



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2926/79

(51) Int.Cl.⁵ C 07 J 1/00

(22) Indleveringsdag: 12 jul 1979

(41) Alm. tilgængelig: 14 jan 1980

(44) Fremlagt: 25 mar 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 jul 1978 FR 7820971

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Jean Georges *Teutsch; FR, Roger *Deraedt; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af acetyleniske derivater af androstenforbindelser samt mellemprodukt til brug derved

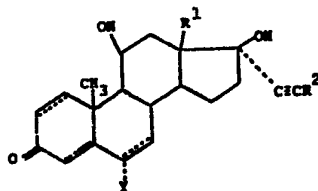
(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 893149

US pat. nr. 2740798

(57) Sammendrag:

2926-79

17 α -Acetyleniske derivater af androst-4-en med formelen I

hvor R¹ er alkyl, R² er alkyl eller tilsvarende umættet hydrocarbyl, CF₃, aryl eller aralkyl, Y betegner H, F eller CH₃, de punkterede linier kan betegne en yderligere binding i 1(2)- og 6(7)-stillingen, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, f.eks. ud fra det hidtil ukendte mellemprodukt 3-ethoxy-11 β -hydroxy-6-methylandrosta-3,5-dien-17-on.

Forbindelserne I har en interessant betændelsesdæmende virkning, især når de anvendes ad topisk vej.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte acetyleniske derivater af androstenforbindelser med den i krav 1's indledning angivne almene formel I samt et mellemprodukt til brug derved, hvilket mellemprodukt er ejendommeligt ved det i krav 9's kendetegnende del angivne.

R^1 betegner fortrinsvis methyl eller ethyl.

Når R^2 betegner en alkylgruppe, drejer det sig fortrinsvis om methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-hexyl, 2-methylpentyl, 2,3-dimethylbutyl, n-octyl eller 2,2-dimethylhexyl.

Når R^2 betegner en umættet gruppe, drejer det sig fortrinsvis om vinyl, isopropenyl eller isobutenyl eller også allyl eller 2-methylallyl.

Når R^2 betegner aryl eller aralkyl, drejer det sig fortrinsvis om phenyl eller benzyl.

Blandt de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser skal især nævnes forbindelserne med formlen I, hvor R^1 betegner methyl.

Blandt de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser skal især nævnes forbindelserne med formlen I, hvor A-ringen har en ethylenisk umætning i 1(2)-stillingen, og sådanne, hvor B-ringen har en ethylenisk umætning i 6(7)-stillingen.

Opfindelsen angår især en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I, hvor Y betegner et hydrogenatom, og hvor Y betegner methyl.

Opfindelsen angår især en fremgangsmåde til fremstilling af de forbindelser, hvis fremstilling er anført nedenfor i den eksperimentelle del, især 11 β ,17 β -dihydroxy-21-methylpregna-1,4,6-trien-20-yn-3-on.

Forbindelserne med formlen I har interessante farmakologiske egenskaber, især en bemærkelsesværdig betændelseshæmmende virkning, navnlig ad topisk vej, jvfr. den biologiske dokumentation nedenfor, som viser et fremskridt i sammenligning med en kendt forbindelse ifølge engelsk patentskrift nr. 893.149.

Forbindelserne med formlen I kan benyttes ved behandlingen af polyarthrit, arthrose og lombalgi. De er især interessante til behandling af lokale inflammatoriske reaktioner som f.eks. ødem, dermatose, pruritis, forskellige former for eksem og erytem fremkaldt af solen.

Forbindelserne med formlen I kan således benyttes som lægemidler, især til benyttelse ad topisk vej.

Lægemidlerne kan benyttes ad oral, rektal, parenteral eller fortrinsvis lokal vej i topisk applikation på huden og slimhinderne. De kan foreskrives i form af uoversukrede tabletter, oversukrede tabletter, pulvere, kapsler, granulater, emulsioner, sirup, stikpiller, injicerbare vandige opløsninger og suspensioner, pomade, creme, gelé og aerosolpræparater.

Forbindelserne med formlen I kan altså benyttes til fremstilling af farmaceutiske præparater, især beregnet til administration ad topisk vej og som aktiv bestanddel indeholdende mindst en af de ovenfor angivne forbindelser.

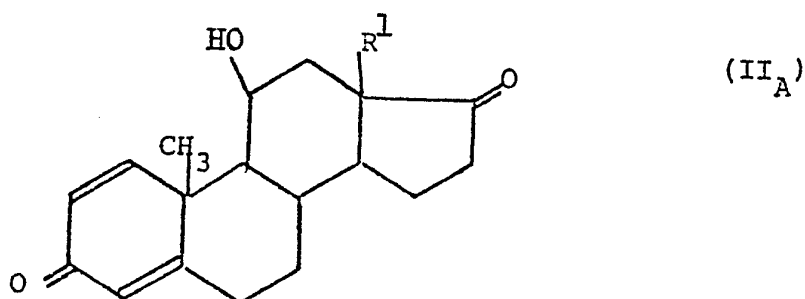
De farmaceutiske præparater fremstilles efter gængse metoder. Den aktive bestanddel kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater gængs benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, stivelse, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler og diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler og konserveringsmidler.

Den nyttige dosis varierer i afhængighed af den behandlede patient og den pågældende lidelse. Den kan f.eks. ligge mellem 1 og 4 påføringer pr. dag af en pomade indeholdende 0,1-5% af forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 2 nedenfor.

Ad oral vej kan dosen være mellem 10 mg og 1 g af forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 2 nedenfor.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved den i krav 1's kendetegnende del angivene metode.

Opfindelsen angår især en fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede forbindelser, hvor der som udgangsmateriale benyttes en forbindelse med formlen II_A



hvor R¹ har samme betydning som i krav 1.

5 I en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen benytter man som tertiært alkoholat et alkalimetal-tert.-butylat eller -tert.-amylat som f.eks. natrium-, kalium- eller lithium-tert.-butylat eller -tert.-amylat.

10 Når K i forbindelserne med formlen III i krav 1 betegner en ketalgruppe, drejer det sig fortrinsvis om en cyklisk alkylketalgruppe med 2-4 carbonatomer og navnlig ethylenketal eller propylenketal eller også en dialkylketal, f.eks. dimethyl- eller diethylketal.

15 Når K betegner en ketongruppe, der er blokeret i oximform, drejer det sig fortrinsvis om gruppen NOH eller NOalc, hvor alc betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

20 L i forbindelse med formlen IV i krav 1 betegner fortrinsvis methyl, ethyl eller n-propyl.

Hal betegner fortrinsvis et bromatom.

Midlet til sur hydrolyse er fortrinsvis saltsyre, svovlsyre, eddikesyre, citronsyre eller p-toluensulfonsyre.

25 Det middel, som er i stand til at frigøre ketongruppen og at tilvejebringe Δ^{4,6}-dobbeltbindingssystemet, er fortrinsvis et derivat af p-benzoquinon som 2,3-dichlor-5,6-dicyanbenzoquinon eller chloranil, idet reaktionen finder sted i en vandig acetoneopløsning.

Man kan imidlertid ligeledes til dannelsen af $\Delta^{4,6}$ -bindingssystemet benytte den biokemiske vej ved hjælp af f.eks. bakterien *Arthrobacter simplex*.

5 Til frigørelse af ketongruppen og dannelsen af $\Delta^{1,4,6}$ -dobbeltbindingssystemet benytter man fortrinsvis et derivat af p-benzoquinon såsom chloranil eller 2,3-dichlor-5,6-dicyanbenzoquinon, idet reaktionen finder sted i benzen.

10 Forbindelserne med formlerne II, III og IV, der benyttes som udgangsprodukter ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er generelt kendte forbindelser. De kan f.eks. fremstilles ved de fremgangsmåder, som er beskrevet i de franske patentskrifter 1.359.611 og 1.222.424 eller de amerikanske patentskrifter 3.010.957 og 3.072.684.

15 3-ethoxy-11 β -hydroxy-6-methylandrosta-3,5-dien-17-on er imidlertid en hidtil ukendt forbindelse, hvis fremstilling er anført nedenfor i den eksperimentelle del.

Nedenstående eksempler illustrerer opfindelsen.

Eksempel 1.11 β ,17 β -dihydroxy-21-methylpregna-4,6-dien-20-yn-3-on.Trin A: 3-ethoxy-11 β ,17 β -dihydroxy-21-methylpregna-3,5-
-dien-20-yn.

- 5 Man afkøler til 0°C 70 ml 0,75 M opløsning af ethylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran. Man lader propyn boble igennem i 2 timer og lader temperaturen stige til stuetemperatur. Man tilsætter 3,45 g 3-ethoxy-11 β -hydroxy-androsta-3,5-dien-17-on (beskrevet i belgisk patentskrift
- 10 864.170) og 14 ml tørt tetrahydrofuran. Man holder reaktionsopløsningen på 20-25°C i 45 minutter. Man hælder i en kold opløsning af ammoniumchlorid, ekstraherer med ether, vasker etherfasen med en mættet natriumbicarbonatopløsning, tørrer over natriumsulfat, afdamper opløsnings-
- 15 midlet under formindsket tryk og får den ønskede forbindelse, som umiddelbart benyttes i det næste trin.

Trin B: 11 β ,17 β -dihydroxy-21-methylpregna-4,6-dien-20-yn-
-3-on.

- Man opløser 4 g 3-ethoxy-11 β ,17 β -dihydroxy-21-methylpregna-3,5-dien-20-yn i 100 ml acetone. Man tilsætter
- 20 5 ml destilleret vand og tilsætter 4,8 g 2,3-dichlor-5,6-dicyanbenzoquinon. Man omrører ved stuetemperatur i 1 time. Man hælder i en mættet natriumbicarbonatopløsning og ekstraherer med methylenchlorid. Man vasker den organiske
- 25 fase med en 0,5 M natriumthiosulfatopløsning og tørrer over natriumsulfat. Man inddamper til tørhed og får 3,8 g af en forbindelse, som man chromatograferer på silicagel. Elueringsmiddel: benzen og ethylacetat (50:50). Man isolerer forbindelsen med $R_f = 0,25$, som man renser ved om-
- 30 krystallisation af isopropylether. Man får således den ønskede forbindelse med smp. 200°C.

Analyse: $C_{22}H_{28}O_3 = 340,466$

beregnet: C% 77,6 H% 8,29

fundet: 77,8 8,3

Eksempel 2.11 β ,17 β -dihydroxy-21-methylpregna-1,4,6-trien-20-yn-3-on.

Man hælder under omrøring og under nitrogen-
strøm en opløsning indeholdende 3,7 g 3-ethoxy-11 β ,17 β -
5 -dihydroxy-21-methylpregna-3,5-dien-20-yn og 50 ml
benzen i en opløsning indeholdende 6,8 g 2,3-dichlor-
-5,6-dicyanbenzoquinon. Efter 25 minutters omrøring va-
sker man med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning
og derefter med en 0,5 M natriumthiosulfatopløsning,
10 hvorpå man tørrer den organiske fase over natriumsulfat.
Man afdamper opløsningsmidlet under formindsket tryk.
Der fås 2,75 g råprodukt, som man chromatograferer på si-
licagel (elueringsmiddel: benzen og ethylacetat (50:50)).
Man isolerer 1,2 g forbindelse med $R_f = 0,20$, som man
15 omkrystalliserer af en blanding af isopropylether, ace-
tone og methylenchlorid. Der fås således 819 mg af den
ønskede forbindelse med smp. 216°C.

Analyse: $C_{22}H_{26}O_3 = 338,45$
beregnet: C% 78,07 H% 7,74
20 fundet: 77,9 7,7

Eksempel 3.11 β ,17 β -dihydroxy-21-phenylpregna-1,4-dien-20-yn-3-on.

Man indfører under omrøring og ved stuetempe-
ratur 2,91 g kalium-tert.-butylat og 2,75 ml phenylace-
25 tylen i 100 ml dioxan. Man fortsætter omrøringen i 1 ti-
me og indfører 3 g 11 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3,17-dion
(fremstillet efter den fremgangsmåde, som er angivet i
USA patentskrift nr. 3.010.957) og 30 ml dioxan. Efter
omrøring af den således opnåede suspension i 2 timer til-
30 sætter man en vandig eddikesyreopløsning, fortynder med
vand og ekstraherer med methylenchlorid. Man vasker den
organiske fase med en mættet natriumbicarbonatopløsning
og tørrer den over natriumsulfat. Der fås 4,25 g råpro-
dukt, som man chromatograferer på silicagel (eluerings-
35 middel: benzen og ethylacetat (6:4)). Man isolerer 1,265
g af en forbindelse med $R_f = 0,20$, som man omkrystallise-

rer af en blanding af methylenchlorid og isopropylether. Man får således den ønskede forbindelse med smp. 262°C , $\alpha_{\text{D}} = -21^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (0,7%, CHCl_3).

Eksempel 4.

5 11 β ,17 β -dihydroxy-21-trifluormethylpregna-1,4-dien-20-yn-
-3-on.

Man omrører ved -70°C under nitrogenatmosfære en opløsning indeholdende 2,1 g 11 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3,17-dion, 35 ml vandfrit tetrahydrofuran og 3,5 ml
10 hexamethylphosphotriamid. Man lader en strøm af trifluormethylacetylen boble igennem. Man tilsætter dråbevis en opløsning indeholdende 3,4 g 96%'s kalium-tert.-butylat, 70 ml tetrahydrofuran og 3,5 ml hexamethylphosphotriamid. Man hælder den opnåede forbindelse i en vandig ammonium-
15 chloridopløsning, ekstraherer med ether, tørrer den organiske fase og afdamper opløsningsmidlet. Man chromatograferer den opnåede forbindelse på silicagel (elueringsmiddel: benzen og ethylacetat (6:4)). Man isolerer således 2,7 g
20 af en forbindelse, som man omkrystalliserer af en blanding af isopropylether og methylenchlorid. Der fås således 2,248 g af den ønskede forbindelse med smp. $254-255^{\circ}\text{C}$, $\alpha_{\text{D}} = -6,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (0.75%, CHCl_3).

Eksempel 5.

25 11 β ,17 β -dihydroxy-6 α ,21-dimethylpregna-1,4-dien-20-yn-
-3-on.

Man lader i 1 time 30 minutter propyn boble gennem en opløsning indeholdende 200 ml tetrahydrofuran og 10,3 g 96%'s kalium-tert.-butylat. Man omrører i nogle timer efter standsning af gennemboblingen og tilsætter
30 20 ml hexamethylphosphotriamid. Man bringer på -15°C og indfører ved denne temperatur en opløsning indeholdende 5,75 g 11 β -hydroxy-6 α -methylandrosta-1,4-dien-3,17-dion i 60 ml tetrahydrofuran (fremstillet efter den fremgangsmåde, som er angivet i fransk patentskrift nr.

1.359.611. Man holder under omrøring ved -15°C i 4 timer. Man hælder i en vandig saltsyreopløsning, ekstraherer med ether, vasker med vand og tørrer. Der fås 6,05 g af en forbindelse, som man renser ved chromatografi på
5 silicagel (elueringsmiddel: methylenchlorid og acetone (8:2)) og derefter ved en anden chromatografi på silica-
gel (elueringsmiddel: benzen og ethylacetat (6:4)). Man omkrystalliserer af isopropylether og får således 1,105
g af den ønskede forbindelse. Smp. 196°C , $\alpha_{\text{D}} = -14^{\circ} \pm 2^{\circ}$
10 (0,5%, CHCl_3).

Eksempel 6.

11 β ,17 β -dihydroxy-6,21-dimethylpregna-4,6-dien-20-yn-
-3-on.

Under omrøring og under nitrogenatmosfære lader
15 man ved 0°C en strøm af propyn boble gennem en opløsning
af 1,15 M ethylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran. Man
lader genantage stuetemperatur og omrører yderligere i
1 time 30 minutter. Man tilsætter 6,3 g 3-ethoxy-11 β -hy-
droxy-6-methylandrosta-3,5-dien-17-on (en forbindelse,
20 hvis fremstilling er angivet sidst i den eksperimentelle
del). Man holder atter under omrøring i 1 time 30 minuter.
Man hælder i en vandig ammoniumchloridopløsning,
isafkøler og ekstraherer med ether. Man vasker den orga-
nisme fase med en vandig natriumbicarbonatopløsning og
25 tørrer den. Man afdamper opløsningsmidlet under formind-
sket tryk. Man isolerer 4,7 g af en forbindelse, som man
opløser i en opløsning indeholdende 100 ml acetone og
5 ml vand. Man tilsætter 2,5 g 2,3-dichlor-5,6-dicyan-
benzoquinon. Man hælder reaktionsblandingen i en vandig
30 natriumbicarbonatopløsning, ekstraherer med methylenchlo-
rid, vasker den organiske fase med natriumthiosulfat,
tørrer over natriumsulfat og inddamper opløsningsmidlet
under formindsket tryk. Man chromatograferer den opnåede
forbindelse på silicagel (elueringsmiddel: benzen og ethyl-
35 acetat (1:1)) og får 2,95 g af den ønskede forbindelse.

N.M.R.spektrum (CDCl_3 , 60 MHz):

CH_3 = 81,5 Hz, 71,5 Hz, 110 Hz

H ved 270 Hz

ethylenisk H ved 352 Hz

5 Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3$ = 354,47
 beregnet: C% 76,76 H% 8,57
 fundet: 76,6 8,7

Eksempel 7.

11 β ,17 β -dihydroxy-21-phenylpregna-4-en-20-yn-3-on.

10 Man sætter dråbevis ved 0°C 7,2 ml phenylacetylen til en opløsning indeholdende 40 ml 1,3 M opløsning af n-butyllithium i hexan og 40 ml vandfrit tetrahydrofuran. Man tilsætter derpå 3 g 3-ethoxy-11 β -hydroxy-androsta-3,5-dien-17-on og omrører ved stuetemperatur i

15 17 timer. Man hældes i en vandig ammoniumchloridopløsning og ekstraherer med ether. Man chromatograferer den opnåede forbindelse på silicagel (elueringsmiddel: benzen og ethylacetat tilsat 0,2% triethylamin). Man isolerer forbindelsen med $R_f = 0,35$, som man behandler i 30

20 minutter med en opløsning indeholdende 125 ml methanol og 25 ml 1 N saltsyre. Man hældes i vand, ekstraherer med methylenchlorid og tørrer over natriumsulfat. Man afdamper opløsningsmidlet og renser den opnåede forbindelse ved chromatografi. Der fås således 1,1 g af den ønskede forbindelse, $\alpha_D^{20} = -4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,7\%$, CHCl_3).

25

Eksempel 8.

11 β ,17 β -dihydroxy-6,21-dimethylpregna-1,4,6-trien-20-yn-3-on.

30 Ved 0°C lader man under omrøring i 30 minutter under indifferent gasstrøm en strøm af propyn boble gennem en 1,15 M opløsning af ethylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran. Man lader temperaturen stige, idet man oprettholder gennemboblingen i 1 time 30 minutter. Man tilsætter 4,5 g 3-ethoxy-11 β -hydroxy-6-methylandrosta-3,5-dien-17-on. Man omrører i 1 time ved 20°C og hældes derpå

35

reaktionsblandingen i en vandig ammoniumchloridopløsning ved 0°C. Man ekstraherer med ether, vasker den organiske fase med en vandig natriumbicarbonatopløsning og tørrer. Man afdamper opløsningsmidlet og får 4,3 g
 5 forbindelse, som man opløser i 80 ml benzen. Man tilsætter en opløsning af 9 g 2,3-dichlor-5,6-dicyanbenzoquinon i 200 ml benzen. Man omrører i 30 minutter ved 20°C, hælder reaktionsblandingen i en vandig natriumbicarbonatopløsning, ekstraherer med ether, vasker den organiske
 10 fase med en 0,5 N natriumthiosulfatopløsning og derefter med en natriumbicarbonatopløsning, tørrer og afdamper opløsningsmidlet. Der fås 3,4 g råprodukt, som man chromatograferer på silicagel under eluering med en blanding af benzen og ethylacetat (3:7). Der fås 2,95 g af den
 15 forventede forbindelse, som man omkrystalliserer af methanol. Smp. 148°C.

Analyse: $C_{23}H_{28}O_3, MeOH$

beregnet: C% 74,97 H% 8,39

fundet: 75,3 8,4

20 I.R.spektrum ($CHCl_3$):

Tilstedeværelse af OH, $-C\equiv C-CH_3, c=O$ (1660-1653 cm^{-1})
 C=C (1608 cm^{-1})

U.V.spektrum (EtOH):

max 228 nm $\epsilon = 12.700$
 25 vendepunkt 250 nm $\epsilon = 8,600$
 max 304 nm $\epsilon = 10.700$

Præparation af 3-ethoxy-11 β -hydroxy-6-methylandrosta-3,5-dien-17-on, der benyttes som udgangsforbindelse i eksempel 6 og 8.

30 Man suspenderer 1,80 g 11 β -hydroxy-6 α -methyl-androst-4-en-3,17-dion i en opløsning indeholdende 10 ml ethanol og 2 ml triethoxymethan. Man omrører suspensionen ved 50°C under nitrogenstrøm. Man tilsætter 0,25 ml af en opløsning indeholdende 480 mg p-toluensulfonsyre
 35 i 50 ml ethanol, og efter 5 minutter tilsætter man 0,4 ml triethylamin, og man afkøler på isbad og tilsætter dråbevis vand. Man frasuger den fremkomne udfældning,

vasker den med en blanding af ethanol og vand (7:3) og tørrer den. Der fås således 1,66 g forbindelse med $R_f = 0,55$ (benzen og ethylacetat (1:1)).

Farmakologisk undersøgelse af forbindelserne fremstillet ifølge eksempel 2 og 4, i det følgende betegnet A og B.

Forbindelserne benyttes i et vandigt dispergeringsmiddel indeholdende 0,25% carboxymethylcellulose og 0,20% polysorbat 80 (registreret varemærke).

1. Undersøgelse af antiinflammatorisk aktivitet ad oral vej.

Den betændelseshæmmende virkning undersøges ved den klassiske granulomprøve.

Ved den benyttede teknik, som er en modifikation af metoden ifølge R. Meier m.fl. (Experientia, 1950, 6, 469), modtager konventionelle Wistar-hunrotter på 100-110 g en implantation af 2 bomulds-kugler på 10 mg hver under thoraxhuden. Den orale behandling, som begynder straks efter denne implantation, varer 2 dage med 2 indgifter pr. dag. 16 timer efter den sidste indgift, altså den tredje dag, aflives dyrene.

Bomulds-kuglerne, omgivet af dannet granulomvæv, vejes i frisk tilstand og derpå efter 18 timer ved 60°C. Vægten af granulomet opnås ved subtraktion af den oprindelige vægt af bomulden.

Resultaterne, udtrykt ved DA_{50} , dvs. den dosis, som fremkalder en 50%'s inhibering af granulomet, er som følger:

	DA_{50}
Forbindelse A	10 mg/kg
forbindelse B	4 mg/kg

Konklusion: Forbindelserne A og B har en ret god aktivitet, når de indgives ad oral vej.

2. Undersøgelse af dermisk aktivitet af forbindelserne.

Den dermiske aktivitet undersøges ved crotonolieødemprøven.

Crotonolieødemprøven:

Den benyttede teknik er inspireret af teknikken ifølge Tonelli m.fl. (Endocrinology 1965, 77, side 625):

Et ødem fremkaldes på mus ved anbringelse af crotonolie på et øre.

- Ved musene på det første hold påfører man højre øre crotonolieopløsningen.

- Ved musene på det andet hold påfører man det højre øre crotonolieopløsningen tilsat forbindelse A eller B.

- Musenes venstre øre påføres ikke nogen forbindelse.

Efter 6 timers forløb skærer man ørerne af og vejer dem. Vægtforskellen mellem højre og venstre øre giver inflammationsgraden.

Resultaterne, udtrykt ved CA_{50} , dvs. den aktive koncentration, som formindsker det med crotonolie fremkaldte ødem hos kontrollen med halvdelen, er som følger:

	CA_{50}
Forbindelse A	0,07 mg/kg
forbindelse B	0,3 mg/kg
6-fluor-11 β -hydroxy-17 -methylethynyl-testosteron ifølge engelsk patentskrift nr. 893.149	0,18 mg/kg

Konklusion: Forbindelserne A og B har en bemærkelsesværdig god aktivitet ad lokal vej, og forbindelse A er den kendte teknik overlegen.

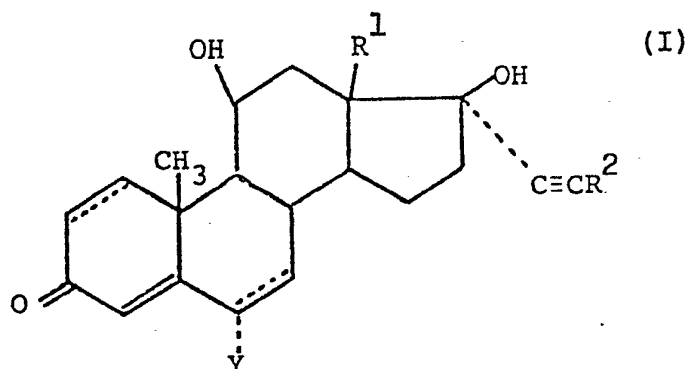
Eksempel på farmaceutiske præparater.

Man fremstiller en pomade til topisk applikation efter recepten:

- forbindelse A 1,5 g
- tilsætningsstof ad 100 g
- enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lanolin og vaseline.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af acetyleniske derivater af androstenforbindelser med den almene formel I



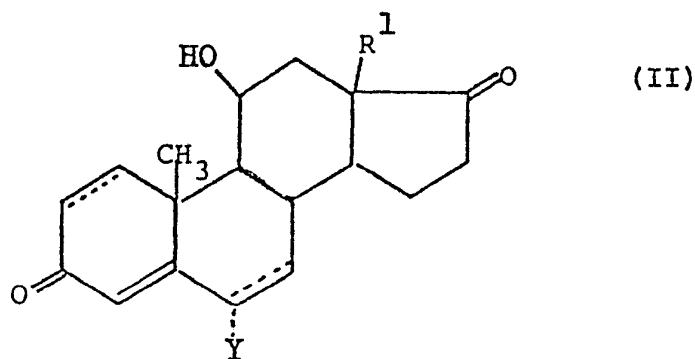
hvor

5 R^1 betegner en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer, R^2 betegner en mættet eller umættet alifatisk carbonhydridgruppe med 1-12 carbonatomer, en trifluormethylgruppe, en arylgruppe med 6-12 carbonatomer eller en aralkylgruppe med 7-12 carbonatomer, og

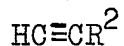
10 Y betegner et hydrogenatom, et fluoratom eller en methylgruppe, medens

de punkterede streger i A- og B-ringen betegner fakultative bindinger i 1(2)- og/eller 6(7)-stillingen på den betingelse, at hvis R^1 betegner en methylgruppe, R^2 betegner en mættet eller umættet alifatisk carbonhydridgruppe, og
15 B-ringen er mættet, så er Y en methylgruppe, k e n d e - t e g n e t ved,

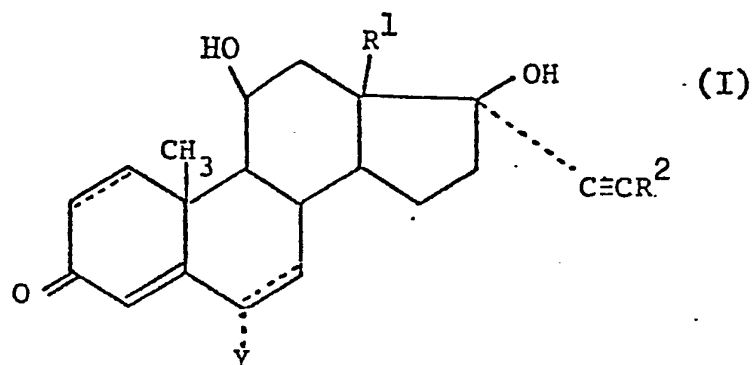
a) at man underkaster en forbindelse med formlen II



hvor R^1 , Y og de punkterede linier i ringene har samme betydning som ovenfor, indvirkning af en forbindelse med formelen

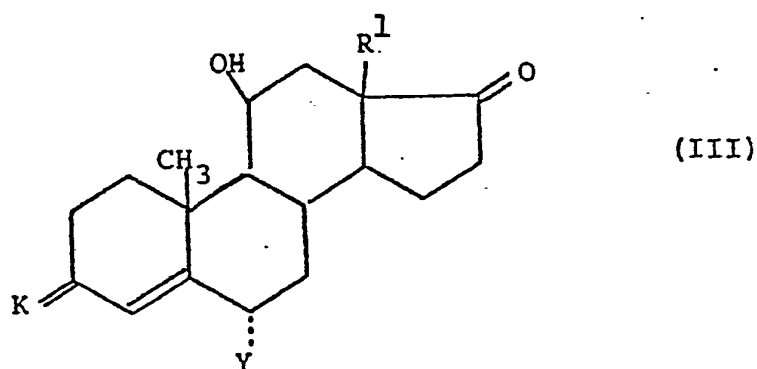


hvor R^2 har samme betydning som ovenfor, i nærværelse af
 5 et tertiært alkoholat til opnåelse af en forbindelse med formlen I

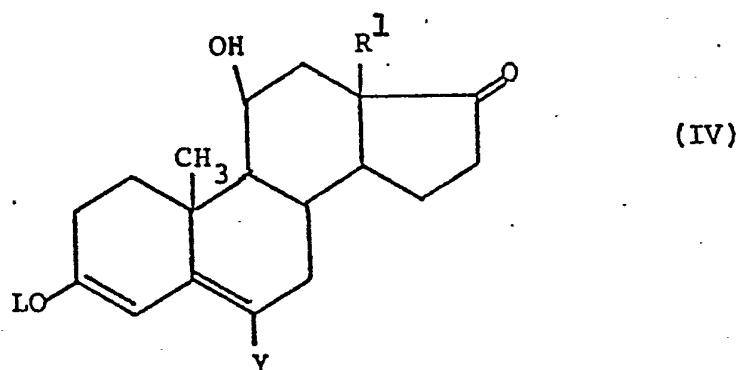


hvor R^1 , R^2 , Y og de punkterede linier i ringene har samme betydning som ovenfor, eller

b) at man underkaster en forbindelse med formlen III



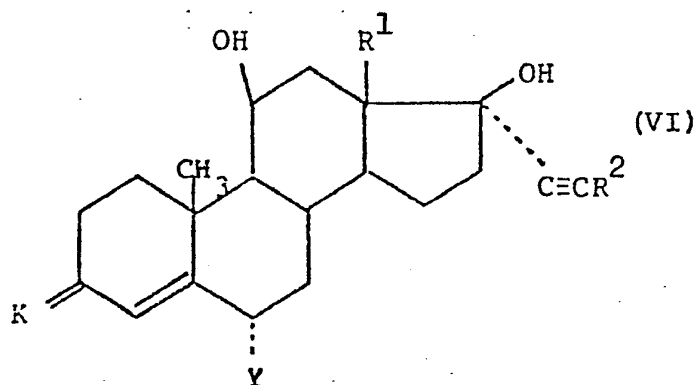
10 hvor K betegner en ketongruppe, som er blokeret i form af ketal eller oxim, eller en forbindelse med formlen IV



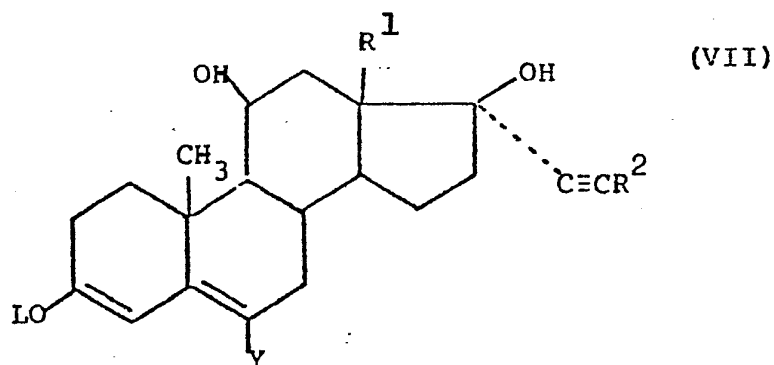
hvor L betegner en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer, og R^1 og Y i formlerne III og IV har samme betydning som ovenfor, indvirkning af en forbindelse med formelen V



5 hvor R^2 har samme betydning som ovenfor, og T betegner et lithium- eller kaliumatom eller gruppen $HalMg$, hvor Hal betegner et halogenatom, til opnåelse af en forbindelse med formelen VI



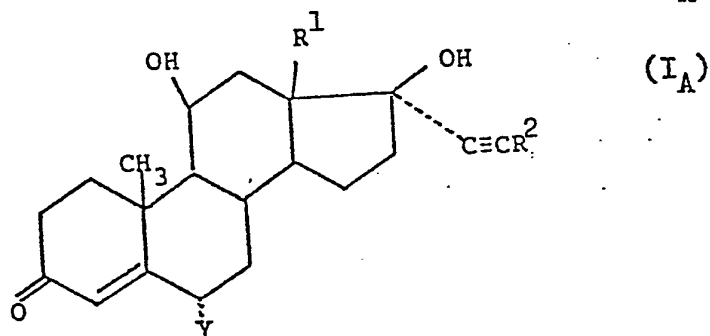
10 hvor R^1 , R^2 , K og Y har samme betydning som ovenfor, eller en forbindelse med formelen VII



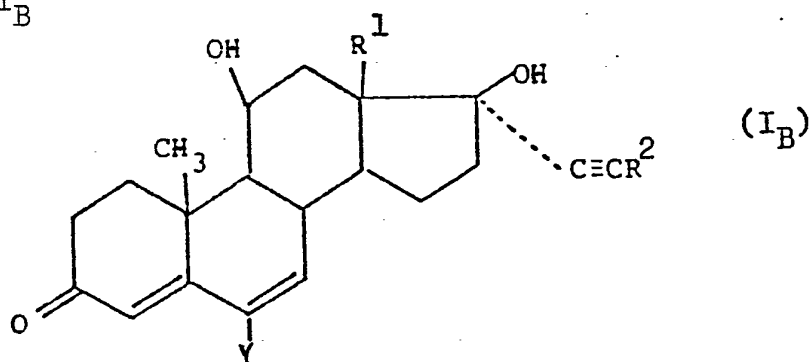
hvor R^1 , R^2 , L og Y har samme betydning som ovenfor,

hvorpå man underkaster forbindelsen med formlen VI eller formlen VII

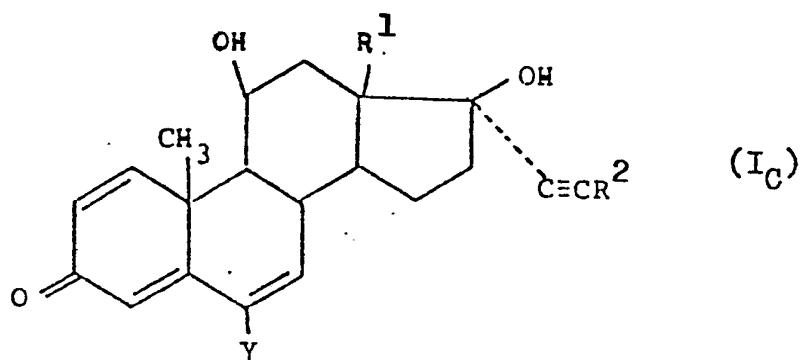
- enten indvirkning af et middel til sur hydrolyse til opnåelse af en forbindelse med formlen I_A



- 5 hvor R¹, R² og Y har samme betydning som ovenfor,
 - eller indvirkning af et middel, som er i stand til at frigøre ketongruppen og at danne Δ^{4,6}-dobbeltbindingssystemet, til opnåelse af en forbindelse med formlen I_B

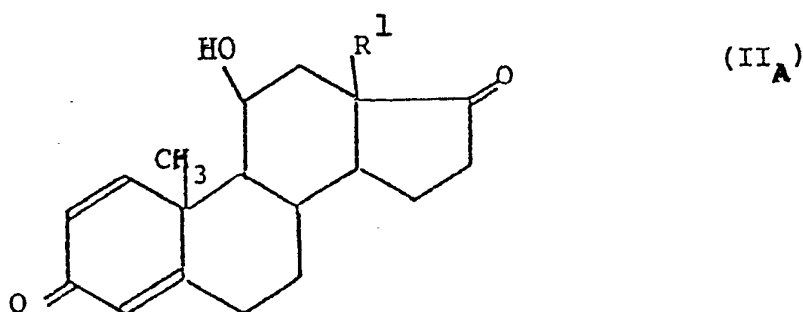


- 10 hvor R¹, R² og Y har samme betydning som ovenfor
 - eller indvirkning af et middel, som er i stand til at frigøre ketongruppen og at danne Δ^{1,4,6}-dobbeltbindingssystemet, til opnåelse af en forbindelse med formlen I_C



hvor R^1 , R^2 og Y har samme betydning som ovenfor.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at det benyttede udgangsprodukt med formlen II
er en forbindelse med formlen II_A



5 hvor R^1 har samme betydning som i krav 1.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e -
t e g n e t ved, at man benytter en udgangsforbindelse,
hvor R^1 betegner en methylgruppe.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 3,
10 k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller en for-
bindelse med formlen I, hvor A-ringen har en ethylenisk
umætning i 1(2)-stillingen.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 3 eller 4,
k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller en forbin-
15 delse med formlen I, hvor B-ringen har en ethylenisk
umætning i 6(7)-stillingen.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 3, 4 eller 5,
k e n d e t e g n e t ved, at man benytter et udgangs-
produkt, hvori Y betegner et hydrogenatom.

20 7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 3, 4 eller 5,
k e n d e t e g n e t ved, at man benytter et udgangs-
produkt, hvor Y betegner en methylgruppe.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, 3, 4 eller 5,
k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 11 β ,17 β -
25 -dihydroxy-21-methylpregna-1,4,6-trien-20-yn-3-on.

9. Mellemprodukt til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåde b) ifølge krav 1, kendetegnet ved, at det er 3-ethoxy-11 β -hydroxy-6-methylandrosta-3,5-dien-17-on.