

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2006

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.01.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.01.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10104327**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**

(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP02/00722**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/059139**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 1/00

A 61 K 31/565

A 61 P 5/26

(71) Přihlašovatel:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Původce:

Bohlmann Rolf, Berlin, DE;

Künzer Hermann, Berlin, DE;

Nubbemeyer Reinhard, Berlin, DE;

Zopf Dieter, Berlin, DE;

(74) Zástupce:

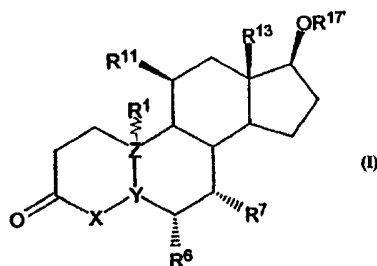
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

11beta-Halogensubstituované steroidy, jejich výroba a použití pro výrobu farmaceutických činidel a farmaceutických přípravků obsahujících 11beta-halogensubstituované steroidy

(57) Anotace:

11β-Halogensubstituované steroidy obecného vzorce I, kde R¹¹ je halogen, X-Y-Z reprezentuje skupinu jedné ze dvou struktur CH=C-C nebo CH₂-C=C a další substituenty mají význam uvedený v popisné části. Je popsán rovněž způsob přípravy těchto sloučenin a jejich použití pro přípravu farmaceutických prostředků a farmaceutické prostředky, které obsahují 11β-halogensubstituované steroidy.



(I)

11 β -Halogensubstituované steroidy, jejich výroba a použití pro výrobu farmaceutických činidel a farmaceutických přípravků obsahujících 11 β -halogensubstituované steroidy

Oblast techniky

Tento vynález se 11 β -halogensubstituovaných steroidů, jejich výroby a jejich využití pro výrobu farmaceutických činidel, farmaceutických přípravků, obsahujících 11 β -halogensubstituované steroidy, stejně jako použití některých 11 β -halogensubstituovaných steroidních derivátů coby komponenty sloučenin s androgenním působením.

Dosavadní stav techniky

Androgeny, obzvláště testosteron, se používají pro terapii mužské menopausy a pro rozvoj mužských pohlavních orgánů, stejně jako pro mužskou antikoncepci. Kromě toho, tyto hormony vykazují také částečný anabolický účinek, kdy například podporují růst svalů.

Mužská menopauza je charakteristická věkem vyvolanou redukcí produkce androgenních androgenů, takže se pro její léčení využívá hormonální náhradní terapie (HRT: hormon replacement therapy).

Kromě snížení spermatogeneze vede podávání LH-RH kvůli mužské antikoncepci také k uvolňování LH a ke snížení koncentrace testosteronu a libida, což je kompenzováno podáváním farmaceutických preparátů obsahujících testosteron (D. E. Cummings et al., "Prostate-Sparing Effects of the Potent Androgen 7 α -Methyl-19-Nortestosterone: A Potential Alternative to Testosterone for Androgen Replacement and Male

Contraception," Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 83, č. 12, str. 4212-4219 (1998)).

Kombinace zahrnující androgen a progesteron může být použita pro kontrolu plodnosti (viz. např. WO 01/60376 a reference tam uvedené).

V případě léčení testosteronem bylo prokázáno, že dochází k vedlejším účinkům, obzvláště ke zvětšení prostaty vzhledem ke zvýšení počtu buněk a štítné žlázy (BPH: benigní prostatická hyperplasie). V metabolismu testosteronu, který je zprostředkovaný 5α -reduktázou, může docházet ke vzniku dihydrotestosteronu (DHT), mimo jiné při výskytu BPH (Cummings et al., ibid.,; WO 99/13883) A1). Inhibice 5α -reduktázy se tedy používá pro léčení BPH v klinické praxi (finasteridy).

Rychlý metabolismus androgenního steroidu testosteronu v lidském těle vede nejen ke vzniku nežádoucího DHT, ale také vede k tomu, že je třeba orální podávání vyšších dávek pro dosažení žádoucího účinku na koncentraci testosteronu. Alternativní formy podávání, jako třeba i.m. injekce nebo velké náplasti, jsou tedy nezbytné.

Jako náhrada testosteronu ve výše uvedených oblastech indikace byl navržen 7α -methyl-19-testosteron (MeNT), který má na druhé straně vyšší biologickou účinnost než testosteron, protože vykazuje vyšší vázací afinitu k androgenním receptorům. Na druhou stranu, vzhledem ke sterické inhibici 7α -methylové skupiny, je pravděpodobně resistantní vůči metabolismu 5α -reduktázou (Cummings et al., ibid., WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5,342,834).

Během metabolismu testosteronu malá část této sloučeniny také reaguje aromatizací kruhu A steroidního systému za vzniku estradiolu, obzvláště v mozku, v játrech a v tukových

tkáních. S ohledem na celkové působení testosteronu a jeho metabolitů, estradiol je obzvláště zodpovědný za sexuální specifické chování a gonadotropní regulaci. Jeho působení je tedy stejné jako testosteronu a u dospělých mužů se pokládá za výhodné (Cummings et al., ibid.).

Bylo však ukázáno, že farmakokinetika testosteronu není uspokojivá. Obzvláště v případě orálního podávání se testosteron opět rychle vylučuje, takže účinnost a trvání působení takto vzniklých farmaceutických činidel je tedy neuspokojivé. Byly také syntetizovány další deriváty testosterony. Tyto deriváty jsou popsány mimo jiné v US-A-5,952,319, obzvláště 7α -, 11β -dimethyl deriváty 19-nortestosteronu, konkrétně 7α , 11β -dimethyl- 17β -hydroxyestr-4-en-3-on, 7α , 11β -dimethyl- 17β -heptanoyloxyestr-4-en-3-on, 7α , 11β -dimethyl- 17β -[[(2-cyklopentylethyl) -karbonyl] -oxy] -estr-4-en-3-on, 7α , 11β -dimethyl- 17β - (fenylacetyloxy) -estr-4-en-3-on a 7α , 11β -dimethyl- 17β -[[(trans-4- [n-butyl] -cyklohexyl) -karbonyl] -oxy] -estr-4-en-3-on.

Výše uvedené 7α , 11β -dimethyl deriváty mají výše uvedené výhody, jako MeNT, včetně zlepšené farmakokinetiky, to jest jejich účinnost a doba trvání jejich působení jsou lepší ve srovnání s testosteronem. Tyto deriváty mohou být ovšem vyrobeny pouze pomocí velmi drahé syntetické metody.

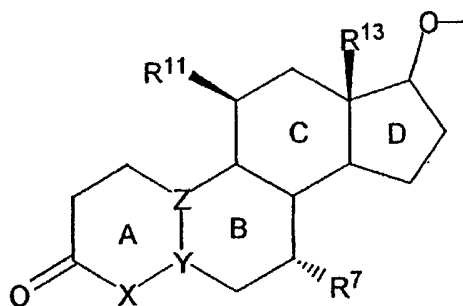
Podstata vynálezu

Problém, který je řešen tímto vynálezem, je tedy nalezení derivátů testosteronu, které nejsou sensitivní vůči redukci pomocí 5α -reduktázy, a které mají zlepšenou farmakokinetiku ve srovnání s 7α -methyl-19-nortestosteronem a které lze zároveň snadněji vyrobit než 7α , 11β -dimethyl

deriváty. Tento problém je řešen tímto vynálezem pomocí 11 β -halogensubstituovaných steroidů podle nároku 1, a to využitím 11 β -halogensubstituovaných steroidů jako složky sloučenin s androgenním působením podle nároku 9, a také způsobem výroby těchto sloučenin podle nároku 10 a použitím těchto steroidů pro výrobu farmaceutických činidel podle nároku 11, stejně jako farmaceutickými přípravky podle nároku 12.

Preferovaná provedení tohoto vynálezu jsou naznačena v podnárocích.

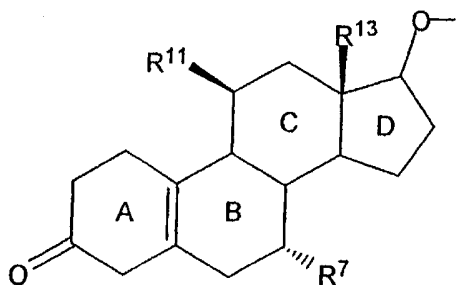
Jako komponenta sloučenin s androgenním působením mají 11 β -halogensubstituované steroidy podle tohoto vynálezu následující strukturu:



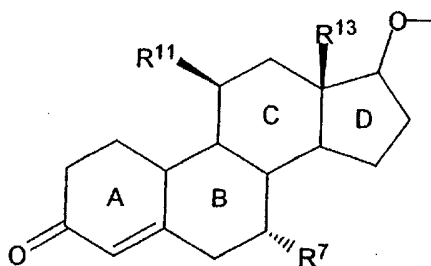
kde X-Y-Z reprezentuje skupinu s jednou ze dvou struktur CH=C-C nebo CH₂-C=C, ostatní vazby v kruhu A jsou nasycené, R⁷ a R¹³ nejsou vodík a R¹¹ je halogen.

V dalších pozicích kruhového skeletu mohou být přítomny libovolné jiné substituenty včetně vodíku.

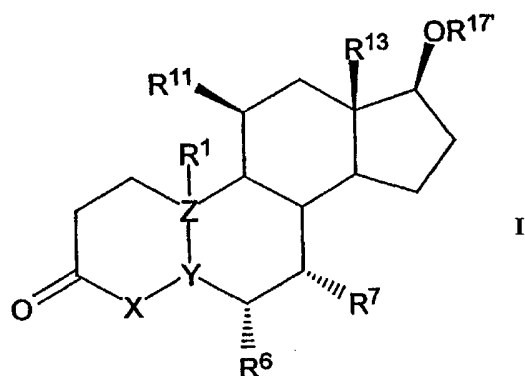
Vynález se tedy v zásadě vztahuje na následující dvě základní struktury, jmenovitě 11 β -halogen-estr-5(10)-en-3-on:



stejně jako na 11 β -halogen-estr-4-en-3-on:



Konkrétně, androgenní steroidy podle tohoto vynálezu mají následující obecný vzorec I:



kde

X-Y-Z reprezentuje skupinu jedné ze dvou struktur CH=C-C nebo CH₂-C=C

R¹ může být v α - nebo β -poloze a představuje vodík, skupinu R nebo P-Q-R, která je vázána prostřednictvím P na základní kruhovou strukturu; přičemž P a Q představují stejnou nebo rozdílnou, přímou nebo rozvětvenou, případně částečně nebo zcela fluorovanou alkylenovou skupinu, alkenylenovou skupinu nebo alkynylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, a R představuje skupinu CH₃ nebo CF₃, za předpokladu, že žádný substituent R¹ není přítomen na Z, pakliže X-Y-Z představuje skupinu CH₂-C=C,

R⁶ je atom vodíku nebo může mít také význam indikovaný pro R⁷,

R^7 představuje R nebo P-Q-R vázanou prostřednictvím P na základní kruhovou strukturu, přičemž tyto skupiny mají výše uvedený význam,

R^{11} představuje halogen,

R^{13} je methylová nebo ethylová skupina, a

R^{17} je vodík nebo skupina $C(O)-R^{18}$, kde R^{18} je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina s 1 až 18 uhlíkovými atomy, nebo arylová skupina, nebo skupina T-U-V vázaná prostřednictvím T ke skupině $C(O)$, přičemž T a U znamenají stejnou nebo rozdílnou, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu, alkenylenovou skupinu, alkynylenovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy, alicyklickou skupinu s 3 až 12 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu, a V je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina, alkenylová nebo alkynylová skupina s 1 až 18 uhlíkovými atomy, nebo arylová skupina, nebo

R^{18} má jeden z výše uvedených významů a kromě toho je substituován s jednou nebo více skupinami $NR^{19}R^{20}$ nebo jednou nebo více skupinami SO_xR^{21} , kde $x = 0, 1$ nebo 2 , a R^{19} , R^{20} a R^{21} jsou v každém případě vodík nebo skupina T-U-V vázaná prostřednictvím T k atomu dusíku nebo síry, přičemž nabývá výše uvedeného významu, za předpokladu, že kromě toho jsou zahrnuty fyziologicky kompatibilní adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami.

Skupina R^{11} je s výhodou fluor.

Jako alternativa může být ovšem v tomto případě také chlor, brom nebo jod.

Obzvláště, skupina R^6 může být vodík, methyl, ethyl nebo fluormethyl. Skupina R^6 je s výhodou vodík.

Obzvláště, skupina R^7 může být methyl, ethyl nebo fluormethyl. R^7 je s výhodou methyl.

Obzvláště výhodné je když R^1 je vodík, takže jde o derivát 19-nortestosteronu. V podstatě ovšem R^1 může být také methyl, ethyl, propyl nebo butyl nebo fluorovaný, obzvláště perfluorovaný derivát těchto radikálů.

R^{13} může být methyl nebo ethyl. Obzvláště, R^{13} je methyl.

R^{17} je s výhodou vodík nebo skupina $C(O)-R^{18}$, kde R^{18} je alkylový radikál s rovným nebo rozvětveným řetězcem.

Jestliže substituent R^{18} v uskupení $C(O)-R^{18}$ pro skupinu R^{17} je alkyl, v tomto významu může být obzvláště methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, hexadecyl, heptadecyl a oktadecyl, přičemž mohou být jak rovné tak i rozvětvené deriváty, tedy např. isopropyl, isobutyl, terc.butyl, isopentyl, terc.pentyl a neopentyl. Z výše jmenovaných alkylových zbytků jsou obzvláště preferovány hexyl, heptyl, oktyl, nonyl a decyl.

Když R^{18} je alkenyl, ten může být obzvláště ethenyl stejně jako 1-propenyl nebo 2-propenyl. Jestliže R^{18} je alkynyl, potom ten, může být obzvláště ethinyl stejně jako 1-propinyl nebo 2-propinyl.

Jestliže R^{18} je skupina T-U-V, v tomto případě může být v první řadě methylenocyklohexyl, který je vázán prostřednictvím methylenové skupiny ke skupině CO nebo ethylenocyklohexyl, který je vázán prostřednictvím ethylenové skupiny v poloze 1- nebo 2- ke skupině CO.

Horní limit pro počet uhlíkových atomů v řadě P-Q-R a T-U-V by měl být 22.

Jako radikály v substituentu $C(O)-R^{18}$ jsou obzvláště vhodné fenyl a 1-naftyl nebo 2-naftyl. V tom samém případě, aralkylové radikály T-U-V mohou být obzvláště benzyl, fenylethyl, fenylpropyl, naftylmethyl a naftylethyl.

Aryl v substituentu $C(O)-R^{18}$ může označovat heteroaryl. Příklady heteroarylových radikálů jsou obzvláště 2-, 3- a 4-pyridinyl, 2- a 3-furyl, 2- a 3-thienyl, 2- a 3-pyrrolyl, 2-, 4- a 5-imidazolyl, pyridazinyl, 2-, 4- a 5-pyrimidinyl stejně jako 2- a 4-pyridazinyl.

Když R^{18} je substituovaný se skupinou $NR^{19}R^{20}$ může být v této souvislosti methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, cyklohexylamino, dicyklohexylamino, fenylamino, difenylamino, benzylamino nebo dibenzylamino skupina. V takovém případě jsou zahrnuty také odpovídající fyziologicky kompatibilní adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami. Fyziologicky kompatibilní adiční soli s anorganickými kyselinami jsou obzvláště hydrochloridy, hydrobromidy, acetáty, citráty, oxaláty, tartaráty a methansulfonáty.

Obzvláště preferované jsou následující 11 β -halogen-substituované steroidy:

- 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on,
- 11 β -Chlor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on,
- 11 β -Brom-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on,
- 17 β -Hydroxy-11 β -jod-7 α -methyl-estr-4-en-3-on,
- 7 α -Ethyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-estr-4-en-3-on,
- 11 β -Fluor-7 α -(fluormethyl)-17 β -hydroxy-estr-4-en-3-on,
- 11 β -Fluor-17 β -heptanoyloxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on,
- 11 β -Fluor-7 α -methyl-17 β -undekanoyloxy-estr-4-ene-3-on,
- 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-5(10)-en-3-on.

Výše uvedené 11 β -halogensubstituované steroidy obecného vzorce I jsou obzvláště vhodné pro výrobu farmaceutických činidel.

Kromě toho, vynález se vztahuje k farmaceutickým přípravkům, které obsahují alespoň jedno farmaceuticky přijatelné vehikulum kromě alespoň jednoho z výše uvedených 11 β -halogensubstituovaných steroidů.

11 β -Halogensubstituované steroidy obecného vzorce I podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny se silným androgenním působením bez výše zmíněných vedlejších vlivů jako je například stimulace prostaty (obzvláště žádná benigní prostatická hyperplasie). Sloučeniny mohou být snadno syntetizovány. Bylo ukázáno, že 11 β -halogensubstituované steroidy mohou být použity nejen pro mužskou HRT, ale jsou také vhodné bez nutnosti podávání dalších aktivních sloučenin jako účinné mužské antikoncepční látky, pokud se udělá dávka postačující pro dostatečné snížení úrovně LH v krvi a testosteronu, který v těle vzniká stejně jako FSH (hormon stimulující folikuly). To závisí na 11 β -halogensubstituovaných steroidech, které podle tohoto vynálezu inhibují uvolňování LH a FSH. LH stimuluje Leydigovy buňky takže dochází k sekreci testosteronu. Pokud je koncentrace LH v krvi udržována nízká, uvolňování endogenního testosteronu se také snižuje. Testosteron je vyžadován pro spermatogenezi, zatímco FSH stimuluje cyklus zárodků. Dostatečně vysoké koncentrace FSH a LH v krvi jsou tedy nezbytné pro účinnou spermatogenezi, zatímco dostatečně vysoké koncentrace LH v krvi vedou k uvolňování testosteronu, který je nezbytný pro spermatogenezi.

Protože podávání 11 β -halogensubstituovaných steroidů bez dalších aktivních ingrediencí pro sterilizaci může zajistit účinnou mužskou antikoncepci, podávání farmaceutického činidla, které je vhodné pro tyto účely může být významně jednodušší a cena takového léčení je významně nižší.

11 β -Halogensubstituované steroidy podle tohoto vynálezu mohou být také použity v kombinaci s progesteronem kvůli kontrole mužské plodnosti.

Kromě toho, 11 β -halogensubstituované steroidy podle tohoto vynálezu účinně inhibují 5 α -reduktázu a steroidní 11-hydroxylázu [CYP11B (P450c11), G. Zhang, W. L. Miller, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 81, str. 3254-3256 (1996)], takže například selektivním způsobem obchází stimulaci prostaty a tyto sloučeniny zlepšují farmakokinetiku. Inhibice 11-hydroxylázy vede ke snížené deaktivaci androgenních sloučenin a k jejich snížené exkreci z lidského těla. Jako výsledek, účinnost a délka působení těchto sloučenin ve srovnání se známými látkami je vylepšena, obzvláště při orálním podávání.

Z výše uvedených důvodů jsou tyto sloučeniny obzvláště vhodné pro použití při řízení mužské plodnosti, stejně jako pro androgenní náhradní terapii a snížení tendence k redukci pomocí 5 α -reduktázy se současným sklonem k aromatizaci za vzniku estrogenních steroidů a výhodným působením na sérové lipidy a centrální nervový systém.

Androgenní působení a pozorování, že nedochází k výše zmíněným vedlejším vlivům, bylo zjištěno u krys.

Anabolická a androgenní aktivita u nedospělých samců krys

Pro určení androgenních vlastností byla použita metoda podle Hershberger et al. (1953) coby screeningový test:

Princip: Funkce a velikost reprodukčních orgánů (semenné vajíčky, prostata) a svalů (např. M. levator ani) jsou závislé na androgenech. Kastrace vede k atrofii těchto orgánů,

náhrada s androgenními sloučeninami stimuluje růst a funkci dávkově závislým způsobem.

Popis testu: U nedospělých samců kastrovaných krys farmakologicky aktivní agonisty androgenů stimulují růst prostaty, semenných váčků (androgenní vlastnost) a Musculus levator ani (anabolické vlastnosti). Nedospělým krysám bylo denně podáváno po dobu sedmi dnů sloučenina A: 11β -Fluor- 17β -hydroxy- 7α -methyl-estr-4-en-3-on, (různé dávky), sloučenina B: 7α -methyl-19-nortestosteron (různé dávky), testosteron propionát (referenční) a benzylbenzoát/ricinový olej (rozpuštědlo a kontrola), které byly použity pro určení androgenních a anabolických vlastností eF-MENT. Analýza: relativní hmotnosti prostaty, semenných váčků a M. levator ani. (Hershberger, LG, Shipley, EG, Meyer, RK (1953). Myotrofní aktivita 19-nortestosteronu a dalších steroidů určená modifikovanou metodou levator ani. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83: 175-180).

Srovnání sloučeniny A: 11β -Fluor- 17β -hydroxy- 7α -methyl-estr-4-en-3-on a sloučeniny B: 7α -methyl-19-nortestosteron

Prostata:

Dávka	Sloučenina A		Sloučenina B	
mg.kg ⁻¹ .den	rel. hmotnost [mg/100 g]	Stimulace [střední]	rel. hmotnost [mg/100 g]	Stimulace [střední]
0,005			8,9	4,3
0,015	19,7/18,5	30,0	14,6/20,0	24,0
0,03	25,2	40,1		
0,05	34,1	76,6	24,7/31,7	51,3
0,15	44,9/47,5/41,7	93,8	40,6	90,2
0,3	59,5	125,1		
1,5	64,6	137,3		

Semenné včky

Dávka	Sloučenina A		Sloučenina B	
mg.kg ⁻¹ .den	rel. hmotnost [mg/100 g]	Stimulace [střední]	rel. hmotnost [mg/100 g]	Stimulace [střední]
0,005			9,2	4,6
0,015	18,6/15,5	18,6	13,6/19,2	17,0
0,03	26,8	35,6		
0,05	43,6	59,2	36,8/39,0	51,8
0,15	57,9/64,4/49,3	85,5	65,5	87,8
0,3	93,4	144,8		
1,5	120,0	189,3		

Zvířata: ORX, nedospělé krysy, trvání testu: 7 dní

M. levator ani

Dávka	Sloučenina A		Sloučenina B	
mg.kg ⁻¹ .den	rel. hmotnost [mg/100 g]	Stimulace [střední]	rel. hmotnost [mg/100 g]	Stimulace [střední]
0,005			36,6	71,3
0,015	54,9/50,8	79,5	38,1/53,7	92,6
0,03	56,5	93,3		
0,05	59,4	118,0	48,1/59,4	150,7
0,15	64,7/63,67/1,7	154,5	59,4	283,4
0,3	69,8	180,4		
1,5	69,9	181,0		

Zvířata: ORX, nedospělé krysy, trvání testu: 7 dní

V těchto testech vykazala sloučenina A jako reprezentant sloučenin podle tohoto vynálezu aktivitní profil srovnatelný se sloučeninou B známou v současném stavu techniky, což

demonstruje, že sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být použity analogicky jako známé sloučeniny.

Stabilita v jaterních mikrosomech

Metabolická stabilita sloučenin byla testována v jaterních mikrosomech různých druhů (komerčně dostupných). Je možné činit predikci na základě testů provedených na lidském materiálu. Rychlá degradace testovaného materiálu ukazuje na nízkou orální biodostupnost testované látky.

Izolované mikrosomy z různých druhů byly inkubovány v přítomnosti alespoň dvou koncentrací testovaných sloučenin pro dvě různé časové periody při srovnatelné metabolické aktivitě (cytochrom P450 enzymy). Body v čase odpovídají bodům, v nichž může být prokázána degradace referenční sloučeniny. Množství zbývajících sloučenin bylo kvantifikováno srovnáním s množstvím zbývajícím po 0 min.

Odpovídající tvar závislosti může naznačovat metabolity fáze I a isoenzymy získané z CYP. Při zásobování živých mikrosomů živinami může být kromě reakcí fáze I pozorován také vznik glukuronidů (reakce fáze II).

Druhově specifická stabilita testovaných sloučenin v játrech při koncentraci $3\mu\text{M}$

Druh	Sloučenina B (%) zbývajících nezměněna		Sloučenina A (%) zbývajících nezměněna	
	po 30 min	po 60 min	po 30 min	po 60 min
Člověk	37	19	59	41
Myš	4	4	20	11
Krysa	4	6	5	7

Metabolická stabilita sloučeniny A, reprezentující sloučeniny podle tohoto vynálezu, je vyšší než u sloučenin známých v současném stavu techniky.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu, obsahující tyto sloučeniny, jsou obzvláště vhodné pro léčení nesterilních mužských pacientů stejně jako savčích samců. Použití pro antikoncepci vede k tomu, že samčí pacienti se stávají pouze dočasně sterilními. Po ukončení léčení s aktivní sloučeninou podle tohoto vynálezu nebo farmaceutickými přípravky podle tohoto vynálezu se vrací původní stav, takže předtím léčený samčí pacient již není dále sterilní a spermatogeneze se obnoví v původním rozsahu. Aby byla dočasná sterilita zajištěna po celou požadovanou dobu, podávání aktivní složky nebo přípravku musí být prováděno kontinuálně, přičemž podávání, v závislosti na formě podávání, se musí opakovat buď denně, v kratších intervalech nebo v delších intervalech. Po jednorázovém podání nebo po ukončení opakovaného podávání aktivní sloučeniny nebo přípravku se podmínky nesterility nevracejí ihned, ale spíše se vracejí pomalu, přičemž čas potřebný k tomuto návratu závisí na různých faktorech, například na dávce, tělesné konstituci léčeného pacienta a na paralelním podávání dalších farmaceutických činidel.

Pokud existuje nutnost antikoncepčního použití, dávka 11β -halogensubstituovaných steroidů musí být nastavena tak vysoko, aby koncentrace LH a FSH v krvi byla v každém případě nejvýše 2,5 I.E./ml (I.E. = mezinárodní jednotka), s výhodou nejvýše 1,0 I.E./ml a krevní koncentrace testosteronu byla nejvýše 10 nmol/l, s výhodou nejvýše 3 nmol/l.

Pokud mají být sloučeniny podle tohoto vynálezu použity pro hormonální náhradní terapii bez dosažení antikoncepčních účinků, dávka se nastaví nižší. V tomto případě se udělá

pokus pro dosažení takové koncentrace LH a FSH v krvi vyšší než 2,5 I.E./ml a koncentrace testosteronu vyšší než 10 nmol/l.

Dávky 11 β -halogensubstituovaných steroidů podle tohoto vynálezu, které jsou vyžadovány pro nastavení krevní koncentrace LH, FSH a testosteronu, závisí na mnoha faktorech a musí tedy být určeny konkrétním způsobem podle použití. Dávka je přirozeně závislá na druhu terapie. Pokud jsou sloučeniny použity pro mužskou antikoncepci, musí být podávány významně vyšší dávky než v případě použití jako hormonální substituční terapie. Dávky také závisí na typu 11 β -halogensubstituovaných steroidů a jejich biodostupnosti. Typ použití je také zásadní pro podávané množství. Konečně, dávka také závisí na tělesné konstituci léčeného pacienta a dalších faktorech, jako např. na tom, zda jsou paralelně podávány další farmaceutická činidla.

Sloučeniny mohou být podávány orálně a parenterálně, např. i.p. (intraperitoneálně), i.v. (intravenosně), i.m. (intramuskulárně) nebo perkutánně. Sloučeniny mohou být také implantovány do tkáně. Množství podávaných sloučenin se může pohybovat v rámci širokého rozmezí pokud jde o účinné množství podávané sloučeniny. V závislosti na léčných podmínkách nebo na požadovaném účinku a typu podávání, množství podávané sloučeniny se může pohybovat v širokém rozmezí. U lidí je denní dávka v rozsahu od 0,1 do 100 mg. Preferovaná denní dávka u člověka je od 0,1 do 10 mg. Doba trvání léčení závisí na požadovaném účelu.

Pro použití jsou vhodné kapsle, pilulky, tablety, potahované tablety, krémy, mazání, lotion, kapaliny jako jsou sirupy, gely, injektovatelné kapaliny, například pro intraperitoneální, intravenosní, intramuskulární nebo perkutánní injekce, přičemž jednotlivé formy uvolňují

sloučeniny podle tohoto vynálezu do těla postupně nebo najednou během krátkého časového okamžiku v závislosti na konkrétní formě.

Pro orální podávání se jako farmaceutické přípravky používají kapsle, pilulky, tablety, potahované tablety a kapaliny nebo jiné známé orální formy. V takovémto případě, farmaceutická činidla mohou být formulována takovým způsobem, že aktivní složka bude uvolňována a dodávána tělu buď během krátkého časového okamžiku nebo může působit jako depot, takže bude docházet k prodloženému pomalému uvolňování aktivní složky do těla. Kromě 11 β -halogensubstituovaných steroidů může dávková jednotka obsahovat jedno nebo více farmaceuticky kompatibilních vehikulí, například látek pro nastavení správné reologie farmaceutického činidla, surfaktanty, rozpouštěcí činidla, mikrokapsle, mikročástice, granuláty, ředidla, pojiva jako je škrob, cukr, sorbitol a želatina, také plniva jako jsou kyselina křemičitá a talek, lubrikanty, barviva, parfémy a další sloučeniny.

Konkrétně, 11 β -halogensubstituované steroidy podle tohoto vynálezu mohou být také formulovány ve formě roztoku, který je zamýšlen pro orální podávání a který kromě 11 β -halogensubstituovaných steroidů obsahuje následující komponenty: farmaceuticky kompatibilní olej a/nebo farmaceuticky kompatibilní lipofilní surfaktant a/nebo farmaceuticky kompatibilní hydrofilní surfaktant a/nebo farmaceuticky kompatibilní s vodou mísitelné rozpouštědlo. V tomto případě také odkazujeme na WO-A-97/21440.

Aby bylo dosaženo lepší bio-dostupnosti steroidů, mohou být sloučeniny podle tohoto vynálezu formulovány jako cyklodextrinové klatráty. Pro tyto účely se sloučeniny

nechají reagovat s α -, β - nebo γ -cyklodextriny nebo jejich deriváty (PCT/EP95/02656).

Pokud mají být použity krémy, mazání, lotion a kapaliny pro místní použití, musí být konstituovány takovým způsobem, aby sloučeniny podle tohoto vynálezu byly dodány do těla v dostatečném množství. V těchto formách pro podávání jsou obsaženy adjuvans, například pro nastavení reologie farmaceutických činidel, surfaktanty, preservativa, rozpouštědla, ředidla, látky pro zvýšení permeability steroidů podle tohoto vynálezu skrz kůži, barviva, parfémy a činidla na ochranu kůže jako třeba kondicionéry a zvlhčovací činidla. Kromě steroidů podle tohoto vynálezu mohou farmaceutická činidla také obsahovat další aktivní ingredience.

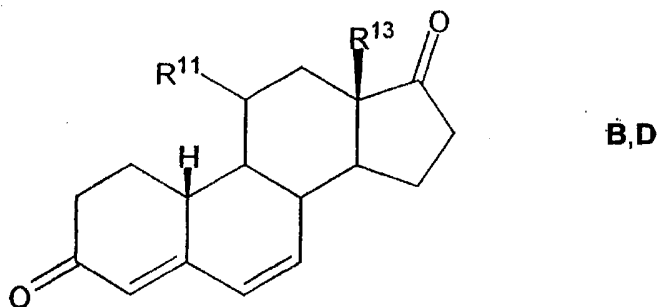
Pro parenterální podávání mohou být aktivní ingredience rozpuštěny nebo suspendovány ve fyziologicky kompatibilním ředidle. Jako ředidla se velmi často používají oleje s přídavkem nebo bez přídavku solubilizačního činidla, surfaktantu, suspenzačního činidla nebo emulgátoru. Příklady olejů, které se používají, zahrnují olivový olej, podzemnicový olej, bavlníkový olej, sojový olej, ricínový olej a sezamový olej. Pro formulování injektovatelných přípravků může být využito jakékoliv kapalně vehikulum, ve kterém se rozpouští nebo emulguje sloučenina podle tohoto vynálezu. Tyto kapaliny také často obsahují látky pro regulaci viskozity, surfaktanty, preservativa, rozpouštěcí činidla, ředidla a další aditiva, s jejichž pomocí se roztok nastaví jako isotonický. Společně s 11β -halogen-substituovanými steroidy mohou být podávány také další aktivní ingredience.

11β -Halogensubstituované steroidy mohou být podávány ve formě depotní injekce nebo implantovaného přípravku, např.

subkutánně, přičemž mohou být formulovány takovým způsobem, že se dosáhne prodlouženého uvolňování aktivní ingredience. Za tímto účelem mohou být použity známé techniky jako např., depoty, které se rozpouštějí nebo které fungují s membránou. Přípravky pro implantaci mohou obsahovat inertní materiály, například biodegradovatelné polymery nebo syntetické silikony, například silikovou gumu. 11β -Halogen substituované steroidy mohou být také zabudovány například do náplastí pro perkutánní podávání.

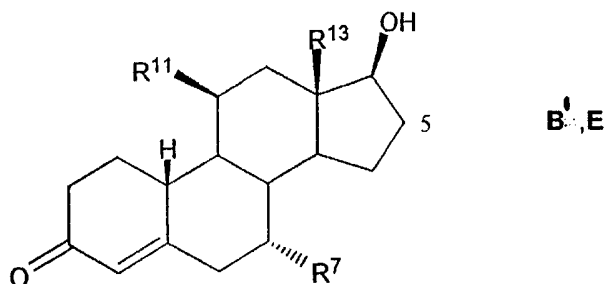
Pro syntézu 11β -halogensubstituovaných steroidů podle tohoto vynálezu existují různé metody. Níže jsou uvedeny příklady dvou takovýchto metod:

Vycházejíc ze sloučeniny obecného vzorce B, D

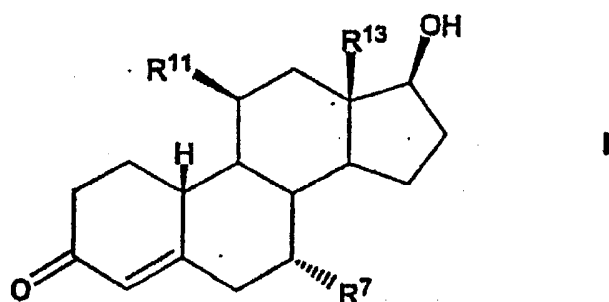


kde R^{11} může představovat buď hydroxylovou skupinu, halogen nebo nukleofilní odstupující skupinu a R^{13} má výše uvedený význam,

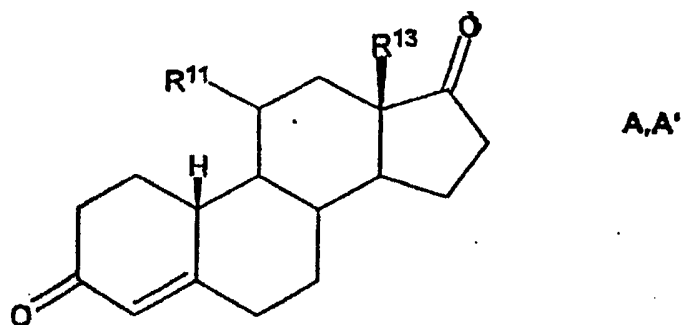
se nejdříve vytvoří sloučenina obecného vzorce B', E pomocí 1,6-adice metalovaného alkyly obecného vzorce R^7-M nebo $R^7-M'X$, kde M je alkalický kov, M' je kov alkalických zemin, X je atom halogenu a R^7 má výše zmíněný význam:



a tato sloučenina se poté buď selektivně redukuje na sloučeninu obecného vzorce I a nebo, pokud R^{11} není halogen, je nukleofilně substituována v poloze 11 s halogenačním činidlem a poté se selektivně redukuje na sloučeninu obecného vzorce I:



Samotný způsob výroby začíná z první formy sloučeniny A, například 11 β -hydroxy-19-norandrost-4-en-3,17-dionu (J. de Flines et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, Vol. 82, str. 129 ff. (1963)):

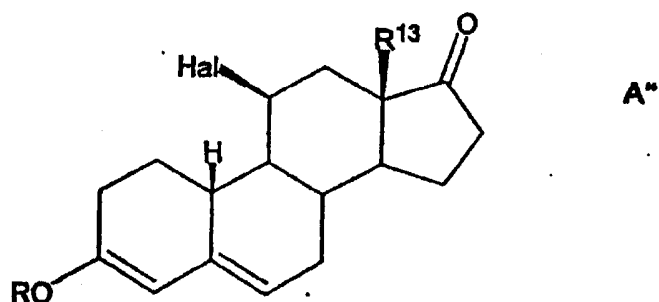


Pro 11 β -hydroxy-19-norandrost-4-en-3,17-dion, $R^{11} = OH$ a $R^{13} = methyl$.

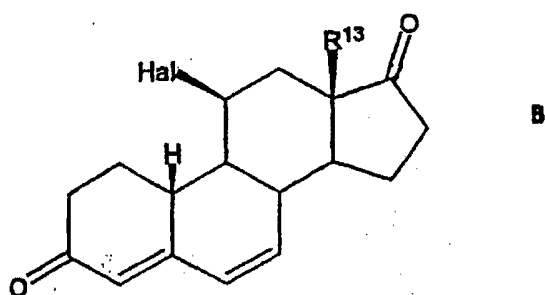
Sloučenina A (kde $R^{11} = OH$) se nechá nejdříve reagovat s halodehydroxylačním činidlem, například fluorovodíková kyselina, chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina nebo jodovodíková kyselina, thionylchlorid nebo thionylbromid, chlorid fosforečný, fosforoxychlorid, N-chlorsukcinimid, trifenylfosfín/chlorid uhličitý, HF/pyridin nebo diethylaminosulfurtrifluorid nebo s výhodou

nonafllylfluorid/1,5-diazabycyklo[5.4.0]undecen, za vzniku halogensubstituovaného norandrostendionu. Vzniká 11 β -halogen-19-norandrost-4-en-3,17-dion výše uvedeného obecného vzorce A' (R^{11} = halogen).

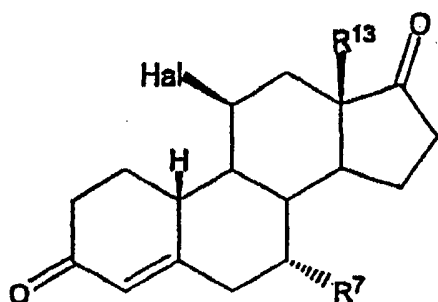
Potom se zavede Δ^6 -dvojná vazba, například tak, že se keto- Δ^4 -systém nejdříve převede za katalýzy protonem na 3,5-dien-3-ol-ether A":



kde Hal = F, Cl, Br, I a sloučenina vzorce A" se poté převede například bromací/dehydrobromací, obzvláště s N-bromsukcinimidem nebo 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinem a reakcí s pyridinem nebo lithium-bromidem/uhličitanem lithným, na $\Delta^{4,6}$ -keton obecného vzorce B.

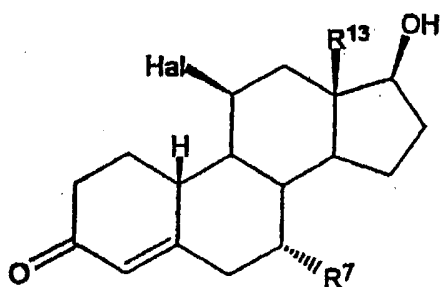


Pomocí mědi katalyzované 1,6-adice metalovaného alkyly, například methyllithia, se poté sloučenina B alkyluje v poloze 7 za vzniku sloučeniny B':



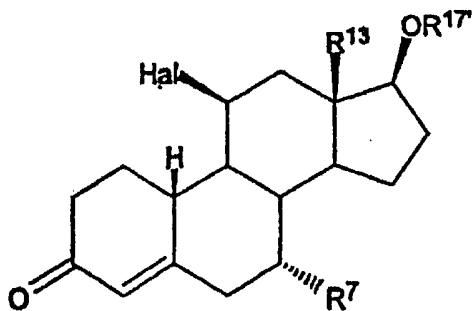
B'

V následujícím kroku se vzniklý 7 α -alkyl-11 β -halogen-norandrost-4-en-3,17-dion B' nechá reagovat za nízké teploty např. v THF nebo diethyletheru s borohydridem sodným, čímž je selektivně redukován 17-keton. V tomto případě vzniká 7 α -alkyl-11 β -halogen-17 β -hydroxy-norandrost-4-en-3-on I podle tohoto vynálezu:



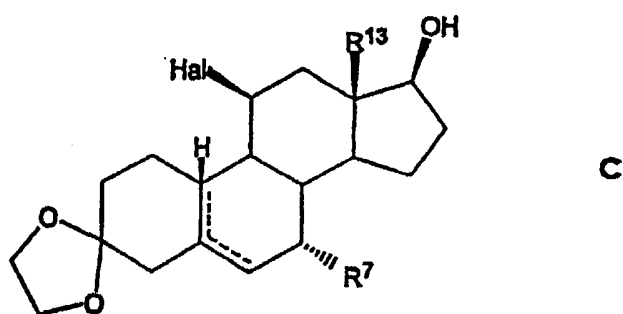
I

Hydroxyskupina se poté případně esterifikuje v poloze 17 s acylanhydridy nebo acylchloridy, např. s acetylchloridem, butanoylchloridem nebo enantoylchloridem, v přítomnosti vhodné báze jako je např. pyridin. V takovémto případě vznikají odpovídající estery vzorce I' podle tohoto vynálezu:

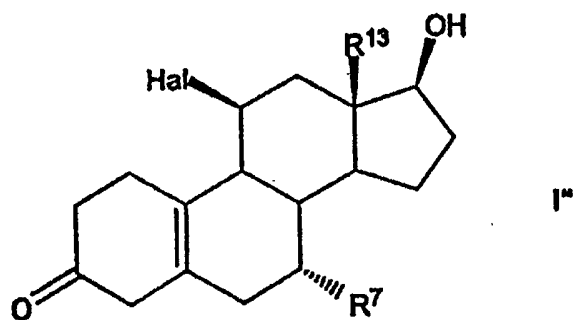


I'

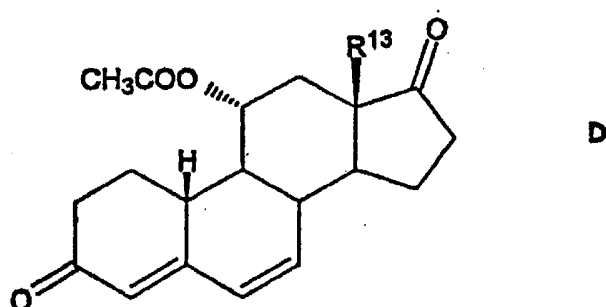
Pro výrobu alternativních 11 β -halogensubstituovaných steroidů vzorce I'', jmenovitě 7 α -alkyl-11 β -halogen-17 β -hydroxy-norandrost-5(10)-en-3-onů se nejdříve provede ketalizace Δ^4 -3-ketonové skupiny sloučeniny vzorce I, čímž vzniká směs isomerních ketalů vzorce C s Δ^5 - a $\Delta^{5(10)}$ -dvojnou vazbou:



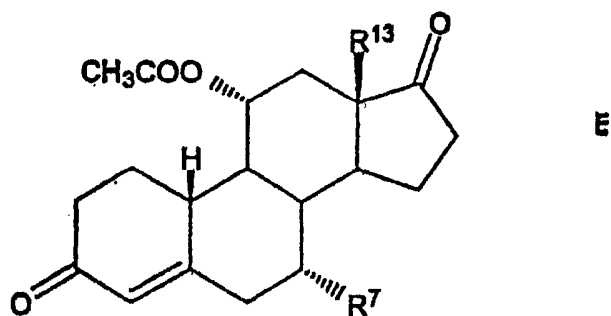
Tato směs se opatrně deketalizuje a izomery se separují, čímž se izolují 7 α -alkyl-11 β -halogen-17 β -hydroxy-norandrost-5(10)-en-3-ony vzorce I'' podle tohoto vynálezu:



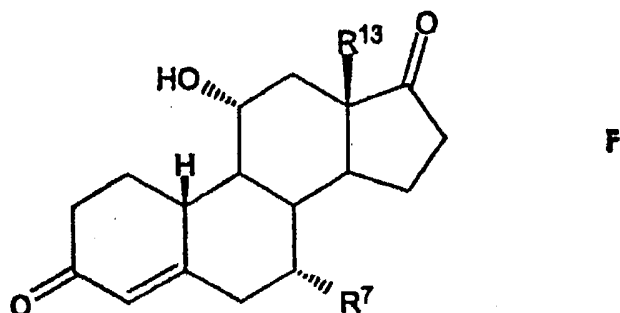
V alternativním syntetickém postupu sloučenin vzorce I se vychází z 11 α -acetoxy-19-norandrosta-4,6-dien-3,17-dionu vzorce D (CAS: 228570-21-6):



kde R^{13} = methyl, které mohou pomocí mědi katalyzované 1,6-adice metalovaného alkylu, jako třeba methylmagnesium-bromidu nebo methyllithia, např. v THF nebo v diethyletheru za nízké teploty, poskytovat sloučeniny obecného vzorce E:



Sloučeniny vzorce E se poté saponifikují, např. s methanolickým roztokem KOH, za vzniku 11 β -hydroxyderivátů vzorce F:



Tyto sloučeniny jsou poté nechány reagovat s halodehydroxylačními činidly, jako např. fluorovodíková kyselina, chlorovodíková kyselina, bromovodíková kyselina nebo jodovodíková kyselina, thionylchlorid nebo thionylbromid, chlorid fosforečný, fosforoxychlorid, N-chlorsukcinimid, trifenylfosfín/chlorid uhličitý, HF/pyridin nebo diethylaminosulfurtrifluorid nebo s výhodou nonaflylchlorid/1,5-diazabycyklo[5.4.0]undecen, za vzniku 7 α -alkyl-11 β -halogen-17 β -hydroxynorandrost-4-en-3,17-dionu, který je poté selektivně redukován za nízké teploty, např. v THF nebo diethyletheru, s borohydridem sodným v poloze 17

na 7 α -alkyl-11 β -halogen-17 β -hydroxy-androst-4-en-3-onu vzorce I.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je dále detailněji vysvětlen pomocí níže uvedených příkladů:

Příklad 1:

Příprava 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-onu (I)
(Diagram A, Obr. 1):

(a) 11 β -Fluor-estr-4-en-3,17-dion (A')

4,6 ml fluoridu perfluorbutan-1-sulfonové kyseliny bylo po kapkách přidáno při teplotě 0°C k 5,0 g 11 β -hydroxy-estr-4-en-3,17-dionu (A) [J. de Flines et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, Vol. 82, str. 129 ff., (1963)) ve 100 ml toluenu a 7,3 ml 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu. Po 30 minutách byl roztok naředěn s ethyl-acetátem, promyt s nasyceným roztokem chloridu sodného a byl sušen. Roztok byl poté zakoncentrován odpařením ve vakuu. Surový produkt byl poté chromatografován na silikagelu gradientem hexan-ethyl acetát za vzniku 3,8 g 11 β -fluor-estr-4-en-3,17-dionu (A') s bodem tání 173-174°C.

b) 11 β -Fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-on (A''):

7,8 g 11 β -fluor-estr-4-en-3,17-dionu (A') bylo mícháno ve 40 ml 2,2-dimethoxypropanu se 780 mg pyridinium-toluen-4-sulfonátu po dobu 5 hod při teplotě 80°C. Pak bylo přidáno 1,5 ml triethylaminu. Směs pak byla naředěna s ethyl-acetátem a byla promyta s nasyceným roztokem chloridu sodného. Po krystalizaci z methanolu bylo získáno 5,3 g 11 β -fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-onu (A'') s bodem tání 173 °C.

c) 11 β -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion (B):

5 ml 10% (hmotn.) roztoku acetátu sodného a po částech 2,5 g 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinu bylo postupně při teplotě 0°C přidáno k 5,0 g 11 β -fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-onu (A") v 50 ml DMF. Po 30 minutách bylo přidáno postupně 2,3 g siřičitanu sodného, 2,5 g lithium-bromidu a 2,0 uhličitanu lithného a směs byla míchána 2 hod při teplotě 100°C. Reakční směs byla za míchání nalita do ledové vody. Vysrážený produkt byl odsát, rozpuštěn v ethyl-acetátu, promyt s vodou, sušen a zkoncentrován odpařením ve vakuu. Po rekrystalizaci z ethyl-acetátu bylo získáno 3,6 g 11B-fluor-estra-4,6-dien-3,17-dionu (B) s bodem tání 198°C.

d) 11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion (B'):

68,7 mg chloridu měďného bylo při laboratorní teplotě přidáno k roztoku 2 g 11 β -fluor-estra-4,6-dien-3,17-dionu (B) ve 36 ml tetrahydrofuranu. Roztok byl poté míchán 10 minut a reakční směs byla ochlazena na teplotu -15°C. Směs pak byla smíchána se 427 mg chloridu hlinitého, byla míchána 30 minut při této teplotě a byla po kapkách smíchána s 4,63 ml roztoku methylmagnesium-bromidu a byla míchána dalších 5 hod při teplotě -10 °C. Pro zpracování byla reakční směs smíchána při teplotě -10°C se 4N chlorovodíkovou kyselinou, byla míchána 1,5 hod při laboratorní teplotě, nalita do vody, extrahována třikrát s ethyl-acetátem, sušena nad síranem sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a byla chromatografována na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 1,0 g čistého 11 β -fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dionu (B') s teplotou tání 101,4 °C ($[\alpha]_D^{20} = +135,8^\circ$ (c = 0,525 v chloroformu). Z pozdějších frakcí bylo získáno 0,17 g

isomerního 11 β -fluor-7 β -methylestr-4-en-3,17-dionu s teplotou tání 84,8 °C ($[\alpha]_D^{20} = +93,7^\circ$ ($c = 0,525$ v chloroformu)).

e) 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on (I):

Roztok 500 mg 11 β -fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dionu (B') v 10 ml tetrahydrofuranu, 5,8 ml ethanolu a 1,15 ml vody bylo mícháno při teplotě -55°C se 175,6 mg borohydridu sodného po dobu 2,5 hod. Poté bylo přidáno dalších 351,2 mg borohydridu sodného, a směs byla míchána další 1,5 hod při teplotě -55°C. Poté byla směs vylita do ledové vody, extrahována třikrát s ethyl-acetátem, promyta do neutrální reakce, sušena nad síranem sodným a zkoncentrována odpařením ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 230 mg čistého 11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-onu (I) s teplotou tání 126,7 °C ($[\alpha]_D^{20} = +79,9^\circ$ ($c = 0,53$ v chloroformu)).

Výše uvedené syntézy mohou být také modifikovány kvůli zavedení vyšších homologů 7 α -methylové skupiny a jejich derivátů do steroidního skeletu pomocí odpovídajícího roztoku alkylmagnesium bromidu, který se využije v kroku d) namísto roztoku methylmagnesium bromidu nebo jeho odpovídajících derivátů. Tak například mohou být vyrobeny také 7 α -ethyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-estr-4-en-3-on a 11 β -fluor-7 α -(fluormethyl)-17 β -hydroxy-estr-4-en-3-on.

Příklad 2:

Příprava 11 β -Fluor-17 β -heptanoyloxy-7 α -methylestr-4-en-3-onu (I') (Diagram B, Obr. 2)

Roztok 220 mg 11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-onu (I) v 5 ml tetrahydrofuranu a 1,09 ml pyridinu bylo po kapkách smícháno při teplotě 0°C s 1,09 ml heptanoylchloridem a směs byla míchána 1 hod. Reakční směs byla poté smíchána s roztokem hydrogenuhličitanu sodného, byla extrahována třikrát s ethyl-acetátem, promyta do neutrální reakce, sušena nad síranem sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a byla chromatografována na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 210 mg čistého 11 β -fluor-17 β -heptanoyloxy-7 α -methylestr-4-en-3-onu (I') ve formě pěny ($[\alpha]_D^{20} = +40,8^\circ$ (c = 0,56 v chloroformu)).

Výše uvedená syntéza může být také modifikována zavedením vyšších homologů 17 β -heptanoylové skupiny pomocí odpovídajícího alkanoylchloridu použitého namísto heptanoylchloridu. Tak může být například připraven 11 β -fluor-7 α -methyl-17 β -undekanoyloxy-estr-4-en-3-on.

Příklad 3:

Příprava 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-5(10)-en-3-onu (I'') (Diagram C, Obr. 3):

a) 3-Ethylenedioxy-11 β -fluor-7 α -methylestr-5(10)-en-17 β -ol (C):

3,63 ml ethylenglykolu a 1,82 ml trimethylorthoformiátu a 23,6 ml hydrátu para-toluensulfonové kyseliny bylo přidáno do roztoku 500 mg 11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-onu (I) v 6,35 ml dichlormethanu. Reakční směs byla míchána 20 hod za laboratorní teploty. Pak byla smíchána s roztokem uhličitanu sodného, naředěna s ethyl-acetátem, promyta do neutrální reakce, sušena nad síranem sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a chromatografována na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 170 mg 3-ethylendioxy-11 β -

fluor-7 α -methylestr-5(10)-en-17 β -ol (C), obsahující částečně derivát s izomerní dvojnou vazbou 3-ethylendioxy-11 β -fluor-7 α -methylestr-5-en-17 β -ol (C).

b) 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-5(10)-en-3-on (I"): Roztok 170 mg produktu (C), získaného v příkladu 3a) ve 22,5 ml methanolu byl míchán s 300 mg kyseliny šťavelové a 3 ml vody 24 hod za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs smíchána s roztokem uhličitanu sodného, extrahována třikrát s ethyl-acetátem, promyta do neutrální reakce, sušena nad síranem sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a chromatografována na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 62,7 mg čistého 11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-5(10)-en-3-onu (I"). Krystalizace z hexanu poskytla 47,6 mg sloučeniny I" s teplotou tání 169,9°C ($[\alpha]_D^{20} = +134,4^\circ$ (c = 0,56% chloroform)).

Příklad 4:

Příprava 11 β -Chlor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-onu (I) (Diagram D, Obr. 4):

a) 11 α -Acetoxy-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion (E):

Roztok 20 g 11 α -acetoxy-estra-4,6-dien-3,17-dionu (D) v 500 ml tetrahydrofuranu, 20 ml 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonu a 20 ml trimethylchlorsilanu byl po kapkách přidán během 1 hodiny při teplotě -30 °C do připraveného roztoku 20 g jodidu měďného ve 200 ml tetrahydrofuranu a 70 ml methylmagnesium-bromidu. Reakční směs byla míchána 1 hod při teplotě -20 °C. Pro zpracování byla reakční směs smíchána při teplotě -20 °C s 20 ml ledové kyseliny octové, míchána 1 hod za laboratorní teploty, byla nalita do vody, extrahována třikrát s ethyl-acetátem, sušena

nad síranem sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a byla chromatografována na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 12,8 g čistého 11 α -acetoxy-7 α -methylestr-4-en-3,17-dionu (E) s teplotou tání 182,7 °C ($[\alpha]_D^{20} = +24,7^\circ$ (c = 0,525 v chloroformu)).

b) 11 α -Hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion (F):

Roztok 1 g 11 α -acetoxy-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dionu (E) ve 20 ml 0,2 molárním methanolickém roztoku hydroxidu draselného a roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 3 hod. Pak byla přidána voda, byla extrahována třikrát s ethyl-acetátem, promyta do neutrální reakce, sušena nad síranem sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a poté byla rekrystalizována ze směsi diethylether/aceton. Bylo získáno 878 mg čistého 11 α -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dionu (F) s teplotou tání 202,3°C ($[\alpha]_D^{20} = +44,8^\circ$ (c = 0,5% v chloroformu)).

c) 11 β -Chlor-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion (F'):

Roztok 800 mg 11 α -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3,17-dionu (F) v 8 ml dichlormethanu byl smíchán při teplotě 0 °C s 1,21 ml hexachloroacetonu a 764 mg trifenyfosfinu a směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 4 hod. Reakční směs byla poté naředěna s dichlormethanem, promyta do neutrální reakce, sušena nad síranem sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a směs byla chromatografována na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 430 mg čistého 11 β -chlor-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion (F') s teplotou tání 215,1 °C. ($[\alpha]_D^{20} = +182,7^\circ$ (c = 0,5% v chloroformu)).

d) 11 β -Chlor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on (I):

Roztok 380 mg 11 β -chlor-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dionu (F') v 7,6 ml tetrahydrofuranu, 4,4 ml ethanolu a 1,15 ml vody byl smíchán při teplotě -55°C po částech s 596 mg borohydridu sodného a byla míchána 7 hod při teplotě -55 °C. Reakční směs byla poté nalita do vody, extrahována třikrát s ethyl-acetátem, promyta do neutrální reakce, sušena nad sírane sodným, zkoncentrována odpařením ve vakuu a byla chromatografována na silikagelu směsí hexan/ethyl-acetát. Bylo získáno 130 mg čistého 11 β -chlor-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-onu (I) ($[\alpha]_D^{20} = +136,9^\circ$ (v chloroformu) , FD = 183,2°C).

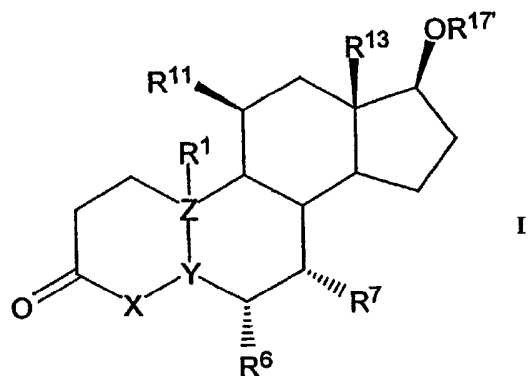
Výše uvedená syntéza může být také modifikována za vzniku 11 β -brom a 11 β -jodsubstituovaných derivátů, s využitím bromačného nebo jodačného činidla. Tak například může být také vyroben 11 β -brom-17 β -hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3-on a 17 β -hydroxy-11 β -jod-7 α -methyl-estr-4-en-3-on.

Analogicky k příkladu 1 se získává 7 α -Ethyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-estr-4-en-3-on, s využitím ethylmagnesium-bromidu namísto methylmagnesium-bromidu; Teplota tání. 115,1 °C, $[\alpha]_D^{20} = +62,1^\circ$ (v chloroformu). Intermediát 7 α -Ethyl-11 β -fluor-estr-4-en-3,17-dion vykazuje teplotu tání = 174,9°C a $[\alpha]_D^{20} = +107,1^\circ$ (chloroform).

Další sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou dosažitelné provedením postupů analogických k postupům známým v současném stavu techniky.

Patentové nároky

1. 11β -Halogensubstituované steroidy obecného vzorce I:



kde

X-Y-Z reprezentuje skupinu jedné ze dvou struktur $\text{CH}=\text{C}-\text{C}$ nebo $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$

R^1 může být v α - nebo β -poloze a představuje vodík, skupinu R nebo P-Q-R, který je vázaný prostřednictvím P na základní kruhovou strukturu, přičemž P a Q představují stejnou nebo rozdílnou, přímou nebo rozvětvenou, případně částečně nebo zcela fluorovanou alkylenovou skupinu, alkenylenovou skupinu nebo alkynylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, a R představuje skupinu CH_3 nebo CF_3 , za předpokladu, že žádný substituent R^1 není přítomen na Z, pakliže X-Y-Z představuje skupinu $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$,

R^6 je atom vodíku nebo může mít také význam indikovaný pro R^7 ,

R^7 představuje R nebo P-Q-R vázanou prostřednictvím P na základní kruhovou strukturu, přičemž tyto skupiny mají výše uvedený význam,

R^{11} představuje halogen,

R^{13} je methylová nebo ethylová skupina, a

R^{17} je vodík nebo skupina $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{18}$, kde R^{18} je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina, alkenylová skupina nebo

alkynylová skupina s 1 až 18 uhlíkovými atomy, nebo arylová skupina, nebo skupina T-U-V vázaná prostřednictvím T ke skupině C(O), přičemž T a U jsou stejné nebo rozdílné a znamenají přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu, alkenylenovou skupinu nebo alkynylenovou skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atomy, alicyklickou skupinu se 3 až 12 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu, a V je přímá nebo rozvětvená alkylová, alkenylová nebo alkynylová skupina s 1 až 18 uhlíkovými atomy nebo arylová skupina, nebo

R^{18} má jeden z výše uvedených významů a kromě toho je substituován jednou nebo více skupinami $NR^{19}R^{20}$ nebo jednou nebo více skupinami SO_xR^{21} , kde $x = 0, 1$ nebo 2 , a R^{19} , R^{20} a R^{21} jsou v každém případě vodík nebo skupina T-U-V vázaná prostřednictvím T k N, S s výše uvedeným významem, za předpokladu, že kromě toho jsou zahrnuty fyziologicky kompatibilní adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami.

2. 11β -Halogensubstituované steroidy podle nároku 2, kde R^{11} je fluor.

3. 11β -Halogensubstituované steroidy podle nároků 2 a 3, kde R^6 je vodík, methyl, ethyl nebo fluormethyl.

4. 11β -Halogensubstituované steroidy podle nároků 2 až 4, kde R^7 je methyl, ethyl nebo fluormethyl.

5. 11β -Halogensubstituované steroidy podle nároků 2 až 5, kde R^1 je vodík.

6. 11β -Halogensubstituované steroidy podle nároků 2 až 6, kde R^{13} je methyl.

7. 11β -Halogensubstituované steroidy podle nároků 2 až 7, kde $R^{17'}$ je vodík nebo skupina $C(O)-R^{18}$, přičemž R^{18} je alkylový radikál s rovným nebo rozvětveným řetězcem majícím 1 až 18 uhlíkových atomů.

8. 11β -Halogensubstituované steroidy obecného vzorce I, konkrétně:

11β -Fluor- 17β -hydroxy- 7α -methyl-estr-4-en-3-on,

11β -Chlor- 17β -hydroxy- 7α -methyl-estr-4-en-3-on,

11β -Brom- 17β -hydroxy- 7α -methyl-estr-4-en-3-on,

17β -Hydroxy- 11β -jod- 7α -methyl-estr-4-en-3-on,

7α -Ethyl- 11β -fluor- 17β -hydroxy-estr-4-en-3-on,

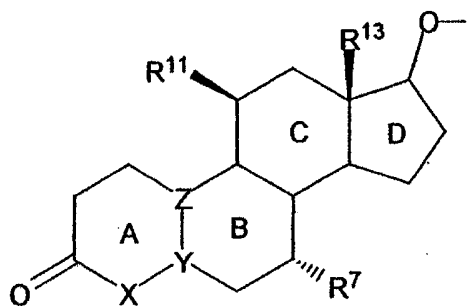
11β -Fluor- 7α -(fluormethyl)- 17β -hydroxy-estr-4-en-3-on,

11β -Fluor- 17β -heptanoyloxy- 7α -methyl-estr-4-en-3-on,

11β -Fluor- 7α -methyl- 17β -undekanoyloxy-estr-4-ene-3-on,

11β -Fluor- 17β -hydroxy- 7α -methyl-estr-5(10)-en-3-on.

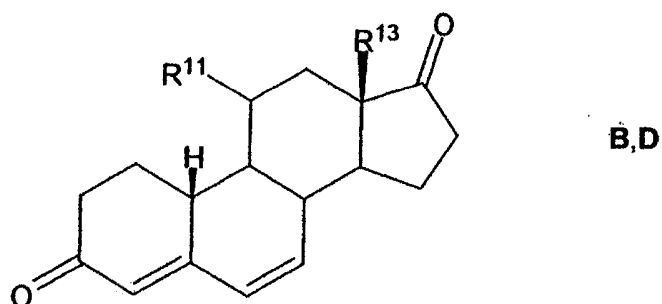
9. Použití strukturní části obecného vzorce



jako složky sloučenin s androgenním účinkem,

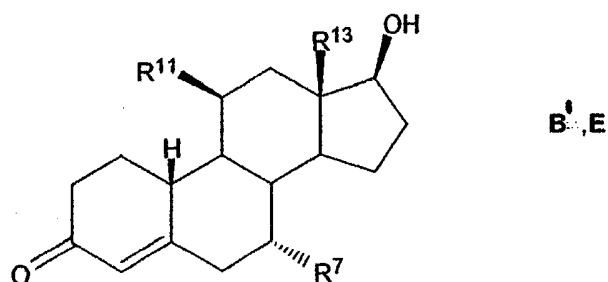
kde X-Y-Z reprezentuje skupinu s jednou ze dvou struktur $\text{CH}=\text{C}-\text{C}$ nebo $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, ostatní vazby v kruhu A jsou nasycené, R^7 a R^{13} nejsou vodík a R^{11} je halogen.

10. Způsob výroby 11β -halogensubstituovaných steroidů obecného vzorce I podle nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce B, D

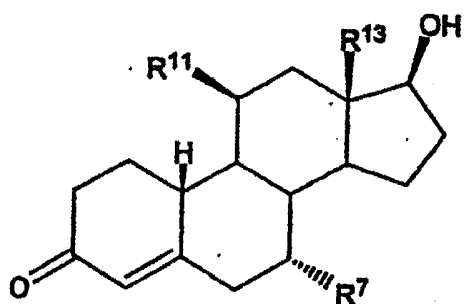


kde R^{11} může představovat buď hydroxylovou skupinu, halogen nebo nukleofilní odstupující skupinu a R^{13} má výše uvedený význam,

ze které se nejdříve vytvoří sloučenina obecného vzorce B', E pomocí 1,6-adice metalovaného alkyly obecného vzorce R^7-M nebo $\text{R}^7-\text{M}'\text{X}$, přičemž M je alkalický kov, M' je kov alkalických zemin, X je atom halogenu a R^7 má výše zmíněný význam:



a tato sloučenina se poté buď selektivně redukuje na sloučeninu obecného vzorce I a nebo, pokud R^{11} není halogen, je nukleofilně substituována v poloze 11 s halogenačním činidlem a poté se selektivně redukuje na sloučeninu obecného vzorce I:



11. Použití 11 β -halogensubstituovaných steroidů podle nároků 1 až 8 pro výrobu farmaceutických činidel.

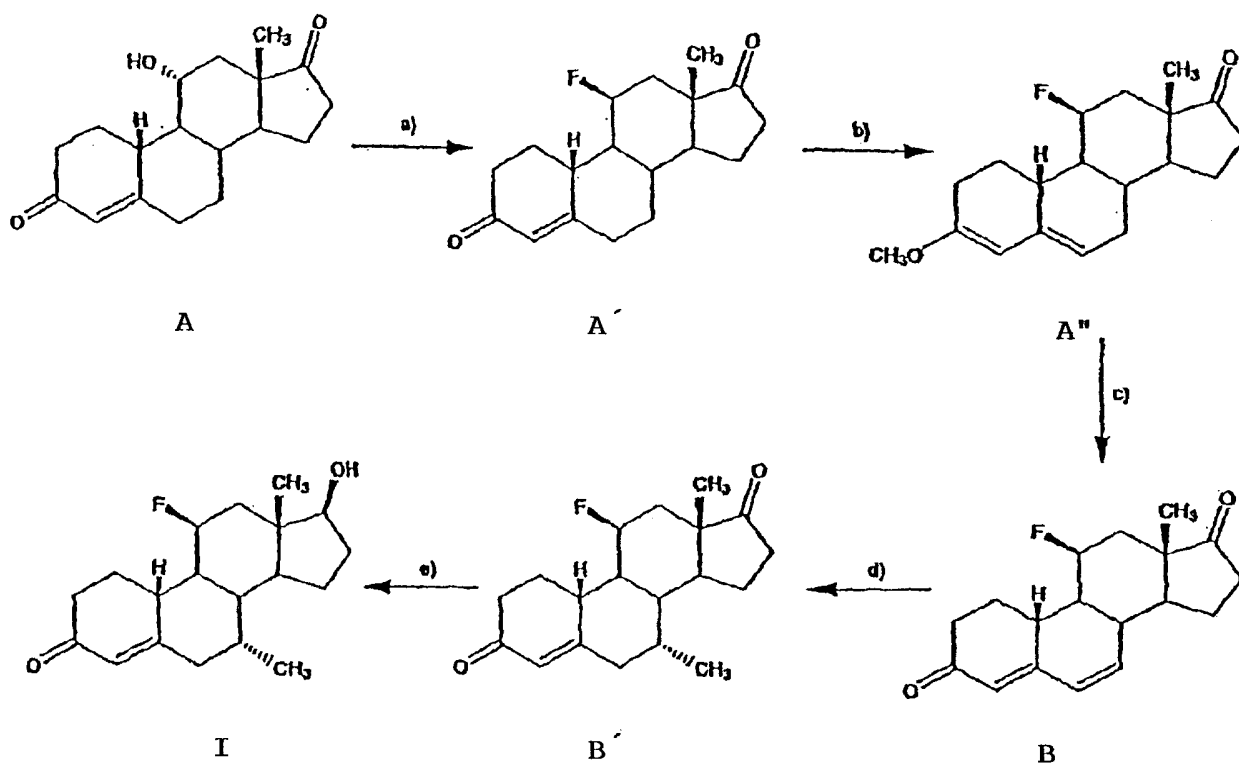
12. Farmaceutické přípravky, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují alespoň jeden 11 β -halogensubstituovaný steroid podle nároků 1 až 8 společně alespoň s jedním farmaceuticky kompatibilním vehikulem.

22.07.03

1/4

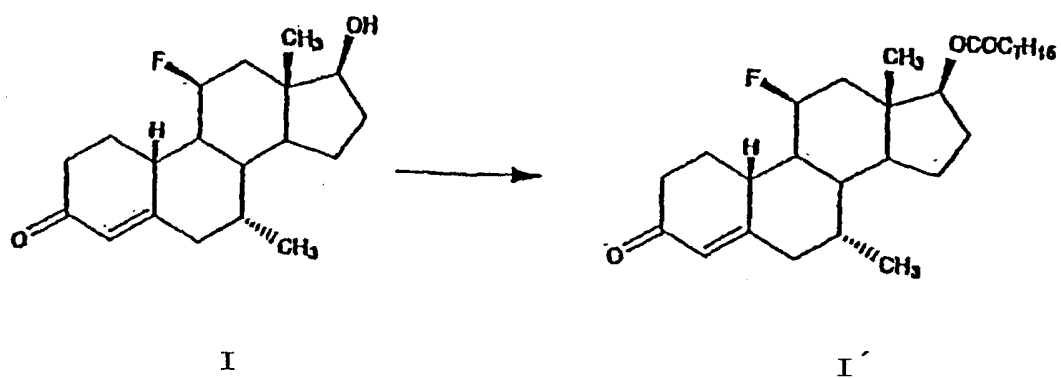
7V 2003-2006

Diagram A



OBR. 1

Diagram B

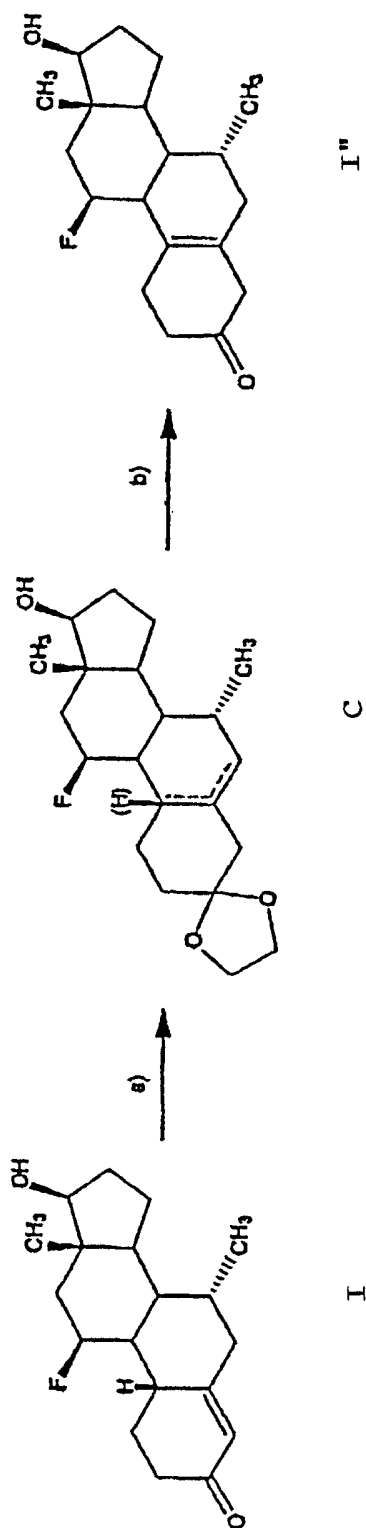


22.07.03

3/4

7/2003-2006

Diagram C

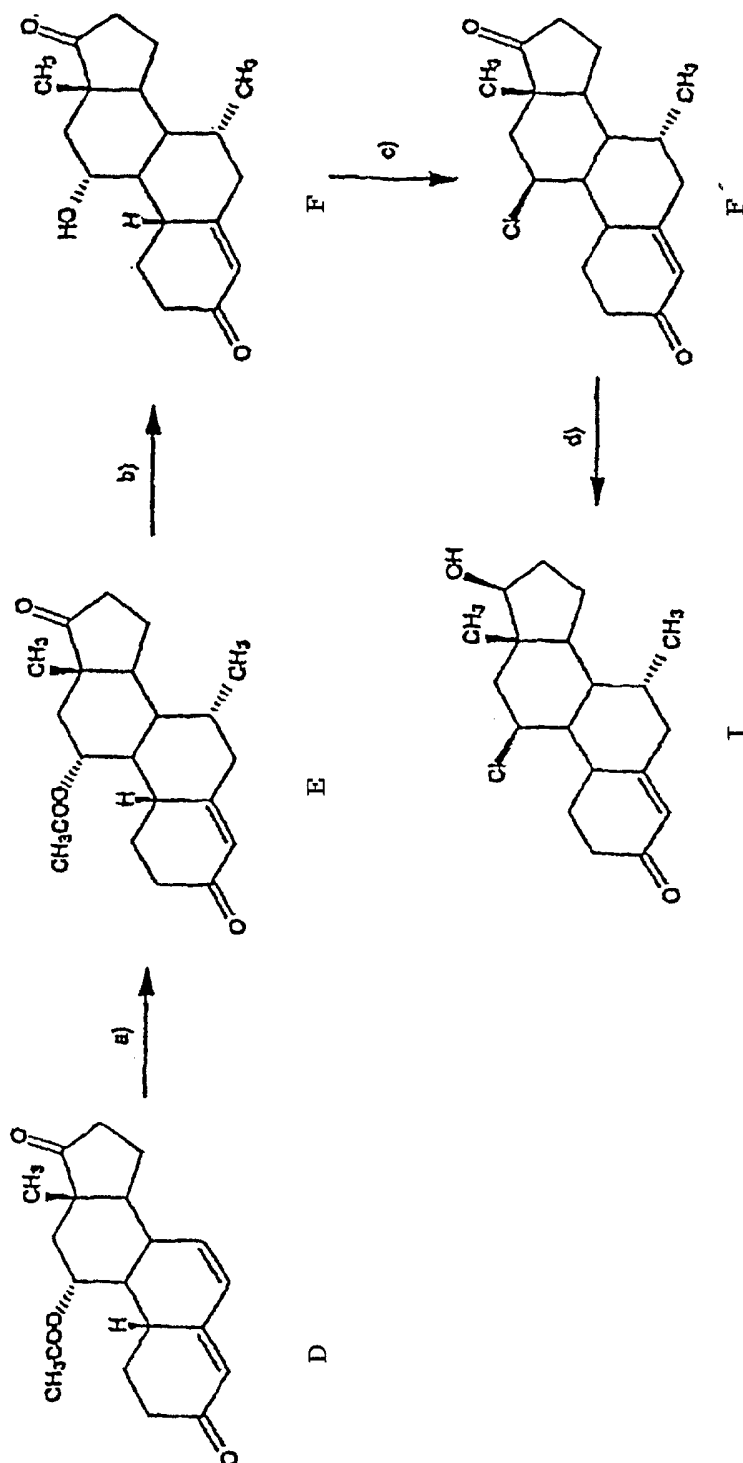


OBR. 3

22.07.03

7/2003-2006

Diagram D



OBR. 4

OBR. 1-4

4.11.2003 *[signature]*