



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 180197

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 J 41/00

Styret for det industrielle rettsvern

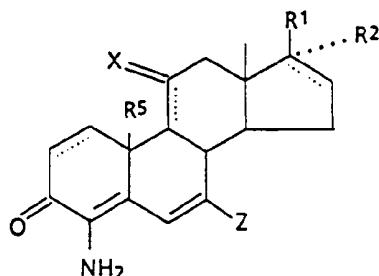
(21) Søknadsnr	912982	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	31.07.91	(85) Videreføringsdag	01.08.90, US, 561410
(24) Løpedag	31.07.91	(30) Prioritet	19.03.91, US, 671555
(41) Alm. tilgj.	03.02.92		02.07.91, US, 720899
(44) Utlegningsdato	25.11.96		

(71) Søker	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, US
(72) Oppfinner	Philip Marvin Weintraub, Cincinnati, OH, US
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 4-amino- $\Delta^{4,6}$ -steroider

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Nye forbindelser av formel



hvor R^1 er C_{2-6} -alkanoyl, $-(C_{1-6}$ -alkyl)- OZ^1 , $-(C_{2-6}$ -alkyl)- $(OZ^1)_2$ eller $-A-C(O)-Y$; Z^1 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl, fenyl- $(C_{1-4}$ -alkyl), $(Y^1$ -substituert fenyl)- $(C_{1-4}$ -alkyl), C_{1-6} -alkanoyl, benzoyl eller Y^1 -substituert benzoyl hvori Y^1 er methyl, halogen eller methoxy; A er fraværende eller er til stede som et alkylen med 1 til 6 carbonatomer; Y er $-OH$, $-O(C_{1-6}$ -alkyl) eller NR^3R^4 ; R^2 er hydrogen eller R^1 og R^2 kan være kombinert under dannelse av $-O-CH_2CH_2CH_2---$; R^3 og R^4 er uavhengig hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl eller de kan være kombinert under dannelse av $(CH_2)_n-$ hvori n er 4 til 6; R^5 er hydrogen eller methyl; X er 0 eller

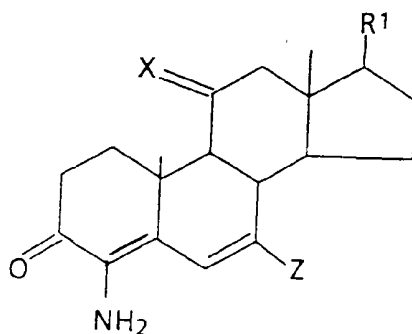
(H) (H); Z er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl;
og hver av de stiplede linjer i ringene
indikerer eventuelt nærvær av en dobbelt-
binding, forutsatt at en 9,11-dobbelt-
binding bare kan være til stede når X er
(H) (H), og forutsatt at når en 16,17-
dobbeltbinding er til stede, er R² fra-
værende; utviser terapeutisk aktivitet.
Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Pattedyr-steroid 5α -reduktase, et enzym tilstedeværende i pattedyrvev innbefattende hud, mannlige genetalier og prostatakjertel, katalyserer omdannelsen av det steroidale hormonet testosteron til det steroidale hormon dihydrotestosteron (17β -hydroxy- 5α -androstan-3-on). Testosteron og dihydrotestosteron (DHT) er begge androgene hormoner og de er de primære androgene steroider i menn. Disse steroider er ansvarlige for de fysikalske karakteristika som adskiller menn fra kvinner. DHT er imidlertid meget mer kraftig enn testosteron som et androgen, og det virker som en slutt-organeffektor i visse vev, i særdeleshet i formidlende vekst. Ennvidere oppstår dannelsen av DHT primært i målcellene i seg selv som et resultat av reduksjonen av testosteron ved 5α -reduktase.

Det er kjent at huden svarer på androgener og er et aktivt sete for androgen metabolisme. I særdeleshet omdannes testosteronet til DHT i huden ved virkningen av 5α -reduktase. Testosteronmetabolismen i huden kan mange ganger være unormalt stor og ha uønskede effekter som et resultat av det dannede DHT. Således finnes det betydelige bevis for at DHT er involvert i patogenesen av acne, innbefattende acne vulgaris, såvel som andre androgene assosierte tilstander [se Price, Arch.Dermatol, 111, 1496 (1975)]. Midler som er i stand til å blokkere dannelsen av DHT fra testosteron i huden, slik som ved å inhibere aktiviteten av 5α -reduktase, vil derfor være anvendbare ved behandling av acne.

I tillegg er andre fysikalske tilstander og sykdomstilstander, innbefattet godartet prostatisk hypertrofi, androgen alopecia (vanlig skallethet forårsaket av androgen i genetisk ømfintlige menn og kvinner), seboré og kvinnelig hirsutisme, også assosiert med forhøyet androgen aktivitet og kan behandles ved administrering av 5α -reduktaseinhibitorer. [Se T. Liang et al., Endocrinology 117, 571 (1985); J.R. Brooks et al., Steroids 47, 1 (1986); J.R. Carlin et al., Journal of Chromatography, 427, 79 (1988)]. Midler som er i stand til å blokkere dannelsen av DHT fra testosteron ved inhibering av effektene av 5α -reduktase vil således være effektive ved behandling av disse tilstander.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av en gruppe av forbindelser som er 4-amino- $\Delta^{4,6}$ -steroider, som kan anvendes som inhibitorer av 5α -reduktase. Nærmere bestemt angår den foreliggende oppfinnelse en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel



hvor

R^1 er C_{2-6} -alkanoyl eller $-C(O)-Y$;

Y er H eller NR^3R^4 ;

R^3 og R^4 er uavhengig hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl;

X er O eller $(H)(H)$;

Z er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

De forskjellige alkylgrupper referert til ovenfor kan være rettkjedede eller forgrenede og kan eksemplifiseres med carbonbegrensningene som angitt, med methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl og hexyl.

Syreaddisjonssalter av de ovenfor angitte forbindelser med farmasøytisk akseptable syrer er ekvivalente med de ovenfor angitte aminer for oppfinnensens formål. Eksempler på slike salter er saltene med uorganiske syrer slik som for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre og lignende syrer; med organiske carboxylsyrer slik som for eksempel eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, melkesyre, pyruvsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, hydroxymalein-

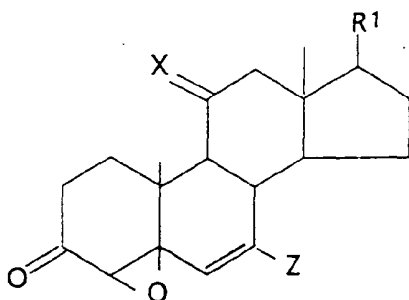
syre og dihydroxymaleinsyre, benzosyre, fenyleddiksyre, 4-aminobenzosyre, 4-hydroxybenzosyre, anthranilsyre, kanelisyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, 2-fenoxybenzosyre, 2-acetoxymaleinsyre, mandelsyre og lignende syrer; og med organiske sulfonsyrer slik som methansulfonsyre og p-toluensulfonsyrer.

En metode for behandling av en pasient angrepet av en DHT-formidlet sykdom eller tilstand, omfatter administrering til den angitte pasient av en effektiv 5 α -reduktase-inhiberende mengde av en forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen.

10 Som anvendt her angir uttrykket "pasient" et varmblodig dyr slik som et menneske, som er angrepet av en DHT-formidlet sykdom eller tilstand. DHT-formidlede sykdommer eller tilstan-
 15 der er de som er assosiert med forhøyet androgenaktivitet på grunn av overdreven dannelse av DHT. Slike DHT-formidlede sykdommer eller tilstander innefatter acne, acne vulgaris, godartet prostatisk hypertrofi, androgenisk alopecia (vanligvis skallethet forårsaket av androgen i genetisk ømfintlige menn og kvinner), seboré og kvinnelig hirsutisme. Foreliggende oppfinnelse angår enn videre behandling av den bestemte DHT-
 20 formidlede sykdom og tilstand som beskrevet ovenfor.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjenne-
 tegnet ved at en forbindelse av formelen

25



30

omsettes med natriumazid i et inert løsningsmiddel i nærvær av
 35 svovelsyre. Reaksjonen utføres i nærvær av en katalyt-

tisk mengde av en sur syre, dvs. svovelsyre, ved oppvarming til 100° C. Ingen anstrengelser gjøres for å isolere noen mellomprodukter, men det synes som om epoxydet først åpnes under dannelse av 4-azido-4-enet. Under de anvendte reaksjonsbetingelser taper azidoforbindelsen nitrogen, et antatt azirin dannes, og dette åpnes under dannelse av det ønskede 4-amino-4,6-dien.

4,5-epoxyforbindelsen, anvendt som utgangsmateriale, erholdes i seg selv ved basekatalysert epoxydering av det egnede tilsvarende 4-en under anvendelse av 30 % vandig hydrogenperoxyd. For de forbindelser som inneholder en dobbeltbinding ved 1-stillingen, er det mer hensiktsmessig å innføre denne umettethet etter at epoxydet er dannet. Eksempelvis gir behandling av et 4,5-epoxy-3-ke-ton med diklordicyanokinon den tilsvarende Δ^1 -epoxydforbindelse. Det erholdte epoxydprodukt er generelt en blanding av α - og β -epoxyder hvor β -epoxydet er det dominerende produkt. I enkelte tilfeller erholdes en enkelt isomer. I et hvilket som helst tilfelle gir ytterligere omsetning av epoxydene med natriumazid som beskrevet tidligere det ønskede 4-amino-4,6-dien.

Utgangsmaterialene anvendt i de ovenfor angitte synteser er kjente forbindelser og/eller de kan fremstilles ved standard kjente prosedyrer.

De foregående synteser er illustrative og mange andre konvensjonelle reaksjoner og kombinasjoner av disse reaksjoner kan anvendes for å fremstille eller omdanne forbindelsene.

Disse konvensjonelle reaksjoner og betingelser kan for eksempel finnes i Fieser et al., "Steroids" (Reinhold, New York, 1959); Djerassi, Red., "Steroid Reactions" (Holden-Day, San Francisco, 1963); Kirk et al., "Steroid Reaction Mechanisms" (Elsevier, Amsterdam, 1968); Carruthers, "Some Modern Methods of Organic Synthesis" (Cambridge U. Press, Cambridge, 1971); og Harrison et al., "Compendium of Organic Synthetic Methods" (Wiley-Interscience, New York, 1971).

Forbindelsene er anvendbare som 5 α -reduktase-inhibitorer. Følgelig er de anvendbare ved behandling av de forskjellige sykdommer og tilstander som vil bli påvirket av slike inhibitorer som beskrevet ovenfor.

5 Aktiviteten av forbindelsene som
5 α -reduktaseinhibitorer kan demonstreres ved standard test-prosedyre. Mikrosomale preparater av det steroide 5 α -reduktaseenzym (protein) ble erholdt fra humant prostatavev og lagret i aliquoter, Proteinkonsentrasjon ble bestemt før bruk av
10 prøvene. I metoden i seg selv inneholdt individuelle prøver for 5 α -reduktaseaktivitet 0,1M fosfatcitratbuffer, pH 5,6, 1mM EDTA, 7 til 22 μ g mikrosomalt protein, 1 mM NADPH, 5 mM glukose-6-fosfat, 1 IU/ml glukose-6-fosfatdehydrogenase, 1,2-³H-testosteron, og testforbindelsen, oppløst i dimethylsulfoxyd og deretter fortynnet i fosfat-citratbuffer til en
15 sluttelig prøvekonsentrasjon på 0,1 % (v/v) dimethylsulfoxyd. Den samme buffer og den samme mengde av dimethylsulfoxyd, uten testforbindelsen, ble anvendt for kontrollprøvene. Det totale prøvevolum var 100 μ l og prøvene ble utført in duplo. Reak-
20 sjonen ble initiert ved tilsetning av testosteronet, og inkubert i 30 minutter ved 25^o C. Prøven er lineær med tiden til 30 minutter.

Avhengig av arten av inhibering ble testosteron-konsentrasjonen typisk variert fra 0,15 μ M (ca. 0,5 K_m) til
25 10 K_m , med radioaktiv markør konstant ved 0,15 μ Ci pr. prøve. Mengden av testforbindelse tilsatt ble variert for å tilveiebringe sluttkonsentrasjoner på 1 nM til 100 μ M. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av 50 volumer kloroform:methanol (2:1). Steroidene ble deretter ekstrahert og separert ved
30 høytrykks væskrokromatografi, og mengdene av testosteron og dihydrotestosteron tilstedeværende ble bestemt for å bestemme den prosentvise omdannelse av testosteron til dihydrotestosteron, og for å beregne 5 α -reduktaseaktiviteten. Aktiviteten av testforbindelsen ble deretter uttrykt som IC₅₀,
35 eller den konsentrasjon av testforbindelse som produserte en

50 % inhibering av testosteronomdannelsen. Når forbindelsene ble testet på denne måte, ble følgende resultater observert:

	<u>Testforbindelse</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
5	4-aminopregna-4,6-dien-3,20-dion	25
	N,N-diisopropyl-4-amino-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid	16
10	N-(t-butyl)-4-amino-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid	8

For å oppnå den ønskede anti-acne eller anti-seboréiske effekt kan forbindelsene administreres oralt, parenteralt, for eksempel intramuskulært og subkutant, og topisk til en pasient med behov for behandling. Topisk administrering foretrekkes. Som anvendt heri i forbindelse med behandling av acne eller oljehud, menes med uttrykket pasient et varmblodig pattedyr, for eksempel primater, menn og kvinner med acnetilstand eller oljehudtilstand med behov for behandling. Forbindelsene kan administreres alene eller egnet blandet i form av et farmasøytisk preparat i den pasient som skal behandles. Mengden av administrert forbindelse vil variere med strengheten av acnetilstanden eller oljehudtilstanden, og gjentatt behandling kan være ønskelig. For oral og parenteral administrering er mengden av administrert forbindelse, dvs. den anti-acne- eller anti-seboréisk effektive mengde fra 0,001 til 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag, og fortrinnsvis fra 0,01 til 1,0 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Enhetsdoser for oral eller parenteral administrering kan for eksempel inneholde fra 0,2 til 100 mg aktiv bestanddel. For topisk administrering er den anti-acne eller anti-seboréisk effektive mengde av forbindelsene på prosentbasis fra 0,001 til 5 %, og fortrinnsvis fra 0,005 til 1 %. For topisk administrering kan den formulerte aktive bestanddel påføres direkte på det sete som krever behandling, eller kan påføres til de orale eller nasale slimhinner. Applikatorstifter som bærer formuleringen kan anvendes ved administrering av forbindelsene.

Ved behandling av godartet prostatisk hypertrofi (BPH) kan forbindelsene administreres på forskjellige måter til den pasient som skal behandles for å oppnå den ønskede effekt. Som anvendt her ved behandling av BPH, menes med uttrykket pasient varmblodige hanndyr, slik som hannhunder og menn. Forbindelsene administreres alene eller i kombinasjon med hverandre. Forbindelsene kan også administreres i form av et farmasøytisk preparat. Forbindelsene kan administreres oralt, parenteralt, for eksempel intravenøst, intraperitonealt, intramuskulært eller subkutant, innbefattende injeksjon av den aktive bestanddel direkte i prostata. Implantater med langsom frigivelse kan også anvendes. Mengden av administrert forbindelse vil variere over et vidt område og kan være en hvilken som helst effektiv mengde. Avhengig av den pasient som skal behandles, den tilstand som skal behandles og administreringsmåte, kan den effektive mengde av administrert forbindelse variere fra 0,001 til 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag, og fortrinnsvis fra 0,01 til 1,0 mg/kg kroppsvekt pr. dag. Enhetsdoser for oral eller parenteral administrering kan for eksempel inneholde fra 0,2 til 100 mg av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Disse doseringsområder representerer den mengde av forbindelse som vil være effektiv til å redusere størrelsen av prostata, dvs. mengden av forbindelse som er effektiv til å behandle BPH. Forbindelsen kan administreres fra starten av hypertrofi av prostata til regresjonen av symptomene, og kan anvendes som et preventivt mål.

Forbindelsene kan administreres enten som individuelle terapeutiske midler eller som blandinger med terapeutiske midler. De kan administreres alene, men administreres generelt i form av farmasøytiske preparater, dvs. blandinger av aktive midler med egnede farmasøytiske bærere eller fortynningsmidler. Eksempler på slike preparater innbefatter tabletter, pastiller, kapsler, pulvere, aerosol-spray, vandige eller oljeaktige suspensjoner, siruper, eliksirer og vandige løsninger for injeksjon. Forbindelsene administreres fortrinnsvis i orale doseringsformer.

Arten av det farmasøytiske preparat og den farmasøytiske bærer eller fortynningsmiddel vil selvsagt avhenge av den ønskede administreringsrute, dvs. oralt eller parenteralt. Orale preparater kan være i form av tabletter eller kapsler og kan inneholde konvensjonelle eksipienter slik som bindemidler (f.eks. sirup, acacia, gelatin, sorbitol, tragant eller polyvinylpyrrolidon), fyllstoffer (f.eks. lactose, sukker, maisstivelse, calciumfosfat, sorbitol eller glycin), smøremidler (f.eks. magnesiumstearat, talkum, polyethylenglykol eller silica), oppbrytende midler (f.eks. stivelse) eller fuktemidler (f.eks. natriumlaurylsulfat). Orale væskeformige preparater kan være i form av vandige eller oljeaktige suspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper, eliksirer etc., eller kan presenteres som et tørt produkt for rekonstituering med vann eller annen egnet bærer før bruk. Slike væskeformige preparater kan inneholde konvensjonelle additiver slik som suspenderingsmidler, smaksgivende midler, fortynningsmidler eller emulgeringsmidler. For parenteral administrering kan løsninger eller suspensjoner av en forbindelse med konvensjonelle farmasøytiske bærere anvendes, for eksempel som en vandig løsning for intravenøs injeksjon, eller som en oljeaktig suspensjon for intramuskulær injeksjon. Prosedyrer for fremstilling av preparater som diskutert ovenfor er beskrevet i standardbøker slik som Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

N-(1,1-dimethylethyl-4,5-epoxy-3-oxoandrostan-17 β -carboxamid

En løsning av 4,77 g (12,8 mmol) N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrost-4-en-17 β -carboxamid i 55 ml methanol og 11 ml diklormethan ble avkjølt til 12^o C og ble behandlet i én porsjon med 3,3 ml 30 % vandig hydrogenperoxyd, etterfulgt av dråpevis tilsetning av en vandig natriumhydroxydløsning fremstilt ved omsetning av 0,38 g natriumhydroxyd i 2,2 ml vann. Etter 1 time ble kjølebadet fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 3 timer. Mesteparten av løsningsmidlet ble deretter fjernet i vakuum. Residuet ble oppløst i diklormethan og ble rensset ved flashkromatografi (hexan-20 % ethyl-

acetat og hexan-40 % ethylacetat) under dannelse av 3,3 g (66,2 %) N-(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-3-oxoandrostan-17 β -carboxamid som et fast skum. Dette materiale var en blanding av 4 α ,5 α - og 4 β ,5 β -isomerene og ble anvendt som sådan i de etterfølgende reaksjoner.

Eksempel 1A

Når prosedyren beskrevet i eksempel 1 ble gjentatt under anvendelse av egnede utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser erholdt, vanligvis som en blanding av de to isomere epoxyder:

N,N-bis(1-methylethyl)-4,5-epoxy-3-oxoandrostan-17 β -carboxamid (73,5 %).

(20S)-4,5-epoxy-3-oxopregnan-20-carboxylsyre-methylester (61,3 %).

4,5-epoxypregnan-3,20-dion (87,6 %).

4,5-epoxy-17 α -hydroxypregnan-3,20-dion (79,1 %).

4,5-epoxypregnan-3,11,20-trion (41,8 %).

(20S)-4,5-epoxy-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on (73,1 %).

4,5-epoxypregn-9(11)-en-3,20-dion (75,5 %).

Eksempel 2

4-amino-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid

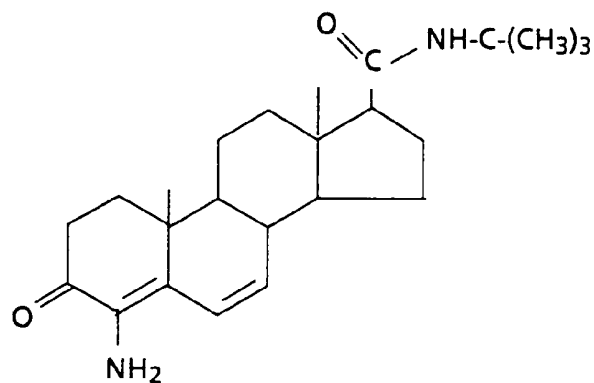
En løsning av 3,0 g (7,7 mmol) 4,5-epoxy-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-androstan-17 β -carboxamid i 40 ml dimethylsulfoxyd under en nitrogenatmosfære ble anbragt i et oljebad oppvarmet til 60 $^{\circ}$ C. Løsningen ble omrørt kraftig mens 8,11 g (0,338 mol) natriumazid langsomt ble tilsatt. Etter at tilsetningen av azidet var fullført, ble 0,54 ml konsentrert svovelsyre tilsatt. Badtemperaturen ble hevet til 100 $^{\circ}$ C og reaksjonsblandingen ble omrørt ved denne temperatur i 90 minutter. Reaksjonsblandingen ble fjernet fra oljebadet og avkjølt til romtemperatur, og den resulterende faste masse ble brutt opp og helt over i 550 ml kaldt vann. Blandingen ble omrørt i 30 minutter, og de faste bestanddeler ble oppsamlet ved filtrering, ble vasket med vann og tørket til et gult fast materiale. Det urene produkt ble rensset ved flashkromatografi (hexan-30 % ethyl-

acetat) under dannelselse av 4-amino-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-androsta-4,6-dien-17 β -carboxamid som et krystallinsk, gult fast materiale (0,90 g, 30 %) (aq

methanol). IR 3442, 3372, 1662, 1616, 1592, 1570, 1512 cm⁻¹;

5 MS (CI) m/z 385 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 384 (35%, M⁺), 150 (100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.77 (3H, s, C₁₈-Me), 1.06 (3H, s, C₁₈-Me), 1.37 (s, ^tBu-Me'er), 2.44-2.54 (1H, pr dd), 2.58-2.72 (1H, pr dd), 3.70 (1.6H, br, NH₂), 5.13 (1H, s, NH), 5.97 (1H, dd), 6.30 (1H, dd); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 132.27, 132.44,
10 135.90, 171.51, 194.27.

Denne forbindelse har den følgende struktur:



Eksempel 2A

25 Når prosedyren beskrevet i eksempel 2 ble gjentatt under anvendelse av egnede utgangsmaterialer, ble følgende forbindelser erholdt:

4-amino-N,N-bis(1-methylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid, IR 3446, 3372, 1662, 1634, 1592 cm⁻¹; MS
30 (CI) m/z 413 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 412 (100%, M⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (3H, s, C₁₈-Me), 1.06 (3H, s, C₁₉-Me), 1.14 (d, ⁱPr-Me), 1.21 (d, ⁱPr-Me), 1.39 + 1.42 (pr d, 2 x ⁱPr-Me), 3.40 (1H, hept ⁱPr-CH), 3.71 (2H, br s, NH₂), 4.20 (1H, hept ⁱPr-CH), 5.98 (1H, dd) 6.31 (1H, dd); ¹³C NMR (CDCl₃) δ
35 121.83, 132.16, 132.64, 136.23, 173.63, 194.29.

(20S)-4-amino-3-oxopregna-4,6-dien-20-carboxylsyremethylester, IR 3478, 3374, 1728, 1666, 1616, 1596, 1572

cm⁻¹; MS (CI) m/z 372 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 371 (100%, M⁺); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.77 (3H, s, C₁₈-Me), 1.05 (3H, s, C₁₉-Me), 1.19 (d, C₂₁-Me), 3.64 (5H, s over br s, CH₃O + NH₂), 5.94 (1H, dd), 6.29 (1H, dd); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 121.88, 132.14, 132.68, 136.14, 177.12, 194.32.

4-aminopregna-4,6-dien-3,20-dion, IR 3450, 3365, 1695, 1660, 1620, 1595, 1575 cm⁻¹; MS (CI) m/z 328 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 327 (40%, M⁺), 150 (100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.71 (3H, s, C₁₈-Me), 1.06 (3H, s, C₁₉-Me), 2.15 (s, C₂₁-Me), 3.72 (2H, br s, NH₂), 5.95 (1H, dd), 6.31 (1H, dd); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 122.04, 132.24, 132.28, 135.61, 194.25, 209.16.

4-amino-17 α -hydroxypregna-4,6-dien-3,20-dion, IR 3442, 1704, 1660, 1614, 1590 cm⁻¹; MS (CI) m/z 344 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 343 (75%, M⁺), 150 (100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (s, C₁₈-Me), 1.06 (3H, s, C₁₉-Me), 2.28 (3H, s, C₂₁-Me), 2.7-3.7 (2.5H, br m, NH₂), 5.97 (1H, dd); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 89.62, 122.08, 132.25, 132.51, 135.69, 178.91, 194.32, 211.39.

4-aminopregna-4,6-dien-3,11,20-trion, IR 3454, 3362, 1706, 1694, 1620, 1600, 1570 cm⁻¹; MS (CI) m/z 342 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 341 (80%, M⁺), 43 (100%); ¹H-NMR (CDCl₃) 0.70 (3H, s, C₁₈-Me), 1.27 (3H, s, C₁₉-Me), 2.12 (3H, s, C₂₁-Me), 3.28 (2H br s, NH₂), 5.93 (1H, dd), 6.36 (1H, dd); ¹³C NMR (CDCl₃) 122.73, 129.56, 132.64, 133.04, 194.60, 207.60, 208.40.

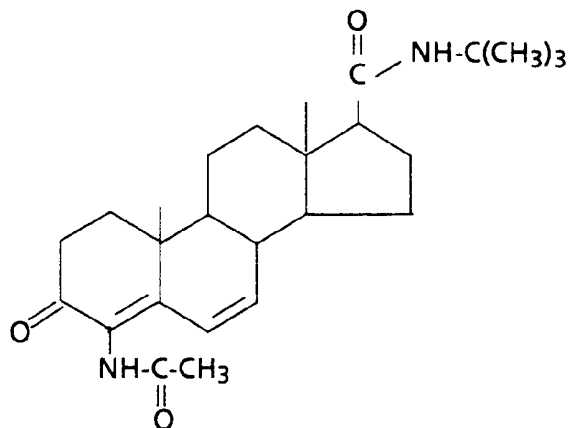
(20S)-4-Amino-21-hydroxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on, IR 3462, 3390, 3346, 1652, 1616, 1592, 1564 cm⁻¹; MS (CI) m/z 344 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 343 (60%, M⁺), 150 (100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.76 (3H, s, C₁₈-Me), 1.04 + 1.05 (6H, s + d, C₁₉-Me + C₂₁-Me) 2.48 (1H, dq), 2.63 (1H, dq), 3.38 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 3.64 (dd + v br, 1/2 C₂₁-CH₂ + NH₂), 5.97 (1H, dd) 6.30 (1H, dd); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 121.77, 132.08, 132.98, 136.55, 194.40.

Eksempel 34-acetamido-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid

En løsning av 0,9 g (2,34 mmol) 4-amino-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid i 3 ml eddiksyreanhydrid og 6 ml pyridin ble omrørt over natten ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 3 timer. De faste materialer ble oppsamlet ved filtrering under dannelse av et brunt fast materiale som ble rensed ved flashkromatografi (hexan-50% ethylacetat, ethylacetat) under dannelse av 4-acetamido-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid (0.29 g, 30.4%, diethyl-ether-hexan). IR 3442, 3382, 1664, 1616 cm⁻¹; MS (CI) m/z

427 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 426 (65%, M⁺), 57 (100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (3H, s, C₁₈-Me), 1.13 (3H, s, C₁₉-Me), 1.35 (s, 3 x ^tBu-Me'er); 2.14 (s, Ac-Me), 5.13 (1H, s, NHC₂H₅), 6.16 (2H, s, C₆-H + C₇-H), 7.12 (1H, NHAc); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 124.65, 124.89, 139.95, 153.20, 168.74, 171.44, 194.93.

Denne forbindelse har følgende struktur:

Eksempel 3A

Når prosedyren beskrevet i eksempel 3 ble gjentatt under anvendelse av egnede utgangsmaterialer, ble den følgende forbindelse erholdt:

4-acetamidopregna-4,6-dien-3,20-dion, IR 3295, 1700, 1665, 1615(m) cm^{-1} ; MS (CI) m/z 370 (100%, $M^+ + 1$); (EI) m/z 369 (10%, M^+), 43 (100%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.71 (3H, s, C_{18} -Me), 1.13 (3H, s, C_{19} -Me), 2.13 (s, C_{21} -Me + Ac-Me), 6.12 (2H, s, C_6 -H + C_7 -H), 7.03 (1H, br s, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 124.83, 139.63, 152.95, 195.92, 209.14.

(20S)-4-acetamido-21-acetoxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on ble erholdt på lignende måte.

Eksempel 4

4-formamido-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid

En løsning av 0,22 ml (5,84 mmol) maursyre og 0,46 ml (4,76 mmol) eddiksyreanhydrid ble oppvarmet til tilbakeføpstemperaturen i 2 timer under en nitrogenatmosfære.

Den avkjølte løsning ble fortynnet med 5 ml tetrahydrofuran, og en løsning av 0,35 g (0,91 mmol) 4-amino-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid i 10 ml tetrahydrofuran ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og ble deretter fortynnet med 25 ml vann. Et gummiaktig materiale utfeltes som ble ekstrahert i diethylether-diklormethan og ble vasket med mettet, vandig natriumbicarbonat. Den tørkede løsning ble konsentrert til et gult skum som ble rensset ved flashkromatografi (hexan-50% ethylacetat, ethylacetat) under dannelse av 4-formamido-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17 β -carboxamid (0,25 g, 67,6 %, diethylether). IR 3440,

3304, 3246, 1684, 1670, 1650 cm^{-1} ; MS (CI) m/z 413 (100%, $M^+ + 1$); (EI) m/z 412 (18%, M^+), 57 (100%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.78 (3H, s, C_{18} -Me), 1.14 (3H, s, C_{19} -Me), 1.37 (s, 3 x ^tBu -Me's), 5.11 (1H, s, NHCOBu), 6.15-6.45 (2H, m, C_6 -H+ C_7 -H), 7.07-7.20 (1H, d + s, NHCO), 8.12+8.29 (1H, d + s, CHO).

Eksempel 4A

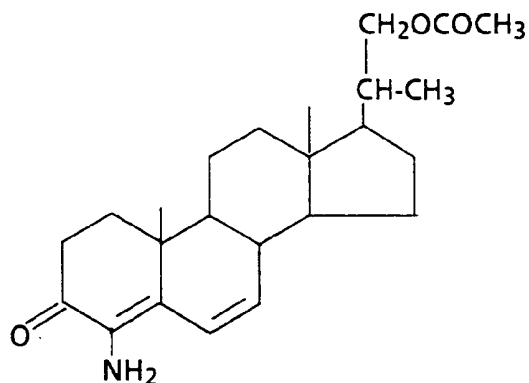
Når prosedyren beskrevet i eksempel 4 ble gjentatt under anvendelse av det egnede utgangsmateriale, ble den følgende forbindelse erholdt:

4-formamidopregna-4,6-dien-3,20-dion, IR 3325, 1710, 1690, 1650, 1615, 1585, 1475; MS (CI) m/z 356 (100%, M⁺ + 1); (EI) m/z 355 (25%, M⁺), 43 (100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.73 + 0.74 (pr s, C₁₈-Me), 1.13 + 1.15 (pr s, C₁₉-Me), 2.12 (s, C₂₁-Me), 6.14-6.25 (m + s) 6.38-6.45 (m, 3 deler), 7.00-7.08 (m, 3 deler + 8 deler), 7.16 (br s, 4 deler), 7.59 (d, 3 deler), 8.02 (s, 4 deler).

Eksempel 5

(20S)-4-amino-21-hydroxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on-acetat

Til en kraftig omrørt løsning av 2,0 g (5,15 mmol) (20S)-4,5-epoxy-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on-acetat erholdt i eksempel 7, i 70 ml dimethylsulfoxyd og oppvarmet til 60° C, ble tilsatt 5,4 g natriumazid og deretter 0,37 ml konsentrert svovelsyre. Blandingen ble hurtig bragt til en temperatur på 100° C og holdt ved denne temperatur i 1 time. Den avkjølte blanding ble deretter helt over i 450 ml kaldt vann. Det faste materiale ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket ved sug under dannelse av et gult fast materiale som ble rensed ved flashkromatografi under dannelse av (20S)-4-amino-21-hydroxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on-acetat (1.04 g, 52.5%). IR 3488, 3446, 3360, 1740, 1668, 1612 (m), 1592 (m), 1562 (m), 1252 cm⁻¹; MS (CI) 386 (20%, M + 1), 326 (100%, M + 1 - AcOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (3H, s, C₁₈-Me), 1.03 (d, C₂₂-Me), 1.06 (s, C₁₉-Me), 2.07 (s, Ac-Me), 3.69 + 3.78 (3H, v br + dd, NH₂ + 1/2 C₂₁-CH₂), 4.09 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 5.97 (1H, dd), 6.30 (1H, dd). Denne forbindelse har følgende struktur:



Eksempel 6(20S)-21-hydroxy-20-methylpregn-4-en-3-on-benzoat

En løsning av 8,0 g (24,2 mmol) (20S)-21-hydroxy-20-methylpregn-4-en-3-on i 200 ml diklormethan ble avkjølt på et is-vannbad og ble behandlet sekvensvis med 3,69 ml (26,6 mmol) triethylamin og 3,09 ml (26,6 mmol) benzoylchlorid og ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Etter at reaksjonsblandingen var fortynnet med 200 ml diklormethan ble den ekstrahert med ether, tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og filtratet ble konsentrert til et fast materiale som ble rensset ved flashkromatografi under dannelselse av (20S)-21-hydroxy-20-methylpregn-4-en-3-on-benzoat (9,4 g, 89,5 %) som smelter ved 193 - 195^o C etter omkrystallisering fra aceton. IR 1716, 1676, 1614 (m), 1284 cm⁻¹; MS (CI) 435 (100%, M + 1), 313 (70%, M + 1 - PhCOOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.77 (3H, s, C₁₈-Me), 1.04 (d, C₂₂-Me), 1.19 (s, C₁₉-Me), 4.05 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 4.34 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 5.72 (1H, s, C₄-H), 7.45 (2H, t), 7.56 (1H, t), 8.04 (2H, dd).

Eksempel 7(20S)-4,5-epoxy-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on-benzoat

En løsning av 8,9 g (20,5 mmol) (20S)-21-hydroxy-20-methylpregn-4-en-3-on-benzoat i 80 ml metanol og 80 ml diklormethan ble avkjølt til 15^o C og ble behandlet sekvensvis med 30 % hydrogenperoxyd (5,0 ml) og 1,09 g natriumhydroxyd i 6,7 ml vann. Etter 4 timer ved romtemperatur ble produktet isolert fra reaksjonsblandingen ved den samme prosedyre som beskrevet i eksempel 7 under dannelselse av (20S)-

4,5-epoxy-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on-benzoat (1.6 g, 17.3%). IR 1720, 1280 cm⁻¹; MS (CI) 451 (95%, M + 1), 329 (100%, M + 1 - PhCOOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.76 (3H, s, C₁₈-Me), 1.13 (d, C₂₂-Me), 1.16 (s, C₁₉-Me), 2.98 + 3.04 (1H, s + s, C₄-H), 4.04 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 4.32 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 7.46 (2H, t), 7.57 (1H, t), 8.04 (1H, dd).

Eksempel 8(20S)-4-amino-21-hydroxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on-benzoat

Til en kraftig omrørt løsning av 1,0 g (2,22 mmol)

(20S)-4,5-epoxy-21-hydroxy-20-methylpregnan-3-on-benzoat i 35 ml dimethylsulfoxyd, oppvarmet til 60° C, ble det tilsatt 2,7 g natriumazid og den konsentrerte svovelsyre (0,2 ml). Blandingen ble raskt bragt til en temperatur av 100° C og ble
 5 holdt ved denne temperatur i 1 time. Den avkjølte blanding ble så helt i 250 ml kaldt vann. Den resulterende blanding ble ekstrahert med 300 ml ether, og etherløsningen ble vasket med saltvann, ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert og filtratet ble konsentrert til et gult, fast materiale som ble
 10 rensed ved kromatografi under dannelse av (20S)-4-amino-21-hydroxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on-benzoat (0,8 g, 80,1 %) som smeltet ved 163 - 167° C med spaltning. IR 3470, 3366, 1718, 1682 (m), 1656, 1608 (m), 1586 (m), 1567 (m), 1274, 1268, 718 cm⁻¹; MS (CI) 448 (100%,
 15 M + 1), 326 (35%, M + 1 - PhCOOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (3H, s, C₁₈-Me), 1.07 (s, C₁₉-Me), 1.15 (d, C₂₂-Me), 3.71 (2H, v br, NH₂), 4.07 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 4.35 (1H, dd, 1/2 C₂₁-CH₂), 5,98 (1H dd), 6,30 (1H dd), 7,35 (2H, t), 7,57 (1H, t), 8,04 (2H, dd).

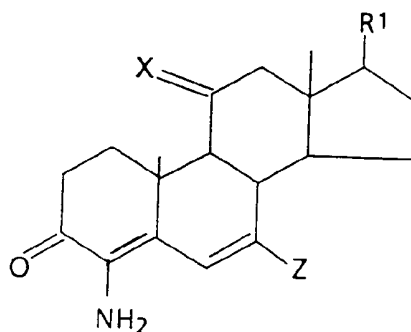
20

25

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel

30



35

hvori

R¹ er C₂₋₆-alkanoyl eller -C(O)-Y;

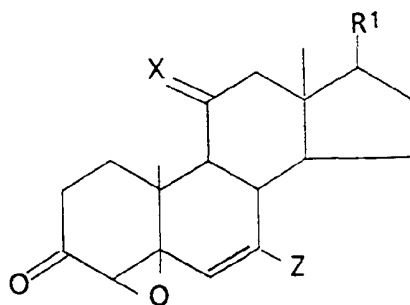
Y er H eller NR³R⁴;

5 R³ og R⁴ er uafhængig hydrogen, C₁₋₆-alkyl eller C₃₋₆-cyklo-alkyl;

X er O eller (H)(H);

Z er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse av formelen



20 omsettes med natriumazid i et inert løsningsmiddel i nærvær av svovelsyre.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 4-amino-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17β-carboxamid,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

30 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 4-amino-N,N-bis(1-methylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17β-carboxamid,

k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

35 4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 4-acetamido-N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxoandrosta-4,6-dien-17β-carboxamid,

k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av (20S)-
4-amino-21-hydroxy-20-methylpregna-4,6-dien-3-on,
k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

10

15

20

25

30

35