



(19) **UA** (11) **76 125** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003043904, 28.09.2001

(24) Дата начала действия патента: 17.07.2006

(30) Приоритет: 29.09.2000 DE 100 49 736.5

(46) Дата публикации: 17.07.2006C07J 1/00
20060101CFI20060620RHUA C07J
71/00 20060101CLI20060620RHUA
C07J 11/00
20060101CLI20060620RHUA A61K
8/63 20060101ALI20060620VNUA
A61K 31/565
20060101CLI20060620RHUA A61P
5/26 20060101ALI20060620RHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060620VNUA

(86) Заявка PCT:
PCT/DE01/03732, 20010928

(72) Изобретатель:

Ринг Свен, DE,
Кауфманн Гюнтер, DE,
Вурва Ральф, DE,
Эльгер Вальтер, DE

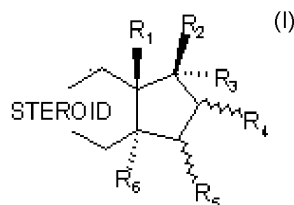
(73) Патентовладелец:

ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) 17 -ФТОРАЛКИЛСТЕРОИДЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНДРОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭТИ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

В заявке описываются
17>' -фторалкилстероиды общей формулы (I)



в которой R³ представляет собой остаток формулы C_nF_{2n+1}, где n означает 1, 2, 3, 4, 5

или 6, и способ их получения, а также фармацевтические композиции, которые содержат в своем составе эти соединения. Предложенные в изобретении соединения общей формулы (I) имеют андрогенную активность.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **76 125** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2003043904, 28.09.2001

(24) Effective date for property rights: 17.07.2006

(30) Priority: 29.09.2000 DE 100 49 736.5

(46) Publication date: 17.07.2006C07J 1/00
20060101CFI20060620RHUA C07J
71/00 20060101CLI20060620RHUA
C07J 11/00
20060101CLI20060620RHUA A61K
8/63 20060101ALI20060620VHUA
A61K 31/565
20060101CLI20060620RHUA A61P
5/26 20060101ALI20060620RHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060620VHUA

(86) PCT application:
PCT/DE01/03732, 20010928

(72) Inventor:

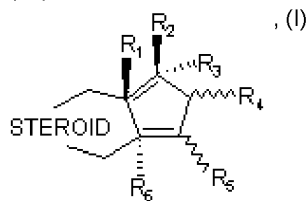
Ring Sven, DE,
Kaufmann Guenter, DE,
Wyrwa Ralf, DE,
Elger Walter, DE

(73) Proprietor:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) 17 fluoroalkyl steroids having androgenic activity, a method for producing thereof and a pharmaceutical composition containing these compounds

(57) Abstract:



The invention relates to 17>'-fluoroalkyl steroids of the general formula (I), wherein R_3 represents a residual formula C_nF_{2n+1} , wherein n

=1,2,3,4,5 or 6. The invention further relates to methods for producing the same and to compositions that contain said compounds. The inventive composition of the general formula (I) possesses androgenic activity.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 7, 15.07.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **76 125** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003043904, 28.09.2001

(24) Дата набуття чинності: 17.07.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 29.09.2000 DE 100 49 736.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 17.07.2006C07J 1/00
20060101CFI20060620RHUA C07J
71/00 20060101CLI20060620RHUA
C07J 11/00
20060101CLI20060620RHUA A61K
8/63 20060101ALI20060620VNUA
A61K 31/565
20060101CLI20060620RHUA A61P
5/26 20060101ALI20060620RHUA
A61P 35/00
20060101CLI20060620VNUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/DE01/03732, 20010928

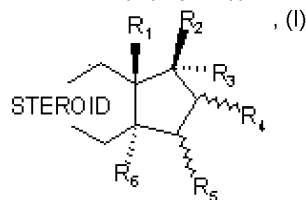
(72) Винахідник(и):
Рінг Свен , DE,
Кауфманн Гюнтер , DE,
Вурва Ральф , DE,
Ельгер Вальтер , DE

(73) Власник(и):
ШЕРІНГ АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) 17'-ФТОРАЛКІЛСТЕРОЇДИ, ЩО МАЮТЬ АНДРОГЕННУ АКТИВНІСТЬ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ЦІ СПОЛУКИ

(57) Реферат:

У заявці описуються 17'-фторалкілстероїди
загальної формули (I)



у якій R_3 являє собою залишок формули
 C_nF_{2n+1} , де n означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і
спосіб їх одержання, а також фармацевтичні
композиції, які містять у своєму складі ці
сполуки. Запропоновані у винаході сполуки
загальної формули (I) мають андрогенну
активність.

Опис винаходу

Даний винахід стосується 17'-метиленстероїдів, способу їх одержання і фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки. Запропоновані у винаході сполуки мають андрогенну активність.

17-перфторалкіловані сполуки естранового і 13-етилгонанового ряду відомі.

17≤-гідрокси-17'-трифторметилестр-4-ен-3-он,

17≤-гідрокси-17'-трифторметилестр-4,9-дієн-3-он і

17≤-гідрокси-17'-трифторметилестр-4,9,11-триєн-3-он, а також

13-етил-17≤-гідрокси-17'-трифторметилгон-4-ен-3-он,

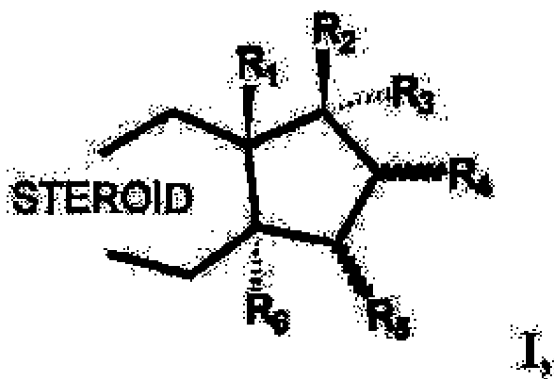
13-етил-17≤-гідрокси-17'-трифторметилгон-4,9-дієн-3-он і

13-етил-17≤-гідрокси-17'-трифторметилгон-4,9,11-триєн-3-он [описані в Sci. China, серія B: Chem. 40(3) (1997), стор.294-301, CN 94-11218, відповідно в Bioorg. Med. Chem. Lett. 5(17) (1995), стор.1899-1902].

Згідно з цими публікаціями вказані сполуки мають гестагенну активність.

17≤-гідрокси-17'-трифторметиандрост-4-ен-3-он [описаний у заявці WO 9313122] як проміжний продукт. Що стосується 17-пентафторетилалкілованих стероїдів естранового, відповідно андростанового ряду, то дотепер вони не відомі.

Згідно із даним винаходом в ньому пропонуються 17'-фторалкілстероїди загальної формули I



у якій

R¹ являє собою C₁-C₄алкільну групу,

R² являє собою гідроксигрупу, групу OC(O)-R²⁰ або OR²¹, де R²⁰ і R²¹ означають

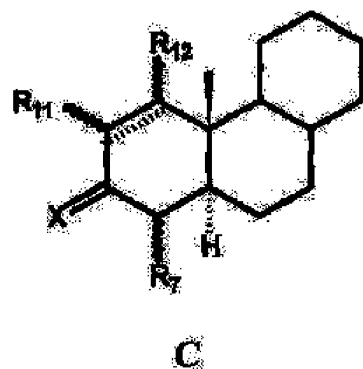
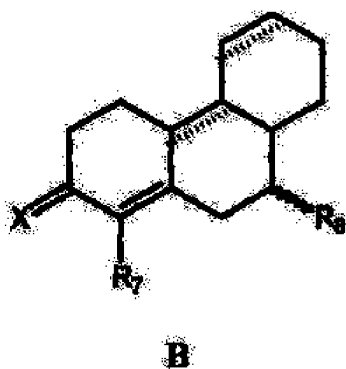
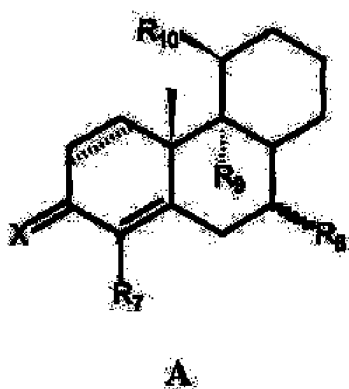
C₁-C₁₂алкільну групу, C₃-C₈циклоалкільну групу, арильну групу або арил-C₁-C₄алкільну групу,

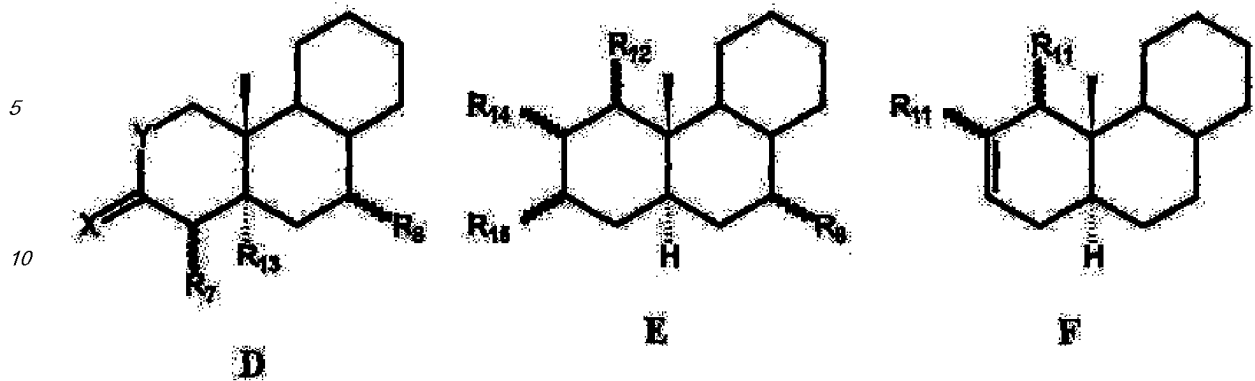
R³ являє собою залишок формули C_nF_mH₀, де n означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6, m означає число більше 1, а сума m+n дорівнює 2n+1,

R⁴ і R⁵ кожний являє собою атом водню або обидва разом утворюють подвійний зв'язок або метиленовий місток,

R⁵ і R⁶ кожний являє собою атом водню або обидва разом утворюють подвійний зв'язок або метиленовий місток,

STEROID являє собою стероїдну ABC-циклічну систему субформул A, B, C, D, E і F





при цьому у формулах А і С у положенні 1,2 може знаходитися додатковий подвійний зв'язок, а у формулі В в положенні 8,9 і в положенні 11,12 можуть знаходитися один або два додаткові подвійні зв'язки,

R^7 являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або трифторметильну групу,

Х означає атом кисню, два атоми водню або гідроксіміногрупу,

R^8 являє собою атом водню, метильну або етильну групу,

R^9 являє собою атом водню або атом галогену або разом з R^{10} утворює подвійний зв'язок,

R^{10} являє собою атом водню, гідроксильну групу, метильну або етильну групу або разом з R^9 утворює подвійний зв'язок,

R^{11} являє собою атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу, нітрильну групу, гідроксиметиленову або формільну групу,

R^{12} являє собою атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу або нітрильну групу,

R^{11} і R^{12} поряд з вищевказаними значеннями разом утворюють метиленовий місток,

R^{13} являє собою атом водню або разом з R^7 утворює подвійний зв'язок,

R^{14} і R^{15} разом утворюють подвійний зв'язок, оксиранове кільце, тїранове кільце, [2,3c]оксадіазольне кільце, [3,2c]ізоксазольне кільце або [3,2c]піразольне кільце,

Y означає атом кисню або азоту,

при цьому хвилясті лінії біля R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} означають, що дані замісники можуть знаходитися в ' - або $\leq$ -положенні, за винятком сполук із групи, яка включає

17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он,

17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметилестр-4-ен-3-он,

17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметилестр-4,9-діен-3-он,

17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметилестр-4,9,11-триєн-3-он,

13-етил-17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметилгон-4-ен-3-он,

13-етил-17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметилгон-4,9-дієн-3-он і

13 -етил-17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметилгон-4,9,11-триєн-3-он.

Запропоновані у винаході сполуки мають андрогену активність.

Під поняттям " C_1 - C_4 алкільна група" згідно із даним винаходом мається на увазі розгалужена або лінійна алкільна група з 1-4 атомами вуглецю. Як приклади можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил і трет-бутил.

Під поняттям " C_1 - C_{12} алкільна група" згідно із даним винаходом мається на увазі розгалужена або лінійна алкільна група з 1-12 атомами вуглецю. Як приклади можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, н-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, октил, ноніл, децил і ундецил.

Вищезгадана C_3 - C_8 циклоалкільна група являє собою відповідно до винаходу моно- або бициклічну групу, таку, наприклад, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Під поняттям "арильна група" згідно із даним винаходом мається на увазі заміщена або незаміщена арильна група з 6-15 атомами вуглецю, наприклад фенільна група, заміщена фенільна група, така як галогенфенільна група або нітрофенільна група, або нафтильна група.

Під поняттям "арил- C_1 - C_4 алкільна група" згідно із даним винаходом мається на увазі заміщений арилом алкіл, які містять разом 7-15 атомів вуглецю, при цьому арил може у свою чергу нести інші замісники, такі, наприклад, як атом галогену. Як приклад можна назвати вільну або ароматично заміщену бензильну групу, таку як бензильна група або галогенбензильна група.

Під поняттям "атом галогену" у контексті даного опису мається на увазі атом фтору, хлору, броду або йоду.

Залишок формули $C_nF_mH_0$, де n означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6, m означає число більше 1, а сума $m+0$ дорівнює $2n+1$, може являти собою розгалужений або лінійний фторалкіл з 1-6 атомами вуглецю, при цьому як приклади такого залишку можна назвати трифторметил, пентафторетил, гептафтор-н-пропіл і гептафторізопропіл, переважним з яких відповідно до винаходу є трифторметил або пентафторетил.

Якщо STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули А, то R^7 переважно означає атом водню, атом хлору або гідроксигрупу, R^{10} переважно означає атом водню або гідроксигрупу, а R^9 переважно означає атом водню або атом фтору.

Якщо STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули В, то R^7 переважно означає атом водню, атом хлору або гідроксигрупу, а R^8 переважно означає атом водню або метильну групу.

Якщо STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули С, то R^7 переважно означає атом водню, атом хлору або гідроксигрупу, а R^{11} переважно означає гідроксиметиленову групу або формільну групу або R^{11} і R^{12} разом утворюють подвійний зв'язок.

Якщо STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули D, то R^7 переважно означає атом водню, атом хлору або гідроксигрупу, R^8 переважно означає атом водню або метильну групу, а R^{13} і R^7 разом утворюють переважно подвійний зв'язок і Y переважно означає атом кисню.

Якщо STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули Е, то R^8 переважно означає атом водню або метильну групу, а R^{14} і R^{15} переважно утворюють разом тіранове кільце або [3,2с]піразольне кільце.

Якщо STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули F, то R^{11} переважно означає C_1 - C_4 алкільну групу або нітрильну групу.

R^1 означає переважно метильну групу.

R^2 означає переважно гідроксигрупу, формілоксигрупу, ацетилоксигрупу, пропіонілоксигрупу, бутирилоксигрупу, [(транс-4-бутилциклогексил)карбоніл]оксигрупу, фенілпропіонілоксигрупу, ізобутирилоксигрупу, гептанілоксигрупу або ундеканілоксигрупу.

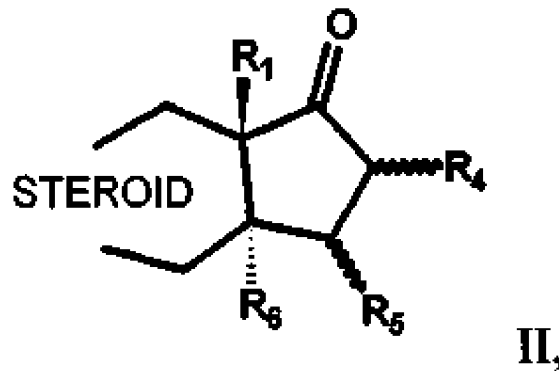
R^3 означає переважно трифторметильну групу або пентафторетильну групу.

До особливо переважних належать наступні 17'-фторалкілстероїди:

- 1) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7а-метиландрост-4-ен-3-он,
- 2) 17В, 4-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он,
- 3) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-он,
- 4) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-4-бромандрост-4-ен-3-он,
- 5) 17В-гідрокси-17', 4-біс(трифторметил)андрост-4-ен-3-он,
- 6) 17В, 11В-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он,
- 7) 17В, 11В-дигідрокси-17'-трифторметил-9'-фторандрост-4-ен-3-он,
- 8) 17В-гідрокси-17'-трифторметиландрост-1, 4-дієн-3-он,
- 9) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-1, 4-дієн-3-он,
- 10) 17В, 4-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-1, 4-дієн-3-он,
- 11) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метиландрост-1, 4-дієн-3-он,
- 12) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метил-4-хлорандрост-1, 4-дієн-3-он,
- 13) 17В-гідрокси-17'-пентафторетиландрост-4-ен-3-он,
- 14) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метиландрост-4-ен-3-он,
- 15) 17В, 4-дигідрокси-17'-пентафторетиландрост-4-ен-3-он,
- 16) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-хлорандрост-4-ен-3-он,
- 17) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-бромандрост-4-ен-3-он,
- 18) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-трифторметиландрост-4-ен-3-он,
- 19) 17В, 11В-дигідрокси-17'-пентафторетиландрост-4-ен-3-он,
- 20) 17В, 11В-дигідрокси-17'-пентафторетил-9'-фторандрост-4-ен-3-он,
- 21) 17 В-гідрокси-17'-пентафторетиландрост-1, 4-дієн-3-он,
- 22) 17 В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-хлорандрост-1, 4-дієн-3-он,
- 23) 17В, 4-дигідрокси-17'-пентафторетиландрост-1, 4-дієн-3-он,
- 24) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-трифторметиландрост-1, 4-дієн-3-он,
- 25) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метиландрост-1, 4-дієн-3-он,
- 26) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метил-4-хлорандрост-1, 4-дієн-3-он,
- 27) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4-ен-3-он,
- 28) 17В, 4-дигідрокси-17'-трифторметилестр-4-ен-3-он,
- 29) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорестр-4-ен-3-он,
- 30) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-4-броместр-4-ен-3-он,
- 31) 17В-гідрокси-17', 4-біс(трифторметил)естр-4-ен-3-он,
- 32) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4, 9-дієн-3-он,
- 33) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4, 9, 11-триєн-3-он,
- 34) 17В-гідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он,
- 35) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилестр-4-ен-3-он,
- 36) 17_≤, 4-дигідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он,
- 37) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-хлорестр-4-ен-3-он,
- 38) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-броместр-4-ен-3-он,
- 39) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-трифторметилестр-4-ен-3-он,
- 40) 17В-гідрокси-17'-пентафторетилестр-4, 9-дієн-3-он,
- 41) 17В-гідрокси-17'-пентафторетилестр-4, 9, 11-триєн-3-он,
- 42) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилестр-4, 9-дієн-3-он,

- 43) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилестр-4,9,11-триєн-3-он,
- 44) 13-етил-17В-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлоргон-4-єн-3-он,
- 45) 13-етил-17В,4-дигідрокси-17'-трифторметилгон-4-єн-3-он,
- 46) 13-етил-17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилгон-4-єн-3-он,
- 47) 13-етил-17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилгон-4,9-дієн-3-он,
- 48) 13-етил-17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилгон-4,9,11-триєн-3-он,
- 49) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетилгон-4-єн-3-он,
- 50) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилгон-4-єн-3-он,
- 51) 13-етил-17В,4-дигідрокси-17'-пентафторетилгон-4-єн-3-он,
- 52) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-хлоргон-4-єн-3-он,
- 53) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-бромгон-4-єн-3-он,
- 54) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4-трифторметилгон-4-єн-3-он,
- 55) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетилгон-4,9-дієн-3-он,
- 56) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетилгон-4,9,11-триєн-3-он,
- 57) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилгон-4,9-дієн-3-он,
- 58) 13-етил-17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилгон-4,9,11-триєн-3-он,
- 59) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-5_a-андростан-3-он,
- 60) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростан-3-он,
- 61) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метил-5'-андростан-3-он,
- 62) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метил-5'-андростан-3-он,
- 63) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2-гідроксиметилєн-5'-андростан-3-он,
- 64) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2-гідроксиметилєн-5'-андростан-3-он,
- 65) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2'-метил-5'-андростан-3-он,
- 66) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2'-метил-5'-андростан-3-он,
- 67) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-1'-метил-5'-андростан-3-он,
- 68) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-1'-метил-5'-андростан-3-он,
- 69) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-2-єн,
- 70) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андрост-2-єн,
- 71) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2-метил-5'-андрост-2-єн,
- 72) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2-метил-5'-андрост-2-єн,
- 73) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2-ціано-5'-андрост-2-єн,
- 74) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2-ціано-5'-андрост-2-єн,
- 75) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2-форміл-5'-андрост-2-єн,
- 76) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2-форміл-5'-андрост-2-єн,
- 77) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-[2,3с]оксадіазол-5'-андростан,
- 78) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-[2,3с]оксадіазол-5'-андростан,
- 79) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-[3,2с]ізоксазол-5'-андростан,
- 80) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-[3,2с]ізоксазол-5'-андростан,
- 81) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-[3,2с]піразол-5'-андростан,
- 82) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-[3,2с]піразол-5'-андростан,
- 83) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2_≤,3_≤-епітіо-5'-андростан,
- 84) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2_≤,3_≤-епітіо-5'-андростан,
- 85) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2',3'-епітіо-5'-андростан,
- 86) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2',3'-епітіо-5'-андростан,
- 87) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2-окса-5'-андростан-3-он,
- 88) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2-окса-5'-андростан-3-он,
- 89) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-1-єн-3-он,
- 90) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андрост-1-єн-3-он,
- 91) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-1-метил-5'-андрост-1-єн-3-он,
- 92) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-1-метил-5'-андрост-1-єн-3-он,
- 93) 17В-гідрокси-17'-трифторметил-2-метил-5'-андрост-1-єн-3-он і
- 94) 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2-метил-5'-андрост-1-єн-3-он.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання 17'-фторалкілстероїдів загальної формули I, який полягає в тому, що сполуки загальної формули II



у якій R^1 , R^4 , R^5 , R^6 і STERIOD мають значення, вказані в п.1 формули винаходу, у присутності фториду піддають взаємодії з перфторалкілтриалкілсиланами $(Alk)_3SiC_nF_mH_0$ або з фторалкіллітієм $LiC_nF_mH_0$, відповідно з фторалкільними реагентами Гриньяра $ZMgC_nF_mH_0$, де n означає 1, 2, 3, 4, 5, або 6, m означає

число більше 1, а сума $m+0$ дорівнює $2n$, Z означає атом хлору, бром або йоду і Alk означає C_1 - C_4 алкіл. Фторований 17'-алкільний ланцюг можна вводити шляхом приєднання (перфторалкіл)триметилсиланів у присутності фториду [реагент Рупперта і його гомологи, див. Journ. Org. Chem. 56 (1991), стор.984-989] або шляхом приєднання фторалкіллітію, відповідно фторалкільних реагентів Гриньяра до 17-оксогрупи загальної формули II. 17'-перфторалкільні ланцюги можна вводити шляхом приєднання перфторалкіллітію до 17-оксогрупи загальної формули II [див. Tetr. Lett. 26 (1985), стор.5243; Journ. Org. Chem. 52 (1987), стор.2481].

Вказані в загальній формулі II замісники R^4 , R^5 і R^6 за відомими фахівцям методами доцільно вводити в стероїдний цикл D до введення фторованого 17'-алкільного ланцюга.

Для одержання сполук загальної формули II субформул A-F можна використовувати відомі стероїдні основні компоненти. Так, наприклад, можна використовувати наступні стероїдні основні компоненти:

- для стероїдної циклічної системи A: андрост-4-ен-3,17-діон і дегідроепіандростерон;
- для стероїдної циклічної системи B: 19-нортестостерон і 3,3-диметоксіестр-5(10)-17-он (DD 79-213049);
- для стероїдних циклічних систем C, D і E: епіандростерон;
- для стероїдної циклічної системи F: 5'-андрост-2-ен-17-он з епіандростерону [US 3098851].

Функціональні групи, які містяться в субструктурах вихідних матеріалів для стероїдних циклічних систем A-F, при необхідності можна захищати за методами, відомим фахівцям у даній галузі. Так, наприклад, кетогрупи у вихідних матеріалах субструктур A-F за методами, відомими фахівцю, можна захищати у вигляді кеталей або тіоацеталей.

Замісники R^7 - R^{15} за відомими фахівцям методами можна вводити в субструктури A-F як до, так і після вбудовування 17'-алкільного ланцюга.

Запропоновані у винаході сполуки мають андрогенну активність, що наочно підтверджують представлені нижче результати дослідження афінності до андрогенових рецепторів (AP)

Сполука	AP у %
тестостерон	35
R 1881 (метилтриенолон)	100
17B,4-дигідрокси-17'-трифторметилестр-4-ен-3-он	15
17B-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4-ен-3-он	40
17B-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорестр-4-ен-3-он	41
17B-гідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он	9,4
17B-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-он	20
17B,11B-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он	8,6
17B-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метиландрост-4-ен-3-он	30
17B-гідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он	21
17B-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилестр-4-ен-3-он	34
17B,4-дигідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он	20
17B-гідрокси-17'-пентафторетил-4-хлорестр-4-ен-3-он	27

Результати дослідження дозволяють зробити висновок про те, що перед запропонованими у винаході сполуками загальної формули I відкриваються широкі можливості їх застосування для контролю фертильності (репродуктивної здатності) у чоловіків, для гормонзамісної терапії (ГЗТ) у чоловіків і жінок або для лікування зумовлених гормональними факторами захворювань у чоловіків і жінок, таких, наприклад, як ендометріоз, рак молочної залози або гіпогонадізм.

Об'єктом даного винаходу відповідно до цього є також фармацевтичні композиції, які містять у своєму складі принаймні один 17'-фторалкілстероїд загальної формули I, при необхідності разом з фармацевтично

прийнятими допоміжними речовинами і носіями. Ці фармацевтичні композиції і лікарські засоби можуть призначатися для перорального, ректального, вагінального, підшкірного, черезшкірного, внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення. Поряд зі звичайними носіями і/або розріджувачами до їх складу входить

Лікарські засоби за винаходом разом із звичайними твердими або рідкими носіями або розріджувачами і звичайно використовуваними в цих цілях фармацевтично-технологічними допоміжними речовинами залежно від методики введення, яка передбачається, виготовляють за відомою технологією у відповідному дозуванні. Переважні композиції являють собою лікарські форми, призначені для перорального введення. Такими лікарськими формами є, наприклад, таблетки, філмтаблетки, драже, капсули, пігулки, порошки, розчини або суспензії або ж форми з ефектом депо.

Як очевидні можуть розглядатися композиції, призначені для парентерального введення, такі як розчини для ін'єкції. Далі можна назвати серед інших такі композиції, як супозиторії або засоби для вагінального застосування.

Таблетки можна виготовляти, наприклад, шляхом змішування активної речовини з відомими допоміжними речовинами, наприклад з інертними розріджувачами, такими як декстроза, цукор, сорбіт, маніт, полівінілпіролідон, з розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зі зв'язувальними, такими як крохмаль або желатин, зі зм'ягчувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або з засобами, які забезпечують ефект депо, такими як карбоксиполіметилен, карбоксиметилцелюлоза, ацетоталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином можуть виготовлятися і драже, а саме, нанесенням на отримані аналогічно до таблеток ядра покриття (оболонки) із речовин, які звичайно використовуються з такою метою, наприклад, як полівінілпіролідон, шелак, гуміарабік, тальк, оксид титану або цукор. При цьому оболонка драже також може складатися з декількох шарів, для формування яких можуть використовуватися такі ж допоміжні речовини, що і вказані вище для таблеток.

До складу розчинів і суспензій, які містять сполуки загальної формули I за винаходом, додатково можуть входити смакові добавки, такі як сахарин, цикламат або цукор, а також, наприклад, ванілін або апельсиновий екстракт. Крім того, вони можуть містити також допоміжні суспендувальні речовини, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, або консерванти, такі як п-гідроксibenзоат.

Капсули, які містять сполуки загальної формули I, можна виготовляти, наприклад, змішуванням сполуки(-к) загальної формули I з інертним носієм, таким як лактоза або сорбіт, і наступним інкапсулюванням у желатинові капсули.

Відповідні супозиторії можна виготовляти, наприклад, змішуванням з передбаченими для цих цілей носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь або з їх похідними.

Нижче даний винахід більш докладно пояснюється на прикладах, які не обмежують його обсяг.

Приклад 1

17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он

10г 3 $\leq$ -ацетоксидегідроепіандростерону розчиняють у 300мл ТГФ і змішують з 0,5г фториду тетрабутиламонію. Потім при перемішуванні при кімнатній температурі повільно додають по краплях 15мл трифторметилтриметилсилану і перемішують протягом 3год. Після цього додають 200мл напівконцентрованого розчину гідрокарбонату натрію і під вакуумом відганяють ТГФ. Залишок тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл. Об'єднані органічні екстракти сушать, концентрують і хроматографують на силікагелі. У результаті одержують 12г 3 В-ацетокси-17В-триметилсилілокси-17'-трифторметиландрост-5-ену.

12г 3В-ацетокси-17 $\leq$ -триметилсилілокси-17'-трифторметиландрост-5-ену розчиняють у 100мл ТГФ і змішують при кімнатній температурі з 20мл 30%-ною фтористоводневою кислотою. Через 3год. суміш зливають на 200мл 12%-ного розчину аміаку, тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл, органічні екстракти сушать і концентрують. У результаті одержують 9г 3В-ацетокси-17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметиландрост-5-ену, який розчиняють у 300мл метанолу і змішують з 6г гідроксиду калію. Після 30-хвилинного перемішування при кімнатній температурі нейтралізують 2н. соляною кислотою і метанол видаляють під вакуумом. Залишок чотири рази екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл і об'єднані органічні екстракти сушать і концентрують. У результаті одержують 7,5г 3 $\leq$,17 $\leq$ р-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-5-ену, який протягом 3год. нагрівають зі зворотним холодильником разом з 80мл циклогексанону, 5г триізопропаноляту алюмінію і 250мл толуолу. Суміші дають охолонути, після чого змішують її з 200мл 2н. розчину тартрату натрію-калію, органічну фазу відокремлюють і двічі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл. Об'єднані органічні екстракти концентрують, залишок очищають хроматографією і кристалізують з метанолу. Таким шляхом одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он.

¹H-ЯМР (DMCO-D₆): 0,89 (s, 3H, H-18), 1,15 (s, 3H, H-19), 5,62 (s, 1H, H-4).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Приклад 2

17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метиландрост-4-ен-3-он

7г 17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-ону протягом 30хв. кип'ятять разом з 8,5г хлоранілу в 200мл трет-бутаполу зі зворотним холодильником. Потім суміші дають охолонути і концентрують її досуха. Залишок хроматографують на силікагелі. Для наступного очищення перекристалізують із суміші дихлорметану і гексану. У результаті одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметиландрост-4,6-діен-3-он.

¹H-ЯМР: 1,04 (s, 3H, H-18), 1,13 (s, 3H, H-19), 5,69 (s, 1H, H-4), 6,11 (m, 2H, H-6, H-7).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

До розчину метилмагніййодиду (отриманому з 2,5г магнію і 6,4мл метилйодиду в 80мл діетилового ефіру) додають 80мл ТГФ і після охолодження до -5°C додають 1г моногідрату ацетату міді, розчиненого в 50мл ТГФ. Далі охолоджують до -20°C і потім по краплях додають розчин 5г 17≤-гідрокси-17'-трифторметиландрост-4,6-дієн-3-ону в 80мл ТГФ. Через 2год. зливають на суміш льодяної води і 2н. сірчаної кислоти і тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 80мл. Органічний екстракт сушать і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі. Для наступного очищення перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти. Таким шляхом одержують 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метиландрост-4-ен-3-он.

¹H-ЯМР: 0,77 (d, J=7Гц, 3H, H-7-метил), 0,99 (s, 3H, H-18), 1,20 (s, 3H, H-19), 5,73 (m, 1H, H-4).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Приклад 3

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-он

Стадія 1

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4...,5...-епоксіандростан-3-он

2г 17≤-гідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-ону розчиняють у 120мл метанолу, а також у 70мл ТГФ і при 10°C змішують з 20мл розчину пероксиду водню (35%-ного). При перемішуванні додають 5мл 10%-ного розчину гідроксиду натрію і продовжують перемішувати ще протягом 3год. Реакційний розчин концентрують до об'єму 50мл, потім змішують з 50мл дихлорметану і 25мл води й органічну фазу відокремлюють. Далі промивають напівконцентрованим розчином тіосульфату, сушать і концентрують досуха. Отриманий залишок являє собою суміш 4',5'-, відповідно 4≤,5≤-епоксидів і без подальшого очищення його використовують на наступній стадії.

Стадія 2

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-он

2г суміші епоксидів (зі стадії 1) розчиняють у 200мл ацетону і при 5°C змішують з 12мл концентрованої соляної кислоти. Через 2 год нейтралізують розчином соди й ацетон видаляють під вакуумом. Залишок екстрагують дихлорметаном. Органічні екстракти сушать і концентрують. Після кристалізації із суміші дихлорметану і гексану одержують 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-он.

¹H-ЯМР: 0,99 (s, 3H, H-18), 1,24 (s, 3H, H-19).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Приклад 4

17≤,4-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-он

2г суміші епоксидів (стадія 1, одержання 17 ≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-ону) розчиняють у 20мл оцтової кислоти, що містить 2об.% концентрованої сірчаної кислоти, і розчин протягом 24год. витримують при 10°C. Після цього його змішують з 200мл етилового ефіру оцтової кислоти і нейтралізують розчином соди. Органічну фазу сушать і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі і кристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти/гексану.

¹H-ЯМР: 0,99 (s, 3H, H-18), 1,19 (s, 3H, H-19), 6,10 (s, 1H, 4-OH).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Приклад 5

17≤-гідрокси-17'-трифторметиландрост-1,4-дієн-3-он

2г 17≤-гідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-ону протягом 60год. перемішують при 85°C з 1,8г ДДХ (2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон). Потім осад відфільтровують, промивають толуолом і фільтрат концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі і перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти.

¹H-ЯМР: 1,02 (s, 3H, H-18), 1,24 (s, 3H, H-19), 6,07 (m, 1H, H-4), 6,22 (dd, J=1,6, 10Гц, 1H, H-2), 7,04 (d, J=10Гц, 1H, H-1).

¹⁹F-ЯМР: -75,4.

Приклад 6

17В-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-1,4-дієн-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують з 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-ону аналогічно до рекомендації з одержання 17≤-гідрокси-17'-трифторметиландрост-1,4-дієн-3-ону.

¹H-ЯМР: 1,02 (s, 3H, H-18), 1,31 (s, 3H, H-19), 6,36 (d, J=10Гц, 1H, H-2), 7,07 (d, J=10Гц, 1H, H-1).

¹⁹F-ЯМР: -75,8.

Приклад 7

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4-ен-3-он

Стадія 1

7'-метилестр-4-ен-3,17-дієн

10г 17≤-гідрокси-7'-метилестр-4-ен-3-ону (одержання див. Steroids (1963), стор.317) розчиняють у 200мл ацетону і при -20°C оксидують 15мл 8н. хромосірчаної кислоти. Після завершення реакції додають 10мл метанолу і дають нагрітися до кімнатної температури. Потім під вакуумом видаляють розчинники і залишок змішують з 300мл води, при цьому продукт випадає в осад. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією, одержуючи

в результаті 6,5г 7'-метилестр-4-ен-3,17-діону.

Стадія 2

3,3-етилендитіо-7'-метилестр-4-ен-17-он

5г 7'-метилестр-4-ен-3,17-діону розчиняють у 50мл метанолу і змішують з 3мл етандитіолу. Потім додають 1,5мл діетилетерату трифториду бору і перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., при цьому продукт випадає у вигляді кристалів. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією, одержуючи в результаті 6г 3,3-етилендитіо-7'-метилестр-4-ен-17-ону.

Стадія 3

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4-ен-3-он

5г 3,3-етилендитіо-7'-метилестр-4-ен-17-ону змішують у 150мл ТГФ при кімнатній температурі з 0,25г фториду тетрабутиламонію і потім повільно по краплях додають 8мл трифторметилтриметилсилану. Після 3-годинного перемішування додають 200мл напівконцентрованого розчину гідрокарбонату натрію і під вакуумом відганяють ТГФ. Залишок тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл. Об'єднані органічні екстракти сушать, концентрують і хроматографують на силікагелі. У результаті одержують 3г 17≤-триметилсилілокси-17'-трифторметил-3,3-етилендитіо-7'-метилестр-4-ену.

3г 17≤-триметилсилілокси-17'-трифторметил-3,3-етилендитіо-7'-метилестр-4-ену розчиняють у 40мл ТГФ і при кімнатній температурі змішують з 5мл 30%-ної фтористоводневої кислоти. Через 3год. суміш зливають на 200мл 12%-ного розчину аміаку, тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл, органічні екстракти сушать і концентрують. Залишок розчиняють у 100мл 95%-ного метанолу, змішують з 9мл метилйодиду, а також з 2,5г карбонату кальцію і протягом 20год. нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження суміш піддають вакуум-фільтрації і фільтрат концентрують до утворення сухого залишку, який хроматографують потім на силікагелі і кристалізують з дихлорметану/гексану. У результаті одержують 17В-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4-ен-3-он.

¹H-ЯМР (D₆-DMCO): 0,70 (d, J=7,7Гц, 3H, 7-метил), 0,93 (s, 3H, H-18), 5,71 (s, 1H, H-4).

¹⁹F-ЯМР: -75,5.

Приклад 8

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорестр-4-ен-3-он і 17≤,4-дигідрокси-17'-трифторметилестр-4-ен-3-он

Стадія 1

17В-гідрокси-17'-трифторметилестр-4-ен-3-он

10г 3,3-диметоксіестр-5(10)-ен-17-ону розчиняють у 300мл ТГФ і змішують з 0,5г фториду тетрабутиламонію. Далі при перемішуванні при кімнатній температурі повільно додають по краплях 15мл трифторметилтриметилсилану і перемішують протягом 3год. Потім додають 200мл напівконцентрованого розчину гідрокарбонату натрію і під вакуумом відганяють ТГФ. Залишок тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл. Об'єднані органічні екстракти сушать і концентрують. Таким шляхом одержують 17В-триметилсилілокси-17'-трифторметил-3,3-диметоксіестр-5(10)-ен.

12г 17В-триметилсилілокси-17'-трифторметил-3,3-диметоксіестр-5(10)-ену розчиняють у 100мл ТГФ і змішують при кімнатній температурі з 20мл 30%-ної фтористоводневої кислоти. Через 24год. суміш зливають на 200мл 12%-ного розчину аміаку, тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл, органічні екстракти сушать і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі й у результаті одержують 17В-гідрокси-17А-трифторметилестр-4-ен-3-он.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,00 (s, 3H, H-18), 5,82 (s, 1H, H-4).

¹⁹F-ЯМР: -75,1.

Стадія 2

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4...,5...-епоксіестран-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до одержання 17В-гідрокси-17'-трифторметил-4...,5...-епоксіандростан-3-ону. Утворений залишок являє собою суміш 4',5'-, відповідно 4≤,5≤-епоксидів і без подальшого очищення його використовують на наступній стадії.

Стадія 3

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорестр-4-ен-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують з 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4...,5...-епоксіестран-3-ону аналогічно до одержання 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,00 (s, 3H, H-18).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Стадія 4

17≤,4-дигідрокси-17'-трифторметилестр-4-ен-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують з 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4...,5...-епоксіестран-3-ону аналогічно до одержання 17≤,4-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,00 (s, 3H, H-18), 6,1 (s, 1H, 4-OH).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Приклад 9

17В-гідрокси-17'-пентафторетил андрост-4-ен-3-он

20г 3,3-етилендитіоандрост-4-ен-17-ону суспендують у 600мл діетилового ефіру і при перемішуванні

охладжують до -78°C . Потім додають 48г пентафторетилйодиду, а після цього повільно по краплях додають 76мл 1,5-молярного розчину комплексу сполуки метиллітійбромід літію в діетиловому ефірі. Далі протягом 2год. перемішують при -78°C , після чого зливають на 2л насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Потім екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти, сушать і концентрують. Залишок розчиняють у 500мл 95%-ного метанолу, змішують з 72мл метилйодиду, а також з 20г карбонату кальцію і протягом 20год. нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження проводять вакуум-фільтрацію і фільтрат концентрують до утворення сухого залишку, який потім хроматографують на силікагелі і перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти. Таким шляхом одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетиландрост-4-ен-3-он.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 0,99 (s, 3H, H-18), 1,19 (s, 3H, H-19), 5,74 (s, 1H, H-4).

^{19}F -ЯМР: -77,3 (3F, CF_3), -119 (2F, CF_2).

Приклад 10

17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетил-4-хлорандрост-4-ен-3-он і

17В,4-дигідрокси-17'-пентафторетиландрост-4-ен-3-он

Стадія 1

17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4...,5...-епоксіандростан-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до одержання 17В-гідрокси-17'-трифторметил-4...,5...-епоксіандростан-3-ону. Утворений залишок являє собою суміш 4',5'-, відповідно 4В,5В-епоксидів і без подальшого очищення його використовують на наступній стадії.

Стадія 2

17В-гідрокси-17В-пентафторетил-4-хлорандрост-4-ен-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують з 17В-гідрокси-17В-пентафторетил-4...,5...-епоксіандростан-3-ону аналогічно до одержання 17В-гідрокси-17В-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-ону.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 0,99 (s, 3H, H-18), 1,23 (s, 3H, H-19).

^{19}F -ЯМР: -77,4 (3F, CF_3), -119,2 (2F, CF_2).

Стадія 3

17В,4-дигідрокси-17'-пентафторетиландрост-4-ен-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують з 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-4...,5...-епоксіандростан-3-ону аналогічно до одержання 17 $\leq$,4-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-ону.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 0,98 (s, 3H, H-18), 1,18 (s, 3H, H-19), 6,09 (s, 1H, 4-ОН).

^{19}F -ЯМР: -77,4 (3F, CF_3), -119,5 (2F, CF_2).

Приклад 11

17В-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метиландрост-4-ен-3-он

Стадія 1

17В-гідрокси-17'-пентафторетиландрост-4,6-діен-3-он

1г 17В-гідрокси-17'-пентафторетиландрост-4-ен-3-ону протягом 30хв. кип'ять разом з 1,2г хлоранілу в 50мл трет-бутанолу зі зворотним холодильником, потім суміші дають охолонути і концентрують її до утворення сухого залишку, який хроматографують на силікагелі.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,04 (s, 3H, H-18), 1,12 (s, 3H, H-19), 5,68 (s, 1H, H-4), 6,11 (m, 2H, H-6, H-7).

^{19}F -ЯМР: -77,4 (3F, CF_3), -119,0 (2F, CF_2).

До розчину метилмагніййодиду (отриманому з 5г магнію і 13мл метилйодиду в 150мл діетилового ефіру) додають 160мл ТГФ, потім охолоджують до -5°C і додають 2г моногідрату ацетату міді, розчиненого в 100мл ТГФ. Після охолодження до -20°C по краплях додають розчин 10г 17В-гідрокси-17'-пентафторетиландрост-4,6-діен-3-ону в 120мл ТГФ. Через 2год. зливають на льодяну воду/2н. сірчану кислоту і тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 80мл. Органічний екстракт сушать і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі. Для наступного очищення його перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 0,78 (d, 1=8Гц, 3H, H-7Me), 1,01 (s, 3H, H-18), 1,21 (s, 3H, H-19), 5,74 (s, 1H, H-4).

^{19}F -ЯМР: -77,4 (3F, CF_3), -119,3 (2F, CF_2).

Приклад 12

17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он

20г 3,3-диметоксіестр-5(10)-ен-17-ону розчиняють у 600мл діетилового ефіру і при перемішуванні охолоджують до -78°C . Потім додають 48г пентафторетилйодиду, а після цього повільно по краплях додають 76мл 1,5-молярного розчину комплексу сполуки метиллітій-бромід літію в діетиловому ефірі. Далі протягом 2год. перемішують при -78°C , після чого зливають на 2л насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Потім екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти, сушать і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі і перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти. Таким шляхом одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,02 (s, 3H, H-18), 5,83 (s, 1H, H-4).

^{19}F -ЯМР: -77,3 (3F, CF_3), -119,2 (2F, CF_2).

Приклад 13

17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилестр-4-ен-3-он

3,3-етилендитіо-7'-метилестр-4-ен-17-он

(див.

одержання

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-7'-метилестр-4-ен-3-ону), аналогічно до того, як описано вище, піддають взаємодії з комплексом сполуки пентафторетилйодид/метиллітій/бромід літію. Сирий продукт розчиняють у 500мл 95%-ного метанолу, змішують з 72мл метилйодиду, а також з 20г карбонату кальцію і протягом 20год. нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження проводять вакуум-фільтрацію і фільтрат концентрують до утворення сухого залишку, який потім хроматографують на силікагелі і перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти. Таким шляхом одержують

17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-7'-метилестр-4-ен-3-он.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,77 (d, J=8Гц, 3H, H-7Me), 1,02 (s, 3H, H-18), 5,84 (s 1H, H-4).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,2 (2F, CF₂).

Приклад 14

17≤,4-дигідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он

Стадія 1

17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-4...,5...-епоксіестран-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до одержання 17B-гідрокси-17'-трифторметил-4...,5...-епоксіандростан-3-ону. Утворений в результаті залишок являє собою суміш 4',5'-, відповідно 4≤,5≤-епоксидів і без подальшого очищення його використовують на наступній стадії.

Стадія 2

17≤,4-дигідрокси-17'-пентафторетилестр-4-ен-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують з 17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-4...,5...-епоксіестран-3-ону аналогічно до одержання 17≤,4-дигідрокси-17'-трифторметиландрост-4-ен-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,00 (s, 3H, H-18), 6,10 (s, 1H, 4-OH).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,2 (2F, CF₂).

Приклад 15

17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-4-хлорестр-4-ен-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують з 17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-4...,5...-епоксіестран-3-Ону аналогічно до одержання 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,01 (s, 3H, H-18).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,2 (2F, CF₂).

Приклад 16

17B-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростан-3-он

Стадія 1

3≤p-ацетокси-17≤-триметилсилілокси-17'-трифторметил-5'-андростан

10г 3≤-ацетоксіепіандростерону розчиняють у 300мл ТГФ і змішують з 0,5г фториду тетрабутиламонію. Далі при перемішуванні при кімнатній температурі повільно додають по краплях 15мл трифторметилтриметилсилану і перемішування продовжують ще протягом 3год. Потім додають 200мл напівконцентрованого розчину гідрокарбонату натрію і під вакуумом відганяють ТГФ. Залишок тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл. Об'єднані органічні екстракти сушать, концентрують і хроматографують на силікагелі. У результаті одержують 9г 3≤-ацетокси-17≤-триметилсилілокси-17'-трифторметил-5'-андростану.

Стадія 2

3B-ацетокси-17≤-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростан

9г 3≤-ацетокси-17≤-триметилсилілокси-17'-трифторметил-5'-андростану розчиняють у 100мл ТГФ і при кімнатній температурі змішують з 20мл 30%-ної фтористоводневої кислоти. Через 3год. суміш зливають на 200мл 12%-ного розчину аміаку, тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл, органічні екстракти сушать і концентрують. Таким шляхом одержують 7г 3B-ацетокси-17≤-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростану.

Стадія 3

3≤, 17≤-дигідрокси-17'-трифторметил-5'-андростан

7г 3≤-ацетокси-17≤-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростану розчиняють у 300мл метанолу і змішують з 6г гідроксиду калію. Після 30-хвилинного перемішування при кімнатній температурі нейтралізують 2н. соляною кислотою і метанол видаляють під вакуумом. Залишок чотири рази екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл і об'єднані органічні екстракти сушать і концентрують. У результаті одержують 4,5г 3p,17≤-дигідрокси-17'-трифторметил-5'-андростану.

Стадія 4

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростан-3-он

Отриманий на стадії 3 продукт оксидують у 50мл ацетону при 0°С 9мл 8н. хромсірчаної кислоти. Після завершення реакції додають 2мл метанолу і 50мл води, після чого ацетон видаляють під вакуумом, при цьому продукт випадає в осад. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією і промивають водою. Для очищення продукт хроматографують і кристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти. Таким шляхом одержують 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростан-3-он.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,96 (s, 3H, H-18), 1,02 (s, 3H, H-19).

¹⁹F-ЯМР:-75,4.

Приклад 17

17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростан-3-он

Стадія 1

3≤-триметилсилілокси-5'-андростан-17-он

- 5 10г епіандростерону розчиняють у 75мл ДМФ і 20мл піридину і змішують з 10мл триметилхлорсилану. Через 3год. суміш зливають у 300мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, після чого відокремлюють вакуум-фільтрацією, промивають водою й одержують у результаті 15г 3≤-триметилсилілокси-5'-андростан-17-ону.

Стадія 2

- 10 3В, 17≤-дигідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростан

- 15 15г 3≤-триметилсилілокси-5'-андростан-17-ону розчиняють у 300мл діетилового ефіру і охолоджують до -78°C. Потім додають 14г пентафторетилйодиду, а після цього по краплях додають 38мл 1,5-молярного розчину комплексу метиллітій-бромід літію в діетиловому ефірі. Далі витримують протягом 1год. для перемішування і потім зливають на 1л насиченого розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти і концентрують. Залишок розчиняють у 100мл ТГФ і змішують з 8г фториду тетрабутиламонію. Через 30хв. додають 200мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і ТГФ видаляють під вакуумом, при цьому продукт випадає в осад. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією і промивають водою. У результаті одержують 13г 3≤, 17≤-дигідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростану.

Стадія 3

- 20 17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростан-3-он

- 25 10г 3≤, 17≤-дигідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростану оксидують у 100мл ацетону при 0°C 16мл 8н. хромсірчаної кислоти. Потім додають 3мл метанолу, 100мл води й ацетон видаляють під вакуумом, при цьому продукт випадає у вигляді кристалів. Його відокремлюють вакуум-фільтрацією і промивають водою. Таким шляхом одержують 17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростан-3-он.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,96 (с, 3H, H-18), 1,02 (с, 3H, H-19).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,2 (2F, CF₂).

Приклад 18

17≤-гідрокси-17'-трифторметил-2-гідроксиметилєн-5'-андростан-3-он

- 30 4г 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростан-3-ону змішують у 150мл толуолу з 3,2г гідриду натрію і 8мл етилового ефіру мурашиної кислоти. Через 4год. обережно гідролізують водою. Потім підкисляють 5н. соляною кислотою, органічну фазу відокремлюють, сушать і концентрують. Для очищення її хроматографують на силікагелі і кристалізують з ацетону/гексану. Таким шляхом одержують 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-2-гідроксиметилєн-5'-андростан-3-он.

- 35 ¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,76 (с, 3H, H-18), 0,97 (с, 3H, H-19), 8,62 (m, 1H, H-2-CHO).

¹⁹F-ЯМР: -75,2.

Приклад 19

17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-2-гідроксиметилєн-5'-андростан-3-он

- 40 Вказану в заголовку сполуку одержували аналогічно до прикладу 17 з 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростан-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,77 (с, 3H, H-18), 0,96 (с, 3H, H-19), 8,62 (m, 1H, H-2-CHO).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,2 (2F, CF₂).

Приклад 20

- 45 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-[3,2с]піразол-5'-андростан

- 50 1г 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-2-гідроксиметилєн-5'-андростан-3-ону протягом 30хв. нагрівають зі зворотним холодильником у 50мл етанолу, додаючи при цьому 0,3мл гідрату гідразину. Потім концентрують, осаджують за допомогою води і проводять вакуум-фільтрацію. Продукт очищають шляхом кристалізації з трет-бутилметилового ефіру/гексану. Таким шляхом одержують

- 50 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-[3,2с]піразол-5'-андростан.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,74 (с, 3H, H-18), 0,96 (с, 3H, H-19).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Приклад 21

- 55 17≤-гідрокси-17'-пентафторетил-[3,2с]піразол-5'-андростан

- Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до прикладу 19 з 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-2-гідроксиметилєн-5'-андростан-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,74 (с, 3H, H-18), 0,96 (с, 3H, H-19).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,3 (2F, CF₂).

- 60 Приклад 22

17В-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-1-єн-3-он

- 65 10г 17≤-гідрокси-17'-трифторметил-5'-андростан-3-ону при перемішуванні в 200мл ТГФ змішують з гідробромідом піридинілперброміду. Через 15хв. додають 250мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом, сушать і концентрують. Залишок разом з 10г карбонату літію і 20г броміду літію в 100мл ТГФ нагрівають протягом 6год. зі зворотним холодильником. Потім дають охолонути, розбавляють 500мл толуолу, промивають водою, сушать і концентрують. Для наступного очищення продукт хроматографують на

силікагелі і перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти. Таким шляхом одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-1-ен-3-он.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,98 (s, 3H, H-18), 1,02 (s, 3H, H-19), 5,85 (d, J=10Гц, 1H, H-2), 7,12 (d, J=10Гц, 1H, H-1).

¹⁹F-ЯМР: -75,3.

Приклад 23

17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андрост-1-ен-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до прикладу 21 з 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андростан-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,98 (s, 3H, H-18), 1,02 (s, 3H, H-19), 5,85 (d, J=10Гц, 1H, H-2), 7,12 (d, J=10Гц, 1H, H-1).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,2 (2F, CF₂).

Приклад 24

17В-гідрокси-17'-трифторметил-2-окса-5'-андростан-3-он

4г 17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-1-ен-3-ону піддають у 200мл 90%-ної оцтової кислоти взаємодії з 30г тетраацетату свинцю і 280мг тетраоксиду осмію. Через 24год. витримки при кімнатній температурі розбавляють 500мл води і тричі екстрагують хлороформом. Об'єднані органічні фази підлугують 2н. їдким натрієм і тричі екстрагують 2н. їдким натрієм порціями по 200мл. Об'єднані водні фази підкисляють 5н. соляною кислотою і тричі екстрагують хлороформом. Об'єднані органічні фази сушать і концентрують. Залишок розчиняють у 80мл ТГФ і 80мл метанолу. Далі при перемішуванні послідовно додають розчин 1г гідрокарбонату натрію в 75мл води і 4,2г борогідриду натрію. Через 2год. підкисляють концентрованою соляною кислотою, екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти, сушать і концентрують. Для наступного очищення продукт хроматографують на силікагелі і перекристалізують з етилового ефіру оцтової кислоти. Таким шляхом одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметил-2-окса-5'-андростан-3-он.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,94 (s, 3H, H-18), 1,00 (s, 3H, H-19), 2,22 (dd, J=19,1, 13,1Гц, 1H, H-4), 2,53 (dd, J=18,7, 5,8Гц, 1H, H-4), 3,92 (d, J=10Гц, 1H, H-1), 4,21 (d, J=10Гц, 1H, H-1).

¹⁹F-ЯМР: -75,4.

Приклад 25

17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетил-2-окса-5'-андростан-3-он

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до прикладу 23 з 17В-гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андрост-1-ен-3-ону.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,94 (s, 3H, H-18), 1,00 (s, 3H, H-19), 2,22 (dd, J=19,1, 13,0Гц, 1H, H-4), 2,53 (dd, J=19,1, 6,2Гц, 1H, H-4), 3,93 (d, J=10 Гц, 1H, H-1), 4,22 (d, J=10Гц, 1H, H-1).

¹⁹F-ЯМР: -77,3 (3F, CF₃), -119,2 (2F, CF₂).

Приклад 26

17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-2-ен

Стадія 1

17В-триметилсилілокси-17'-трифторметил-5'-андрост-2-ен

10г 5'-андрост-2-ен-17-ону (одержання згідно із US-A 3098851) розчиняють у 300мл ТГФ і змішують з 0,5г фториду тетрабутиламонію. Потім при перемішуванні при кімнатній температурі повільно додають по краплях 15мл трифторметилтриметилсилану і продовжують перемішувати ще протягом 3год. Після цього додають 200мл напівконцентрованого розчину гідрокарбонату натрію і ТГФ відганяють під вакуумом. Залишок тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл. Об'єднані органічні екстракти сушать, концентрують і хроматографують на силікагелі. У результаті одержують 10г 17 $\leq$ -триметилсилілокси-17'-трифторметил-5'-андрост-2-ену.

Стадія 2

17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-2-ен

10г 17 $\leq$ -триметилсилілокси-17'-трифторметил-5'-андрост-2-ену

розчиняють у 100мл ТГФ і змішують при кімнатній температурі з 20мл 30%-ної фтористоводневої кислоти. Через 3год суміш зливають на 200мл 12%-ного розчину аміаку, тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти порціями по 100мл, органічні екстракти сушать і концентрують. Після кристалізації з метанолу одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-трифторметил-5'-андрост-2-ен.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,76 (s, 3H, H-18), 0,93 (s, 3H, H-19), 5,60 (m, 2H, H-2, H-3).

¹⁹F-ЯМР: -75,1.

Приклад 27

17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андрост-2-ен

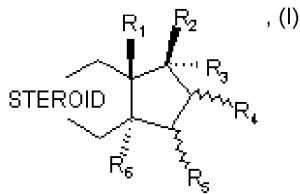
15г 5'-андрост-2-ен-17-ону розчиняють у 300мл діетилового ефіру і охолоджують до -78 °С. Далі додають спочатку 14г пентафторетилйодиду, а потім по краплях додають 38мл 1,5-молярного розчину комплексу метиллітій-бромід літію. Після цього витримують протягом 1год. для перемішування компонентів між собою і потім суміш зливають на 1л насиченого розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі і таким шляхом одержують 17 $\leq$ -гідрокси-17'-пентафторетил-5'-андрост-2-ен.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,76 (s, 3H, H-18), 0,95 (s, 3H, H-19), 5,62 (m, 2H, H-2, H-3).

¹⁹F-ЯМР: -77,5 (3F, CF₃), -119,3 (2F, CF₂).

Формула винаходу

1. 17 α -фторалкілстероїди загальної формули I



у якій

R^1 являє собою C_1 - C_4 алкільную групу,

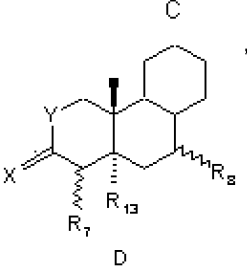
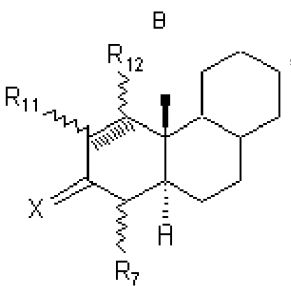
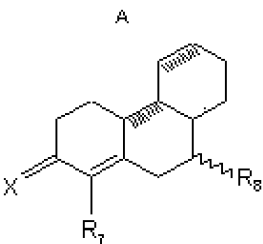
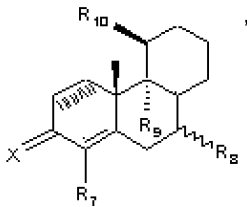
R^2 являє собою гідроксигрупу, групу $OC(O)-R^{20}$ або OR^{21} , де R^{20} і R^{21} означають C_1 - C_{12} алкільную групу, C_3 - C_8 циклоалкільную групу, арильную групу або арил- C_1 - C_4 алкільную групу,

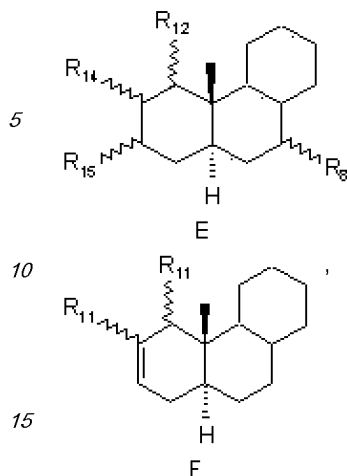
R^3 являє собою залишок формули C_nF_{2n+1} , де n означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

R^4 і R^5 кожний являє собою атом водню або обидва разом утворюють подвійний зв'язок або метиленовий місток,

R^5 і R^6 кожний являє собою атом водню або обидва разом утворюють подвійний зв'язок або метиленовий місток,

STEROID являє собою стероїдну ABC-циклічну систему субформул A, B, C, D, E і F





при цьому у формулах А і С у положенні 1,2 може знаходитися додатковий подвійний зв'язок, а у формулі В у положенні 8,9 і в положенні 11,12 можуть знаходитися один або два додаткові подвійні зв'язки,

R^7 являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або трифторметильну групу,

X означає атом кисню або два атоми водню,

R^8 являє собою атом водню, метильну або етильну групу,

R^9 являє собою атом водню або атом галогену або разом з R^{10} утворює подвійний зв'язок,

R^{10} являє собою атом водню, гідроксильну групу, метильну або етильну групу або разом з R^9 утворює подвійний зв'язок,

R^{11} являє собою атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу, нітрильну групу, гідроксиметиленову або формільну групу,

R^{12} являє собою атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу або нітрильну групу,

R^{11} і R^{12} поряд з вищевказаними значеннями разом утворюють метиленовий місток,

R^{13} являє собою атом водню або разом з R^7 утворює подвійний зв'язок,

R^{14} і R^{15} разом утворюють подвійний зв'язок, оксиранове кільце, тїранове кільце, [2,3с]оксадіазольне кільце, [3,2с]ізоксазольне кільце або [3,2с]піразольне кільце,

Y означає атом кисню або азоту,

при цьому хвилясті лінії біля R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} означають, що дані замісники можуть знаходитися в α - або β -положенні, за винятком сполук із групи, яка включає

17 β -гідрокси-17 α -трифторметиландрост-4-ен-3-он,

17 β -гідрокси-17 α -трифторметилестр-4-ен-3-он,

17 β -гідрокси-17 α -трифторметилестр-4,9-дієн-3-он,

17 β -гідрокси-17 α -трифторметилестр-4,9,11-триєн-3-он,

13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметилгон-4-ен-3-он,

13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметилгон-4,9-дієн-3-он і

13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметилгон-4,9,11-триєн-3-он.

2. 17 α -фторалкілстероїди за п. 1, при цьому STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули

А.

3. 17 α -фторалкілстероїди за п. 1, при цьому STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули

В.

4. 17 α -фторалкілстероїди за п. 1, при цьому STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули

С.

5. 17 α -фторалкілстероїди за п. 1, при цьому STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули

Д.

6. 17 α -фторалкілстероїди за п. 1, при цьому STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули

Е.

7. 17 α -фторалкілстероїди за п. 1, при цьому STEROID являє собою стероїдну циклічну систему субформули

Ф.

8. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1-7, при цьому R^1 являє собою метильну групу.

9. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1-8, при цьому R^2 являє собою гідроксигрупу, формілоксигрупу, ацетилоксигрупу, пропіонілоксигрупу, бутирилоксигрупу, [(транс-4-бутилциклогексил)карбоніл]оксигрупу, фенілпропіонілоксигрупу, ізобутирилоксигрупу, гептанілоксигрупу або ундеканілоксигрупу.

10. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1-9, при цьому R^3 являє собою трифторметильну групу або пентафторетильну групу.

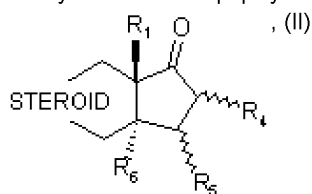
11. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1-3 і 8-10, при цьому R^8 являє собою метильну групу.

12. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1-5 і 8-11, при цьому R^7 являє собою атом фтору, хлору або бром або трифторметильну або гідроксигрупу.

13. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1, 2 і 8-11, при цьому R¹⁰ являє собою гідроксигрупу.
14. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1, 2 і 8-12, при цьому R⁹ являє собою атом фтору.
15. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1, 4, 7 і 12, при цьому R¹¹ являє собою гідроксиметиленову групу або формільну групу.
16. 17 α -фторалкілстероїди за будь-яким з пп. 1, 5, 11 і 12, при цьому Y означає атом кисню.
17. 17 α -фторалкілстероїди за п. 1 із групи, яка включає
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β , 4-дигідрокси-17 α -трифторметиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-4-хлорандрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-4-бромандрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α , 4-біс(трифторметил)андрост-4-ен-3-он,
- 17 β , 11 β -дигідрокси-17 α -трифторметиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β , 11 β -дигідрокси-17 α -трифторметил-9 α -фторандрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметиландрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-4-хлорандрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β , 4-дигідрокси-17 α -трифторметиландрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метиландрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метил-4-хлорандрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β , 4-дигідрокси-17 α -пентафторетиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-хлорандрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-бромандрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-трифторметиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β , 11 β -дигідрокси-17 α -пентафторетиландрост-4-ен-3-он,
- 17 β , 11 β -дигідрокси-17 α -пентафторетил-9 α -фторандрост-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетиландрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-хлорандрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β , 4-дигідрокси-17 α -пентафторетиландрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-трифторметиландрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метиландрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метил-4-хлорандрост-1,4-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метилестр-4-ен-3-он,
- 17 β , 4-дигідрокси-17 α -трифторметилестр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-4-хлорестр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-4-броместр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α , 4-біс(трифторметил)естр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метилестр-4,9-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метилестр-4,9,11-триєн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетилестр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метилестр-4-ен-3-он,
- 17 β , 4-дигідрокси-17 α -пентафторетилестр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-хлорестр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-броместр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-трифторметилестр-4-ен-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетилестр-4,9-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетилестр-4,9,11-триєн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метилестр-4,9-дієн-3-он,
- 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метилестр-4,9,11-триєн-3-он,
- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-4-хлоргон-4-ен-3-он,
- 13-етил-17 β , 4-дигідрокси-17 α -трифторметилгон-4-ен-3-он,
- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метилгон-4-ен-3-он,
- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метилгон-4,9-дієн-3-он,
- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метилгон-4,9,11-триєн-3-он,
- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетилгон-4-ен-3-он,
- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метилгон-4-ен-3-он,
- 13-етил-17 β , 4-дигідрокси-17 α -пентафторетилгон-4-ен-3-он,
- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-хлоргон-4-ен-3-он,

- 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-бромгон-4-ен-3-он,
 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-4-трифторметилгон-4-ен-3-он,
 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетилгон-4,9-дієн-3-он,
 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетилгон-4,9,11-триєн-3-он,
 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метилгон-4,9-дієн-3-он,
 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метилгон-4,9,11-триєн-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-7 α -метил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-7 α -метил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2-гідроксиметилєн-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2-гідроксиметилєн-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2 α -метил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2 α -метил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-1 α -метил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-1 α -метил-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2-метил-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2-метил-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2-ціано-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2-ціано-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2-форміл-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2-форміл-5 α -андрост-2-єн,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-[2,3с]оксадіазол-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-[2,3с]оксадіазол-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-[3,2с]ізоксазол-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-[3,2с]ізоксазол-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-[3,2с]піразол-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-[3,2с]піразол-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2 β ,3 β -епітіо-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2 β ,3 β -епітіо-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2 α ,3 α -епітіо-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2 α ,3 α -епітіо-5 α -андростан,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2-окса-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2-окса-5 α -андростан-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-5 α -андрост-1-єн-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-5 α -андрост-1-єн-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-1-метил-5 α -андрост-1-єн-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-1-метил-5 α -андрост-1-єн-3-он,
 17 β -гідрокси-17 α -трифторметил-2-метил-5 α -андрост-1-єн-3-он і
 17 β -гідрокси-17 α -пентафторетил-2-метил-5 α -андрост-1-єн-3-он.

18. Спосіб одержання 17 α -фторалкілстероїдів загальної формули I за п. 1, який відрізняється тим, що сполуки загальної формули II

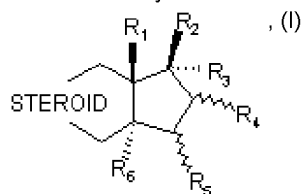


у якій R^1 , R^4 , R^5 , R^6 і STERIOD мають значення, вказані в п. 1, у присутності фториду піддають взаємодії з перфторалкілтриалкілсиланами $(\text{Alk})_3\text{SiC}_n\text{F}_{2n+1}$ або з фторалкіллітієм $\text{LiC}_n\text{F}_{2n+1}$, відповідно з фторалкілними реактивами Гриньяра $\text{ZMgC}_n\text{F}_{2n+1}$, де n означає 1, 2, 3, 4, 5, або 6, Z означає атом хлору, бром або йоду і Alk означає C_1 - C_4 алкіл.

19. Фармацевтична композиція, яка містить у своєму складі принаймні один 17 α -фторалкілстероїд загальної формули I за будь-яким з пп. 1-17, при необхідності разом з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами і носіями.

20. 17 α -фторалкілстероїди загальної формули I за будь-яким з пп.1-17 для застосування як терапевтично активна речовина.

21. Застосування 17^α-фторалкілстероїдів загальної формули I



у якій

R^1 являє собою C_1 - C_4 алкільну групу,

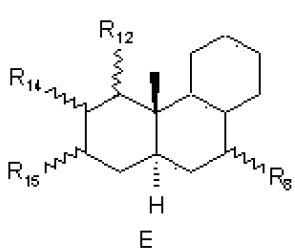
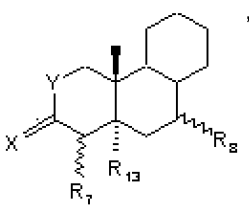
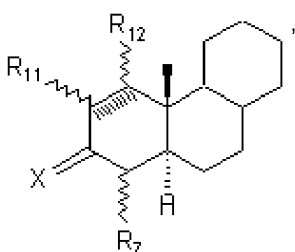
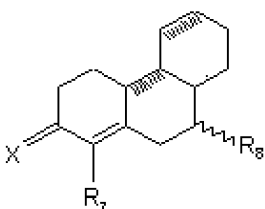
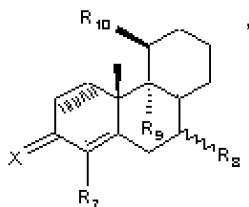
R^2 являє собою гідроксигрупу, групу $OC(O)-R^{20}$ або OR^{21} , де R^{20} і R^{21} означають C_1 - C_{12} алкільну групу, C_3 - C_8 циклоалкільну групу, арильну групу або арил- C_1 - C_4 алкільну групу,

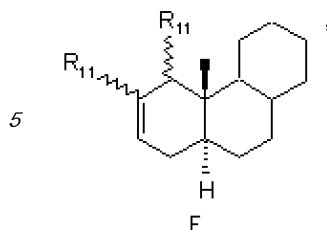
R^3 являє собою залишок формули C_nF_{2n+1} , де n означає 1, 2, 3, 4, 5 або 6,

R^4 і R^5 кожний являє собою атом водню або обидва разом утворюють подвійний зв'язок або метиленовий місток,

R^5 і R^6 кожний являє собою атом водню або обидва разом утворюють подвійний зв'язок або метиленовий місток,

STEROID являє собою стероїдну ABC-циклічну систему субформул A, B, C, D, E і F





- 10 при цьому у формулах А і С у положенні 1, 2 може знаходитися додатковий подвійний зв'язок, а у формулі В у положенні 8, 9 і в положенні 11, 12 можуть знаходитися один або два додаткові подвійні зв'язки,
 R^7 являє собою атом водню, атом галогену, гідроксильну групу або трифторметильну групу,
 X означає атом кисню або два атоми водню,
 R^8 являє собою атом водню, метильну або етильну групу,
15 R^9 являє собою атом водню або атом галогену або разом з R^{10} утворює подвійний зв'язок,
 R^{10} являє собою атом водню, гідроксильну групу, метильну або етильну групу або разом з R^9 утворює подвійний зв'язок,
 R^{11} являє собою атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу, нітрильну групу, гідроксиметиленову або формильну групу,
20 R^{12} являє собою атом водню, C_1 - C_4 алкільну групу або нітрильну групу,
 R^{11} і R^{12} поряд з вищевказаними значеннями разом утворюють метиленовий місток,
 R^{13} являє собою атом водню або разом з R^7 утворює подвійний зв'язок,
 R^{14} і R^{15} разом утворюють подвійний зв'язок, оксиранове кільце, тїранове кільце, [2,3с]оксадіазольне
кільце, [3,2с]ізоксазольне кільце або [3,2с]піразольне кільце,
25 Y означає атом кисню або азоту,
при цьому хвилясті лінії біля R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} означають, що дані замісники можуть знаходитися в α - або β -положенні, за винятком сполук із групи, яка включає
17 β -гідрокси-17 α -трифторметиландрост-4-ен-3-он,
17 β -гідрокси-17 α -трифторметилестр-4-ен-3-он,
30 17 β -гідрокси-17 α -трифторметилестр-4,9-діен-3-он,
17 β -гідрокси-17 α -трифторметилестр-4,9,11-триєн-3-он,
13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметилгон-4-ен-3-он,
13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметилгон-4,9-дієн-3-он і
35 13-етил-17 β -гідрокси-17 α -трифторметилгон-4,9,11-триєн-3-он, для одержання фармацевтичних композицій, призначених для контролю репродуктивної здатності в чоловіків, для гормонзамісної терапії (ГЗТ) у чоловіків і жінок або для лікування зумовлених гормональними факторами захворювань у чоловіків і жінок, таких, наприклад, як ендометріоз, рак молочної залози або гіпогонадізм.

- 40 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.