



(12) **Translation of
european patent specification**

(11) **NO/EP 2300489 B1**

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 71/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.03.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.11.11
(86)	European Application Nr.	09759550.8
(86)	European Filing Date	2009.06.05
(87)	The European Application's Publication Date	2011.03.30
(30)	Priority	2008.06.06, US, 59658 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	NeurMedix, Inc., 11601 Wilshire Blvd. No.1100, Los Angeles CA 90025, US-USA
(72)	Inventor	WHITE, Steven, K., 13619 Calderon Road, San DiegoCA 92129, US-USA GE, Yu, 12455 Brickellia St., San DiegoCA 92129, US-USA HUANG, Yujin, 11410 Micro Circle, San DiegoCA 92131, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS FOR PREPARING 17-ALKYNYL-7-HYDROXY STEROIDS AND RELATED COMPOUNDS
(56)	References Cited:	EP-B1- 0 624 162 EP-B1- 0 700 291 WO-A2-2008/039566

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en 17 α -alkynyl-androst-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triol
 5 som er i det vesentlige fri for steroid-biprodukt som mangler en oksygen-substituent i stilling 7, som omfatter trinnene med

(a) å bringe en hensiktsmessig beskyttet 3 β -hydroksy-adrost-5-en-17-on i kontakt med et oksidasjonsmiddel for direkte å innføre den =O (keton) funksjonelle gruppen i stilling 7;

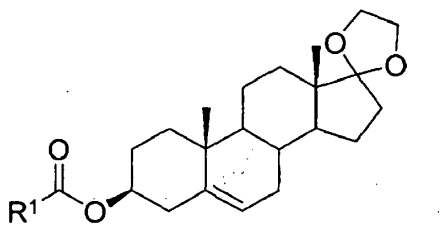
10 (b) å bringe en egnet beskyttet androst-5-en-7,17-dion-3 β -ol i kontakt med et reduksjonsmiddel for å omdanne den =O (keton) funksjonelle gruppen i stilling 7 til hydroksyl, hovedsakelig i β -konfigurasjonen; og

(c) å bringe et eventuelt beskyttet alkynylanion i kontakt med hensiktsmessig beskyttet androst-5-en-17-on-3 β ,7 β -diol for å innføre en alkynylsubstituent i
 15 stilling 17, hovedsakelig i α -konfigurasjonen ved addisjon av alkynylanionet til den =O (keton) funksjonelle gruppen i stilling 17.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori 17 α -alkynyl-androst-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triolen er 17 α -etynyl-androst-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triol.

20

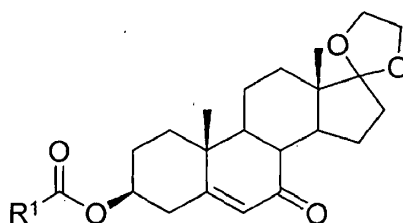
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori det hensiktsmessig beskyttede 3 β -hydroksy-adrost-5-en-17-on har strukturen



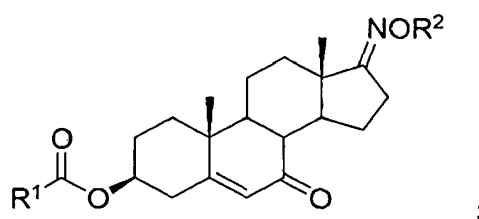
25

hvor R^1 er -H, C_{1-6} mettet alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkenyl, eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori den hensiktsmessig beskyttede androst-5-en-7,17-dion-3 β -ol har strukturen
 30



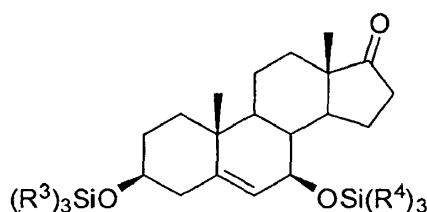
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori den hensigtsmessig beskyttede androst-5-en-7,17-dion-3 β -ol har strukturen



- hvor R^1 er -H, C_{1-6} mettet alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkenyl, eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl og R^2 er -H, C_{1-6} mettet alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkenyl eller aryl.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori R^1 er C_{1-6} mettet alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkenyl eller fenyl.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori den hensigtsmessig beskyttede androst-5-en-17-on-3 β ,7 β -diolen har strukturen



- hvor hver R^3 og hver R^4 uafhængig er C_{1-6} mettet alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkenyl eller aryl.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvori alkynylanionet har strukturen $M-C\equiv C-Si(R^5)_3$ hvori R^5 uavhengig er C_{1-6} mettet alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{3-6} cykloalkenyl eller aryl og M er et gruppe I, Gruppe II eller overgangsmetall.

5

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori M er Li, Mg eller Zn.

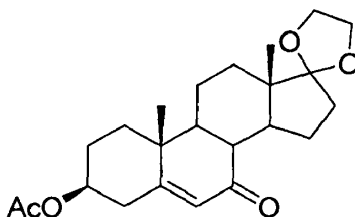
10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er $-CH_3$.

10

11. Fremgangsmåte for fremstilling av 17 α -etynyl-androst-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triol som er i det vesentlige fri for 17 α -etynyl-androst-5-en-3 β ,17 β -diol som omfatter trinnene med

(a) å bringe hensiktsmessig beskyttet androst-5-en-7,17-dion-3 β -ol som har strukturen

15



i kontakt med et reduksjonsmiddel for å omdanne den $=O$ (keton) funksjonelle gruppen i stilling 7 til hydroksy, hovedsakelig i β -konfigurasjonen;

20

(b) å omdanne den ketal funksjonelle gruppen i stilling 17 i produktet fra trinn (a) til den $=O$ (keton) funksjonelle gruppen; og

(c) å omdanne acetoksygruppen i stilling 3 til 3 β -hydroksyl, eller

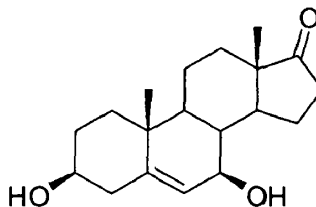
(b') å omdanne acetoksygruppen i stilling 3 i produktet fra trinn (a) til 3 β -hydroksy; og

25

(c') å omdanne ketalgruppen i stilling 17 til den $=O$ (keton) funksjonelle gruppen; og

4

(d) å omdanne hydroksylgruppene i stillinger 3 β og 7 β i produktet fra trinn (b) og (c) eller trinn (b') og (c') som har strukturen



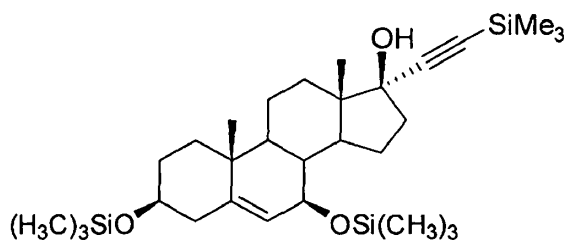
5

til Me₃SiO- grupper; og

(e) å bringe produktet fra trinn (d) i kontakt med litiumtrimetylsilyl-acetylid for å innføre en etynylsubstituent i stilling 17, hovedsakelig i α -konfigurasjonen ved addisjon av acetylidet til den =O (keton) funksjonelle gruppen i stilling 17;

10

(f) å bringe reaksjonsproduktet fra trinn (e) som har strukturen



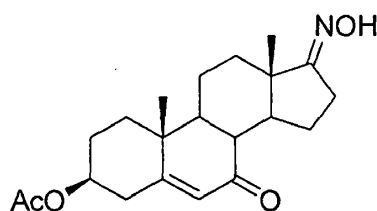
15

i kontakt med en vandig syre for å erstatte -SiMe₃ med -H, hvorved 17 α -etynyl-androst-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triol blir oppnådd, som er hovedsakelig fri for 17 α -etynyl-androst-5-en-3 β ,17 β -diol.

20

12. Fremgangsmåte for fremstilling av 17 α -etynyl-androst-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triol som er hovedsakelig fri for 17 α -etynyl-androst-5-en-3 β ,17 β -diol som omfatter trinnene med

(a) å bringe en hensiktsmessig beskyttet androst-5-en-7,17-dion som har strukturen



5 i kontakt med et reduksjonsmiddel for å omdanne den =O (keton) funksjonelle gruppen i stilling 7 til hydroksy, hovedsakelig i β -konfigurasjonen;

(b) å omdanne oksimet i stilling 17 i reaksjonsproduktet fra trinn (a) til den =O (keton) funksjonelle gruppen;

(c) å omdanne acyloksygruppen i reaksjonsproduktet fra trinn (b) til 3β -hydroksy;

10 (d) å omdanne hydroksygruppene i stillinger 3 og 7 i produktet fra trinn (c) til $\text{Me}_2\text{SiO-}$ grupper; og

(e) å bringe reaksjonsproduktet fra trinn (d) i kontakt med litiumtrimetylsilyl-acetylid for å innføre en etynylsubstituent i stilling 17, hovedsakelig i α -konfigurasjonen ved addisjon av acetylidet til den =O (keton) funksjonelle gruppen i stilling 17,

hvorved 17α -etynyl-androst-5-en- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol blir oppnådd som er i det vesentlige fri for 17α -etynyl-androst-5-en- $3\beta,17\beta$ -diol.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 1, 11 eller 12, som omfatter det ytterligere trinnet med rensing av 11α -alkynyl-androst-5-en- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol-produkt ved omkrystallisering.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvori 17α -alkynyl-androst-5-en- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol-produktet blir rensset ved omkrystallisering fra metanol-vann.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14, hvori 17α -alkynyl-androst-5-en- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triolen er 17α -etynyl-androst-5-en- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.