1-15) voor de man behouden. Daarom moet het mannelijk dier doorgaan met het innemen van dagelijkse doses (tablet, capsule, veterinair voormengsel).

10 Na het ophouden van de dagelijkse toediening van het contraceptieve steroïde (1-15) voor de man blijft de contraceptie slechts zeer kort behouden, circa 21 dagen. Over een periode van circa 90 dagen neemt het vermogen van het mannelijke dier tot bevruchten van de vrouwelijke partner geleidelijk tot normaal toe.

15 De uitvinding wordt hieronder nader toegelicht.

DLC is dunne laag chromatografie.

THF is tetrahydrofuran.

DMF is dimethylformamide.

SSB is een isomeer hexanenmengsel.

20 p-TSA is p-tolueensulfonzuur.

Pekel is een waterige verzadigde natriumchloride-oplossing.

MS is massa spectrometrie uitgedrukt als m/e of massa/lading eenheid.

25 IR is infrarode spectroscopie.

UV is ultraviolette spectroscopie.

CD is circulair dichroïsme.

CMR is C-13 magnetische resonantie spectroscopie, chemische verschuivingen zijn aangegeven in dpm (δ) benedenwaarts van TMS.

30 KMR is kern (protonen) resonantie spectroscopie, chemische verschuivingen zijn aangegeven in dpm (δ) benedenwaarts van TMS.

Farmaceutisch aanvaardbaar slaat op die eigenschappen en/of stoffen, die aanvaardbaar zijn voor de patiënt uit een farmacologisch, toxicologisch oogpunt en voor de bereidende farmaceutische chemiker uit
 35 een fysisch-schemisch oogpunt betreffende preparaten, bereiding,

stabiliteit, aanvaardbaarheid door de patiënt en biobeschikbaarheid.

Wanneer paren oplosmiddel worden gebruikt, zijn de verhoudingen hiervan volume/volume (v/v) verhoudingen.

R_2 is een waterstofatoom of methylgroep.

$R_{2\alpha}$ is een waterstofatoom, een alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of benzylgroep.

$R_{2\alpha}$ is een waterstofatoom of methylgroep, met dien verstande, dat wanneer $R_{2\beta}$ een methylgroep is, ook $R_{2\alpha}$ een methylgroep voorstelt.

R_{2a} is een alkylgroep met 1 t/m 3 koolstofatomen of een groep met de formule 16.

R_{2b} is R_{2a} , -SH, -SCH₃ of aminogroep.

R_3 is een alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of fenylgroep.

R_4 is $R_{2\alpha}$ of fenylgroep.

R_6 is een waterstofatoom of methylgroep.

R_7 is een waterstofatoom of methylgroep.

R_{17a} is een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen, alkenylgroep met 2 t/m 4 koolstofatomen of alkynylgroep met 2 t/m 4 koolstofatomen.

$R_{17\beta}$ is een alkylgroep met 1 t/m 16 koolstofatomen, een groep met de formule 17, $-(CH_2)_n-CH(CH_2)_m$, $-CH_2$ -alkenylgroep, waarin de alkenylgroep 2 t/m 15 koolstofatomen bevat of $-CH_2-C\equiv CH$, R_{17a} en $R_{17\beta}$ kunnen worden verbonden tot een cyclische ether, die 4 of 5 koolstofatomen bevat,

A is een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxyl- of nitrogroep of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom.

D is een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxyl- of nitrogroep of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom.

M is een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxyl- of nitrogroep of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom.

Q is een zuurstof- of zwavelatoom.

X is een fluor-, chloor- of broomatoom.

Z is een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of een groep met de formule 18; bij verbindingen met de formule

14 kunnen de groepen Z al of niet hetzelfde zijn.

m is 4 t/m 6.

n is 0 t/m 4.

p is 0 t/m 4.

5 q is 1 of 2, wanneer q 2 is kunnen de groepen M al of niet hetzelfde zijn.

y is 1 of 2, wanneer y 2 is kunnen de groepen D al of niet hetzelfde zijn.

10 r is 1 of 2, wanneer r 2 is kunnen de groepen A al of niet hetzelfde zijn.

μ is 0 t/m 4.

ν geeft aan, dat de aangehechte groep in hetzij de α- hetzij de β-configuratie kan staan.

15 --- geeft de binding aan, die hetzij een enkele of dubbele kan zijn.

$\int_{2,3-d}$ oxazool (8) wordt weergegeven door de formule 34.

$\int_{3,2-c}$ pyrazool (9) wordt weergegeven door de formule 35.

20 $\int_{3,2-c}$ pyrazool (10) wordt weergegeven door de formule 36.

$\int_{3,2-d}$ thiazool (11) wordt weergegeven door de formule 37.

25 $\int_{3,2-d}$ pyrimidine (14) wordt weergegeven door de formule 38.

De uitvinding wordt nader toegelicht door de volgende voorbeelden.

Bereiding 1

2-Ethylideen-17β-methoxy-5α-androstan-3-on.

30

Een mengsel van 17β-methoxy-5α-androstan-3-on (Ame-
rikaans octrooischrift 3.301.850, voorbeeld 14, 8 g) kaliumhydroxyde
(2,1 g) en aceetaldehyde (5 ml) in absolute ethanol (500 ml) wordt 16
uur onder stikstof geroerd. Daarna wordt het kaliumhydroxyde met azijnzuur
35 geneutraliseerd en het mengsel tot circa 100 ml geconcentreerd. Water

7907317

wordt toegevoegd en het product wordt met diethylether geëxtraheerd. Na verwijderen van de diethylether wordt het steroïde over silicagel en vervolgens aluminiumoxyde gechromatografeerd. De geschikte fracties worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men beide isomeren van het product verkrijgt. IR (puur) 1720 en 160 cm^{-1} ; MS (m/e) 330; KMR (CDCl_3) 0,79, 0,78, 0,83, 1,72, 3,22, 3,35 en 6,75 δ ; en UV (ethanol) $\lambda = 246 \text{ nm}$ ($\epsilon = 4.300$).

Voorbeeld I

17 β -Benzyloxy-5 α -androstan-3-on (1)

Een mengsel van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal (1,0 g), benzylchloride (10 ml), natriumhydroxyde (50 %, 5 ml) en tetrabutylammoniumbisulfaat (100 mg) wordt 24 uur bij 20-25° C geroerd, nog 100 mg tetrabutylammoniumbisulfaat wordt toegevoegd en het mengsel wordt nog 16 uur geroerd. De 17-ether wordt door extractie verkregen. Water wordt aan het ruwe product toegevoegd en onder verlaagde druk verwijderd, waarbij enige olieachtige nevenproducten meedestilleren. Het residu wordt getritureerd met SSB, waarbij kristallijn benzylether 3-ketaal wordt verkregen. Dit wordt opgelost in aceton (20 ml) en perchloorzuur (1,0 N, 0,2 ml) en 1 uur aan de terugvloeiakoeler verhit. Een stikstofstroom wordt gebruikt om een weinig van de aceton te verwijderen. Water wordt toegevoegd, waardoor het product neerslaat. Na herkristalliseren uit SSB wordt de in de titel genoemde verbinding verkregen, smpt. 126-128°C; MS (m/e) 380, 290, 271 en 91; IR (minerale oliesuspensie) 1610 en 1495 cm^{-1} ; KMR (CDCl_3) 0,84, 1,01, 3,43, 4,53 en 7,31 δ .

Voorbeeld II

17 β -Hexadecanoxy-5 α -androstan-3-on (1).

Een mengsel van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on-3-ethyleenketaal (1,0 g), 1-chloorhexadecaan (20 ml), natriumhydroxyde (50 %, 10 ml) en tetrabutylammoniumbisulfaat (200 mg) wordt 3 dagen bij 20-25° C geroerd. De 17-ether wordt door extractie verkregen. Het 3-ketaal wordt gehydrolyseerd door 1 uur aan de terugvloeiakoeler verhitten met perchloorzuur. Het ruwe product wordt tweemaal over een silicagelkolom gechromatografeerd onder elutie met een gradiënt van SSB (5 liter) en een

mengsel van SSB en ethylacetaat (verhouding 80:20, 5 liter). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt, die wordt herkristalliseerd uit aceton, smpt. wordt zacht bij 70° C en vloeit bij 77° C; IR (minerale oliesuspensie) 1720 en 720 cm⁻¹; MS (m/e) 486 en 272; KMR (CDCl₃) 0,76, 1,01, 1,25 en 3,34 δ.

Voorbeeld III

17β-n-Heptanoxo-5α-androstan-3-on (1).

Met de algemene methode uit de voorbeelden I en II en toepassing van onbelangrijke variaties maar door uit te gaan van 1-chloorheptaan als het alkylhalogenide, wordt de in de titel genoemde verbinding verkregen, MS (m/e) 388, 373, 277 en 257; IR (minerale oliesuspensie) 1720, 1145, 1115 en 1100 cm⁻¹.

Voorbeeld IV

17β-(2-Propenyloxy)-5α-androstan-3-on (1).

Met de algemene methode uit de voorbeelden I en II en toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan de 3-chloorpropeen als het alkylhalogenide wordt de in de titel genoemde verbinding verkregen, smpt. 122-124° C; MS (m/e) 330, 315, 273 en 257; IR (minerale oliesuspensie) 1715 en 1650 cm⁻¹; KMR (CDCl₃) 0,79, 0,94, 3,34, 3,98, 5,2 en 5,85 δ.

Voorbeeld V

17α-Ethynyl-17β-(2-propenyloxy)-5α-androstan-3-on (1).

Trap A. 17α-Ethynyl-17β-hydroxy-5α-androstan-3-on
3-ethyleenketaal.

Met de algemene methode uit voorbeeld XII, trap A en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17β-hydroxy-5α-androstan-3-on in plaats van 17β-hydroxy-2α-methyl-5α-androstan-3-on, verkrijgt men 17α-ethynyl-17β-hydroxy-5α-androstan-3-on 3-ethyleenketaal, herkristalliseerd uit THF-SSB, smpt. 269-274° C, KMR (CDCl₃) 0,83, 2,55 en 3,92 δ.

Trap B. 17 α -Ethinyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal.

Natriumhydroxyde (50 %, 10 ml) en tetrabutylammonium-bisulfaat (0,4 g) worden toegevoegd aan het ketaal (trap A, 1,0 g) in 3-chloorpropeen (40 ml). Het mengsel wordt 2 uur geroerd, waarna diethylether en water worden toegevoegd. De organische fase wordt afgescheiden, tot neutraal gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd, waarbij men 17 α -ethinyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal verkrijgt.

Trap C.

De ketaalgroep wordt gehydrolyseerd onder toepassing van verdund zoutzuur in aceton. Het product wordt gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel onder elutie met een gradiënt tussen een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 5:95, 5 liter) en een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 30:70, 5 liter). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt, herkristalliseerd uit waterige aceton, smpt. 119-125° C; MS (m/e) 354 en 349; KMR (CDCl₃) 0,88, 1,01, 2,57, 4,00, 4,12, 4,15, 4,33 en 6,3 δ .

Voorbeeld VI

17 α -Ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1).

Trap A. 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal.

Zie voorbeeld V, trap A.

Trap B. 17 α -Ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal.

Een suspensie van het ketaal (trap A, 1,79 g) en toluen (50 ml) wordt tot droog geconcentreerd onder verwarmen op een draaiende verdamper waardoor watersporen worden verwijderd. Het residu wordt opnieuw tot een suspensie gemaakt met toluen (50 ml) en thalloethanolat (0,4 ml) wordt toegevoegd. Het mengsel wordt op circa 40° C verwarmd en het toluen wordt op de draaiende verdamper verwijderd. Toluën (50 ml) wordt weer toegevoegd, het mengsel wordt op 40° C verwarmd en het toluen wordt als tevoren verwijderd. Acetonitril (50 ml), toluen (20 ml)

en methyljodide (5 ml) worden toegevoegd. Het mengsel wordt geroerd en circa 5 uur zachtjes aan de terugvloeikoeler verwarmd. Het mengsel wordt door een Celitebed gefiltreerd. Het filtraat wordt opgenomen in diethylether en weer gefiltreerd, waarbij onoplosbare stof wordt verwijderd. De diethylether wordt verwijderd en het stereoïde materiaal wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom onder elutie met een gradiënt tussen een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 5:95, 5 liter) en van ethylacetaat en SSB (verhouding 30:70, 5 liter). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men 17 α -ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal verkrijgt, KMR (CDCl₃) 0,81, 2,58, 3,37 en 3,91 δ .

Trap C. 17 α -Ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1).

Het ketaal (trap B) wordt opgelost in aceton (15 ml) en zoutzuur (4 N, 2 ml) wordt toegevoegd. Na een paar uur wordt water toegevoegd en het neerslag gefiltreerd, met water gewassen, gedroogd en herkristalliseerd uit aceton en water, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt, smpt. 198-201^o C; KMR (CDCl₃) 0,86, 1,01, 2,57 en 3,38 δ ; MS (m/e) 328, 299, 281 en 231.

Voorbeeld VII

17 α -Ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1).

Trap A. 17 α -Ethyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on.

Een mengsel van 17 α -ethinyl-17 β -hydroxyandrostan-4-en-3-on (5 g) en palladium op calciumcarbonaat (3 %) in ethanol (95 %, 300 ml) wordt 1,5 uur onder waterstofdruk geschud. De katalysator wordt afgefiltreerd en het filtraat geconcentreerd tot een residu, dat wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom (300 g) onder elutie met gradiënt tussen een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 5:95, 5 liter) en een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 30:70, 5 liter). Geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd. Het stereoïde materiaal wordt tweemaal herkristalliseerd uit diethylether en daarna uit isopropylether, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt, smpt. 148-150^o C; IR (minerale oliesuspensie) 1715; KMR (CDCl₃) 0,89, 0,95 en 1,02; CD (dioxan) λ = 295 nm (θ = +3500).

Trap B. 17 α -Ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Met de algemene methode uit voorbeeld VIII en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 α -ethyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on (trap A) wordt de in de titel genoemde verbinding verkregen. Eventueel kan voor de zuivering chromatografie worden toegepast.

Voorbeeld VIII

17 β -Methoxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on (1).

Trap A. 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on
3-ethyleenketaal.

Ethyleenglycol (20 ml) en p-TSA (5 mg) worden aan 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on (3,0 g) in methyleenchloride (20 ml) toegevoegd. Het mengsel wordt op een stoombad verwarmd totdat het grootste deel van het methyleenchloride is verwijderd. De rest van het methyleenchloride wordt op een draaiende verdamper verwijderd. Het mengsel wordt gekoeld, een kleine hoeveelheid van een natriumbicarbonaatoplossing en water worden toegevoegd en het mengsel wordt gefiltreerd. De gefiltreerde vaste stoffen worden gewassen en gedroogd, waarbij men de in de ondertitel genoemde verbinding verkrijgt, KMR (CDCl₃), 0,83, 0,84, 1,20 en 3,92 δ .

Trap B. 17 β -Methoxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on 3-
ethyleenketaal.

Een mengsel van 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal (trap A, 2,0 g), zilveroxyde (2,4 g), methyljodide (2,4 ml) en diisopropylethylamine (3,4 ml) en DMF (20 ml) wordt 2 dagen bij 5° C geroerd. Diethylether wordt toegevoegd en het mengsel gefiltreerd, waarbij het anorganische neerslag wordt verwijderd. Het neerslag wordt met diethylether gewassen en de filtraten worden gecombineerd en achtereenvolgens gewassen met water, verdund zoutzuur, water, verdunde natriumbicarbonaatoplossing en water. De organische fase wordt gedroogd boven magnesiumsulfaat en geconcentreerd, waarbij men een residu verkrijgt. Dit wordt door dezelfde reactie- en opwerkingsomstandigheden geleid. Het ruwe product wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom onder elutie met een gradiënt tussen een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 5:95)

7907317

en een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 25:75). De geschikte fracties (DLC worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men het ketaal verkrijgt, KMR (CDCl_3) 0,82, 0,84, 1,18, 3,22 en 3,92 δ .

Trap C. 17 β -Methoxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on (1).

5 Het ketaal (trap B) wordt opgelost in aceton (15 ml) en zoutzuur (2 N, 2 ml). Het reactiemengsel wordt kort verwarmd en na 2 uur toont DLC aan, dat het ketaal is verwijderd. Het product wordt door toevoegen van water neergeslagen. Het neerslag wordt afgefiltreerd, gewassen en herkristalliseerd uit waterige aceton, waarbij men de in de titel
10 genoemde verbinding verkrijgt, smpt. 130-131° C; MS (m/e) 318, 303, 286, 271 en 244; KMR (CDCl_3) 0,87, 1,02, 1,19 en 3,23 δ .

Voorbeeld IX

17 α -Methyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on (1).

15 Een mengsel van 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal (voorbeeld VIII, 1,0 g), tetrabutylammoniumbisulfaat (0,4 g), waterig natriumhydroxyde (50 %, 5 ml) en 3-chloorpropeen (30 ml) wordt 2 dagen bij 20-25° C geroerd. Daarna wordt het reactiemengsel ver-
20 dund met diethylether, goed met water gewassen en tot een kristallijn residu geconcentreerd. Dit wordt weer door dezelfde hoeveelheden reagentia en dezelfde opwerkingswijze geleid. Het ruwe product wordt over een silicagelkolom gechromatografeerd. De geschikte fracties worden samenge-
voegd en geconcentreerd, waarbij men een gedeeltelijk olieachtig product verkrijgt, dat kort wordt verwarmd in aceton (15 ml), die zoutzuur (2 N,
25 2 ml) bevat, waardoor de ketaalgroep wordt verwijderd. Het gewenste product wordt met diethylether geëxtraheerd en het etherextract wordt gewassen, geconcentreerd en over een silicagelkolom gechromatografeerd. De ge-
schikte fracties worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men een residu verkrijgt, dat wordt herkristalliseerd uit aceton en water en de
30 in de titel genoemde verbinding geeft, smpt. 115-117° C; MS (m/e) 344, 339, 286, 271 en 244; KMR (CDCl_3) 0,90, 1,02, 1,21, 3,90, 7,54, 7,81 en 8,3 δ .

Voorbeeld X

4',5'-Dihydrospiro[5 α -androstan-17,2'(3'H)-furan]-3-on (1).

35

7907317

In kleine stukjes gesneden lithiumdraad (10 g) wordt onder stikstof toegevoegd aan een mengsel van 5 α -androstan-3,17-dion 3-ethyleenketaal (4,5 g) bereid volgens Jones et al., J. Chem. Soc. Perkins I 1356-9 (1975) in THF (120 ml). Het mengsel wordt snel geroerd onder voldoende koeling voor het handhaven van een temperatuur van 5-15° C.

1-Chloor-3-dimethylaminopropaan (8 ml) wordt druppelsgewijze in een half uur toegevoegd. De temperatuur wordt nog een half uur op 10-12° C gehouden en daarna worden nog twee porties (elk 10 ml) van de chlooramine base onder stikstof toegevoegd met een tussenpoos van 25 minuten. Na 2,5 uur wordt het onomgezette lithium gefiltreerd en het reactiemengsel met ijs en water verdund. Het product wordt geëxtraheerd met ethylacetaat. De organische fase wordt boven natriumsulfaat gedroogd en het organische verdunningsmiddel wordt onder verlaagde druk verwijderd. Het product wordt gezuiverd door tritureren met een mengsel van hexanen en diethylether en uit waterige aceton herkristalliseerd. Het ruwe product wordt gemengd met methyljodide (7 ml) en methanol (42 ml), waarbij het kwaternaire jodide wordt verkregen. Dit zout wordt opgelost in methanol (50 ml) en 1 equivalent natriumhydroxyde en water (50 ml) worden toegevoegd. Het mengsel wordt op 100° C verhit, daarna wordt ethyleenglycol (100 ml) toegevoegd en wordt het mengsel gedestilleerd totdat de temperatuur 185° C is. Na 6 uur op deze temperatuur wordt het reactiemengsel gekoeld en met water verdund, waarbij het product neerslaat. Dit wordt gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel. De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men het product verkrijgt, dat, indien nodig, wordt gekristalliseerd. Het 3-ketaal wordt verwijderd door oplossen van het product in aceton (20 ml) en zoutzuur (2 N, 2 ml); na een paar minuten verwarmen, wordt het product neergeslagen door water toe te voegen. Het product wordt afgefiltreerd en herkristalliseerd uit aceton en hexaan, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt.

Voorbeeld XI

17 β -Benzyloxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3 on (1).

Een mengsel van 17 β -hydroxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on (J. Am. Chem. Soc. 81, 427 (1959)) (0,5 g), methyleenchloride (4 ml),

ethyleenglycol (4 ml) en p-TSA (een paar kristallen) wordt op een stoombad gekookt. Nadat het grootste deel van het methyleenchloride eruit is gekookt, wordt het mengsel verd. door verlaagde druk en verwarmen op een stoombad geconcentreerd. Het mengsel wordt gekoeld, en met natriumbicarbonaatoplossing en water verdund. Het 3-ketaal wordt afgefiltreerd, goed met water gewassen en onder verlaagde druk gedroogd.

Volgens de algemene methode uit voorbeeld I, maar door uit te gaan van 17 β -hydroxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal in plaats van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal wordt de in de titel genoemde verbinding verkregen, smpt. 116-120° C; IR (minerale oliesuspensie) 1715, 1605, 1585 en 1495 cm⁻¹; MS (m/e) 394, 304, 285 en 91; KMR (CDCl₃) 0,84, 1,06, 1,99, 3,40, 4,53 en 7,30 δ .

Voorbeeld XII

17 α -Ethinyl-17 β -methoxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on (1).

Trap A. 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal.

Een mengsel van 17 β -hydroxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on (J. Am. Chem. Soc. 81, 427 (1959)), (3,83 g), chloroform (7 ml), p-TSA (0,17 g) en ethyleenglycol (29 ml) wordt 10 minuten op een stoombad verwarmd. Daarna wordt het mengsel overgebracht op een draaiende verdamper en wordt het verwarmen een paar minuten voortgezet. Vervolgens wordt het mengsel verdund met verdund natriumbicarbonaat, het neerslag gefiltreerd, gewassen en gedroogd, waarbij men het 3-ketaal verkrijgt.

Het ruwe 3-ketaal wordt opgelost in methyleenchloride (43 ml) en natriumacetaat (3,6 g) en in een ijsbad gekoeld. Pyridinium-chloorchromaat (9,3 g) wordt toegevoegd. Na 1 uur wordt het reactiemengsel met water en natriumbicarbonaatoplossing gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd, geconcentreerd en herkristalliseerd uit aceton en SSB, waarbij men 2 α -methyl-5 α -androstan-3,17-dion 3-ethyleenketaal verkrijgt.

Het keton wordt opgelost in THF (gezuiverd door percoleren door aluminiumoxyde, 37 ml) en kalium t-butanolaat (20 % in THF, 8,85 ml) wordt toegevoegd. Men laat 15 minuten acetyleen doorborrelen. De reactie wordt gevolgd met behulp van DLC (aluminiumoxydeplaten ontwikkeld met een mengsel van ethylacetaat en hexaan (verhouding 3:70)). Pekel wordt

7907317

toegevoegd, de THF fase afgescheiden en met pekkel gewassen, gedroogd, geconcentreerd en herkristalliseerd uit THF en SSB, waarbij men 17 α -ethynyl-17 β -hydroxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal verkrijgt, smpt. 253-257° C; KMR (CDCl₃) 0,83, 2,55 en 3,92 δ .

5 Trap B. 17 α -Ethynyl-17 β -methoxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on (1).

Met de algemene methode uit voorbeeld VI, trap C, onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van de 2 α -methylverbinding uit trap A verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding, die wordt herkristalliseerd uit aceton en SSB, smpt. 166-170° C; KMR (CDCl₃) 0,86, 1,00, 1,07, 2,57 en 3,38 δ ; MS (m/e) 342, 327, 313, 295 en 245.

Voorbeeld XIII

2 α -Ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1).

15 Trap A. 2 β -Ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Palladium op houtskool, (5 %, 110 mg) wordt toegevoegd aan een oplossing van 2-ethylideen-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (Bereiding 1, 1,5 g) en onder waterstof geschud. De katalysator wordt afgefilterd en het filtraat wordt tot droog geconcentreerd en gechromatografeerd, waarbij men 2 β -ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on verkrijgt.

Trap B. 2 α -Ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1).

2 β -Ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (trap A) wordt opgelost in ethanol (95 %, 13 ml) gevolgd door toevoegen van natriumhydroxyde (50 %, 14 druppels). Na 4,5 uur roeren bij 20-25° C wordt het mengsel met diethylether geëxtraheerd, dit extract onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt, die tweemaal uit methanol wordt herkristalliseerd, smpt. 105-107° C; KMR (CDCl₃) 0,77, 1,05, 3,20 en 3,33 δ .

30 Voorbeeld XIV

17 β -Methoxy-2,2-dimethyl-5 α -androstan-3-on (1).

17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-on (50 g) in DMF (500 ml) wordt in een ijsbad op 5° C gekoeld en zilveroxyde (58 g) en N,N-diisopropylethylamine (85 ml) worden toegevoegd, terwijl de temperatuur op

cirka 5° C wordt gehouden. Het roeren wordt voortgezet en men laat de temperatuur van het mengsel tot 20-25° C oplopen. Na 17 uur wordt diethylether (2 liter) toegevoegd en wordt het mengsel door een Celite-bed gefiltreerd, waarbij de anorganische vaste stoffen worden verwijderd. Het filtraat wordt met water, verdund zoutzuur en weer water gewassen en boven natriumsulfaat gedroogd, vervolgens gefiltreerd en geconcentreerd. Het concentraat wordt over een silicagelkolom gechromatografeerd. De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt, smpt. 116-120° C, IR (minerale oliesuspensie) 1700 cm⁻¹; KMR (CDCl₃) 0,77, 1,01, 1,08, 1,18, 3,24 en 3,37 δ.

Voorbeeld XV

17β-Methoxy-2α-methyl-5α-androstan-3-on oxime (1).

Een mengsel van 17β-methoxy-2α-methyl-5α-androstan-3-on (Acta. Endocrinology 36, 83 (1961)) (0,5 g), hydroxylaminehydrochloride (0,218 g) en natriumacetaat (0,258 g) in ethanol (20 ml) wordt 1 uur aan de terugvloeikoeler verwarmd. Daarna wordt water toegevoegd, waarbij zich een neerslag vormt, dat wordt gefiltreerd, gewassen, gedroogd en herkristalliseerd uit methyleenchloride en aceton en de in de titel genoemde verbinding geeft, smpt. 203-211° C; IR (minerale oliesuspensie) 3360 en 1650 cm⁻¹; MS (m/e) 333; KMR (CDCl₃) 0,75, 0,93, 1,06, 3,15 en 3,33 δ.

Voorbeeld XVI

17β-Methoxy-7β-methylandro-4-en-3-on (1) en 17β-methoxy-2α,7β-dimethylandro-4-en-3-on (1).

Een mengsel van 7β-methyltestosteron (Amerikaans octrooischrift 3.341.557 (voorbeeld 7, 5 g), DMF (50 ml), methyljodide (6,4 ml), diisopropylethylamine (9 ml) en zilveroxyde (6 g) worden tezamen onder koelen in een ijsbad geroerd. Het mengsel wordt continu geroerd, terwijl men het ijs laat smelten. Het mengsel wordt gedurende de nacht geroerd, met diethylether verdund en gefiltreerd. Het filtraat wordt met water, verdund zoutzuur, verdund natriumbicarbonaat gewassen, gedroogd, en geconcentreerd tot een olieachtig residu. Dit wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom (250 g) onder elutie met een gradiënt tussen SSB

(5 l) en een mengsel van SSB en ethylacetaat (verhouding 75:25, 5 liter). Een eerste reeks homogene fracties met één vlek (DLC) wordt samengevoegd en geconcentreerd tot een vaste stof, die bij herkristalliseren 17 β -methoxy-2 α ,7 β -dimethylandrost-4-en-3-on (1) geeft, smpt. 123-126° C; UV (ethanol) λ = 244 nm (ϵ = 15.150); IR (minerale oliesuspensie) 1670, 1660, 1625 en 1115 cm⁻¹; MS (m/e) 330, 315, 289, 274 en 161.

Een tweede reeks olieachtige fracties wordt samengevoegd, geconcentreerd en herchromatografeerd, waarbij men 17 β -methoxy-7 β -methyl-androst-4-en-3-on (1) verkrijgt, UV (ethanol) λ = 242 nm (ϵ = 16.550); IR (minerale oliesuspensie) 1680, 1620 en 1120 cm⁻¹; MS (m/e) 316, 301, 274 en 242.

Voorbeeld XVII

17 α -Ethynyl-17 β -methoxyandrost-4-en-3-on (1).

Thallo-ethoxyde (0,8 g) wordt toegevoegd aan ethisteron (17 α -ethynyl-17 β -hydroxyandrost-4-en-3-on, 3,44 g) in benzeen (50 ml). Na mengen wordt het benzeen met de draaiende verdamper verwijderd en worden acetonitril (50 ml), benzeen (40 ml), en methyljodide (1,7 ml) toegevoegd. Het mengsel wordt aan de terugvloeiakoeler verwarmd en 2 uur geroerd. Verder methyljodide (2 ml) wordt toegevoegd en het mengsel wordt nog 2 uur aan de terugvloeiakoeler verwarmd. Het neergeslagen thallojodide wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd tot een residu, dat wordt opgenomen in kokend SSB en door Celite gefiltreerd. Na concentreren wordt het product gechromatografeerd over een silicagelkolom onder elutie met toenemende hoeveelheden ethylacetaat in SSB. De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt (herkristalliseerd uit SSB); smpt. 127-131° C; UV (ethanol) λ = 240 nm (ϵ = 16,500); MS (m/e) 326 en 311; IR (minerale oliesuspensie) 3420, 2100, 1670 en 1620 cm⁻¹.

Voorbeeld XVIII

17 β -Methoxy-2 α -methylandrost-4-en-3-on (1).

Testosteron (50 g) in DMF (500 ml) wordt in een ijsbad op 5° C gekoeld en zilveroxyde (58 g) en N,N-diisopropylethylamine (85 ml) worden toegevoegd. Het mengsel wordt geroerd en methyljodide

(142 g, 62 ml) wordt in een langzame stroom toegevoegd. De temperatuur blijft aanvankelijk circa 5° C, het roeren wordt zonder verdere toevoeging van ijs aan het bad voortgezet en het mengsel komt op 20-25° C. Na 18 uur wordt diethylether (2 liter) toegevoegd en wordt het mengsel door een Celitebed gefiltreerd. Het filtraat wordt achtereenvolgens met water, verdund zoutzuur en weer water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd, gefiltreerd en geconcentreerd. Het concentraat wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom (1 kg) onder elutie met een gradiënt tussen SSB (5 liter) en een mengsel van SSB en ethylacetaat (verhouding 80:20, 5 liter). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt, smpt. 130-145° C; UV (ethanol) $\lambda = 240$ nm ($\epsilon = 15.000$); IR (minerale oliesuspensie) 1670 cm^{-1} ; KMR (CDCl_3) 0,8, 1,1, 1,21, 3,26, 3,32 en 5,71 δ ; MS (m/e) 316.

Voorbeeld XIX

17 β -Methoxy-2 α -methylandrost-4-en-3-on (1).

Trap A. 17 β -Hydroxy-2 α -methylandrost-4-en-3-on.

17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on (4,95 g) wordt onder roeren stikstof opgelost in diethylether (110 ml). Natriummethanolaat (1,18 g) wordt toegevoegd. Diethyloxalaat (3,46 ml) in diethylether (26 ml) wordt in 15 minuten toegevoegd en het mengsel wordt 5 uur bij 20-25° C geroerd. De vaste stof wordt afgefiltreerd en met diethylether en petroleumether gewassen. De vaste stof wordt onder verlaagde druk bij 20-25° C gedroogd.

De vaste stof (2,0 g) wordt opgelost in water (20 ml) en aangezuurd tot pH 3. Het uit oplossing komende neerslag wordt afgefiltreerd, met een kleine hoeveelheid water gewassen en onder verlaagde druk gedroogd. Dit residu, kaliumcarbonaat (11,0 g) methyljodide (11 ml) en aceton (90 ml) wordt de nacht over aan de terugvloeikoeler verwarmd. Na verwarmen aan de terugvloeikoeler laat men het mengsel afkoelen en filtreert de vaste stoffen af. Deze worden eenmaal met aceton gewassen. De filtraten worden gecombineerd en geconcentreerd, waarbij men een gomachtig residu verkrijgt

Dit wordt opgelost in methanol (45 ml), natriummethanolaat (3,7 ml) wordt toegevoegd en men laat het mengsel 2 uur bij 20-25° C

7907317

staan, waarna men het op 4° C koelt. Vervolgens wordt het mengsel verdund met koud water en driemaal geëxtraheerd met een mengsel van diethylether en methyleenchloride (verhouding 2:1). Daarna wordt het organische mengsel driemaal met water en eenmaal met pekkel gewassen. De waterige wasvloei-
 5 stoffen worden met diethylether teruggewassen. De organische fracties worden samengevoegd, door natriumsulfaat gefiltreerd en geconcentreerd, waarbij men een gomachtig residu verkrijgt. Dit wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom (400 g) en geëluëerd met een mengsel van ethyl-
 10 acetataat en cyclohexaan (verhouding 25:75). De geschikte fracties (DLC) worden gecombineerd, samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men 17β-hydroxy-2α-methylandrost-4-en-3-on verkrijgt, dat wordt gekristalliseerd uit aceton en SSB.

Trap B. 17β-Methoxy-2α-methylandrost-4-en-3-on (1).

Met de algemene methode uit voorbeeld XVI onder toe-
 15 passing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17β-hydroxy-2α-methylandrost-4-en-3-on (trap A) verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XX

17β-Methoxy-2-spirocyclopropyl-5α-androstan-3-on (2).

20 Natriummethanolaat in methanol (25 %, 16,5 ml) wordt onder roeren onder stikstof toegevoegd aan een oplossing van 17β-methoxy-5α-androstan-3-on (4,0 g) in t-butanol (40 ml) en diethyloxalaat (15 ml). Na 1,5 uur worden diethylether en water toegevoegd en het mengsel met ver-
 25 dund zoutzuur aangezuurd. De organische laag wordt afgescheiden, met water gewassen en met natriumhydroxyde (1 N) alkalisch gemaakt. Het natriumhydroxyde-extract, dat het glyoxalaat bevat, wordt aangezuurd en met diethylether geëxtraheerd. Het diethyletherextract wordt met water gewas-
 30 sen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en dan onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij men glyoxalaat verkrijgt.

Dit wordt opgelost in diethylether (80 ml) en gekoeld in een ijsbad, waarna lithiumhydride in minerale olie (50 %, 0,8 g) wordt toegevoegd. Paraformaldehyde wordt gepyrolyseerd en de verkregen formalde-
 35 hydedampen worden in cirka 20 minuten in het diethylethermengsel gebracht. Na cirka 1 uur wordt druppelsgewijze een verzadigde natriumbicarbonaat-

oplossing toegevoegd. De diethyletherfase wordt afgescheiden, met water gewassen, gedroogd en door een kort silicagelbed gefiltreerd. Het filtraat wordt geconcentreerd onder verlaagde druk, waarbij men 17 β -methoxy-2-methyleen-5 α -androstan-3-on verkrijgt, dat wordt opgelost in diethylether (200 ml), die een etheroplossing van diazomethaan (bereid uit 5 g N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine) bevat. Het diazomethaanmengsel wordt 16 uur op 20-25° C gehouden en daarna onder verlaagde druk geconcentreerd. Het concentraat wordt onder verlaagde druk in een metaalbad volgens Woods op 140° C verhit, totdat het borrelen ophoudt en daarna gekoeld. Het mengsel wordt gechromatografeerd over twee voorgepakte silicagelkolommen van Merck (afmeting B) onder elutie met een mengsel van ethylacetaat en hexaan (verhouding 15:85). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt. Smpt. 117-122° C; MS (m/e) 330, 315, 298, 283, 257; IR (minerale oliesuspensie) 3080, 1690, 1150 en 1105 cm⁻¹; KMR (CDCl₃) 0,76, 1,01, 3,20 en 3,33 δ .

Voorbeeld XXI

17 β -Methoxy-2-spirocyclopropyl-5 α -androstan-3-on (2).

Trap A. 17 β -Hydroxy-2-spirocyclopropyl-5 α -androstan-3-on.

Met de algemene methode van voorbeeld XX en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on, verkrijgt men 17 β -hydroxy-2-spirocyclopropyl-5 α -androstan-3-on, smpt. 115-124° C; MS (m/e) 316, 257, 201 en 189; IR (minerale oliesuspensie) 3300 en 1690 cm⁻¹; KMR (CDCl₃) 0,5-0,7, 0,80, 1,01 en 3,63 δ .

Trap B. 17 β -Methoxy-2-spirocyclopropyl-5 α -androstan-3-on (2).

Met de algemene methode uit voorbeeld XVII en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 β -hydroxy-2-spirocyclopropyl-5 α -androstan-3-on (trap A) verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XXII

17 β -Methoxy-1 α ,2 α -methyleen-5 α -androstan-3-on (3).

7907317

Diazomethaan in ether (40 ml), bereid uit 3 g N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine wordt toegevoegd aan een mengsel van 17 β -methoxy-5 α -androst-1-en-3-on (4, voorbeeld XXIII, 1,0 g) en palladiumdiacetaat (10 mg) in diethylether (20 ml). Na een paar uur worden de organische verdunningsmiddelen onder verlaagde druk verwijderd en wordt het residu gechromatografeerd door een silicagelkolom (100 g) onder elutie met een gradiënt tussen een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 5:95, 5 liter) en een mengsel van ethylacetaat en SSB (verhouding 20:80, 5 liter). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, smpt. 114-118° C; MS (m/e) 316, 301, 269 en 243; KMR (CDCl₃) 0,77, 0,97, 3,23 en 3,34 δ ; CMR (CDCl₃) 9,66 .

Voorbeeld XXIII

17 β -Methoxy-5 α -androst-1-en-3-on (4).

Een mengsel van 2 α -broom-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (Amerikaans octrooischrift 3.301.850) (voorbeeld 15, 3,0 g), lithiumcarbonaat (1,5 g) en lithiumchloride (0,5 g) in DMF (30 ml) worden 1,5 uur onder stikstof aan de terugvloeikoeler verwarmd. Het mengsel wordt gekoeld, gefiltreerd en de vaste stoffen worden met DMF gewassen. Het filtraat en de wasvloeistoffen worden gecombineerd en met water (10 ml) verdund, waarbij men een neerslag verkrijgt. Dit wordt verzameld, gewassen, gedroogd en over een silicagelkolom (200 g) gechromatografeerd onder elutie met een gradiënt tussen SSB (5 liter) en een mengsel van SSB en ethylacetaat (verhouding 70:30, 5 liter). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men een vaste stof verkrijgt, die na herkristalliseren uit hexaan de in de titel genoemde verbinding geeft, smpt. 115-117° C (UV (ethanol) λ = 229 nm (ϵ = 10,350); MS (m/e) 302, 287 en 260; KMR (CDCl₃) 0,79, 1,01, 3,20, 3,34, 5,84 en 7,13 δ .

Voorbeeld XXIV

17 β -Methoxy-2-methylandrost-1-en-3-on (4).

Met de algemene methode uit voorbeeld VIII, de trappen A, B en C en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar vervanging van 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on door 17 β -hydroxy-2-methylandrost-1-en-3-on (J. Am. Chem. Soc. 82, 5494 (1960)), verkrijgt

men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XXV

17 β -Methoxy-5 α -androstan-2-on (5).

5 Trap A. 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-2-on 2-ethyleenketaal.

Met de algemene methode uit voorbeeld VIII, trap A en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-2-on (Amerikaans octrooischrift 3.415.816) verkrijgt men 17 β -hydroxy-5 α -androstan-2-on 2-ethyleenketaal.

10 Trap B. 17 β -Methoxy-5 α -androstan-2-on (5).

Met de algemene methode uit voorbeeld VIII, trappen B en C en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar vervanging van 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal door 17 β -hydroxy-5 α -androstan-2-on 2-ethyleenketaal (trap A) verkrijgt men de in
15 de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XXVI

2 α -Chloor-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (6).

20 Chloor in azijnzuur (0,84 M, 12 ml) wordt druppelsge-
wijze onder roeren toegevoegd aan 17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (3,0 g) in azijnzuur (10 ml). Wanneer de reactie voltooid is, wordt het reactiemengsel gekoeld en het zich vormende neerslag wordt afgefiltreerd, met water gewassen, gedroogd en herkristalliseerd uit een mengsel van aceton en methyleenchloride, waarbij men de in de titel genoemde verbinding ver-
25 krijgt, smpt. 202-210° C; MS (m/e) 338, 306, 302, 291 en 265; KMR (CDCl₃) 0,77, 1,10, 3,20, 3,30 en 4,06 δ .

Voorbeeld XXVII

3 α -Hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan en 3 β -hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan.

30 Natriumboorhydride (0,37 g) wordt toegevoegd aan een mengsel van 17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (3 g) en isopropanol (95 %, 35 ml). Het mengsel wordt 1 uur bij 20-25° C geroerd en tot droog geconcentreerd. Het residu wordt gechromatografeerd over een voorgepakte silicagelkolom, afmeting C, van Merck. Elutie wordt uitgevoerd met een mengsel van
35 ethylacetaat en cyclohexaan, verhouding 10:90. Fracties van 6 ml worden

7907317

verzameld. De geschikte fracties (DLC worden gecombineerd en tot droog geconcentreerd. Het residu wordt herkristalliseerd uit isopropylether, waarbij men 3 α -hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan verkrijgt, smpt. 164-167 $^{\circ}$ C; IR (minerale oliesuspensie) 3290, 3220, 1120, 1110, 1005 cm $^{-1}$; KMR (CDCl $_3$) 0,72, 0,76, 0,9-2,0, 3,21, 3,3 en 4,01 δ en 3 β -hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan, smpt. 150-152 $^{\circ}$ C; KMR (CDCl $_3$) 0,75-2,0, 3,25, 3,37 en 3,6 δ .

Voorbeeld XXVIII

3 α -Chloor-17 β -methoxy-5 α -androstaan (7).

Een oplossing van trifenylfosfien (8,22 g) in THF (80 ml) wordt druppelsgewijze onder roeren en koelen, zodat de temperatuur beneden 30 $^{\circ}$ C blijft, aan N-chloorsuccinimide (4,18 g) toegevoegd. Een oplossing van 3 β -hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan (voorbeeld XXVII, 4,8 g) in THF (50 ml) wordt langzaam aan het N-chloorsuccinimidemengsel toegevoegd. Na 2 uur wordt methanol toegevoegd en het mengsel gefiltreerd, waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt (herkristalliseerd uit aceton); smpt. 151-154 $^{\circ}$ C; KMR (CDCl $_3$) 0,74, 0,78, 3,20, 3,33 en 4,47 δ ; MS (m/e) 325, 309, 277 en 251.

Voorbeeld XXIX

3 β -Chloor-17 β -methoxy-5 α -androstaan (7).

Met de algemene methode uit voorbeeld XXVIII en onder toepassing van onbelangrijke variaties, wordt 3 α -hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan (voorbeeld XXVII, 0,47 g) 2 uur met N-succinimide in reactie gebracht. Het mengsel wordt geëxtraheerd met SSB, geconcentreerd en over silicagel gechromatografeerd onder elutie met een mengsel van ethylacetaat en hexaan (verhouding 95:5), waarbij men de in de titel genoemde verbinding verkrijgt na herkristalliseren uit methanol; KMR (CDCl $_3$) 0,74, 0,84, 3,16, 3,33 en 3,75 δ ; MS (m/e) 324, 309, 292, 277 en 251.

Voorbeeld XXX

17 β -Methoxy-2'-methyl-5 α -androstaano[2,3-d]oxazool (8).

Trap A. 17 β -Methoxy-2-acetoxymethyleen-5 α -androstaan-3-on.

Een mengsel van 17 β -methoxy-2-hydroxymethyleen-5 α -

androstan-3-on (Amerikaans octrooischrift 3.980.638, voorbeeld 3, 0,5 g) in azijnzuuranhydride (3,0 ml) en pyridine (3 ml) laat men 24 uur bij 20-25° C staan. Daarna wordt het reactiemengsel in water uitgegoten en scheidt zich het product af. Dit wordt verzameld, opgelost in benzeen en gezuiverd door kolomchromatografie over Florisil. De geachikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men een residu verkrijgt. Dit wordt herkristalliseerd uit methanol en geeft 17β-methoxy-2-acetoxymethyleen-5α-androstan-3-on.

Trap B. 17β-Methoxy-2-hydroxy-imino-5α-androstan-3-on.

Azijnzuur (0,23 g) wordt druppelsgewijze toegevoegd aan een mengsel van het acetaat uit trap A (0,25 g) in methanol (5 ml) en natriumnitriet (0,20 g) en het mengsel wordt 2 uur bij 20-25° C geróerd. Het reactiemengsel wordt in water (50 ml) uitgegoten en het neerslag wordt gewonnen en gekristalliseerd uit methanol, waarbij men de ruwe 2-hydroxy-iminoverbinding verkrijgt.

Trap C. 17β-Methoxy-2α-acetamidoandrostan-3-on.

Zinkstof (7,7 g) wordt in kleine porties bij kamertemperatuur toegevoegd aan een suspensie van de 2-hydroxy-iminoverbinding uit trap B (3,85 g) in een mengsel van azijnzuur en azijnzuuranhydride (verhouding 1:1), dat waterig natriumacetaat (0,35 g) en kwikchloride (35 mg) bevat. Het mengsel wordt 30 minuten aan de terugvloeikoeler verwarmd en de onoplosbare stof wordt afgefiltreerd. Het residu wordt met azijnzuur (20 ml) gewassen. Het filtraat en de wasvloeistoffen worden gecombineerd, met water verdund en met benzeen (3 x 100 ml) geëxtraheerd. De organische fase wordt met water gewassen, gedroogd en geconcentreerd, waarbij men een residu verkrijgt. Dit wordt gechromatografeerd over een aluminiumoxydekolom (100 g) en achtereenvolgens geëlueerd met benzeen, een mengsel van benzeen en ether (verhouding 9:1), ether, een mengsel van ether en ethylacetaat (verhouding 1:1) en ethylacetaat. De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men de 2α-acetamidoverbinding verkrijgt.

Trap D. 17β-Methoxy-2'-methyl-5α-androstano/2,3-d/-oxazool (8).

Een mengsel van sterk zwavelzuur (0,2 ml) en azijnzuur-

anhydride (10 ml) wordt toegevoegd aan een geroerde suspensie van de 2 α -
 aceetamidoverbinding uit trap C (1,48 g) in azijnzuuranhydride (20 ml).
 Nadat het mengsel de nacht over op 20-25° C is gehouden, wordt het 3 uur
 op 80° C verwarmd. Het mengsel wordt gekoeld en met water verdund. De
 kristallen, die zich afscheiden, worden verzameld, in benzeen opgelost
 en gechromatografeerd over een aluminiumoxydekolom (30 g). De kolom wordt
 geëluëerd met benzeen en een mengsel van benzeen en ether (verhouding 9:1).
 De geschikte fracties worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men
 de in de titel genoemde verbinding verkrijgt.

Voorbeeld XXXI

17 β -Methoxy-5 α -androstan-3-on / 3,2-c / pyrazool (9).

Een mengsel van 17 β -methoxy-2-hydroxymethyleen-5 α -
 androstan-3-on (Amerikaans octrooischrift 3.980.638, voorbeeld 3, 140 mg)
 en hydrazinehydraat (0,2 ml) in absolute ethanol (10 ml) wordt 1,5 uur
 aan de terugvloeiakoeler verwarmd. Daarna wordt het mengsel door een stik-
 stofstroom tot circa 2 ml geconcentreerd. Water wordt toegevoegd en het
 zich vormende neerslag wordt gefiltreerd, met water gewassen en herkristal-
 liseerd uit aceton en water, waarbij men de in de titel genoemde verbin-
 ding verkrijgt, smpt. 227-230° C; MS (m/e) 328, 313, 201 en 96; KMR (CDCl₃)
 0,74, 0,77, 3,22, 3,35, 5,26 en 7,25 δ ; UV (ethanol) λ = 224 nm (ϵ = 4,950).

Voorbeeld XXXII

17 β -Methoxy-1'-methyl-5 α -androstan-3-on / 3,2-c / pyrazool (9) en 17 β -methoxy-
 2'-methyl-5 α -androstan-3-on / 3,2-c / pyrazool (10).

Met de algemene methode uit voorbeeld XXXI en onder
 toepassing van onbelangrijke variaties, maar door hydrazinehydraat te ver-
 vangen door methylhydrazine worden de in de titel genoemde verbindingen
 verkregen.

Voorbeeld XXXIII

17 β -Methoxy-2'-fenyl-5 α -androstan-3-on / 3,2-c / pyrazool (10) en 17 β -methoxy-
 1'-fenyl-5 α -androstan-3-on / 3,2-c / pyrazool (9).

Een mengsel van 17 β -methoxy-2-hydroxymethyleen-5 α -
 androstan-3-on (Amerikaans octrooischrift 3.980.638, voorbeeld 3, 2,0 g)

en fenylhydrazine (0,72 g, 0,65 ml) in absolute ethanol (10 ml) wordt 1,5 uur aan de terugvloeiakoeler verwarmd. Het reactiemengsel wordt vervolgens onder verlaagde druk tot circa 1/3 van zijn volume geconcentreerd en het residu wordt met water verdund. De gesuspendeerde vaste stof wordt op een filter verzameld, met water gewassen en onder verlaagde druk gedroogd. De vaste stof wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom (230 g) onder elutie met een mengsel van ethylacetaat en cyclohexaan (verhouding 5:95). Een eerste reeks homogene fracties worden samengevoegd en onder verlaagde druk geconcentreerd tot een vaste stof, die wordt herkristalliseerd uit ethylacetaat en het 2'-fenylpyrazool (10) geeft, smpt. 213-221° C; MS (m/e) 404; UV (ethanol) $\lambda = 268$ nm ($\epsilon = 20.500$); IR (minerale oliesuspensie) 1600, 1575, 1505, 1495, 1380, 1215, 1105, 1045, 995 en 760 cm^{-1} .

Een tweede reeks homogene fracties wordt samengevoegd en onder verlaagde druk geconcentreerd tot een vaste stof, die wordt herkristalliseerd uit ethylacetaat en het 1'-fenylpyrazool (9) geeft, smpt. 194-197° C; MS (m/e) 404; UV (ethanol) $\lambda = 252$ nm ($\epsilon = 11.450$); IR (minerale oliesuspensie) 1600, 1505, 1395, 1380, 1105, 975, 845, 765 en 695 cm^{-1} ,

Voorbeeld XXXIV

17 β -Methoxy-5'-methyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Trap A. 2-Acetyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Met de algemene methode uit het Amerikaans octrooi-schrift 3.135.743, voorbeeld 12 onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1) in plaats van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on verkrijgt men 2-acetyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Trap B. 17 β -Methoxy-5'-methyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Met de algemene methode uit voorbeeld XXXI onder toepassing van onbelangrijke variaties maar door uit te gaan van 2-acetyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (trap A) in plaats van 17 β -methoxy-2-hydroxymethyleen-5 α -androstan-3-on verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

7907317

Voorbeeld XXXV

17 β -Methoxy-2',5'-dimethyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Trap A. 2-Acetyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Zie voorbeeld XXXIV, trap A.

Trap B. 17 β -Methoxy-2',5'-dimethyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Met de algemene methode uit voorbeeld XXXIV, trap B, onder toepassing van onbelangrijke variaties maar door hydrazinehydraat te vervangen door methylhydrazine verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XXXVI

17 β -Methoxy-5'-methyl-2'-fenyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Trap A. 2-Acetyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Zie voorbeeld XXXIV, trap A.

Trap B. 17 β -Methoxy-5'-methyl-2'-fenyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Met de algemene methode uit voorbeeld XXXIV, trap B, onder toepassing van onbelangrijke variaties maar door uit te gaan van fenylhydrazine in plaats van hydrazinehydraat, verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XXXVII

17 β -Methoxy-5',fenyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Trap A. 2-Benzoyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Met de algemene methode uit het Amerikaans octrooi-schrift 3.135.743, voorbeeld 12, maar door uit te gaan van 17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on en benzoëzuur en benzoëzuuranhydride te gebruiken in plaats van azijnzuur en azijnzuuranhydride, verkrijgt men 2-benzoyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Trap B. 17 β -Methoxy-5'-fenyl-5 α -androstanol-3,2-c-pyrazool (10).

Met de algemene methode uit voorbeeld XXXI, onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van

2-benzoyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on, verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XXXVIII

17 β -Methoxy-2'-methyl-5'-fenyl-5 α -androstan-3-on-3,2-cpyrazool (10).

5

Trap A. 2-Benzoyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

Zie voorbeeld XXXVII, trap A.

Trap B. 17 β -Methoxy-2'-methyl-5'-fenyl-5 α -androstan-3-on-3,2-cpyrazool (10).

10

Met de algemene methode uit voorbeeld XXXIII, onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van methylhydrazine in plaats van fenylhydrazine, verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XXXIX

15

17 β -Methoxy-2'-methyl-5 α -androstan-3-on-3,2-dthiazool (11).

20

Een mengsel van 2 α -broom-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (Amerikaans octrooischrift 3.301.850, voorbeeld 15, 2,0 g) en thioacetamide (0,43 g) in absolute ethanol (10 ml) wordt 5 uur aan de terugvloeikoeler verwarmd, waarna men het laat afkoelen en 18 uur bij 20-25° C roert. Vervolgens wordt het mengsel in water uitgegoten en het neerslag tweemaal met chloroform geëxtraheerd. De gecombineerde extracten worden met water en pekkel gewassen, door natriumsulfaat gefiltreerd en tot een residu geconcentreerd. Dit wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom (240 g) onder elutie met een mengsel van ethylacetaat en cyclohexaan (verhouding 10:90). De geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men een vaste stof verkrijgt, die bij herkristallisatie uit isopropylether de in de titel genoemde verbinding geeft, smpt. 154-156° C; MS (m/e) 359; UV (ethanol) λ = 212 nm (ϵ = 2.300); KMR (CDCl₃) 0,7-3,2, 2,58 en 3,33 δ ; IR (minerale oliesuspensie) 1565, 1110, 1100 en 1190 cm⁻¹.

25

30

Voorbeeld XL

2-(1-Hydroxy-1-ethylideen)-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (12) en 2-benzoyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (12).

35

7907317

Zie voorbeeld XXXIV, trap A, respectievelijk voorbeeld XXXVI, trap A.

Voorbeeld XLI

17 β -Methoxy-2'-methyl-5 α -androstan-3,2-d $\overline{}$ imidazool (13).

5 Een mengsel van 17 β -methoxy-2 α -aceetamido-5 α -androstan-3-on (voorbeeld XXX, trap C, 0,975 g), ammoniumacetaat (1,92 g) en azijnzuur (15 ml) wordt 6 uur aan de terugvloeikoeler verwarmd. Het organische verdunningsmiddel wordt onder verlaagde druk verwijderd, waarbij een
10 residu overblijft. Kleine stukjes ijs en ammoniumhydroxyde (5 %) worden aan het residu toegevoegd, waaruit zich een vaste stof afscheidt, die wordt verzameld, in benzeen opgelost en gechromatografeerd over een aluminiumoxydekolom (25 g). De elutie wordt uitgevoerd met een mengsel van benzeen en ether (verhouding 4:1, 1:1), ether en ethylacetaat. De
15 geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd tot een residu, dat wordt herkristalliseerd uit aceton en de in de titel genoemde verbinding geeft.

Voorbeeld XLII

17 β -Methoxy-5 α -androstan-3,2-d $\overline{}$ pyrimidine (14).

20 Met de algemene methode uit het Amerikaans octrooschrift 3.312.137, voorbeeld 2, maar door uit te gaan van 17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on in plaats van 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-on, verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

25 Voorbeeld XLIII

17 β -Benzyloxy-2 α ,3 α -epithio-5 α -androstaan (15).

Trap A. 17 β -Benzyloxy-17 α -methyl-5 α -androst-2-een.

30 Met de algemene methode uit voorbeeld VIII (B) en onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androst-2-een en benzylijodide in plaats van 17 β -hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstaan-3 en methyljodide, verkrijgt men 17 β -benzyloxy-17 α -methyl-5 α -androst-2-een.

35 Trap B. 17 β -Benz-yloxy-2 β ,3 β -epoxy-17 α -methyl-5 α -androstaan.

Met de algemene methode uit het Amerikaans octrooischrift 3.682.898, in het bijzonder de voorbeelden 1 en 2, onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 β -benzyloxy-17 α -methyl-5 α -androst-2-een verkrijgt men 17 β -benzyloxy-2 β ,3 β -epoxy-17 α -methyl-5 α -androstaan.

Trap C. 17 β -Benzyloxy-2 α ,3 α -epithio-17 α -methyl-5 α -androstaan.

Met de algemene methode uit het Amerikaans octrooischrift 3.682.898, de voorbeelden 4 en 7 of het Amerikaans octrooischrift 3.301.850, de voorbeelden 1 en 2, onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 17 β -benzyloxy-2 β ,3 β -epoxy-17 α -methyl-5 α -androstaan, verkrijgt men 17 β -benzyloxy-2 α ,3 α -epithio-17 α -methyl-5 α -androstaan.

Voorbeeld XLIV

2 α ,3 α -Epoxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan (15).

Trap A. 2 α ,3 α -Epoxy-17 -hydroxy-5 -androstaan.

Een oplossing van natriumborohydride (600 mg) in ijskoude methanol (10 ml) wordt toegevoegd aan een oplossing van 2 α ,3 α -epoxy-5 α -androst-17-on (Amerikaans octrooischrift 3.169.136, voorbeeld 1, 1,34 g) in methanol (60 ml) en het mengsel wordt 30 minuten bij 0° C geroerd. Het wordt met pekkel gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij men een residu verkrijgt, dat wordt gechromatografeerd over een silicagelkolom. Geschikte fracties (DLC) worden samengevoegd en geconcentreerd, waarbij men 2 α ,3 α -epoxy-17 β -hydroxy-5 α -androstaan verkrijgt.

Trap B. 2 α ,3 α -Epoxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan.

Met de algemene methode van voorbeeld XVI, onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar door uit te gaan van 2 α ,3 α -epoxy-17 β -hydroxy-5 α -androstaan verkrijgt men de in de titel genoemde verbinding.

Voorbeeld XLV

Een man van 25 jaar van 70 kg, die circa 100 miljoen schijnbaar normaal sperma/ml ejaculaat vertoont, wordt circa 100 dagen tweemaal daags behandeld met een tablet die 10 mg 17 β -benzyloxy-5 α -

7907317

androstan-3-on (1) bevat. Hierna blijkt, dat hij na sexuele gemeenschap geen vruchtbare vrouw (die eerder een kind heeft gehad) bevrucht tijdens de vruchtbaarste tijd van haar periode. Het steroïde wordt de man continu tweemaal daags toegediend en hij blijft onvruchtbaar.

5 Voorbeeld XLVI

Een man van 22 jaar van 80 kg, die cirka 90 miljoen schijnbaar normaal sperma/ml ejaculaat vertoont wordt 50 dagen viermaal daags behandeld met een capsules met 200 mg 17 β -hexadecanoxy-5 α -androstan-3-on (1). Daarna blijkt, dat hij, na sexuele gemeenschap een vruchtbare
10 vrouw (die eerder een kind heeft gehad) niet bevrucht tijdens de vruchtbaarste tijd van haar periode. Het steroïde wordt de man continu viermaal daags toegediend en hij blijft onvruchtbaar.

Voorbeeld XLVII

Een man van 30 jaar van 70 kg, die cirka 95 miljoen
15 sperma/ml ejaculaat vertoont krijgt dagelijks een halfvolle theelepel stroop van 17 β -n-heptanoxy-5 α -androstan-3-on (1) (100 mg/ml). Na 60 dagen blijkt, dat hij, na sexuele gemeenschap, geen vruchtbare vrouw (die eerder een kind heeft gehad) bevrucht tijdens de vruchtbaarste tijd van haar periode. Bij voortgezette toediening van dezelfde hoeveelheid van de stroop
20 blijft hij onvruchtbaar.

Voorbeeld XLVIII

Een man van 26 jaar van 60 kg, die de vader is van twee kinderen krijgt dagelijks een tablet van 50 mg 17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on (1). Na 60 dagen blijkt, dat hij, na sexuele gemeen-
25 schap, de moeder van zijn twee kinderen tijdens de vruchtbaarste tijd van haar periode niet bevrucht. Het steroïde wordt continu dagelijks toegediend en hij blijft onvruchtbaar.

Voorbeeld XLIX

Een man van 20 jaar van 60 kg krijgt dagelijks een
30 volle theelepel van een suspensie van 17 α -ethinyl-17 β -methoxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on (1) (100 mg/ml). Na 60 dagen blijkt, dat hij, na sexuele gemeenschap, een vruchtbare vrouw (die eerder een kind heeft gehad) niet bevrucht tijdens de vruchtbaarste tijd van haar periode. Bij continue dagelijkse toediening blijft de patiënt onvruchtbaar.

Voorbeeld L

Een kater van 6 kg, die eerder, nageslacht heeft verwekt, krijgt dagelijks een snoepje, dat 20 mg 17 α -ethinyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on (1) bevat. Na 60 dagen blijkt, dat het dier, na seksuele gemeenschap, geen ovulerend vrouwtje (dat eerder jongen heeft gehad) tijdens haar oestrus bevrucht. Bij continue dagelijkse toediening van het snoepje aan de kater blijft het dier onvruchtbaar. 80 Dagen na het ophouden van de toediening van het snoepje, bevruchtte de kater, bij seksuele gemeenschap, hetzelfde ovulerende vrouwtje tijdens haar oestrus.

Voorbeeld LI

Een hond van 10 kg, die eerder nageslacht heeft verwekt, wordt behandeld door 17 α -ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1) als volgt aan zijn dagelijkse voederrantsoen toe te voegen: een veterinair voormengsel, dat 2 % van het werkzame bestanddeel bevat wordt zodanig aan de dagelijkse normale voederopname van het dier toegevoegd, dat een voldoende hoeveelheid werkzame stof voor contraceptieve doeleinden wordt bereikt. In het bepaalde geval geeft bij toepassing van een 2 % veterinair voormengsel 5 g van het voormengsel 100 mg contraceptief middel, dat voorziet in 10 mg/kg/dag. Na 60 dagen voederen met dit dieet blijkt, dat het dier, na seksuele gemeenschap, geen ovulerend vrouwtje (dat eerder jongen heeft gehad) tijdens haar oestrus bevrucht.

Naast het werkzame bestanddeel bevat het veterinair voormengsel levereiwit, totaal leverpoeder, vismeel, siliciumdioxide, dicalciumfosfaat, ferroglucanaatpoeder, tarwekiemolie en brouwersgist in voldoende hoeveelheid voor het verkrijgen van een veterinair voormengsel, dat 2 % werkzame stof bevat.

Met de algemene methode uit de voorbeelden XLV-LI, onder toepassing van onbelangrijke variaties, maar gebruikmakend van de in kolom A genoemde verbindingen in plaats van de in de voorbeelden XLV-LI genoemde verbindingen, wordt dezelfde reversibele contraceptieve werking bereikt.

Voorbeeld	Kolom A
LII	17 β -methoxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on (1)
LIII	17 α -methyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on (1)
LIV	4',5'-dihydrospiro[5 α -androstan-17,2'(3'H)furan]-3-on (1)
5	LV 17 β -benzyloxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on (1)
LVI	2 α -ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (1)
LVII	17 β -methoxy-2,2-dimethyl-5 α -androstan-3-on (1)
LVIII	17 β -methoxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on oxime (1)
10	LIX 17 β -methoxy-7 β -methylandrost-4-en-3-on (1)
LX	17 β -methoxy-2 α ,7 β -dimethylandrost-4-en-3-on (1)
LXI	17 α -ethinyl-17 β -methoxyandrost-4-en-3-on (1)
LXII	17 β -methoxy-2 α -methylandrost-4-en-3-on (1)
LXIII	17 β -methoxy-2-spirocyclopropyl-5 α -androstan-3-on (1)
15	LXIV 17 β -methoxy-1 α ,2 α -methyleen-5 α -androstan-3-on (3)
LXV	17 β -methoxy-5 α -androst-1-en-3-on (4)
LXVI	17 β -methoxy-2-methylandrost-1-en-3-on (4)
LXVII	17 β -methoxy-5 α -androstan-2-on (5)
LXVIII	2 α -chloor-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (6)
20	LXIX 3 α -chloor-17 β -methoxy-5 α -androstaan (7)
LXX	3 β -chloor-17 β -methoxy-5 α -androstaan (7)
LXXI	17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstano[2,3-d]oxazool (8)
LXXII	17 β -methoxy-5 α -androstano[3,2-c]pyrazool (9)
25	LXXIII 17 β -methoxy-1'-methyl-5 α -androstano[3,2-c]pyrazool (9)
LXXIV	17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstano[3,2-c]pyrazool (10)
LXXV	17 β -methoxy-2'-fenyl-5 α -androstano[3,2-c]pyrazool (10)
30	LXXVI 17 β -methoxy-1'-fenyl-5 α -androstano[3,2-c]pyrazool (9)
LXXVII	17 β -methoxy-5'-methyl-5 α -androstano[3,2-c]pyrazool (10)
35	LXXVIII 17 β -methoxy-2',5'-dimethyl-5 α -androstano[3,2-c]-

VoorbeeldKolom A

		pyrazool (10)
	LXXXIX	17 β -methoxy-5'-methyl-2'-fenyl-5 α -androstand-3,2-c-pyrazool (10)
5	LXXX	17 β -methoxy-5'-fenyl-5 α -androstand-3,2-c-pyrazool (10)
	LXXXI	17 β -methoxy-2'-methyl-5'-fenyl-5 α -androstand-3,2-c-pyrazool (10)
10	LXXXII	17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstand-3,2-d-thiazool (11)
	LXXXIII	2-(1-hydroxy-1-ethylideen)-17 β -methoxy-5 α -androstand-3-on (12)
	LXXXIV	17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstand-3,2-d-imidazool (13)
15	LXXXV	17 β -methoxy-5 α -androstand-3,2-d-pyrimidine (14)
	LXXXVI	17 β -benzyloxy-2 α ,3 α -epithio-17 α -methyl-5 α -androstaan (15)
	LXXXVII	2 α ,3 α -epoxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan (15).

20

7907317

CONCLUSIES

1. Verbinding met de formule 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 of 15, waarin

A een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy-, of nitrogroep of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom is;

D een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy- of nitrogroep of een waterstof-, chloor-, fluor- of broomatoom is;

M een methyl-, methoxy-, trifluormethyl-, hydroxy- of nitrogroep of een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom is;

R_2 een waterstofatoom of methylgroep is;

$R_{2\alpha}$ een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of benzylgroep is;

$R_{2\beta}$ een waterstofatoom of methylgroep is, met dien verstande, dat wanneer $R_{2\beta}$ een methylgroep is ook $R_{2\alpha}$ een methylgroep is;

R_{2a} een alkylgroep met 1 t/m 3 koolstofatomen of een groep met de formule 16 is;

R_{2b} R_{2a} , -SH, -SCH₃ of een aminogroep is;

R_3 een alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of fenylgroep is;

R_4 R_{2a} of een fenylgroep is;

R_6 een waterstofatoom of methylgroep is;

R_7 een waterstofatoom of methylgroep is;

$R_{17\alpha}$ een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen, alkenylgroep met 2 t/m 4 koolstofatomen of alkynylgroep met 2 t/m 4 koolstofatomen is;

$R_{17\beta}$ een alkylgroep met 1 t/m 16 koolstofatomen, een groep met de formule 17, $-(CH_2)_n-CH(CH_2)_m$, $-CH_2$ -alkenyl met in de alkenylgroep 2-15 koolstofatomen of $-CH_2-C\equiv C$ is en $R_{17\alpha}$ en $R_{17\beta}$ samen een cyclische ether met 4 of 5 koolstofatomen kunnen vormen;

Q een zuurstof- of zwavelatoom is;

X een fluor-, chloor- of broomatoom is;

Z een waterstofatoom, alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen of een groep met de formule 18 is, waarbij in de verbindingen met de formule 14 de groepen Z al of niet hetzelfde kunnen zijn;

m 4 t/m 6 is;

n 0 t/m 4 is;

p 0 t/m 4 is;

q 1 of 2 is, wanneer q 2 is, kunnen de groepen M
al of niet hetzelfde zijn;

5 r 1 of 2 is, wanneer r 2 is, kunnen de groepen A
al of niet hetzelfde zijn;

y 1 of 2 is, wanneer y 2 is, kunnen de groepen D
al of niet hetzelfde zijn;

μ 0 t/m 4 is;

10 ν aangeeft, dat de gebonden groep in hetzij de α-
hetzij de β-configuratie kan verkeren en

--- een enkele of dubbele binding is, ingeval van
een enkele binding verkeert het waterstofatoom aan C₅ in de α-configura-
tie, met inbegrip van de oximen en O-gesubstitueerde oximen van de ver-
bindingen met de formules 1 t/m 4 en 6, bereid met NH₂OR₃, met dien ver-
15 stande dat

(a) in de verbindingen met de formule 1 R_{17β} geen
methylgroep is, wanneer R_{2α}, R_{2β}, R₆, R₇ en R_{17α} alle waterstof zijn
en R_{17β} geen methylgroep is wanneer R_{2α} een methylgroep is en R_{2β}, R₆, R₇
20 en R_{17α} alle een waterstofatoom zijn en --- een enkele binding is,

(b) in de verbindingen met de formule 6 R_{17β} geen
methylgroep is wanneer R₆, R₇ en R_{17α} waterstof zijn en X broom is;

(c) in de verbindingen met de formule 9 R_{17β} geen
methylgroep is, wanneer R_{17α} een methylgroep is, R₆, R₇, R₄ alle waterstof
25 zijn en --- een enkele binding is en

(d) in de verbindingen met de formule 15, waarin Q een
zwavelatoom is, R_{17α} geen waterstofatoom voorstelt.

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 1 bezit.

30 3. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk,
dat --- een enkele binding is.

4. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk,
dat R_{2α} een waterstofatoom is.

35 5. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17β-benzyloxy-5α-androstan-3-on is.

6. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 β -hexadecanoxy-5 α -androstan-3-on is.

7. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 β -n-heptanoxy-5 α -androstan-3-on is.

5 8. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on is.

9. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 α -ethinyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on is.

10 10. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 α -ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on is.

11. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 α -ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on is.

12. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on is.

15 13. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 17 α -methyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on is.

14. Verbinding volgens conclusie 4, met het kenmerk,
dat zij 4',5'-dihydrospiro[5 α -androstan-17,2'(3'H)furan]-3-on is.

20 15. Verbinding volgens conclusie 3, met het kenmerk,
dat R_{2 α} een methyl- of ethylgroep is.

16. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk,
dat zij 17 β -benzyloxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on is.

17. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk,
dat zij 17 α -ethinyl-17 β -methoxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on is.

25 18. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk,
dat zij 2 α -ethyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on is.

19. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-2,2-dimethyl-5 α -androstan-3-on is.

30 20. Verbinding volgens conclusie 15, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-2 α -methyl-5 α -androstan-3-on is.

21. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk,
dat --- een dubbele binding is.

22. Verbinding volgens conclusie 21, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-7 β -methylandrost-4-en-3-on is.

35 23. Verbinding volgens conclusie 21, met het kenmerk,

dat zij 17 β -methoxy-2 α ,7 β -dimethylandrost-4-en-3-on is.

24. Verbinding volgens conclusie 21, met het kenmerk,
dat zij 17 α -ethinyl-17 β -methoxyandrost-4-en-3-on is.

25. Verbinding volgens conclusie 21, met het kenmerk,
5 dat zij 17 β -methoxy-2 α -methylandrost-4-en-3-on is.

26. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 2 bezit.

27. Verbinding volgens conclusie 26, met het kenmerk,
dat R_{17 β} een methyl- of ethylgroep is.

10 28. Verbinding volgens conclusie 27, met het kenmerk,
dat R_{17 α} een waterstofatoom is.

29. Verbinding volgens conclusie 29, met het kenmerk,
dat R₆ en R₇ waterstofatomen zijn.

30. Verbinding volgens conclusie 29, met het kenmerk,
15 dat zij 17 β -methoxy-2-spirocyclopropyl-5 α -androst-3-on is.

31. Verbinding volgens conclusie 27, met het kenmerk,
dat R_{17 α} een methyl-, ethyl- of ethinylgroep is.

32. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 3 bezit.

20 33. Verbinding volgens conclusie 32, met het kenmerk,
dat R_{17 β} een methyl- of ethylgroep is.

34. Verbinding volgens conclusie 33, met het kenmerk,
dat R_{17 α} een waterstofatoom is.

35. Verbinding volgens conclusie 34, met het kenmerk,
25 dat R₆ en R₇ waterstofatomen zijn.

36. Verbinding volgens conclusie 35, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-1 α ,2 α -methyleen-5 α -androst-3-on is.

37. Verbinding volgens conclusie 33, met het kenmerk,
dat R_{17 α} een methyl-, ethyl- of ethinylgroep is.

30 38. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 4 bezit.

39. Verbinding volgens conclusie 38, met het kenmerk,
dat R_{17 β} een methyl- of ethylgroep is.

40. Verbinding volgens conclusie 39, met het kenmerk,
35 dat R_{17 α} een waterstofatoom is.

7907317

41. Verbinding volgens conclusie 39, met het kenmerk,
dat R₆ en R₇ waterstofatomen zijn.

42. Verbinding volgens conclusie 41, met het kenmerk,
dat zij 17β-methoxy-5α-androst-1-en-3-on is.

5 43. Verbinding volgens conclusie 41, met het kenmerk,
dat zij 17β-methoxy-2-methyl-5α-androst-1-en-3-on is.

44. Verbinding volgens conclusie 39, met het kenmerk,
dat R_{17α} een methyl-, ethyl- of ethynylgroep is.

10 45. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 5 bezit.

46. Verbinding volgens conclusie 45, met het kenmerk,
dat R_{17β} een methyl- of ethylgroep is.

47. Verbinding volgens conclusie 46, met het kenmerk,
dat R_{17α} een waterstofatoom is.

15 48. Verbinding volgens conclusie 47, met het kenmerk,
dat R₆ en R₇ waterstofatomen zijn.

49. Verbinding volgens conclusie 48, met het kenmerk,
dat zij 17β-methoxy-5α-androstan-2-on is.

20 50. Verbinding volgens conclusie 46, met het kenmerk,
dat R_{17α} een methyl-, ethyl- of ethynylgroep is.

51. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 6 bezit.

52. Verbinding volgens conclusie 51, met het kenmerk,
dat R_{17β} een methyl- of ethylgroep is.

25 53. Verbinding volgens conclusie 52, met het kenmerk,
dat R_{17α} een waterstofatoom is.

54. Verbinding volgens conclusie 53, met het kenmerk,
dat R₆ en R₇ waterstofatomen zijn.

30 55. Verbinding volgens conclusie 54, met het kenmerk,
dat zij 2α-chloor-17β-methoxy-5α-androstan-3-on is.

56. Verbinding volgens conclusie 52, met het kenmerk,
dat R_{17α} een methyl-, ethyl-, of ethynylgroep is.

57. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 7 bezit.

35 58. Verbinding volgens conclusie 57, met het kenmerk,

dat $R_{17\beta}$ een methyl- of ethylgroep is.

59. Verbinding volgens conclusie 58, met het kenmerk,
dat $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is.

60. Verbinding volgens conclusie 59, met het kenmerk,
5 dat R_6 en R_7 waterstofatomen zijn.

61. Verbinding volgens conclusie 60, met het kenmerk,
dat zij 3 α -chloor-17 β -methoxy-5 α -androstaan is.

62. Verbinding volgens conclusie 60, met het kenmerk,
dat zij 3 β -chloor-17 β -methoxy-5 α -androstaan is.

10 63. Verbinding volgens conclusie 58, met het kenmerk,
dat $R_{17\alpha}$ een methyl-, ethyl- of ethinylgroep is.

64. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 8 bezit.

65. Verbinding volgens conclusie 64, met het kenmerk,
15 dat $R_{17\beta}$ een methyl- of ethylgroep is.

66. Verbinding volgens conclusie 65, met het kenmerk,
dat $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is.

67. Verbinding volgens conclusie 66, met het kenmerk,
dat R_6 en R_7 waterstofatomen zijn.

20 68. Verbinding volgens conclusie 67, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstano/2,3-d/oxazool is.

69. Verbinding volgens conclusie 65, met het kenmerk,
dat $R_{17\alpha}$ een methyl-, ethyl- of ethinylgroep is.

70. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
25 dat zij de formule 9 bezit.

71. Verbinding volgens conclusie 70, met het kenmerk,
dat $R_{17\beta}$ een methyl- of ethylgroep is.

72. Verbinding volgens conclusie 71, met het kenmerk,
dat $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is.

30 73. Verbinding volgens conclusie 72, met het kenmerk,
dat R_6 en R_7 waterstofatomen zijn.

74. Verbinding volgens conclusie 73, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

75. Verbinding volgens conclusie 73, met het kenmerk,
35 dat zij 17 β -methoxy-1'-methyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

76. Verbinding volgens conclusie 73, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-1'-fenyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

77. Verbinding volgens conclusie 71, met het kenmerk,
dat R_{17 α} een methyl-, ethyl- of ethinylgroep is.

5 78. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 10 bezit.

79. Verbinding volgens conclusie 78, met het kenmerk,
dat R_{17 β} een methyl- of ethylgroep is.

80. Verbinding volgens conclusie 79, met het kenmerk,
10 dat R_{17 β} een waterstofatoom is.

81. Verbinding volgens conclusie 80, met het kenmerk,
dat R₆ en R₇ waterstofatomen zijn.

82. Verbinding volgens conclusie 81, met het kenmerk,
dat --- een enkele binding is.

15 83. Verbinding volgens conclusie 82, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

84. Verbinding volgens conclusie 82, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-2'-fenyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

85. Verbinding volgens conclusie 82, met het kenmerk,
20 dat zij 17 β -methoxy-5'-methyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

86. Verbinding volgens conclusie 82, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-2',5'-dimethyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

87. Verbinding volgens conclusie 82, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-5'-methyl-2'-fenyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

25 88. Verbinding volgens conclusie 82, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-5'-fenyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

89. Verbinding volgens conclusie 82, met het kenmerk,
dat zij 17 β -methoxy-2'-methyl-5'-fenyl-5 α -androstano/3,2-c/pyrazool is.

90. Verbinding volgens conclusie 79, met het kenmerk,
30 dat R_{17 α} een methyl-, ethyl- of ethinylgroep is.

91. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk,
dat zij de formule 11 bezit.

92. Verbinding volgens conclusie 91, met het kenmerk,
dat R_{17 β} een methyl- of ethylgroep is.

35 93. Verbinding volgens conclusie 92, met het kenmerk,

dat $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is.

94. Verbinding volgens conclusie 93, met het kenmerk, dat R_6 en R_7 waterstofatomen zijn.

95. Verbinding volgens conclusie 94, met het kenmerk, dat zij 17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstano/[3,2-d]thiazool is.

96. Verbinding volgens conclusie 92, met het kenmerk, dat $R_{17\alpha}$ een methyl-, ethyl- of ethynylgroep is.

97. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat zij de formule 12 bezit.

98. Verbinding volgens conclusie 97, met het kenmerk, dat $R_{17\beta}$ een methyl- of ethylgroep is.

99. Verbinding volgens conclusie 98, met het kenmerk, dat --- een enkele binding is.

100. Verbinding volgens conclusie 99, met het kenmerk, dat $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is.

101. Verbinding volgens conclusie 100, met het kenmerk, dat R_6 en R_7 waterstofatomen zijn.

102. Verbinding volgens conclusie 101, met het kenmerk, dat zij 2-(1-hydroxy-1-ethylideen)-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on is.

103. Verbinding volgens conclusie 99, met het kenmerk, dat $R_{17\alpha}$ een methyl-, ethyl- of ethynylgroep is.

104. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat zij de formule 13 bezit.

105. Verbinding volgens conclusie 102, met het kenmerk, dat $R_{17\beta}$ een methyl-, of ethylgroep is.

106. Verbinding volgens conclusie 105, met het kenmerk, dat $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is.

107. Verbinding volgens conclusie 106, met het kenmerk, dat R_6 en R_7 waterstofatomen zijn.

108. Verbinding volgens conclusie 107, met het kenmerk, dat zij 17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstano/[3,2-d]imidazool is.

109. Verbinding volgens conclusie 105, met het kenmerk, dat $R_{17\alpha}$ een methyl-, ethyl- of ethynylgroep is.

110. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat zij de formule 14 bezit.

7907317

111. Verbinding volgens conclusie 110, met het kenmerk, dat $R_{17\beta}$ een methyl- of ethylgroep is.

112. Verbinding volgens conclusie 111, met het kenmerk, dat --- een enkele binding is.

113. Verbinding volgens conclusie 112, met het kenmerk, dat $R_{17\alpha}$ een waterstofatoom is.

114. Verbinding volgens conclusie 113, met het kenmerk, dat R_6 en R_7 waterstofatomen zijn.

115. Verbinding volgens conclusie 114, met het kenmerk, dat zij 17 β -methoxy-5 α -androstaano/[3,2-d]pyrimidine is.

116. Verbinding volgens conclusie 112, met het kenmerk, dat $R_{17\alpha}$ een methyl-, ethyl- of ethinylgroep is.

117. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat zij de formule 15 bezit.

118. Verbinding volgens conclusie 117, met het kenmerk, dat Q een zwavelatoom is.

119. Verbinding volgens conclusie 118, met het kenmerk, dat zij 17 β -benzyloxy-2 α ,3 α -epithio-17 α -methyl-5 α -androstaan is.

120. Verbinding volgens conclusie 117, met het kenmerk, dat Q een zuurstofatoom is.

121. Verbinding volgens conclusie 120, met het kenmerk, dat zij 2 α ,3 α -epoxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan is.

122. 2-Ethylidine-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on.

123. 17 α -Ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on 3-ethyleenketaal.

124. 3 α -Hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan.

125. 3 β -Hydroxy-17 β -methoxy-5 α -androstaan.

126. Farmaceutisch preparaat voor orale toediening, met het kenmerk, dat het een contraceptief werkzame hoeveelheid van een verbinding met de formule 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 of 15, de oximen of O-gesubstitueerde oximen van verbindingen met de formules 1 t/m 4 en 6, waarin A, D, M, R_2 , $R_{2\alpha}$, $R_{2\beta}$, R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , $R_{17\alpha}$, $R_{17\beta}$, Q, X, Z, m, n, p, q, r, Y, u, v, --- en O-gesubstitueerde oximen de in conclusie 1 aangegeven betekenis hebben en geschikte farmaceutisch aanvaardbare dragers bevat.

127. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 126, met het kenmerk, dat het het farmaceutische preparaat (Kolom A) en de overeenkomstige contraceptief werkzame hoeveelheid (Kolom B) in de daar aangegeven eenheidsdoses bevat:

5	<u>Kolom A</u>	<u>Kolom B</u>
	Tabletten, capsules	1-250 mg
	vloeistoffen (elixirs, stropen, suspensies, emulsies)	1-200 mg/ml
	droog veterinair voormengsel	0,05-5 %
10	snoepje	1-200 mg
	aas	1-100 mg
	diervoeder	0,0005-0,3 %.

128. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127, met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 1.

15 129. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17 β -benzyloxy-5 α -androstan-3-on is.

20 130. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17 β -hexadecanoxo-5 α -androstan-3-on is.

131. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17 β -n-heptanoxo-5 α -androstan-3-on is.

25 132. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on is.

133. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17 α -ethinyl-17 β -(2-propenyloxy)-5 α -androstan-3-on is.

30 134. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17 α -ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on is.

35 135. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17 α -ethinyl-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on is.

7907317

136. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17β -methoxy- 17α -methyl-
 5α -androstan-3-on is.

5 137. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17α -methyl- 17β -(2-
propenyloxy)- 5α -androstan-3-ons.

138. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 4',5'-dihydrospiro-
[5α -androstan-17,2'(3/H)furan]-3-on is.

10 139. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17β -benzyloxy- 2α -
methyl- 5α -androstan-3-on is.

140. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17α -ethinyl- 17β -
15 methoxy- 2α -methyl- 5α -androstan-3-on is.

141. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 2α -ethyl- 17β -methoxy-
 5α -androstan-3-on is.

20 142. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17β -methoxy-2,2-dime-
thyl- 5α -androstan-3-on is.

143. Farmaceutisch preparaat, volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17β -methoxy- 2α -methyl-
 5α -androstan-3-on oxime is.

25 144. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17β -methoxy- 7β -methyl-
androst-4-en-3-on is.

145. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17β -methoxy- 2α , 7β -
30 dimethylandrost-4-en-3-on is.

146. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17α -ethinyl- 17β -metho-
xyandrost-4-en-3-on is.

35 147. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 128,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 1 17β -methoxy- 2α -methyl-

androst-4-en-3-on is.

148. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 2.

5 149. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 148,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 2 17 β -methoxy-2-spiro-
cyclopropyl-5 α -androstan-3-on is.

150. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 3.

10 151. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 150,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 3 17 β -methoxy-1 α ,2 α -
methyleen-5 α -androstan-3-on is.

152. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 4.

15 153. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 152,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 4 17 β -methoxy-5 α -androst-
1-en-3-on is.

154. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 152,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 4 17 β -methoxy-2-methyl-
5 α -androst-1-en-3-on is.

20 155. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 5.

156. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 155,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 5 17 β -methoxy-5 α -andro-
stan-2-on is.

25 157. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 6.

158. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 157,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 6 2 α -chloor-17 β -methoxy-
5 α -androstan-3-on is.

30 159. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 7,

160. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 159,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 7 3 α -chloor-17 β -methoxy-
5 α -androstaan is.

35 161. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 159,

met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 7 3 β -chloor-17 β -methoxy-5 α -androstaan is.

162. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127, met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 8.

5 163. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 162, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 8 17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstaano/ $\overline{2,3-d}$ pyrazool is.

164. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127, met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 9.

10 165. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 164, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 9 17 β -methoxy-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

166. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 164, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 9 17 β -methoxy-1'-methyl-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

15 167. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 164, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 9 17 β -methoxy-1'-fenyl-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

168. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127, met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 10.

20 169. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 168, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 10 17 β -methoxy-2'-methyl-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

170. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 168, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 10 17 β -methoxy-2'-fenyl-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

25 171. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 168, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 10 17 β -methoxy-5'-methyl-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

30 172. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 168, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 10 17 β -methoxy-2',5'-dimethyl-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

173. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 168, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 10 17 β -methoxy-5'-methyl-2'-fenyl-5 α -androstaano/ $\overline{3,2-c}$ pyrazool is.

174. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 168,
met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 10 17β -methoxy-5'-fenyl-
 5 α -androstando-3,2-c-pyrazool is.

175. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 168,
 5 met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 10 17β -methoxy-2'-methyl-
 5'-fenyl-5 α -androstando-3,2-c-pyrazool is.

176. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 11.

177. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 176,
 10 met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 11 17β -methoxy-2'-methyl-
 5 α -androstando-3,2-d-thiazool is.

178. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 12.

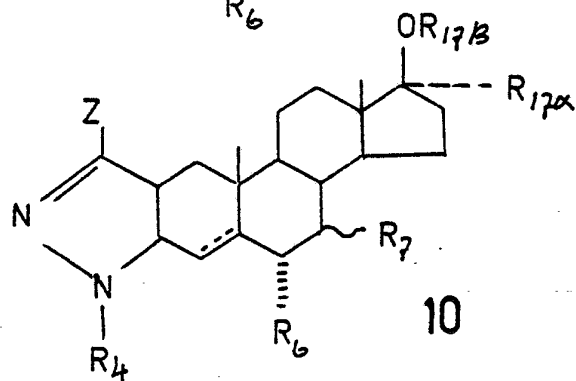
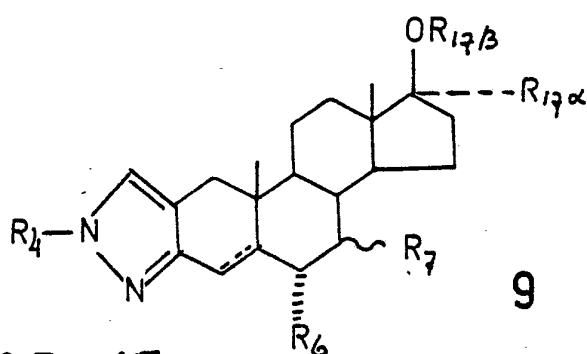
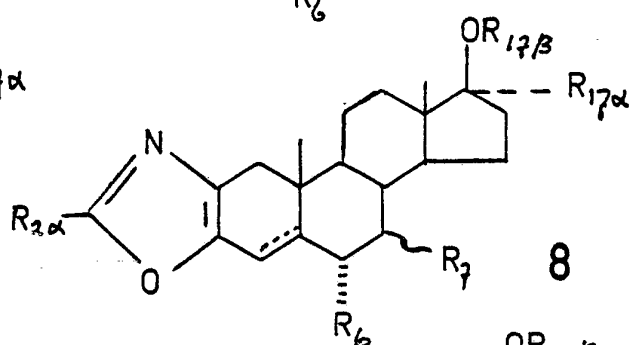
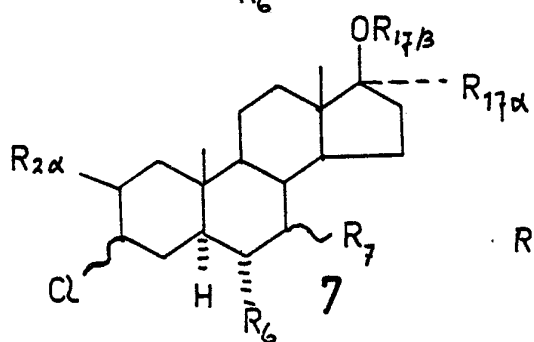
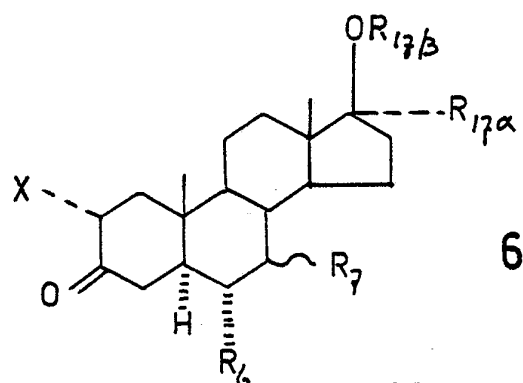
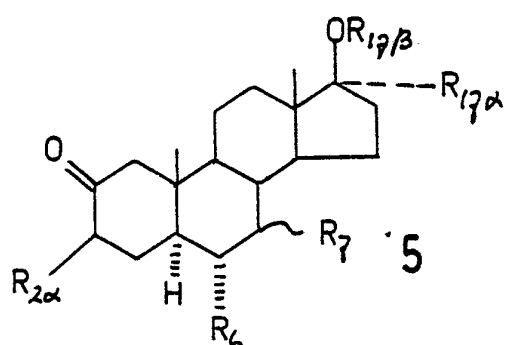
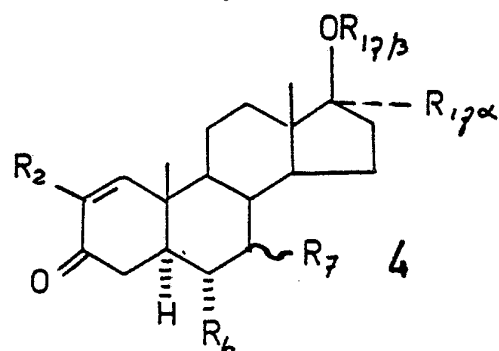
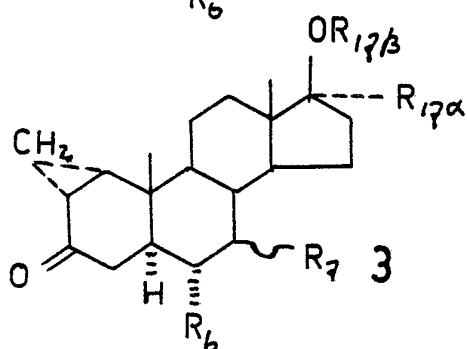
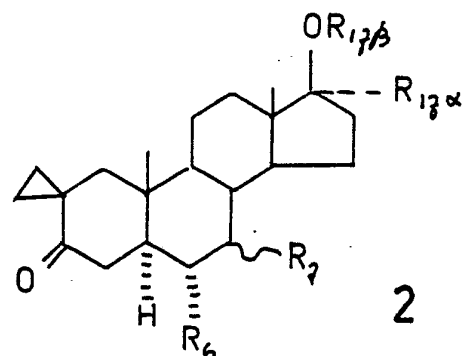
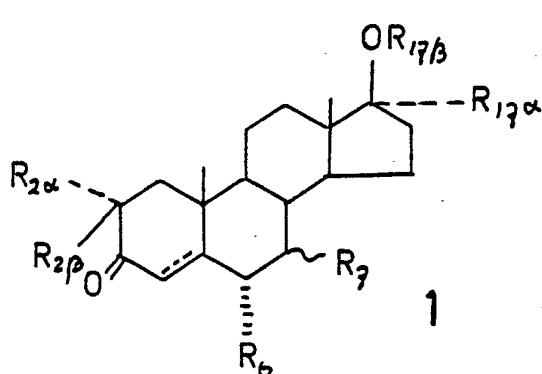
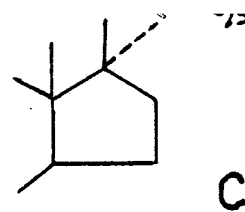
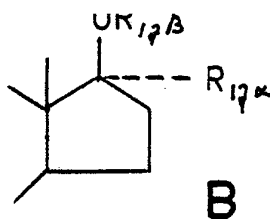
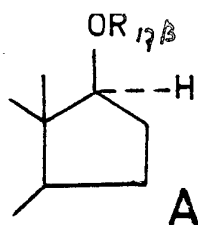
179. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 178,
 15 met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 12 2-(1-hydroxy-1-ethyl-
 deen)- 17β -methoxy-5 α -androstan-3-on is.

180. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 13.

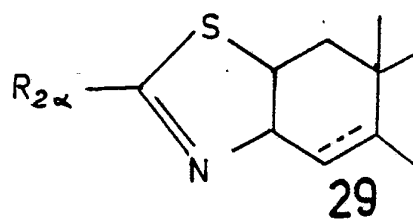
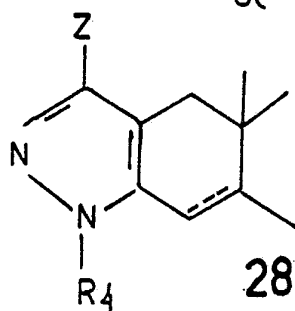
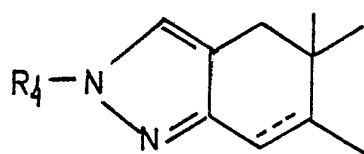
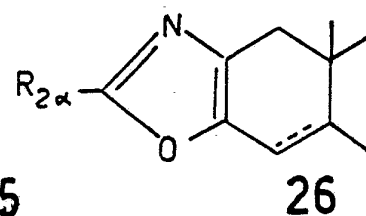
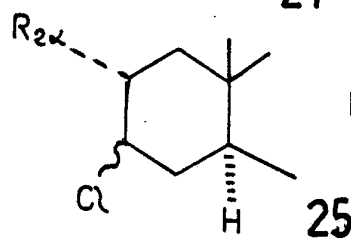
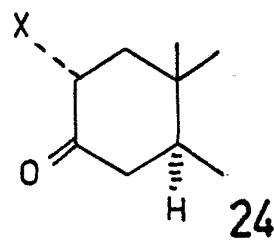
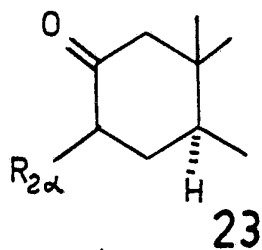
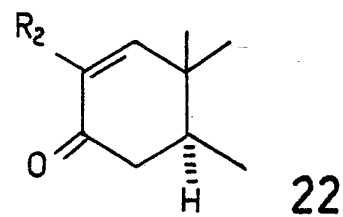
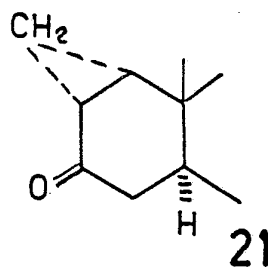
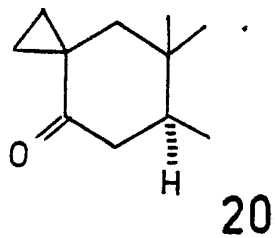
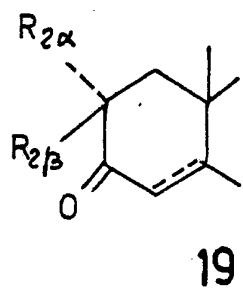
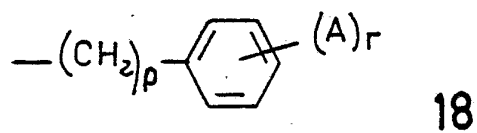
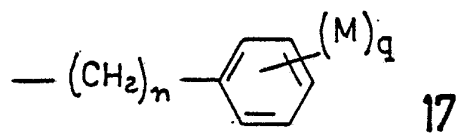
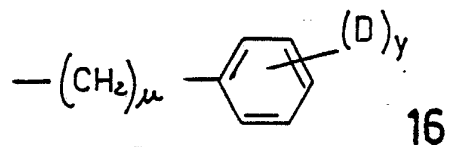
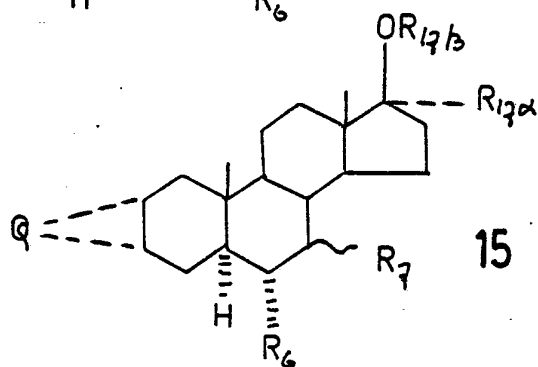
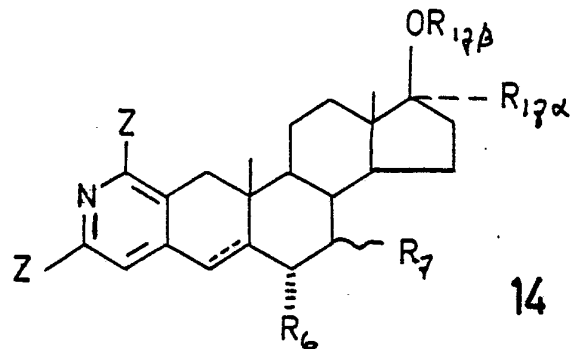
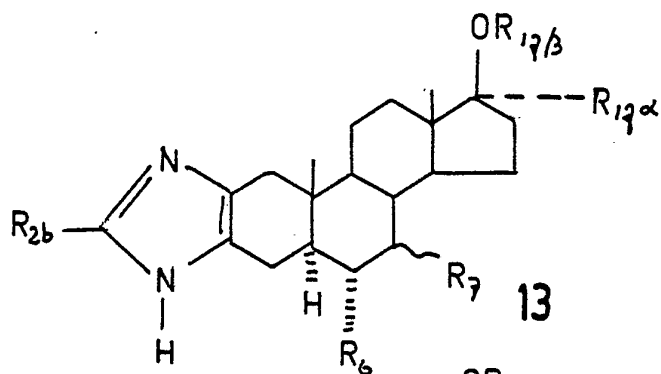
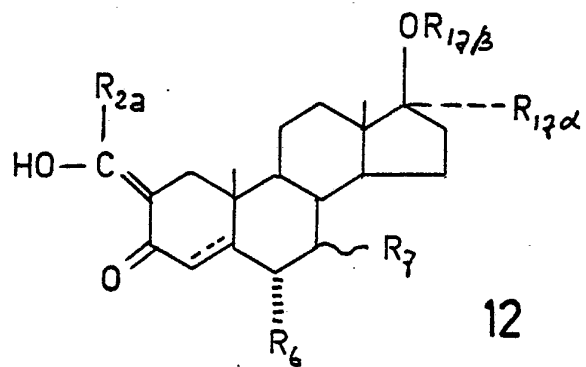
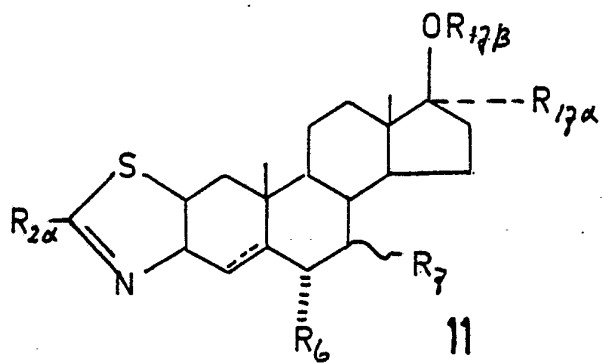
181. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 180,
 20 met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 13 17β -methoxy-2'-methyl-
 5 α -androstando-3,2-d-imidazool is.

182. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 127,
met het kenmerk, dat de verbinding er een is met de formule 14.

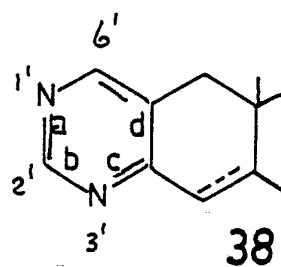
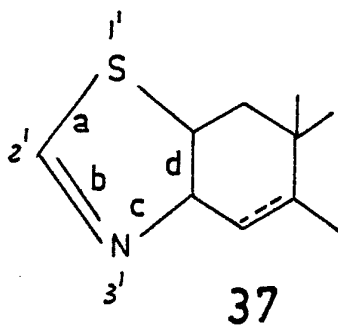
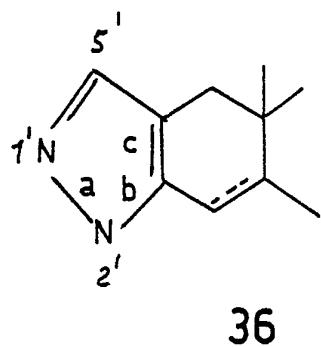
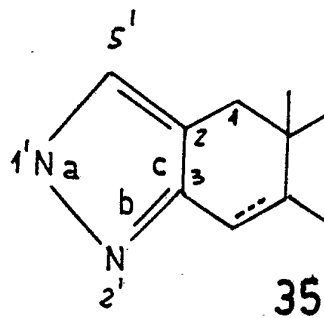
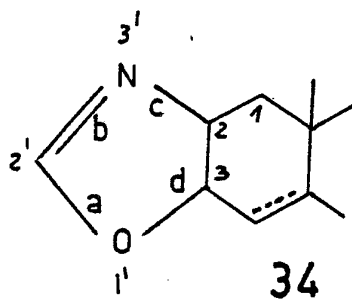
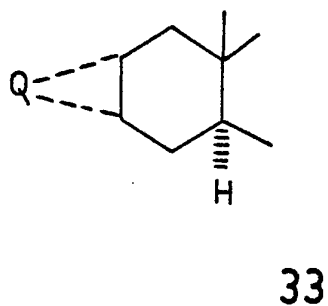
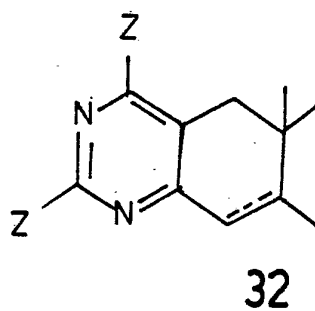
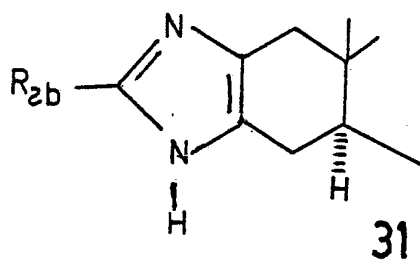
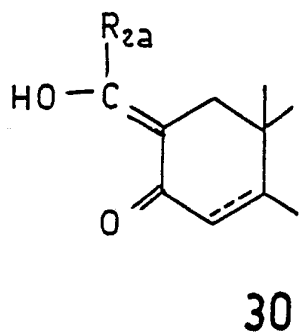
183. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 182,
 25 met het kenmerk, dat de verbinding met de formule 14 17β -methoxy-5 α -an-
 drostando-3,2-d-pyrimidine is.



7907317



7907317 27



7907317