

NORGE

[B] (11) UTEGNINGSSKRIFT. Nr. 130434



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 c 169/22

(52) Kl. 12 o-25/04

(21) Patentsøknad nr. 740112

(22) Inngitt 15.1.1974

(23) Løpedag 21.2.1969

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 26.8.1969

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 2.9.1974

(30) Prioritet begjært fra: 24.2.1968 Forbundsrepublik-
ken Tyskland, nr. P 16 68 687

(62) Avdelt fra søknad nr. 708/69

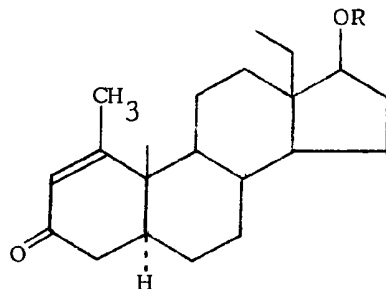
(71)(73) SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Hans-Detlef Berndt, Waldsängerpfad 10 a, Berlin 38,
Hermann Steinbeck, Heimat 70, Berlin 37 og
Rudolf Wiechert, Endestrasse 38, Berlin 39, alle:
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Siv.ing. Erling Quande.

(54) Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, tera-
peutisk aktive 18-methyl-5 α -H-androstenderivater.

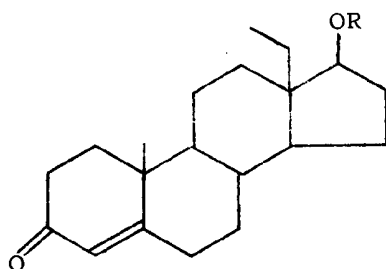
Oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av
nye 18-methyl-5 α -H-androstenderivater med den generelle formel



, hvor R er et hydrogenatom eller en alifatisk acylgruppe med
1 - 11 carbonatomer.

Som eksempler på alifatiske carboxylsyrer hvorfra R er avledet, kan nevnes eddiksyre, propionsyre, capronsyre og undecylsyre. Disse syrer kan selvfølgelig også være umettede, forgrenede eller flerbasiske. Som eksempler på slike syrer kan nevnes trimethyleddiksyre, t-butyleddiksyre, cyclopentylpropionsyre, ravsyre og adipinsyre.

De nye forbindelser fremstilles ved den foreliggende analogifremgangsmåte ved at 4,5-dobbeltbindingen til et 18-methyl-4-androsten-3-on med den generelle formel



, hvori R er som definert ovenfor, reduseres, den reduserte forbindelse dehydrogeneres i 1,2-stillingen, og den i 1,2-stillingen umettede forbindelse behandles med diazomethan og nitrogenet avspaltes fra den dannede 1,2-pyrazolinforbindelse og, avhengig av betydningen av R, den frie 17-hydroxygruppe eventuelt acyleres eller 17-acylgruppen eventuelt forsåpes.

Den ved i og for seg kjente fremgangsmåter gjennomførbare reduksjon av dobbeltbindingen i 4,5-stillingen utføres fortrinnsvis med lithium i flytende ammoniakk fordi dette gir et maksimalt utbytte av den ønskede 5 α -H-forbindelse. Dette utelukker imidlertid ikke at reduksjonen av dobbeltbindingen i 4,5-stillingen også kan oppnåes ved å påleire hydrogen i nærvær av egnede metallkatalysatorer, som f.eks. palladium som fortrinnsvis er blitt avsatt på en bærer, som carbon.

Den påfølgende dehydrogenering i 1,2-stillingen utføres også ved å anvende i og for seg kjente fremgangsmåter. Ifølge en foretrukken utførelsesform innføres først et halogenatom, fortrinnsvis brom, i 2-stillingen, og dette blir så på kjent måte igjen avspaltet som hydrogenhalogenid, f.eks. ved å anvende kalsiumcarbonat/lithiumbromid i dimethylformamid. Innføringen i 1,2-dobbeltbindingen kan

også utføres ved å anvende selensyre eller dicyanodiklorbenzokinon eller for dette formål kjente mikrobiologiske fremgangsmåter.

Innføringen av 1-metylgruppen utføres også ved å anvende for fagmannen vanlige kjente fremgangsmåter. Som eksempler på slike fremgangsmåter kan her nevnes dem som er beskrevet i tyske patenter nr. 1.023.764, nr. 1.117.113 og 135.900. Ifølge disse arbeidsbeskrivelser (ref. også Zeitschrift f. Naturforschung, 19b, 944, 1964) adderes først diazomethan på dobbeltbindingen i 1,2-stillingen. For å gjennomføre dette tilsettes den tilsvarende Δ^1 -forbindelse til f.eks. en avkjølt, etherholdig diazomethanoppløsning, hvorved forbindelsen oppløser seg med samme hastighet som reaksjonshastigheten. Etter at reaksjonsoppløsningen har fått stå i lengre tid, f.eks. 20-60 timer, faller så pyrazolinforbindelsen ut. Fra den således erholdte 1,2-pyrazolinforbindelse spaltes derpå nitrogenet av under dannelse av den ønskede, endelige 1-metyl- Δ^1 -gruppering. Nitrogenavspaltningen kan utføres ved å anvende i og for seg kjente fremgangsmåter. Således kan f.eks. pyrazolinforbindelsen direkte spaltes termisk, fortrinnsvis under et høyt vakuum. Ved en foretrukken utførelsesform oppvarmes den rekrystalliserte pyrazolinforbindelse ved et trykk av ca. 0,01-0,001 mm Hg i 30-60 minutter til 200-260°C. Fra den erholdte smelte blir til slutt Δ^1 -1-metylforbindelsen isolert og rensset, f.eks. ved kromatografi på Al_2O_3 eller silicagel. Nitrogenavspaltningen kan også utføres i et organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. tetraklorkullstoff eller kloroform, i nærvær av et adsorpsjonsmiddel i et surt reaksjonsmiljø ved f.eks. værelsetemperatur eller forhøyet temperatur, f.eks. ved oppløsningsmidlets kokepunkt. Som adsorpsjonsmiddel kan de innen adsorpsjonskromatografien vanlig anvendte adsorpsjonsmidler, som Al_2O_3 , silicagel, valkejord etc., benyttes som for å gi det nødvendige, sure reaksjonsmiljø, på kjent måte behandles med syre før omsetningen.

Ved en fordelaktig fremgangsmåte spaltes nitrogenet av ved at 1,2-pyrazolinforbindelsen behandles med en organisk base, fortrinnsvis kinolin, isokinolin, kinaldin, collidin, lutidin, N,N-dimethylanilin, anilin og/eller blandinger derav, eventuelt i nærvær av et fortynningsmiddel, som f.eks. tetralin eller dekalin. Ved anvendelse av høytkokende baser vil reaksjonstemperaturen være over ca. 140°C, fortrinnsvis 170-240°C, og ved anvendelse av baser som koker ved en temperatur under 140°C, utføres nitrogenavspaltningen under trykk ved en temperatur av fortrinnsvis ca. 200°C. Ved alle fremgangsmåter

utføres nitrogenavspaltningen fortrinnsvis i nærvær av en inert beskyttelsesgass, som f.eks. nitrogen eller argon, for å hindre dannelse av uønskede spaltningsprodukter.

De ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser er sterkt anabolisk virksomme stoffer som også fremhever seg spesielt ved en høy dissosiasjon av den ønskede anaboliske hovedvirkning til den uønskede androgene bivirkning, og dette fremgår av den efterfølgende tabell hvor forbindelsen IV som er et eksempel på forbindelser fremstilt ved den foreliggende fremgangsmåte, sammenlignes med de kjente forbindelser I-III. De anførte, sammenlignende forsøksresultater ble oppnådd ved den vanlige testikkel- og levatorani-undersøkelse efter at virkestoffet var blitt gitt subkutant til rotter.

TABELL

Forbind- else nr.	Forbindelse	Dosis mg/dyr/dag	Organvekt (mg/kg kroppsvekt)	
			Levator ani	Testikkel
I	17 β -propionyloxy- 4-androsten-3-on	1,0	55	529
II	17 β -acetoxo-5 α - androstan-3-on	1,0	51	401
III	17 β -acetoxo-1- methyl-5 α - androst-1-en-3-on	1,0	51	371
IV	17 β -acetoxo-1,18- dimethyl-5 α - androst-1-en-3-on	1,0	50	132

For medisinsk bruk kan de ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser anvendes som oralt administrerbare legemidler eller som sprøytepreparater.

For fremstilling av oralt anvendbare legemidler opparbeides de ved foreliggende fremgangsmåte fremstilte virkestoffer med innen den galeniske farmasi vanlige bærerstoffer og smakskorrigerende midler og overføres så til den endelige, ønskede anvendelsesform, som f.eks. tabletter, dragéer, pulvere, kapsler, etc.

Fremstillingen av sprøytepreparatene utføres ved å oppløse virkestoffet fortrinnsvis i oljer, spesielt sesamolje eller ricinusolje, ved de innen den galeniske farmasi vanlige metoder. For å øke oppløseligheten kan eventuelt fortynningsmidler henholdsvis oppløsningsfremmende stoffer, som f.eks. benzylbenzoat, tilsettes til oppløsningsmidlene. Oppløsningene blir så under sterile betingelser fylt i f.eks. 1 - 2 ml ampuller.

Som nevnt, er 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on og dens 17-ester egnet for anvendelse som utgangsmateriale ved fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende fremgangsmåte. Den racemiske form av utgangsmaterialet er beskrevet i J. Med. Chem. 10, 446 (1967), og dersom forbindelsene fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte skal fremstilles i sin optisk aktive form, fremstilles de fra det tilsvarende optisk aktive utgangsmateriale som f.eks. kan fremstilles som følger: 5 g 17-acetox-18-methyl-5(10)- δ stren-3-on med et smeltepunkt av 145-146°C og fremstilt fra 3-methoxy-17 β -acetox-18-methyl-1,3,5(10),8,14- δ strapentaen ved katalytisk hydrogenering av Δ^{14} -dobbelbindingen etterfulgt av en Birch-reduksjon med påfølgende 17 β -acetylering til den tilsvarende 3-methoxy- $\Delta^{2,5(10)}$ -17 β -acetox-forbindelse med et smeltepunkt av 136,5-139°C.

og av 3-enoletherspaltning, ble i 30 minutter redusert ved værelsetemperatur i 50 ml tetrahydrofuran og 5 ml vann med 0,5 g natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen ble så gjort svakt sur med 2N H₂SO₄, forbindelsen utfelt i isvann og det dannede bunnfall avsuget, vasket nøytralt og tørket. Råproduktet ble på ca. 500 g nøytralt aluminiumoxyd ved hjelp av gradient-kromatografi (hexan-20% eddikester) skilt i 17 β -acetox-18-methyl-5(10)- δ stren-3 β -ol som etter rekrystallisering én gang fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av 103-104°C, og i 17 β -acetox-18-methyl-5(10)- δ stren-3 α -ol som etter rekrystallisering fra hexan-aceton hadde et smeltepunkt av 103,5-105°C.

10 g 17 β -acetox-18-methyl-5(10)- δ stren-3 β -ol oppløst i 70 ml 1,2-dimethoxyethan ble dråpevis satt til en suspensjon av 50 ml absolutt ether, 10 ml metylenjodid og 10 g sink-kobber-par (E. LeGoff, J. Org. Chem. 29, 2048 (1964)). Det hele ble destillert i 2 timer under tilbaketrekning og fortynnet med 250 ml kloroform og 50 ml methanol, og uoppløst metall ble til slutt frafiltrert. Filtratet ble vasket med en vandig ammoniumkloridoppløsning, en vandig natriumthiosulfatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Resten ble rekrystallisert fra diisopropylether. Det

136434

6

ble oppnådd 8,8 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β - ϕ stran-3 β -ol med et smeltepunkt av 131 - 131,5°C.

330 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β - ϕ stran-3 β -ol ble i 25 ml aceton oxydert i 5 minutter ved værelsetemperatur med 0,5 ml oxydasjonsoppløsning ifølge Jones (267 g CrO₃, 230 ml konsentrert svovelsyre oppfylt til 1000 ml med vann). Utfelningen ble foretatt i isvann, og det dannede bunnfall ble tatt opp i kloroform og den fraskilte, organiske fase vasket med vandig natriumbicarbonat-oppløsning og vann. Etter tørking over natriumsulfat ble kloroform-oppløsningen inndampet til tørrhet. Det ble oppnådd 300 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β - ϕ stran-3-on med et smeltepunkt av 141 - 144°C. Dersom det for fremstilling av produktene ifølge foreliggende fremgangsmåte skal anvendes et utgangsmateriale med en fri hydroxylgruppe i 17-stillingen, forsåpes 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β - ϕ stran-3-onets 17 β -acetoxygruppe på vanlig måte til 17 β -hydroxylgruppen.

Det på det første trinn dannede mellomprodukt 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)- ϕ stren-3 α -ol kan også på i og for seg kjent måte omformes til 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)- ϕ stren-3 β -ol og går derfor ikke tapt for fremstillingen av det ønskede, endelige utgangsmateriale:

3 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)- ϕ stren-3 α -ol ble oppløst i 30 ml absolutt pyridin, og 3 ml methansulfoklorid ble tilsatt under isavkjøling. Oppløsningen fikk henstå i ca. 16 timer ved 0°C, og utfelningen ble så foretatt i isvann, og det hele derpå omrørt i enda 1 time, hvorpå 190 ml iskald 2n H₂SO₄ ble tilsatt og det dannede bunnfall avdestillert. Etter vasking med vann ble bunnfallet oppløst i benzen, og den med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede benzenoppløsning ble til slutt inndampet til tørrhet. Resten ble rekrystallisert fra isopropylether.

Det således i en mengde av 2,5 g erholdte 3 α -mesyloxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)- ϕ stren med et smeltepunkt av 145 - 146°C og 4 g tetraethylammoniumformiat ble i ca. 16 timer oppvarmet i 100 ml absolutt aceton under tilbakeløp. Etter tilsetning av 500 ml benzen ble oppløsningen vasket nøytral med vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Det ble oppnådd en oljerest bestående av 3 β -formyl-oxy-17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)- ϕ stren og en dien-blanding.

Denne blanding ble oppløst i 200 ml methanol og 20 ml mettet, vandig natriumbicarbonatoppløsning satt til oppløsningen, og det hele ble oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble så konsentrert til det halve volum, utfelningen foretatt i isvann og det dannede bunnfall filtrert av og tatt opp i methylenklorid. Den med vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede methylenkloridoppløsning ble inndampet til tørrhet. Resten ble til slutt skilt på 250 g silikagel ved å anvende gradient-kromatografi (hexan-20% aceton). Det ble derved oppnådd ytterligere 17 β -acetoxy-18-methyl-5(10)- δ stren-3 β -ol med et smeltepunkt av 103-104°C. 300 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-5,10 β -methylen-5 β - δ stran-3-on ble oppvarmet i 1 time på et dampbad til ca. 70°C i 30 ml av en 3:2 blanding av eddiksyre og konsentrert saltsyre. Utfelningen ble så foretatt i isvann og det hele ekstrahert med methylenklorid. Den med vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann nøytralt vaskede og over natriumsulfat tørkede, organiske fase ble inndampet til tørrhet. Den gjenværende rest ble oppløst i 20 ml methanol, og 3 ml vann og 100 mg kaliumcarbonat ble tilsatt og oppløsningen derpå oppvarmet i 90 minutter under tilbakeløp i en nitrogenatmosfære. Oppløsningen ble så konsentrert til det halve volum, felt i isvann og ekstrahert med methylenklorid. De kombinerte methylenekstrakter ble vasket nøytrale med vann, tørket over natriumsulfat og til slutt inndampet til tørrhet. Resten ble rekrystallisert fra diisopropylether. Det ble derved oppnådd 206 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 175/176,5-177,5°C; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 16.300$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble acetyleret i 16 timer ved værelsetemperatur med 0,4 ml absolutt pyridin og 0,2 ml eddiksyreanhydrid. Reaksjonsoppløsningen ble så inndampet til tørrhet under vakuum og den gjenværende rest rekrystallisert fra diisopropylether. Det ble derved oppnådd 98 mg 17 β -acetoxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 114-116°C; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15.900$.

100 mg 17-hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble forestret med propionsyreanhydrid. Etter en tilsvarende opparbeidelse ble det oppnådd 85 mg 17 β -propionyloxy-18-methyl-4-androsten-3-on, sm.p. 119-120°C (fra diisopropylether); UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15.800$.

100 mg 17 β -hydroxy-18-methyl-4-androsten-3-on ble oppløst i 0,4 ml absolutt pyridin, og 0,2 ml n-heptylsyreanhydrid ble tilsatt. Etter henstand i 24 timer ved værelsetemperatur ble reaksjonsbland-

ingen felt med isvann og ekstrahert med ether. Den fraskilte ether-oppløsning ble i rekkefølge vasket med en 1n HCl-oppløsning, en vandig bicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Etter å ha fordampet oppløsningsmidlet ble det oppnådd en olje bestående av 17 β -heptanoyloxy-18-methyl-4-androsten-3-on; UV (methanol): $\epsilon_{240} = 15.200$.

Eksempel 1

a) En oppløsning av 15 g 17 β -acetoxy-18-methyl-4-androsten-3-on i 200 ml av en 1:1 blanding av absolutt ether og absolutt dioxan ble ved en temperatur av -70°C dråpevis satt til en oppløsning av 1500 ml flytende ammoniak og 4,5 g lithium. Det hele ble omrørt i 30 minutter ved -70°C, og i løpet av 30 minutter ble så 30 g fast ammoniumklorid tilsatt inntil den blå farve forsvant, og ammoniakken ble så fordampet. Etter tilsetning av 500 ml ether ble oppløsningen vasket i rekkefølge med 1n HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og etter filtrering konsentrert til tørrhet. Resten ble absorbert på 500 g silikagel, og etter gradient-eluering (hexan/acetone-10%) ble det oppnådd 9 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on som etter rekrystallisering fra diisopropylether smeltet ved 158,5-159,5°C.

b) 23 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble oppløst i 250 ml tetrahydrofuran, og i løpet av 15 minutter ble 3,35 ml brom i 35 ml iseddik tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter og reaksjonsproduktet felt i isvann. Forbindelsen ble tatt opp i metylenklorid, og oppløsningen ble vasket i rekkefølge med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og konsentrert til tørrhet under vakuum. Det beholdte 2-brom-17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on ble som råprodukt omrørt i 200 ml dimetylformamid med 10 g kalsiumcarbonat og 5,8 g lithiumbromid i 5 timer under nitrogen ved en temperatur av 115°C. Reaksjonsblandingen ble felt i isvann, oppløsningen ble gjort sur med 2n HCl og forbindelsen ekstrahert med metylenklorid. Oppløsningen ble i rekkefølge vasket med en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet under vakuum. Inndampningsresten ble absorbert på 1 kg silikagel. Ved å anvende gradient-kromatografi med en blanding av metylenklorid og 2% methanol ble det oppnådd 14 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androstan-3-on; sm.p. 128/129-130,5°C; UV (methanol): $\epsilon_{229} = 10.500$.

c) 10 g 17 β -acetoxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on ble oppløst i 180 ml metanol, og 18 ml vann og 12,5 g kaliumcarbonat ble satt til oppløsningen som ble kokt i 90 minutter under tilbakeløp og nitrogen. Forbindelsen ble langsomt felt i isvann, filtrert av, vasket med vann og tørket, og det erholdte 17 β -hydroxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on ble rekrystallisert fra en blanding av hexan og diethylether.

$K_1 = 7,8$ g; sm.p. 147/148-149°C; UV (metanol): $\epsilon_{230} = 9.850$.

d) 3 g 17 β -hydroxy-18-methyl-5 α -androst-1-en-3-on ble satt til 300 ml av en etherholdig diazomethanoppløsning fremstilt ved spaltning av 50 g nitrosomethylurinstoff. Etter henstand i 3 dager ved værelsetemperatur ble overskudd av diazomethan ødelagt ved tilsetning av en liten mengde eddiksyre, og oppløsningen ble konsentrert til tørrhet. Det erholdte, urene 17 β -hydroxy-18-methyl-5 α -androstano-[2,1 α -c]-2'-pyrazolino-3-on ble oppvarmet i 30 minutter til 170°C i 50 ml kinolin. Reaksjonsproduktet ble tatt opp i ether og etheroppløsningen vasket i rekkefølge med 4n HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Inndampningsresten ble acetyllert i 16 timer ved værelsetemperatur med 12 ml absolutt pyridin og 6 ml eddiksyreanhydrid. Reaksjonsproduktet ble felt i isvann, forbindelsen tatt opp i metylenklorid og metylenkloridoppløsningen vasket i rekkefølge med 1n HCl, vann, vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann. Etter tørking over natriumsulfat ble oppløsningsmidlet dampet av og resten adsorbert på 300 g silikagel. Etter gradient-eluering med en blanding av hexan og 10% aceton ble det oppnådd 310 mg 17 β -acetoxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on; sm.p. 106-109°C (fra hexan/acetone); UV (metanol): $\epsilon_{242} = 12.900$.

Eksempel 2

500 mg 17 β -acetoxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on ble i 150 ml metanol og 3 ml vann oppvarmet i 2 timer med 700 mg kaliumcarbonat under tilbakeløp og nitrogen. Reaksjonsproduktet ble felt i isvann, filtrert av, vasket med vann og tørket. Etter krystallisering fra en blanding av hexan og diethylether ble det oppnådd 320 mg 17 β -hydroxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on; sm.p. 158-159°C; UV (metanol): $\epsilon_{243} = 13.200$.

Eksempel 3

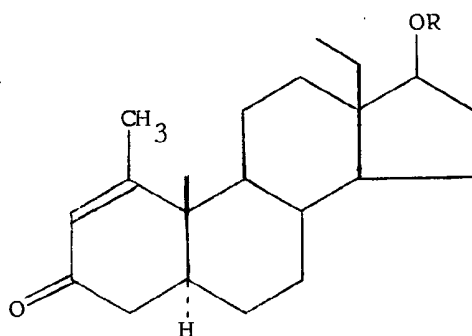
300 mg 17 β -hydroxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on i 10 ml absolutt pyridin ble forestret i 16 timer ved værelsetemperatur med 5 ml propionsyreanhydrid. Etter felling av reaksjonsproduktet med isvann ble forbindelsen ekstrahert med diethylether og etheroppløsningen vasket i rekkefølge med 1n HCl, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann. Etter tørking over natriumsulfat ble oppløsningsmidlet dampet av, og det ble oppnådd en olje bestående av 17-propionyloxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on; UV (methanol): $\epsilon_{242} = 12.700$.

Eksempel 4

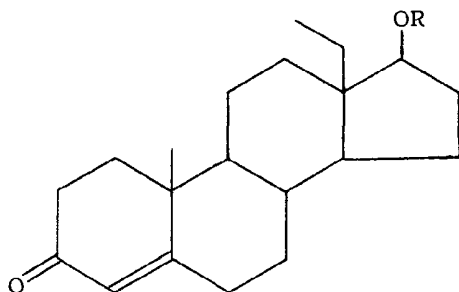
100 mg 17 β -hydroxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on ble oppløst i 0,4 ml absolutt pyridin, og 0,2 ml n-heptylsyreanhydrid ble tilsatt. Etter henstand i 24 timer ved værelsetemperatur ble reaksjonsblandingen felt med isvann og ekstrahert med ether. Den fraskilte etheroppløsning ble i rekkefølge vasket med 1n HCl-oppløsning, vann, en vandig natriumbicarbonatoppløsning og vann og tørket over natriumsulfat. Etter å ha dampet av oppløsningsmidlet ble det oppnådd 125 mg av et oljeaktig produkt bestående av 17 β -heptanoyloxy-1,18-dimethyl-5 α -androst-1-en-3-on, UV (methanol): $\epsilon_{242} = 12.000$.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive
18-methyl-5 α -H-androstenderivater med den generelle formel



, hvori R er et hydrogenatom eller en alifatisk acylgruppe med
1 - 11 carbonatomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t 4,5-
dobbelbindingen til et 18-methyl-4-androsten-3-on med den generelle
formel



, hvori R er som definert ovenfor, reduseres, den reduserte forbind-
else dehydrogeneres i 1,2-stillingen, og den i 1,2-stillingen
umettede forbindelse behandles med diazomethan og nitrogenet av-
spaltes fra den dannede 1,2-pyrazolinforbindelse og, avhengig av
betydningen av R, den frie 17-hydroxygruppe eventuelt acyleres eller
17-acylgruppen eventuelt forsåpes.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.