



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P921221 A2

HR P921221 A2

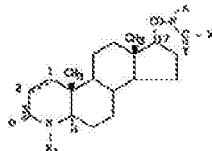
(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP: (21) Broj prijave: P921221A
C07J 73/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 11.11.1992.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.12.1995.
(31) Broj prve prijave: 90 02922.4 (32) Datum podnošenja prve prijave: 09.02.1990. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB
(60) Podaci iz bivšeg SZP-a: ⁽²¹⁾P-205/91; ⁽²²⁾06.02.1991.

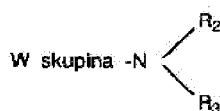
(71) Podnositelj prijave: **Farmitalia Carlo Erba S.r.l., Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milano, IT**
(72) Izumitelj: **Achille Panzeri, Via S. Francesco d'Assisi n. 14, 22055 Merate (Como), IT**
Enrico Di Salle, Viale Andrea Doria n.5, 20100 Milano, IT
Marcella Nesi, Via Mario Donati n. 12, 20100 Milano, IT
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **DERIVATI 17 β -SUPSTITUIRANOG -4-AZA-5 α -ANDROSTAN-3-ONA I POSTUPAK NJIHOVE PRIPREME**

(57) Sažetak: Predloženi izum se odnosi na steroidne 5 α -reduktazne inhibitore formule (I)



gdje su
R₁ vodik, alkilna, aril-alkilna ili aroilna skupina,
Y kisik ili sumpor;



gdje je svaki između R₂ i R₃ neovisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, alkila, cikloalkila, cikloalkilalkila i arila, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil i aril, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstituentom OR₄ gdje je R₄ vodik ili alkil;
A je vodik, alkil, cikloalkil ili cikloalkilalkil, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil ili cikloalkilalkil, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstituentom izabranim između:

a) OR₄ gdje je R₄ isti kao ranije naveden, i



b)

gdje je ili svaki između R₅ i R₆ nezavisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, alkila, cikloalkila i arila, ili R₅ i R₆ uzeti zajedno s atomom dušika, na kojega su vezani, tvore 5-atomski ili 6-atomski, nezasićeni heteromonociklični prsten koji u danom primjeru sadrži barem jedan dodatni heteroatom, izabran između kisika i dušika; te

simbol () predstavlja jednostruku ili dvostruku vezu i njegove farmaceutski prihvatljive soli. Radi svog 5 α -reduktaznog inhibitorskog svojstva spojevi u smislu izuma se mogu koristiti za liječenje stanja ovisnih o androgenu.

Predloženi izum se odnosi na nove derivate 17 β -supstituir.-4-aza-5 α -androstan-3-ona, na postupak njihove pripreme, na farmaceutske pripravke koji ih sadrže i na upotrebu navedenih spojeva kao inhibitora androgenskog djelovanja pomoću inhibiranja testosteron 5 α -reduktaze.

U nekim tkivima koja reagiraju na androgen, djelovanje testosterona je posredovano prvenstveno preko njegovoga 5 α -reduciranoga metabolita, dihidrotestosterona (DHT) (Bruchowsky N., Wilson J. D.; J. Biol. Chem. 243, 5953, 1968). Pretvorba testosterona u dihidrotestosteron je katalizirana encimom 5 α -reduktaze i ukoliko je 5 α -reduktaza inhibirana, smanjuje se tvorba dihidrotestosterona i njegov specifičan androgen učinak je oslabljen ili spriječen.

5 α -reduktazne inhibitore može se upotrijebiti u medicini za liječenje hiperandrogenskih stanja, npr. određenih oboljenja prostate kao benigne hiperplazije prostate i raka prostate, te određenih stanja kože vlasita kao akne, seboreje, ženskog hirsutizma i čelavosti prema muškom uzorku (Siiteri P. K., Wilson J. D., J. Clin. Invest. 49, 1737, 1970; Price V. H., Arch. Dermatol. III, 1496, 1975; Sandberg A. A., Urology 17, 34, 1981). Također, liječenje raka dojke može se poboljšati upotrebom 5 α -reduktaznih inhibitora, sada je poznato, da je stanje tumora ovakove vrste otežano radi prisutnosti androgena.

Androst-4-en-3-on-17 β -karboksilna kiselina i njezin metil ester (Voigt in Hsia, Endocrinology, 92, 1216 (1973); kanadski patent br. 970,692), su među prvim steroidnim spojevima opisanim kao 5 α -reduktazni inhibitori.

Spoznali smo da su dva 5,10-sekosteroida s 3-keto-4,5-dienom sustavom u raširenom prstenu, selektivni inhibitori za epididimalnu 5 α -reduktazu štakora (Robaire et al., Steroid Biochem. 8, 307-310 (1977)).

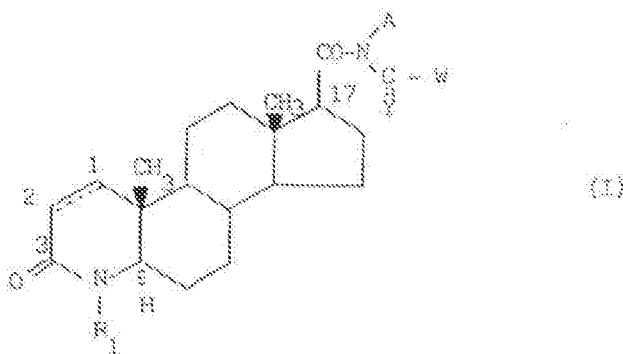
Za (20R)-4-diazo-21-hidroksi-20-metil-5 α -pregnan-3-on i njegove analoge je zabilježeno, da su encimsko aktivirani inhibitori testosteron 5 α -reduktaze (Blohm et al., biochem. Biophys. Res. Comm. 95, 273-80 (1980); US patent 4,317,817).

Pripremili smo slijedeću seriju encimsko usmjerenih, ireverzibilnih inhibitora 5 α -reduktaze uvođenjem 6-metilenskog dijela u supstrate tipa 3-keto- Δ^4 -progestina i androgena (Petrow et al., Steroids 38, 352-53 (1981); US patent 4,396,615)).

Nedavno su 4-aza-steroidne također zabilježili kao inhibitore steroid 5 α -reduktaze (Liang et al., J. Steroid. Biochem. 19, 385-90 (1983); US patent 4,377,584 i objavljene europske patentne prijave br. 155,096.

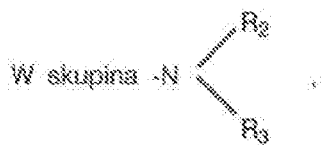
Sada smo pronašli novu skupinu 4-aza-steroidnih derivata sa svojstvima inhibiranja testosteron 5 α -reduktaze.

Prema tome predloženi izum predstavlja nove derivate 17 β -supstituir.-4-aza-5 α -androstan-3-ona slijedeće formule (I):



gdje su:

R₁ vodik, C₁-C₆ alkilna, aril- C₁-C₆ alkilna ili aroilna skupina,
Y kisik ili sumpor;



gdje je svaki između R₂ i R₃ neovisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, C₁-C₆ alkila, C₅-C₆ cikloalkila, C₆-C₉

cikloalkilalkila i arila, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil i aril, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstytutentom OR_4 gdje je R_4 vodik ili C_1-C_4 alkil;

A je vodik, C_1-C_6 alkil, C_5-C_6 cikloalkil ili C_6-C_9 cikloalkilalkil, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil ili cikloalkilalkil, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstytutentom izabranim između:

a) OR_4 gdje je R_4 isti kao ranije naveden, i



gdje je ili svaki između R_5 i R_6 neovisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, C_1-C_6 alkila, C_5-C_6 cikloalkila i arila, ili R_5 i R_6 uzeti zajedno s atomom dušika, na kojega su vezani, tvore 5-atomski ili 6-atomski, nezasićeni heteromonociklični prsten koji u danom primjeru sadrži barem jedan dodatni heteroatom, izabran između kisika i dušika; te simbol (-----) predstavlja jednostruku ili dvostruku vezu.

U formulama predloženog opisa označuje točkasta crta (.....) supstytutent u α konfiguraciji, tj. ispod ravnine prstena i crta u obliku strelice (◄) označuje supstytutent u β konfiguraciji, tj. iznad ravnine prstena.

Izum uključuje također farmaceutski prihvatljive soli spojeva formule (I), te također sve moguće izomere formule (I) i njihove smjese.

Također metaboliti i metabolični prekursori spojeva formule (I) su u okviru granica predloženog izuma.

U predloženom opisu alkilne skupine i alifatski djelovi arilalkilnih i cikloalkilalkilnih skupina mogu biti ravni ili razgranati lanci.

C_1-C_6 alkilna skupina može biti npr. metil, etil, izopropil, n-butil, terc. butil ili terc-butilmetil (npr. neopentil). C_1-C_4 alkilna skupina je povoljno metil ili etil.

Aril C_1-C_6 alkilna skupina je povoljno benzilna skupina u kojoj aromatski dio može biti u danom primjeru supstituiran, npr. s C_1-C_6 alkoksi skupinom, naročito metoksi ili etoksi.

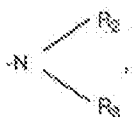
Arilna skupina je povoljno benzoil.

C_5-C_6 cikloalkilna skupina je ciklopentil ili cikloheksil, povoljno cikloheksil. C_6-C_9 cikloalkilalkilna skupina može biti npr. cikloheksilmetil.

Arilna skupina je povoljno fenil.

Ako je R_1 C_1-C_6 alkil, povoljno je metil ili etil, najpovoljnije metil.
Ako je R_1 aril C_1-C_6 alkil, povoljno je benzil ili p-metoksibenzil.
Ako je R_1 aroil, povoljno je benzoil.
Povoljno je R_1 vodik ili C_1-C_6 alkil, naročito metil.

Ako je W skupina



kao što je gore naznačeno, povoljno je svaki između R_2 i R_3 neovisno vodik, C_1-C_6 alkil, cikloheksil, cikloheksilmetil ili fenil.

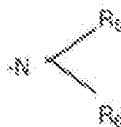
Ako je A C_1-C_6 alkil, povoljno je C_1-C_5 alkil, npr. metil, etil, izopropil, n-butil, terc. butil ili terc. butilmetil.

Ako je A C_5-C_6 cikloalkil, povoljno je cikloheksil.

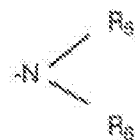
Ako je A C_6-C_9 cikloalkilalkil, povoljno je cikloheksilmetil.

Ako je A C_1-C_6 alkil, C_5-C_6 cikloalkil ili C_6-C_9 cikloalkilalkilna skupina, supstituirana sa skupinom OR_4 , skupina OR_4 je povoljno metoksi ili etoksi; ako je A C_1-C_6 alkil, C_5-C_6 cikloalkil ili C_6-C_9 cikloalkilalkilna skupina, supstituirana sa

skupinom



kao što je navedeno ranije, skupina

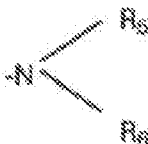


5 je povoljno dimetilamino ili dietilamino.

Ako u skupini



oba R_5 i R_6 zajedno tvore s atomom dušika na kojega su vezani, 5-atomski ili 6-atomski nezasićeni heteromonociklični prsten kako je ranije navedeno, skupina



10 je povoljno

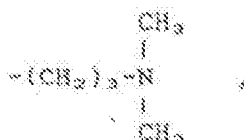
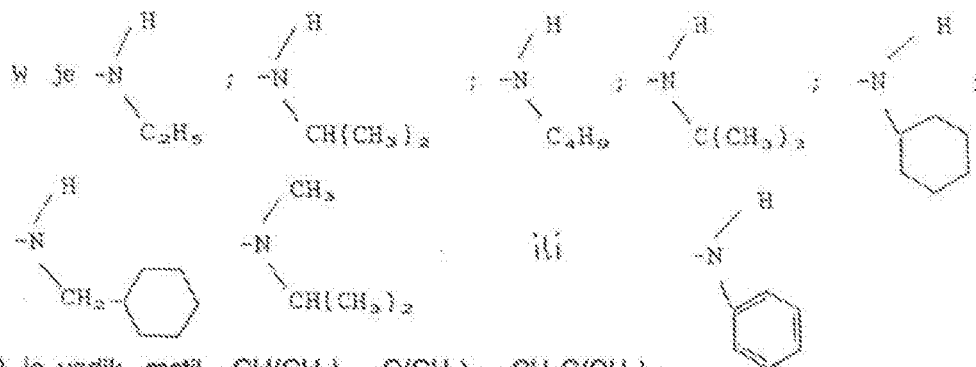


Farmaceutski prihvatljive soli spojeva u smislu izuma su soli s farmaceutski prihvatljivim kiselinama, bilo anorganskim kiselinama npr. klorovodičnom, sumpornom, fosforom, bromovodičnom ili salitrenom kiselinom, ili organskim kiselinama, kao npr. octenom, mravljom, propionskom, benzojevom, maleinskom, jabučnom, fumarnom, jantarnom, vinskom, limunskom, oksalnom, metansulfonskom, etansulfonskom ili p-toluensulfonskom kiselinom.

Povoljni razred spojeva u smislu izuma su spojevi formule (I) gdje su:

R_1 vodik ili C_1 - C_6 alkil;

Y ie kisik ili sumpor;



$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$; cikloheksil ili cikloheksil metil;

simbol ----- predstavlja jednostruku ili dvostruku vezu i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

U gornjem povoljnom razredu, gdje je R_1 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, najpovoljniji je metil.

Primjeri specifičnih spojeva povoljnih za predloženi izum su:

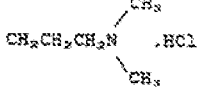
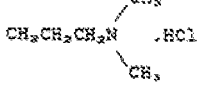
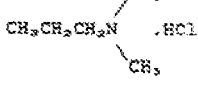
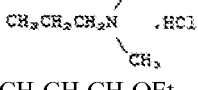
- 1) 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 2) 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 3) 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 4) 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 5) 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 6) 17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 7) 4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 8) 17 β -[N-terc.-butil-N-(N-terc-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 9) 4-metil-17 β -[N-terc.-butil-N-(N-terc-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 10) 17 β -[N-terc.-butil-N-(N-terc-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 11) 4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 12) 17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 13) 4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 14) 17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 15) 4-metil-17 β -[N-(N-terc.butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 16) 17 β -[N-(N-terc.butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 17) 4-metil-17 β -[N-(N-terc.butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 18) 17 β -[N-(N-terc.butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 19) 4-metil-17 β -[N-(N-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 20) 17 β -[N-(N-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 21) 4-metil-17 β -[N-(N-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 22) 17 β -[N-(N-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 23) 4-metil-17 β -[N-(N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil)-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 24) 17 β -[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 25) 4-metil-17 β -[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 26) 17 β -[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 27) 4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid;
- 28) 17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid;

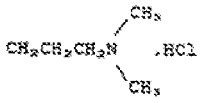
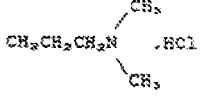
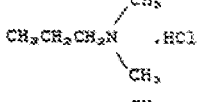
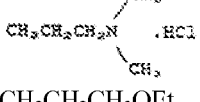
- 29) 4-metil-17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on hidroklorid;
- 30) 17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on hidroklorid;
- 31) 4-metil-17β-[N-(3-etoksi-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 32) 17β-[N-(3-etoksi-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 33) 4-metil-17β-[N-(3-etoksi-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 34) 17β-[N-(3-etoksi-1-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 35) 4-metil-17β-[N-cikloheksilmetil]-N-(N-cikloheksilmetilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 36) 17β-[N-cikloheksilmetil]-N-(N-cikloheksilmetilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 37) 4-metil-17β-[N-izopropil-N-(N-fenilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 38) 4-metil-17β-[N-metil-N-(N-terc.butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 39) 4-metil-17β-[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 40) 4-metil-17β-[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 41) 17β-[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 42) 4-metil-17β-[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 43) 17β-[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 44) 17β-[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 45) 4-metil-17β-[N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 46) 17β-[N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 47) 4-metil-17β-[N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 48) 17β-[N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 49) 4-metil-17β-[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 50) 17β-[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 51) 4-metil-17β-[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 52) 17β-[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 53) 4-metil-17β-[N-(N-terc.butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 54) 17β-[N-(N-terc.-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 55) 4-metil-17β-[N-(N-terc.-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 56) 17β-[N-(N-terc.-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;
- 57) 4-metil-17β-[N-(N-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 58) 17β-[N-(N-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androstan-3-on;
- 59) 4-metil-17β-[N-(N-butiltiokarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;

- 60) 17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 61) 4-metil-17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 62) 17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 63) 4-metil-17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 64) 17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 65) 4-metil-17 β -{N-3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid;
- 66) 17 β -{N-{3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid;
- 67) 4-metil-17 β -{N-{3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)}-karbamoil 4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid;
- 68) 17 β -{N-{3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid;
- 69) 4-metil-17 β -{N-(3-ctoksi-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 70) 17 β -{N-(3-etoksi-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 71) 4-metil-17 β -{N-(3-etoksi-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 72) 17 β -{N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 73) 4-metil-17 β -{N-cikloheksilmetil)-N-(N-cikloheksilmetil-tiokarbamoil)karbamoil-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 74) 17 β -{N-cikloheksilmetil)-N-(N-cikloheksilmetiltiokarbamoil)karbamoil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 75) 4-metil-17 β -{N-izopropil-N-(N-feniltiokarbamoil)karbamoil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 76) 4-metil-17 β -{N-metil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Strukturne formule gore navedenih spojeva su u skladu s njihovim rednim brojem prikazane u idućoj tabeli s osvrtom na supstitiende u formuli (I):

	Veza	Y	R ₁	A	W

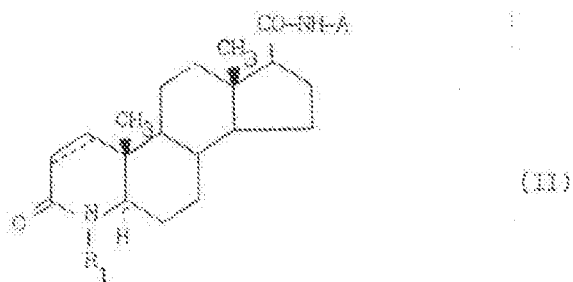
1	jednostruka	o	CH ₃	iPr	NH- iPr
2	jednostruka	o	CH ₃	iPr	N(CH ₃) iPr
3	jednostruka	o	H	iPr	NH- iPr
4	dvostruka	o	CH ₃	iPr	NH- iPr
5	dvostruka	o	CH ₃	iPr	NH- iPr
6	dvostruka	o	CH ₃	iPr	N(CH ₃) iPr
7	jednostruka	o	CH ₃	tBu	NH-tBu
8	jednostruka	o	H	tBu	NH-tBu
9	dvostruka	o	CH ₃	tBu	NH-tBu
10	dvostruka	o	H	tBu	NH-tBu
11	jednostruka	o	CH ₃		NH- 
12	jednostruka	o	H		NH- 
13	dvostruka	o	CH ₃		NH- 
14	dvostruka	o	H		NH- 
15	jednostruka	o	CH ₃	H	NH-tBu
16	jednostruka	o	H	H	NH-tBu
17	dvostruka	o	CH ₃	H	NH-tBu
18	dvostruka	o	H	H	NH-tBu
19	jednostruka	o	CH ₃	H	NH-Bu
20	jednostruka	o	H	H	NH-Bu
21	dvostruka	o	CH ₃	H	NH-Bu
22	dvostruka	o	H	H	NH-Bu
23	jednostruka	o	CH ₃	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
24	jednostruka	o	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
25	dvostruka	o	CH ₃	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
26	dvostruka	o	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
27	jednostruka	o	CH ₃		NH-CH ₂ -CH ₃
28	jednostruka	o	H		NH-CH ₂ -CH ₃
29	dvostruka	o	CH ₃		NH-CH ₂ -CH ₃
30	dvostruka	o	H		NH-CH ₂ -CH ₃
31	jednostruka	o	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
32	jednostruka	o	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
33	dvostruka	o	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
34	dvostruka	o	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
35	jednostruka	o	CH ₃	CH ₂ - 	NH-CH ₂ - 
36	dvostruka	o	H	CH ₂ - 	NH-CH ₂ - 
37	dvostruka	o	CH ₃	iPr	NH- 
38	jednostruka	o	CH ₃	CH ₃	NH-tBu
39	jednostruka	S	CH ₃	iPr	NH- iPr
40	jednostruka	S	CH ₃	iPr	N(CH ₃) iPr
41	enoja	S	H	iPr	NH- iPr

42	jednostruka	S	CH ₃	iPr	NH- iPr
43	dvostruka	S	H	iPr	NH- iPr
44	dvostruka	S	H	iPr	N(CH ₃) iPr
45	jednostruka	S	CH ₃	tBu	NH-tBu
46	jednostruka	S	H	tBu	NH-tBu
47	dvostruka	S	CH ₃	tBu	NH-tBu
48	dvostruka	S	H	tBu	NH-tBu
49	jednostruka	S	CH ₃		NH- 
50	jednostruka	S	H		NH- 
51	dvostruka	S	CH ₃		NH- 
52	dvostruka	S	H		NH- 
53	jednostruka	S	CH ₃	H	NH-tBu
54	jednostruka	S	H	H	NH-tBu
55	dvostruka	S	CH ₃	H	NH-tBu
56	dvostruka	S	H	H	NH-tBu
57	jednostruka	S	CH ₃	H	NH-Bu
58	jednostruka	S	H	H	NH-Bu
59	dvostruka	S	CH ₃	H	NH-Bu
60	dvostruka	S	H	H	NH-Bu
61	jednostruka	S	CH ₃	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
62	jednostruka	S	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
63	dvostruka	S	CH ₃	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
64	dvostruka	S	H	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	NH-CH ₂ -CH ₃
65	jednostruka	S	CH ₃		NH-CH ₂ -CH ₃
66	jednostruka	S	H		NH-CH ₂ -CH ₃
67	dvostruka	S	CH ₃		NH-CH ₂ -CH ₃
68	dvostruka	S	H		NH-CH ₂ -CH ₃
69	jednostruka	S	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
70	jednostruka	S	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
71	dvostruka	S	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
72	dvostruka	S	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OE _t	NH-CH ₂ -CH ₃
73	jednostruka	S	CH ₃	CH ₂ - 	NH-CH ₂ - 
74	dvostruka	S	H	CH ₂ - 	NH-CH ₂ - 
75	dvostruka	S	CH ₃	iPr	NH- 
76	jednostruka	S	H	CH ₃	NH-tBu

Kratice iPr, Bu i tBu označavaju izopropil-, normalni butil odn. terc. butil. Spojeve formule (I) možemo dobiti postupkom koji obuhvaća:

5

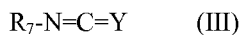
1) reakciju spoja formule (II)



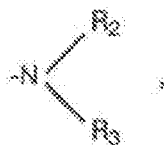
gdje su:

simbol -----, A i R₁ isti kao što je ranije navedeno, uz uvjet da R₁ ne predstavlja vodik, sa spojem formule (III)

5

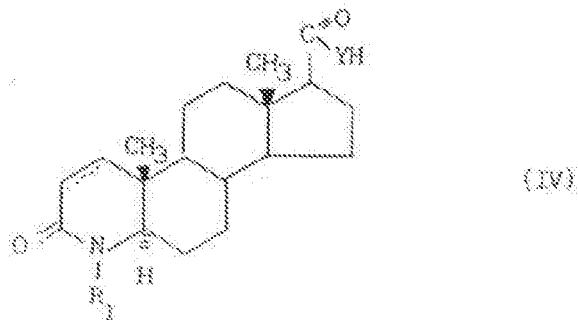


gdje je Y isti kao ranije naveden i R₇ je C₁-C₆ alkil, C₅-C₆ cikloalkil, C₆-C₉ cikloalkilalkil ili aril dobivajući pri tom spoj formule (I) u kojoj su simboli -----, Y i A isti kao ranije navedeni, te je W skupina



10 gdje je jedan od R₂ i R₃ vodik, a drugi je C₁-C₆ alkil, C₅-C₆ cikloalkil, C₆-C₉ cikloalkilalkil ili aril, ili

2) reakciju spoja formule (IV)



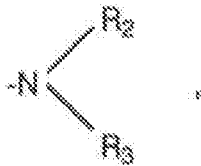
15

gdje su simboli -----, Y i R₁ isti kao ranije navedeni, spojem formule (V)



20

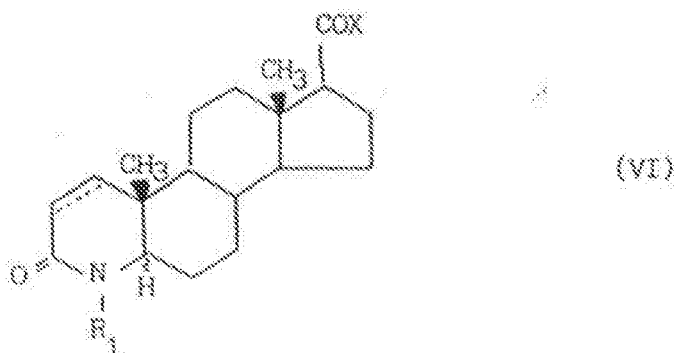
gdje su R₇ i A isti kao ranije navedeni, kod čega dobijemo spoj formule (I), gdje su simboli -----, Y, R₁ i A isti kao ranije navedeni, i skupina W je



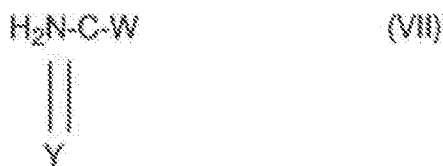
gdje je jedan od R₂ i R₃ vodik, a drugi je C₁-C₆ alkil, C₅-C₆ cikloalkil, C₆-C₉ cikloalkilalkil ili aril, ili

25

3) reakciju spoja formule (VI)



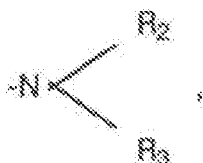
gdje su simboli ----- i R_1 , isti kao ranije navedeni te je X aktivna skupina karboksilne funkcije, spojem formule (VII)



5

gdje su Y i W isti kao ranije navedeni, kod čega dobijemo spoj formule (I), gdje su simboli ----- , Y, R_1 i W isti kao ranije navedeni i A je vodik; ili

- 10 4) alkiliranje spoja formule (I), simbol ----- , R_1 , Y i A isti kao što je ranije navedeno uz uvjet da su R_1 i A različiti od vodika, W skupina je

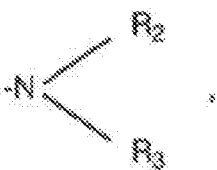


gdje je jedan od R_2 i R_3 vodik, a drugi je $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, $\text{C}_5\text{-C}_6$ cikloalkil, $\text{C}_6\text{-C}_9$ cikloalkilalkil ili aril, ili sa spojem formule (VIII)

15



gdje je R_8 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil i X je atom halogena, kod čega dobijemo odgovarajući spoj formule (I), u kojoj je W skupina



20

gdje je jedan od R_2 i R_3 $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, drugi je $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil, $\text{C}_5\text{-C}_6$ cikloalkil, $\text{C}_6\text{-C}_9$ cikloalkilalkil ili aril, ili

- 5) dehidriranje spoja formule (I), gdje je simbol ----- jednostruka veza, R_1 Y, A i W su isti kao ranije naznačeni, kod čega dobijemo odgovarajući spoj formule (I), gdje je simbol ----- dvostruka veza; ili

25

- 6) pretvorbu spoja, koja odgovara jednoj između ovih formula (I), gdje je simbol ----- jednostruka ili dvostruka veza, A, Y i W su isti kao ranije navedeni, R_1 je zaštitna skupina P amino funkcije, u odgovarajući spoj formule (I), gdje su simbol ----- , A, Y i W isti kao ranije navedeni i R_1 je vodik; ili

- 30 7) alkiliranje spoja formule (I), gdje su simbol ----- , W, Y i R_1 isti kao ranije navedeni uz uvjet da R_1 ne predstavlja vodik, i A je vodik, sa spojem formule (VIII) kod čega dobijemo odgovarajući spoj formule (I), gdje je A $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkil;

i po želji, pretvorbu spoja formule (I) u njegove farmaceutski prihvatljive soli i/ili, po želji, odvajanje smjese izomera formule (I) na pripadajuće izomere.

Reakciju između spoja formule (II) i spoja formule (III) možemo izvesti npr. refluksiranjem spoja formule (II) s velikim viškom spoja formule (III) u organskom otapalu kao npr. dioksanu, toluenu ili ksilenu, ili u piridinu, u prisutnosti natrija, u vremenu od oko 1 sat do npr. oko 48 sati, u inertnoj atmosferi, npr. dušiku.

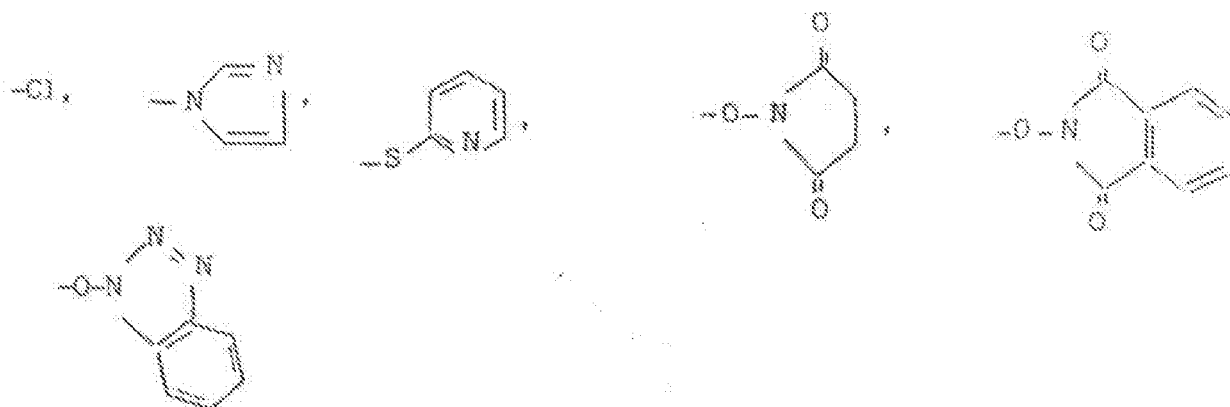
Tako možemo provesti reakciju postupkom analognom onim opisanim u Eur. J. Med. Chem. 24, 421-26 (1989); Chem. Rev. 43, 203-18 (1948); ili Chem. Rev. 57, 49-51 (1957) ili Chem. Rev. 53, 146 (1953).

Reakciju između spoja formule (IV) i spoja formule (V) možemo izvesti npr. uz miješanje smjese oba spoja u prikladnom bezvodnom otapalu, kao npr. dietil eter, benzen, dioksan, metilen klorid (CH_2Cl_2), dimetilformamid (DMF), tetrahidrofuran (THF) ili njihove smjese, u danom primjeru u prisutnosti organske baze, kao npr. piridina ili trietilamina (TEA).

Reakcijska temperatura može biti približno u području od oko 0°C do refluksa otapala, tako npr. može se reakcija provesti kod sobne temperature u vremenu od oko 2 sata do oko 48 sati ili po postupcima koji su prikladni onima opisanim u npr. Chem. Rev. 53, 154-157 (1953); Chem. Rev. 67, 123-127 (1967); JOC 30 2849-51 (1965); ili Eur. J. Med. Chem. 24, 421-26 (1989).

Alternativno reakciju možemo izvesti postupnim dodavanjem spoja formule (IV) spoju formule (V) u vrućem piridinu, kao što je opisano u Chem. Ber. 72, 1735 (1939).

Aktivirajuća skupina X u spojevima formule (VI) može biti bilo koja prikladna aktivirajuća skupina karboksilne funkcije koja je korisna kod tvorbe amidnih i peptidnih veza. To može biti npr. jedna između slijedećih skupina:



Reakcija spoja formule (VI) sa spojem formule (VII) možemo izvesti u bezvodnom otapalu kao npr. metilen klorid, dimetilformamid, tetrahidrofuran, benzen, toluen ili njihove smjese u prisutnosti organske baze kao npr. piridina, trietilamina u danom primjeru u prisutnosti katalitičke količine dimetilaminopiridina (DMAP) kod temperature u području od oko 0°C do temperature refluksa otapala, povoljno kod sobne temperature u vremenu koje iznosi npr. između pola sata do npr. oko 78 sati.

U spoju formule (VIII) halogen X može biti npr. klor, brom ili jod; spoj $\text{R}_8\text{-X}$ može biti naročito metiljodid.

Alkiliranje spojeva formule (I) sa spojem formule (VII) može se izvesti u inertnoj atmosferi npr. dušika, u prisutnosti bezvodnog otapala kao npr. DMF ili THF te stehiometrijske količine jake baze npr. butil litija ili natrijevog hidrida; reakcijska temperatura može biti u području od oko 0°C do refluksa otapala a reakcijsko vrijeme može biti između od oko 1 sat do oko 2 sata.

Dehidriranje spoja formule (I) u smislu gornje varijante postupka 5) koja je povoljno izvedena sa spojem formule (I) gdje je R_1 vodik, može se izvesti obradom s prikladnim dehidrirajućim sredstvom kao npr. kloranil, benzenselenin anhidrid ili diklorodicianobenzokinon (DDQ), kod rada u bezvodnom otapalu kao npr. u klorobenzenu, dioksanu, ksilenu, toluenu ili benzenu, i u danom primjeru u prisutnosti BTSFA [bis(trimetilsilil)trifluoro acetamid]. Reakcijska temperatura može biti u području od sobne temperature do temperature refluksa otapala, reakcijsko vrijeme može varirati od približno 2 sata do oko 24 sata. Povoljno vršimo reakciju u internoj atmosferi npr. u atmosferi dušika.

Zaštitna skupina P amino funkcije, označena gore pod 6), može biti npr. u danom primjeru $\text{C}_1\text{-C}_6$ supstituirana arilna skupina, povoljno benzilna ili p-metoksibenzilna, aroilna skupina i povoljno benzoil; ili alkilsililna skupina, povoljno terc. butil-dimetilsilil.

Pretvorba označena gore kao varijanta postupka 6), može se izvesti prema poznatim postupcima. Tako npr. u primjeru, gdje je P zaštitna skupina, kao benzil ili benzoil, možemo izvesti njeno odstranjivanje da dobijemo odgovarajući spoj formule (I), gdje je R₁ vodik, hidriranjem pod tlakom npr. od 1 do 5 bara vodika, u prisutnosti katalizatora kao npr. paladij na ugljenu, Reneyev nikal, te radimo u prikladnom otapalu kao npr. dioksan, etil acetat, octena kiselina, 1 N klorovodična kiselina ili smjesa navedenih otapala, kod temperature koja je u području npr. od oko sobne temperature do oko 80°C, u vremenu koje varira od oko 2 sata do oko 24 sata.

Ako je P alkilsililna zaštitna skupina kao npr. terc. butildimetilsilil može se njeno odstranjivanje izvesti npr. obradom s tetrabutil amonijevim floridom ili s vodenom fluorovodičnom kiselinom u otapalu kao npr. tetrahidrofuran ili acetonitril, kod temperatura u području od oko 0°C do oko 50°C, u vremenu koje varira od oko 10 minuta do 24 sata.

Alkiliranje spoja formule (I) sa spojem formule (VIII), po ranije prikazanoj varijanti postupka 7), može se provesti u inertnoj atmosferi, npr. dušika, u prisutnosti bezvodenog otapala, kakvo je npr. DMF ili THF i stehiometrijske količine anorganske baze, kao npr. kalijevog ili natrijevog hidroksida; reakcijska temperatura može biti u području između oko 0°C i temperature refluksa otapala i vrijeme reakcije može varirati od približno oko 1 sata do oko 4 sata.

Za pretvorbu spoja formule (I) u njegovu farmaceutski prihvatljivu sol kao i za odvajanje smjese izomera formule (I) u pojedinačne izomere, mogu se koristiti standardni postupci.

Spojevi formule (III), (V), (VII) i (VIII) su produkti poznati na tržištu ili se mogu pripremiti poznatim postupcima opisanim u literaturi.

Spoj formule (II) se može dobiti reakcijom spoja formule (VI), u kojoj oznake -----, X i R₁ imaju ranije određeno značenje, sa spojem formule (IX)



u kojoj A ima ranije određeno značenje.

Reakciju možemo izvesti tako da radimo npr. u inertnom otapalu poput npr. CH₂Cl₂, THF, AcOEt, (etilacetat)DMF, benzen, toluen pri temperaturi raspona od oko 0°C do oko 100°C, te u zadanom primjeru u prisutnosti baze poput npr. piridina, p-dimetilaminopiridina ili tri-C₁C₆ alkilamina, tokom vremena koje varira od oko jednog sata do oko 24 sata. Spoj formule (IX) je komercijalno dostupan produkt ili se može pripremiti poznatim postupcima.

Spoj formule (VI) možemo dobiti iz spoja formule (IV) u kojoj je spoj formule (IX) je komercijalno dostupan produkt ili se može pripremiti poznatim postupcima.

Spoj formule (VI) možemo dobiti iz spoja formule (IV) u kojoj je Y kisik poznatim postupcima.

Spoj formule (VI) u kojoj je X grupa -Cl, može se dobiti postupkom opisanim u JACS 70,2427 (1948); Helv.Chim.Acta 37,45 (1954); Can.J.Chem. 33,1515 (1955).

Spoj formule (VI) gdje je X

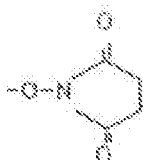
skupina , može se dobiti postupkom opisanim u Angew. Chem. 74,407 (1962);

Spoj formule (VI) gdje je X

skupina , može se dobiti postupkom opisanim u Tetr. 33,683 (1977);

Spoj formule (VI) gdje je X

skupina



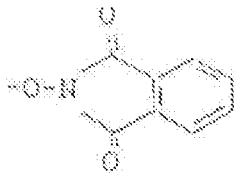
, može se dobiti postupkom opisanim u JACS 86,1839, (1964); ili

Z-Naturforsch B 21,426, (1966).

Spoj formule (VI) gdje je X

5

skupina



, može se dobiti postupkom opisanim u JACS 83,1263, (1961).

Spoj formule (VI) gdje je X

skupina



, može se dobiti postupkom opisanim u Chem.Ber. 103,788, (1970).

- 10 Spojevi formule (IV) gdje je Y sumpor, koji su novi spojevi, mogu se pripremiti npr. iz spojeva formule (VI) poznatim postupcima.

Jedan od tih postupaka obuhvaća npr. reakciju spoja formule (VI), u kojoj je X klor, s plinovitim vodikovim sulfidom u prisutnosti dimetilformamida, u otapalu poput npr. CH_2Cl_2 pri sobnoj temperaturi tokom vremena koje varira od oko 10 minuta do nekoliko sati, uz snažno miješanje postupkom opisanim u Synthesis, 671-2 (1985).

- 15

Idući postupak može obuhvaćati npr. reakciju spoja formule (VI) gdje je X



20

tj. S-2-piridiltioatnog derivata s viškom natrijevog hidrogen sulfid monohidrata. Reakciju možemo izvesti u otapalu poput npr. metilen klorida, tetrahidrofurana, acetonitrila, pri temperaturi raspona od oko 0°C do oko 50°C , tokom vremena koje varira od oko jednog sata do oko 48 sati.

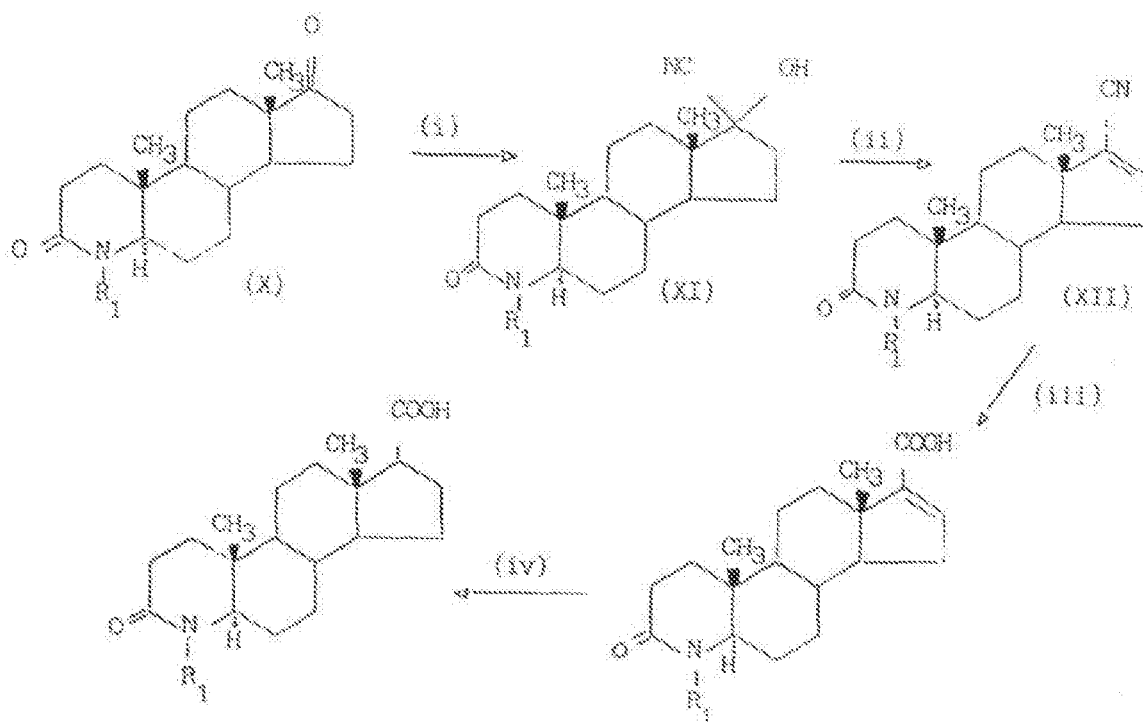
- 25 Spoj formule (IV) gdje je Y sumpor, možemo također sintetizirati poznatim postupcima opisanim u literaturi za sintezu tiokarboksilnih kiselina, npr. postupkom analognim onome opisanome u Houben Weyl, sv. E 5, str. 832-842 ili Duns F., u Barton and Ollis Comprehensive Organic Chemistry, sv. 3 Pergamon Press, Oxford, 1979, str.420-32.

- 30 Spojevi formule (IV) gdje je Y kisik, su poznati spojevi (pogledaj npr. J.Med.Chem. 27, 1690-1701 (1984) i J.Med.Chem. 29, 2298-315, 1986) ili ih možemo pripremiti postupcima poznatim u organskoj kemiji.

Tako npr. Spoj formule (IV) gdje je Y kisik te simbol ----- označava dvostruku vezu možemo dobiti dehidriranjem odgovarajućeg spoja formule (IV) gdje simbol ----- označava jednostruku vezu.

- 35 To dehidriranje možemo provesti pomoću dehidrirajućeg sredstva poput benzen-selenin anhidrida ili DDQ u odgovarajućem bezvodenom otapalu, npr. klorbenzen, toluenu, dioksanu, u zadanom primjeru djelomično u prisutnosti BTSFA pri temperaturi raspona npr. od sobne temperature do temperature refluksa otapala, tokom vremenskog razdoblja koje varira približno od oko dva sata do oko 24 sata, povoljno u inertnoj atmosferi, npr. dušika.

- 40 Spoj formule (IV) gdje je Y kisik i simbol ----- označava jednostruku vezu, može se dobiti u skladu s postupkom prikazanim idućom reakcijskom shemom:



Spoj formule (X) je poznati spoj; pogledaj npr. J.O.C. 46, 1442-46 (1981).

U skladu s reakcijskim stupnjem (j) mogu se dobiti cijanohidriini formule (XI) iz ketona formule (X) reakcijom npr. s kalijevim cijanidom u octenoj kiselini ili s aceton cijanohidrinom pri temperaturi raspona od oko 10°C do oko 50°C tokom vremena koje varira od oko pola sata do oko tri sata.

Dehidriranje spoja formule (XI) da bismo dobili spoj formule (XII) u skladu s reakcijskim stupnjem (ii) možemo provesti pomoću dehidrirajućeg sredstva poput npr. fosforovog oksiklorida ili tionil klorida, radeći u inernom otapalu poput npr. piridina bilo čistom ili pomiješanim s nekim drugim inernim otapalom poput npr. benzena, toluena ili metilen klorida, pri temperaturi raspona od sobne temperature do temperature vrelišta otapala tokom vremena koje varira od približno nekoliko minuta do približno nekoliko sati.

Hidroliza spoja formule (XII) da bismo dobili spoj formule (XIII) po reakcijskom stupnju (iii) može se provesti s koncentriranom otopinom hidroksida alkalijskog metala, poput npr. 35%-tnog natrijevog hidroksida, te u zadanom primjeru u prisutnosti ko-otapala poput metanola, etanola, etilenglikola, tetrahidrofurana ili dioksana pri atmosferskom ili povišenom tlaku, pri temperaturi raspona od sobne temperature do oko 200°C tokom vremena koje varira od približno nekoliko sati do 24 sata.

Hidriranje spoja formule (XIII) da bismo dobili spoj formule (IV) po reakcijskom stupnju (iv) može se provesti npr. u otopini hidroksida alkalijskog metala, npr. u 2N natrijevom hidroksidu, u zadanom primjeru u prisutnosti ko-otapala, npr. etil alkohola upotrebom hidrirajućeg katalizatora poput npr. Raney nikla te je povoljno uz upotrebu vodika pri atmosferskom tlaku.

Spojevi u smislu prikazanog izuma specifično inhibiraju enzim testosteron 5 α -reduktazu te su zbog toga korisni u liječenju stanja ovisnih o androgenu.

Tako smo inhibitorski učinak u smislu izuma na 5 α -reduktazu dokazali in vitro u primjerima s progesteronom uzetim kao referentnim spojem, po kasnije opisanom postupku.

Inhibiciju 5 α -reduktaze smo vrednovali upotrebom razdijeljene frakcije (koja uključuje jezgre, mikrosome i mitohondrije) iz homogenata benignog prostatičkog hipertrofičnog tkiva kao izvora enzima. Razdijeljenu frakciju smo priredili centrifugiranjem prostatičkog homogenata na 140,000 x g. Dobivenu peletu smo višekratno isprali te ju ponovno suspendirali u puferu i spremili na -80°C u alikvotima koji su sadržavali približno 10 mg proteina/ml.

Pokus na 5 α -reduktazu smo izveli s konačnim volumenom 0,5 ml koji je sadržavao 1mM ditiotretiola, 40 mM TRIS-HCl pufera pH 5,0, 5,0 mM NADPH, 1 μ M [4-¹⁴C]testosterona, 0,3 mg razdijeljene frakcije prostate i različite koncentracije inhibitora. Nakon 30 minutne inkubacije na 37°C, reakciju smo završili dodatkom 1,5 ml dietil etera i

organsku fazu smo odvojili, uparili pod H_2 i ponovno suspendirali u etiol acetatu. Metabolite testosterona u tom ekstraktu smo odvojili pomoću TLC na silikagel F 254 pločama (Merck) upotrebom kloroforma, acetona i n-heksana (2:1:2) kao sistema otapala za razvijanje. Radioaktivnost na ploči smo skanirali i analizirali iz kvantitativnih dijagrama tiskanih s TLC analizatorom (Berthold). Frakcijsku 5α -redukciju testosterona smo izračunali iz veze ^{14}C -radioaktivnosti u području 5α -reduciranih metabolita (5α -dihidrotestosterona, 3α i 3β -androstadiola) nasuprot ukupnoj radioaktivnosti u području testosterona i 5α -reduciranih metabolita.

Koncentraciju svakog spoja, potrebnu za smanjenje kontrole 5α -reduktaze za 50% (IC_{50}) smo odredili crtanjem dijagrama postotka inhibicije nasuprot logaritmu koncentracije inhibitora.

Kao primjer je u tabeli 1 zabilježena jačina triju reprezentativnih spojeva u smislu izuma, pojedinačno:

4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)-karbamoil]-4-aza- 5α -androstan-3-on (spoj 1),
 4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksil-karbamoil)karbamoil]-4-aza- 5α -androstan-3-on (spoj 11) i
 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza- 5α -androstan-3-on (spoj 39) u usporedbi s progesteronom.

TABELA 1 Ihibicija prostatične 5α -reduktaze

Spoj	IC_{50} nM
Progesteron	1980
Spoj 1	55
Spoj 11	41
Spoj 39	11

Spojeve u smislu izuma smo testirali i na njihovu in vivo jačinu na inhibiranje 5α -reduktaze u prostati štakora po slijedećem postupku.

Prepubertetnog, 21 dan starog samca štakora smo kastrirali incizijom skrotuma u laganoj eterskoj anesteziji.

Sedam dana nakon orhiektomije smo štakore liječili testosteron propionatom (0,3 mg/kg/dan subkutano) 7 dana zaredom da bismo stimulirali rad prostate. Ihibitore 5α -reduktaze smo davali oralno u raznim dozama jednom dnevno tokom 7 dana zajedno sa standardnom dozom testosteron propionata.

Tako smo, na primjer u navedenom testu, spoj 1 u smislu predloženog izuma, primjenjivali zajedno s poznatim 5α -reduktaznim inhibitorom 4-metil-17 β -N,N-dietil-karbamoil-4-metil-4-aza- 5α -androstan-3-onom (identificiranim kao 4-MA) i opisanim npr. u US patentu 4,377,584 dobivajući rezultate zabilježene u idućoj tabeli 2.

TABELA 2

Ihibicija rasta prostate stimuliranog testosteron propionatom kod kastriranih štakora.

Spoj	Doza mg/kg/dan p.o.	Ihibicija %
4-MA	3	1
	10	0
	30	40
Spoj 1	3	33
	10	55

Podaci iz tabele 2 pokazuju da je spoj u smislu predloženog izuma učinkovit 5α -reduktazni inhibitor in vivo s time da pri dnevnoj oralnoj dozi 10 mg/kg/dan izaziva smanjenje hipertrofične reakcije na testosteron propionat za 55%. Nasuprot tome je 4-MA u istoj dozi bio potpuno neučinkovit.

Za njihovu upotrebu u stanjima ovisnim o androgenu 5α -reduktazni inhibitori bi trebali imati nisku intrizičnu androgensku aktivnost što se može prikazati vezivnim afinitetom na receptor androgena.

Niski vezivni afinitet receptora androgena je zato poželjan pri 5α -reduktaznom inhibitoru za upotrebu u liječenju stanja

ovisnih o androgenu.

Vezivni afinitet na citoplazmatske androgenske receptore (prostata štakora) smo odredili standardnom tehnikom absorpcije na dekstranu (Ravnaud J.P. i sur., J.Steroid.Biochem.6:615-622, 1975).

Tkivo prostate, dobijeno iz adrenaletomiziranih i kastriranih Sprague-Dawley štakora, smo homogenizirali u 10 mM Tris HCl pH 7.4, koja je sadržala 1.5 mM EDTA i 1 mM ditriotreitolu, u aparaturi za mljevenje tkiva koja je pokretana motorom. Homogenat smo centrifugirali kod 10.000 x g u toku 1 sata kod 4°C.

Alikvotne citosole (0.2 ml) smo inkubirali 2 sata kod 0°C s različitim koncentracijama testiranih spojeva, u duplikatu, te fiksirali skupini ³H-dihidrotesterona (DHT) (konačna koncentracija 1 nM u 0.4 ml inkubacijskog volumena).

Zatim smo jednostavnu radioaktivnost apsorbirali na 0.2 ml suspenzije ugljena, presvučenog s dekstranom, te nakon centrifugiranja kod 1.500 x g u toku 10 minuta odredili vezanu radioaktivnost u gornjem sloju (supernatantu) s tekućom scintilacijom u Rialumu.

Koncentracija svakog spoja, potrebne za smanjenje specifične ³H-DHT veze za 50% (IC₅₀), smo odredili iz dijagrama vezane radioaktivnosti prema logaritmu koncentracije kompetitivnog spoja.

U gornjem testu smo spoj 1 u smislu predloženog izuma usporedili s gore identificiranim referentnim spojem 4-MA i zapisali dobijene rezultate u slijedećoj tabeli 3.

TABELA 3

Vezivanje receptora androgena iz prostate štakora

Spoj	Inhibicija DHT veze IC ₅₀ (nM)
4-MA	2.500
Spoj	150.000

Kao što je prikazano u tabeli 3, vezivanje spoja 1 DHT iz receptora prostatnog androgena je u vrlo visokim koncentracijama, čime se dokazuje da je više selektivna od referentnog spoja 4-MA koji nasuprot veže DHT kod koncentracija koja je 60-puta manja.

Gore navedeni rezultati pokazuju da su spojevi u smislu predloženog izuma vrlo jaki i selektivni inhibitori 5α-reduktaze.

Obzirom na gore navedene aktivnosti spojevi u smislu izuma su terapijski korisni u situacijama kod kojih je poželjno smanjenje androgenskog djelovanja pomoću inhibicije 5α-reduktaze kao npr. kod benigne hiperplazije prostate, raku na prostati i dojci te određenih stanja kože vlasišta kao npr. akna, seboreje, ženskog hirsutizma (pretjerana dlakavost) i ćelavosti muškog tipa.

Korisne su tako na području farmacije i npr. za liječenje hiperplazije prostate u području veterine.

Toksičnost spojeva u smislu izuma je stvarno zanemariva, tako ih se može sigurno upotrijebiti u terapiji.

Spojeve u smislu izuma možemo davati u raznim dozirnima oblicima npr. oralno, u obliku tableta, kapsula, tableta presvučenih šećerom ili filmom, tekućih otopina ili suspenzija; rektalno u obliku supozitorija; parenteralno npr. intramuskularno ili intravenozno infuzijom s injekcijom; lokalno npr. u obliku kreme.

Doziranje je ovisno o starosti, težini, stanju pacijenta i načinu davanja, tako npr. doziranje pripremljeno za oralno davanje odrasloj osobi može biti u području od oko 1 do oko 200 mg po dozi, od 1 do 3 puta dnevno.

Kao što smo naveli, izum obuhvaća farmaceutske pripravke, koji sadrže spoj u smislu izuma u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivim punilom (koje može biti podloga ili otapalo).

Farmaceutski pripremači koji sadrže spojeve u smislu izuma, pripremaju se uobičajeno prema slijedećim postupcima te se primjenjuju u farmaceutski prikladnom obliku.

Tako npr. mogu kruti oralni oblici sadržavati zajedno s aktivnim spojem još i otapala npr. laktozu, dekstrozu, saharozu, celulozu, kukuruzni ili krumpirov škrob; klizila npr. silicij, talk, stearinsku kiselinu, magnezijev ili kalcijev stearat, i/ili polietilen glikole; veziva kao npr. škrob, gumi arabiku, želatinu, metil celulozu, karboksi metil celulozu ili polivinil

pirolidon; sredstva za raspadanje npr. škrob, alginsku kiselinu, alginat ili natrijev škrobni glikolat; penilne smjese; bojila; sladila; emulgatore-stabilizatore kao npr. lecitin, polisorbate, lavrilsulfate; i na površini netoksične i farmakološko nedjelotvorne tvari, upotrijebljene u farmaceutskim formulacijama. Navedene farmaceutske pripravke mogu se pripremiti na poznati način npr. pomoću miješanja, granuliranja, tabletiranja, preslojavanja sa šećerom ili postupkom preslojavanja s filmom.

Tekuće disperzije za oralno davanje mogu biti sirupi, emulzije ili suspenzije.

Sirupi mogu sadržavati kao podlogu npr. saharozu ili saharozu s glicerinom i/ili manitolom i/ili sorbitolom; naročito sirupi koje dajemo dijabetičnim pacijentima, mogu sadržavati kao podlogu samo produkte koji se ne metaboliziraju u glikozu ili se ipak metaliziraju u vrlo malim količinama kao npr. sorbitol.

Suspenzije i emulzije mogu sadržavati kao podlogu npr. prirodnu gumu, agar, natrijev alginat, pektin, metilcelulozu, karboksi metil celulozu ili polivinil alkohol.

Suspenzije ili otopine za intramuskularne injekcije mogu sadržavati zajedno s djelotvornim sredstvom još i farmaceutski prihvatljivu podlogu npr. sterilnu vodu, maslinovo ulje, etil oleat, glikol, npr. propilen glikol i po želji prikladnu količinu lidokain hidroksida.

Otopine za intravenozne injekcije ili infuzije mogu sadržavati kao podlogu npr. sterilnu vodu ili su povoljnije u obliku sterilnih, vodenih, izotoničnih otopina kuhinjske soli.

Supozitoriji mogu sadržavati zajedno s djelotvornim sredstvom još i farmaceutski prihvatljivu podlogu npr. kakaov maslac, polietilen glikol, ester poliksietilen sorbitola i masne kiseline kao površinski aktivno sredstvo ili lecitin. Uobičajena podloga može biti upotrijebljena za lokalne formulacije. Izraz "farmaceutski" i slično, koja se upotrebljava u priloženom opisu, znači, da uključuje također pojmove "veterinarski i slično".

Daljnji primjeri pojašnjavaju, ali nikako ne ograničavaju, predloženi izum. Zabilježeni NMR podaci (δ ppm) su određeni u CDCl_3 .

Primjer 1

4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]karbamoil}-4-aza-5 α -androstan-3-on.

Smjesu S-2-piridil-4-metil-4-aza-5 α -androstan-17 β -karboksilata (500 mg) u metilen kloridu (25 ml) i 3-dimetilaminopropilaminu (1.06 ml) miješamo kroz noć kod sobne temperature.

Otapalo odstranimo pod vakuumom te sirovinu kromatografiramo na silikagelu, eluiramo s kloroformom/metanolom (80/15), kod čega dobijemo 300 mg naslovnog spoja kao bijelu krutu tvar, tal 224-226°C;

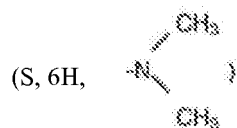
Elementarna analiza:

Proračunato za $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2$: C 71.90; H 10.38; N 10.06;

Dobiveno: C 72.60; H 10.48; N 10.18

IR (nujol): 3180, 1674, 1638 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): 6.95 (t, 1H, CONHCH₂), 3.0-3.6 (m, 3H, CONHCH₂, CONHCH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂N<), 2.66



0.9 (s, 3H, CH₃(19)), 0.69 (s, 3H, CH₃(18));

MS (m/z): 417⁺, 58 CH₂=N⁺(CH₃)₂

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-metil-17β-(N-neopentilkarbamoil)-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 187-189°C;

4-metil-17β-(N-neopentilkarbamoil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 143-145°C;

5 4-metil-17β-[N-(3-etoksipropil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 110-112°C;

4-metil-17β-[N-(3-etoksipropil)karbamoil]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 92-95°C;

4-metil-17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]karbamoil}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 182-185°C.

10

Primjer 2

4-metil-17β{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androstan-3-on hidroklorid.

15 Smjesu 17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]karbamoil}-4-aza-5α-androstan-3-ona (300 mg) u bezvodnom toluenu (6 ml) i etilizocianatu (1.16 ml) refluktiramo 24 sata.

Reakcijsku smjesu uparimo da dobijemo ulje koje rastopimo u kloroformu, više puta isperemo slanom vodom i sušimo iznad natrijevog sulfata.

20

Otapalo odstranimo u vakuumu i sirovi spoj kromatografiramo na silikagelu uz eluiranje s metilen kloridom/metanolom (90/10).

Nakon uparenja eluenta ulje otopimo u metilen kloridu, obradimo s plinovitom klorovodičnom kiselinom te kristaliziramo iz metilen klorida/dietil etera, da dobijemo 105 mg naslovnog spoja kao bijelu krutu tvar, tal. 115-120°C.

25

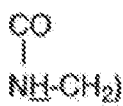
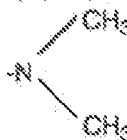
Elementarna analiza:

Proračunato za C₂₈H₄₈N₄O₃ x HCl: C 64.04; H 9.40; N 10.67; Cl 6.75;

30

Dobiveno: C 63.32; H 9.51; N 10.74; Cl 6.68

IR (nujol): 3170, 1690, 1650, 1630 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 9.28 (bs, 1H, ), 3.82 (m, 2H, CO-N-CH₂), 3.28 (dq, 1H, -NH-CH₂-CH₃), 3.05 (d.d., 1H, H (5α)), 2.91 (s, 3H, N-CH₃), 2.55 (bs, 6H, ), 1.17 (t, 3H, NH-CH₂-CH₃), 0.87 (s, 3H,

35

CH₃(19)), 0.73 (s, 3H, CH₃(18))

MS (m/z): 488 M⁺; 417 M⁻ -OCN-C₂H₅; 58 CH₂=N⁺(CH₃)₂

40 Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-metil-17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 160-164°C;

45 4-metil-17β-{N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 166-169°C;

4-metil-17β-{N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 129-131°C;

4-metil-17β-{N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 98-103°C;

50

4-metil-17β-{N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 78-82°C;

4-metil-17β-{N-(izopropil)-N-(N-fenilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 210-212°C;

4-metil-17β-{N-(N-terc.butilkarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 220-225°C;

4-metil-17β-{N-(N-terc.butilkarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 250-254°C;

5 4-metil-17β-{N-(N-butilkarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 142-146°C; te

4-metil-17β-{N-(N-butilkarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 160-163°C.

10 Uz upotrebu odgovarajućeg izotiocianata umjesto izocianata i istog analognog načina mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-metil-17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on hidroklorid, tal. 103-108°C;

15 4-metil-17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 134-136°C;

4-metil-17β-{N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on;

20 4-metil-17β-{N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;

4-metil-17β-{N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on;

4-metil-17β-{N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;

25 4-metil-17β-{N-(izopropil)-N-(N-feniltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 211-215°C;

4-metil-17β-{N-(N-terc.butiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 183-185°C (raspadanje);

30 4-metil-17β-{N-(N-terc.butiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 192-194°C (raspadanje);

4-metil-17β-{N-(N-butiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 102-103°C; te

35 4-metil-17β-{N-(N-butiltiokarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 108-111°C.

Primjer 3

4-metil-17β-{N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoi)karbamoi}-4-aza-5α-androstan-3-on.

40 Suspanziju 4-metil-4-aza-5α-androstan-3-on-17β-karboksilne kiseline (410 mg) u metilen kloridu (55 ml) obradimo s N,N'-diizopropilkarbodiimidom (0.207 ml) i miješamo kroz noć kod sobne temperature.

Otapalo odstranimo pod vakuumom te krutu tvar otopimo u etilacetatu/-benzenu (1/1) (100 ml), isperemo s 0.1 N vodenim natrijevim bikarbonatom, 1 N klorovodičnom kiselinom i slanom vodom te sušimo nad natrijevim sulfatom.

45 Uparenje otapala daje 540 mg krute tvari koju očistimo sa svjetlosnom ("flash") kromatografijom na SiO₂, s eluentom metilen kloridom/acetonom (70/30), da dobijemo 310 mg naslovnog spoja kao bijelu krutu tvar, tal. 175-176°C;

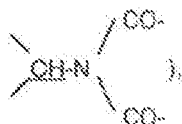
Elementarna analiza:

50 Proračunato za C₂₇H₄₅N₃O₃: C 70.55; H 9.87; N 9.14;

Dobiveno: C 70.30; H 9.97; N 8.90

55 IR (nujol): 3170, 1690, 1652, 1540 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 6.42 (bm, 1H, CONH), 4.47 (m, 1H,



3.97 (m, 1H, -CONH-CH<), 2.99 (dd, 1H, H(5 α)), 2.97 (s, 3H, N-CH₃), 2.69 (t, 1H, -H(17 α)), 1.20-1.33 (4d, 12H, 4 izopropilni CH₃), 0.875 (s, 3H, CH₃(19)), 0.77 (s, 3H, CH₃(18));

MS (m/z) 459 M⁺, 374 M - OCN-CH(CH₃)₂, 85 OCN-CH(CH₃)₂.

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 166-168°C (raspadanje);

4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 182-183°C;

4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid, tal. 116-120°C; te

4-metil-17 β -[N-cikloheksilmetil-N-(N-cikloheksilmetilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 167-171°C.

Primjer 4

4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on.

Suspenciju 4-metil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on-17 β -karboksilne kiseline (440 mg) u metilen kloridu (22 ml) obradimo s N,N'-diizopropilkarbodiimidom (0.226 ml) i miješamo 2 sata kod sobne temperature.

Otapalo odstranimo u vakuumu i krutu tvar otopimo u etil acetatu (40 ml); organsku otopinu zatim isperemo s 0.1 M natrijevim bikarbonatom, 1 N klorovodičnom kiselinom i slanom vodom te sušimo nad natrijevim sulfatom.

Sirovu krutu tvar dobijemo nakon uparenja otapala, zatim očistimo kromatografijom na SiO₂ (eluent kloroform/acetona 70/30), kod čega dobijemo 300 mg krutog spoja, kojeg dva puta kristaliziramo (iz acetona/metilen klorida i iz acetona), da dobijemo 240 mg naslovnog spoja kao bijelog kristalnog produkta, tal. 208-210°C;

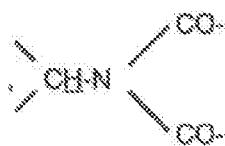
Elementarna analiza:

Proračunato za C₂₇H₄₃N₃O₃: C 70.86; H 9.47; N 9.18;

Dobiveno: C 70.78; H 9.40; N 9.18

IR (nujol): 3180, 1688, 1652, 1593, 1540 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 6.69 (d, 1H, H(1)), 6.38 (m, 1H, CONH), 5.86 (dd, 1H, H(2)), 4.50 (m, 1H



), 4.00 (m, 1H, -CONH-CH<), 3.35 (dd, 1H, H(5 α)), 2.97 (s, 3H, N-CH₃), 2.72 (t, 1H, -

H(17 α)), 1.36-1.15 (dd, 12H, 4 izopropilni CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃(19)), 0.81 (s, 3H, CH₃(18)).

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 196-199°C;

4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 213-215°C;

4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 160-164°C.

Primjer 5

17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on.

Otopini diizopropilkarbodiimida (60 mg) u bezvodnom piridinu (6.5 ml) dodamo 4-aza-5 α -androstan-3-on-17 β -

karboksilnu kiselinu (100 mg) te smjesu miješamo kod 85°C 8 sati u atmosferi dušika, te dodamo nadalje količinu diizopropilkarbodiimida (20 mg) te nastavimo s miješanjem 8 sati kod 85°C u atmosferi dušika.

Reakcijsku smjesu izlijemo u 1 N klorovodičnu kiselinu (100 ml) i ekstrahiramo s metilen kloridom (3x20 ml); organske ekstrakte isperemo sa slanom vodom, dok ne postanu neutralni, sušimo nad natrijevim sulfatom i otapalo odstranimo u vakuumu.

Sirovu krutu tvar (153 mg) kromatografiramo na silikagelu, eluiramo s metilen kloridom/acetonom (55/45), kod čega dobijemo 86 mg naslovnog spoja, tal. 210-212°C;

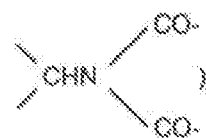
Elementarna analiza:

Proračunato za $C_{26}H_{43}N_3O_3$: C 70.07; H 9.73; N 9.43;

Dobiveno: C 70.14; H 9.84; N 9.34

IR (nujol): 3260, 3170, 1690-1630, 1548 cm^{-1} ;

NMR ($CDCl_3$): 6.55 (m, 1H, $>NCONH-$), 6.26 (bs, 1H, $NH(4)$), 4.47 (m, 1H,



3.97 (m, 1H, $-CONH-CH<$), 3.08 (dd, 1H, $H(5\alpha)$), 2.69 (t, 1H, $-H(17\alpha)$), 1.22-1.34 (4d, 12H, 4-izopropilni CH_3), 0.89 (s, 3H, $CH_3(19)$), 0.78 (s, 3H, $CH_3(18)$).

MS (m/e):	445	M^+
	360	$M - OCN-CH(CH_3)_2$
	345	$360 - CH_3$
	85	$OCN-CH(CH_3)_2$
	70	$85 - -CH_3$

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 198-201 °C;

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 215-217°C; te

17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid, tal. 150-154°C.

Primjer 6

17 α -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamioil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on.

Otopini diizopropilkarbodiimida (1.7 ml) u bezvodnom piridinu (152 ml) održavanoj u inertnoj atmosferi dušika kod sobne temperature dodamo odjednom 4-aza-5 α -androst-1-en-3-on 17 β -karboksilnu kiselinu (2.39 g).

Reakcijsku smjesu zagrijavamo 6 sati kod 80°C, nakon čega je ohladimo u kupki led-voda i dokapavamo vodu (500 ml).

Smjesu održavamo 60 sati kod -20°C; stvorenu oborinu filtriramo s usisnim filtriranjem, isperemo s vodom i sušimo u vakuumu 15 sati kod 50°C da dobijemo 2.08 g naslovnog produkta kao bijelu krutu tvar, tal. 285-287°C.

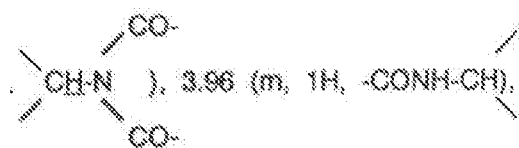
Elementarna analiza:

Proračunato za $C_{26}H_{41}N_3O_3$: C 70.39; H 9.32; N 9.47;

Dobiveno: C 70.23; H 9.31; N 9.38

IR (nujol): 3260, 3170, 1688, 1663, 1645, 1600, 1548 cm^{-1} ;

NMR ($CDCl_3$): 7.50 (d, 1H, $H(1)$), 6.38 (bm, 1H, $-CONH-$), 5.78 (dd, 1H, $H(2)$), 5.4 (m, 1H, $NH(4)$), 4.46 (m, 1H,



3.96 (m, 1H, -CONH-CH), 3.29 (dd, 1H, H(5 α)), 2.68 (t, 1H, H(17 α)), 2.15

(m, 2H, CH₂(16)), 1.17-1.33 (4d, 12H, 4 izopropilni CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃(19)), 0.77 (s, 3H, CH₃(18)).

5 MS (m/e) 443 M⁺, 358 M - ONC-CH(CH₃)₂

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

10 17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 273-276°C;

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 290-292°C;

17 β -[N-(3-dimetilamino)propil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 220-224°C;
te

15 17 β -[N-cikloheksilmetil-N-(N-cikloheksilmetilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 274-277°C.

Primjer 7

20 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on.

U suspenziju 4-metil-4-aza-5 α -androstan-3-on-17 β -karboksilne kiseline (400 mg) u bezvodnom toluenu (52 ml) održavanu u atmosferi dušika dodamo oksalil klorid (0.955 ml) i smjesu miješamo 20 minuta kod sobne temperature.

25 Otapalo odvojimo u vakuumu i žuti kruti ostatak otopimo u metilen kloridu (2.4 ml); dodamo dimetiltioformamid (0.125 ml) te provodimo kroz smjesu plinoviti hidrogen sulfid odgovarajućom brzinom i uz jako miješanje u toku 20 minuta kod sobne temperature; reakcijsku smjesu zatim miješamo daljnjih 40 minuta kod sobne temperature.

30 CH₂Cl₂ odvojimo uz smanjeni tlak kod sobne temperature i kruti ostatak preuzmemo s Et₂O i filtriramo usisnim filtriranjem, isperemo s Et₂O i sušimo kod 40°C u vakuumu (0.13 mbara).

Tako dobijemo 432 mg sirove tio kiseline kao ljubičastu krutu tvar s talištem 240-245°C; IR (nujol): 2600-2550, 1720, 1660 cm⁻¹.

35 Sirovu tio kiselinu (432 mg) otopimo u metilen kloridu (12 ml) i obradimo s dokapavanjem diizopropilkarbodiimida (0.233 ml); reakcijsku smjesu zatim miješamo kroz noć kod sobne temperature.

Otapalo odvojimo u vakuumu i tamni ostatak kromatografiramo na silikagelu s eluiranjem s metilen kloridom/acetonom (85:15).

40 Tako dobijemo 202 mg žute krute tvari koju kristaliziramo iz CH₂Cl₂/n-heksana i dobijemo 245 mg bijelog kristalnog produkta, tal. 167-169°C.

Elementarna analiza:

45 Proračunato: C 68.53; H 9.53; N 8.83; S 6.74%;

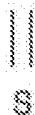
Dobiveno: C 67.70; H 9.50; N 8.63; S 6.52%.

50 IR (nujol): 3400, 3170, 1655, 1645, 1610, 1530 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 6.90 (d, 1H, -C-NH-), 4.63 (m, 1H, -CO-N-CH(CH₃)₂),

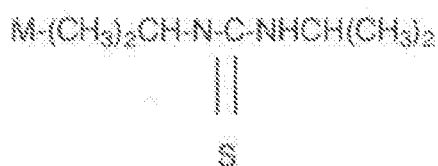


4.48 (m, 1H, -C-NH-CH(CH₃)₂), 2.99 (dd, 1H, H(5α)), 2.89 (s, 3H, N-CH₃),



2.68 (t, 1H, H(17α)), 2.40 (dd, 2H, CH₂(2)), 1.25-1.34 (4d, 12H, 4 izopropilni CH₃), 0.87 (s, 3H, CH₃(19)), 0.79 (s, 3H, CH₃(18)).

MS (m/z): 475 M⁺, 374 M - S=C=N-CH(CH₃)₂, 359 374- CH₃, 316



5 Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-metil-17β-[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 177-180°C;

10 4-metil-17β-[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 154-157°C (raspadanje);

4-metil-17β-[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 165-168°C (raspadanje);

15 4-metil-17β-[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 171-173°C;

4-metil-17β-[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on, tal. 181-184°C;

20 4-metil-17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androstan-3-on hidroklorid, tal. 103-108°C;

4-metil-17β-{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 134-136°C; te

25 4-metil-17β-[N-cikloheksilmetil-N-(N-cikloheksilmetiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 156-159°C.

Primjer 8

17β-[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on

30

S-(2-piridil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-on-17β-tiokarboksilat (210 mg) otopimo u metilen kloridu (5 ml) i obradimo s praškastim 90%-tnim natrijevim hidrogen sulfatom (164.5 mg); zatim smjesu miješamo 16 sati kod sobne temperature.

35 Reakcijsku smjesu izlijemo u 1 N HCl (50 ml) i ekstrahiramo s metilen kloridom (4 x 15 ml); organske ekstrakte isperemo sa slanom vodom (3 x 5 ml), vodom (5 ml), sušimo iznad natrijevog sulfata, zatim otapalo odstranimo u vakuumu.

40 Dobijenu blijedo žutu krutu tvar (180 mg) isperemo s dietil eterom (5 ml) da dobijemo 165 mg 4-aza-5α-androst-1-en-3-on-17β-tiokarboksilne kiseline kao bijelu krutu tvar, tal. 265-268°C, (raspadanje); IR (nujol): 3180, 2560, 1720, 1690, 1670, 1600 cm⁻¹, 4-aza-5α-androst-1-en-3-on-17β-tiokarboksilnu kiselinu (153 mg) otopimo u metilen kloridu (25 ml); dodamo diizopropilkarbodiimid (0.156 ml) i otopinu miješamo 3 sata kod sobne temperature.

Kod razrjeđivanja s daljnjih 25 ml metilen klorida isperemo reakcijsku smjesu s 1 N natrijevim hidrogen karbonatom (2 x 5 ml), 1 N klorovodičnom kiselinom (3 x 5 ml), slanom vodom (3 x 5 ml), vodom (5 ml), zatim sušimo nad natrijevim sulfatom.

- 5 Otapalo odstranimo u vakuumu i tako dobijeni bijeli kruti materijal (230 mg) očistimo sa svjetlosnom kromatografijom (eluent aceton/metilen klorid 50:50) i kristaliziramo iz metilen klorida/n-heksana, da dobijemo 105 mg naslovnog spoja, tal. 204-206°C raspadanje, IR (nujol): 3420, 3280, 3180, 1698, 1665, 1635, 1588, 1520 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): 7.25 (d, 1H, -C-NH-), 6.80 (d, 1H, H(1)), 5.79 (dd, 1H, H(2)),



5.51 (m, 1H, NH(4)), 4.65 (m, 1H, $\text{-CO-N-CH(CH}_3)_2$), 4.55 (m, 1H,



$\text{-C-NH-CH(CH}_3)_2$), 3.30 (dd, 1H, H(5 α)), 2.70 (t, 1H, H(17 α)), 1.40-1.10 (4d,



10

12H, 4 izopropilni CH_3), 0.97 (s, 3H, CH_3 (19)), 0.85 (s, 3H, CH_3 (18)).

MS (m/e): 459 M^+ 358 M^- $\text{S=C=N-CH(CH}_3)_2$ 343 390 -CH_3 272 390 $\text{-CO-NH-CH(CH}_3)_2$

- 15 Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -ancirostan-3-on, tal. 179-181 °C;

17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 167-169°C;

20

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 183-185°C;

17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid, tal. 139-140°C;

25

17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 192-195°C;

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 216-219°C;

30 17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 208-211°C;

17 β -[N-cikloheksilmetil-N-(N-cikloheksilmetiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 195-197°C;

35 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 167-169°C;

4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 154-157°C (raspadanje);

40 4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 171-173°C;

4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid, tal. 103-108°C;

45 4-metil-17 β -[N-cikloheksilmetil-N-(N-cikloheksilnetiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 156-159°C;

4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 177-180°C;

4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 165-168°C (raspadanje);

4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 181-184°C;

4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 134-136°C.

Primjer 9

4-metil-17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on

Smjesi 4-metil-4-aza-5 α -androstan-3-on-17 β -karboksilne kiseline (100 mg) u bezvodnom toluenu (2 ml) polagano dodamo oksalil klorid (0.24 ml).

Smjesu miješamo 30 minuta kod sobne temperature, zatim odstranimo otapalo u vakuumu bez zagrijavanja. Ostatak otopimo u piridinu (1.36 ml) i zatim dodamo terc.butilureu (35 mg).

Nakon dvosatnog miješanja izlijemo reakcijsku smjesu u ledenu vodu (20 ml) i ekstrahiramo s metilen kloridom. Sakupljene organske ekstrakte isperemo s 1 N klorovodičnom kiselinom, slanom vodom, vodom i sušimo iznad natrijevog sulfata.

Uparenje otapala daje 0.110 g tamnoga ulja kojeg kromatografiramo na silikagelu (eluent metilen klorid/acetone) (60/40 + 1% trietilamina), da dobijemo 70 mg naslovnog spoja, tal. 220-225°C;

IR (nujon): 3270, 3220, 3120, 1685, 1640, 1548, 1370 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 8.45 (s, 1H, -CO-NH-), 8.11 (s, 1H, -CO-NH-), 3.01 (dd, 1H, 5(α)), 2.90 (s, 3H, N-CH₃), 2.19 (t, 1H, CH-CO-NH-), 1.35 (s, 9H, tBu), 0.87 (s, CH₃(19)), 0.79 (s, 3H, CH₃(18)).

MS (m/e): 431 M⁺, 416 M-CH₃
358 M - H₂N-C(CH₃)₃
332 M - OCN-C(CH₃)₃
58 CH(CH₃)₃

Elementarna analiza:

Proračunato za C₂₅H₄₁N₃O₃: C 69.57; H 9.58; N 9.47;

Dobijeno: C 68.47; H 9.43; N 9.39

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-metil-17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 250-254°C;

4-metil-17 β -[N-(N-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 142-146°C;

4-metil-17 β -[N-(N-butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 160-163°C;

Nadalje može se uz upotrebu primjerne tiouree i slijedeći analogni način rada pripremiti također:

4-metil-17 β -[N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 183-185°C (raspadanje);

4-metil-17 β -[N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 192-194°C (raspadanje);

4-metil-17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 102-103°C;

4-metil-17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 108-111°C;

Primjer 10

4-metil-17β-[N-izopropil-(N-metil-N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on

Suspenciji 4-metil-17β-[N-izopropil-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-ona (230 mg) u bezvodnom dimetilformamidu (5 ml) i metil jodidu (1 ml), održavanoj u atmosferi dušika, dodajemo uz snažno miješanje natrijev hidrid (20 mg kao 80% suspenzije u ulju). Suspenziju miješamo pola sata kod sobne temperature.

Reakcijsku smjesu izlijemo u ledenu vodu (40 ml) i istaloženi produkt filtriramo i kristaliziramo iz acetona, da dobijemo 42 mg naslovnog spoja kao bijelu krutu tvar, tal. 152-154°C; IR (nujol): 1690, 1652, 1632, 1540 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 4.47 (m, 1H,



3.97 (m, 1H, -CONH-CN(CH₃)₂),

2.99 (dd, 1H, H(5α)), 2.97 (s, 3H, N-CH₃), 2.69 (t, 1H, -CH-CON<), 2.3 (s, 3H, N-CH₃), 1.20-1.33 (4d, 12H, 4 izopropilni CH₃), 0.87 (s, 3H, CH₃(19)), 0.77 (s, 3H, CH₃(18)).

Analognim načinom rada može se pripremiti spoj 17β-[N-izopropil-(N-metil-N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on.

Primjer 11

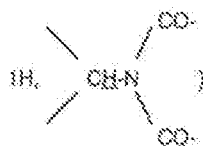
17β-[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on

Benzil-17β-[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on (600 mg), rastopljen u ledenom octu (10 ml), hidriramo pod tlakom vodika (0.35 bara) u prisutnosti 10% paladija na ugljenu kao katalizatora (10 tež./tež) 6 sati kod 60°C.

Katalizator odfiltriramo i otapalo odstranimo u vakuumu; ostatak kromatografiramo na silikagelu (eluent metilen klorid/aceton 60/40), da dobijemo 250 mg bijele krute tvari, koju kristaliziramo iz acetona, kod čega dobijemo 180 mg naslovnog spoja; tal. 210-212°C;

IR (nujol): 3260, 3170, 1690, 1660-1630, 1548 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 6.55 (m, 1H, >NCONH), 6.26 (bs, 1H, CONHCH<), 4.47 (m,



3.97 (m, 1H, -CONH-CH(CH₃)₂), 3.07 (dd, 1H, H(5α)), 2.69 (t, 1H, -H(17α)), 1.22-1.34 (4d, 12H, 4 isopropilni CH₃), 0.89 (s, 3H, CH₃(19)), 0.78 (s, 3H, CH₃(18)).

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

17β-[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 215-217°C;

17β-[N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 257-260°C;

17β-[N-(N-butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 168-171°C;

17β-[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on;

17β-[N-[3-dimetilamino]propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androst-3-on, tal. 150-154°C;

17β-[N-[3-etoksi-1-propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on;

17β-[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 179-181 °C;

17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 167-169°C;

5 17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 183-185°C;

17 β -[N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 197-198°C;

17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 111-112°C;

10 17β-[N-neopentil-N-(N-ethylkarbamoyl)karbamoyl]-4-aza-5α-androstan-3-on;

17β-{ N-[3-dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androstan-3-on, tal. 139-140°C;

15 17β-[N-[3-etoksi-1-propil-N-(N-etiltiobamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androstan-3-on.

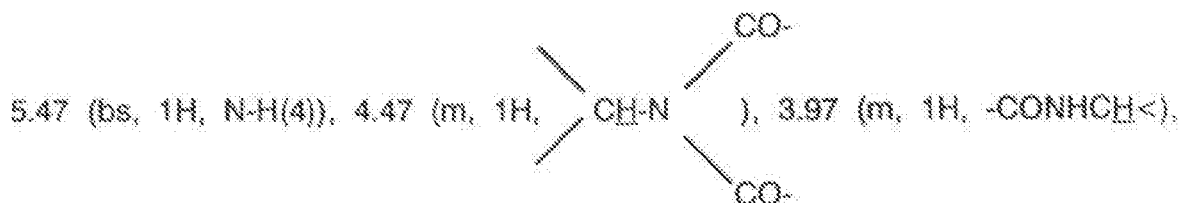
Primjer 12

17β-[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on.

20 Smjesu 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-ona (306 mg) i benzenselenin anhidrida (360 mg) u bezvodnom diglymu (30 ml) zagrijavamo 14 sati kod 120°C.

25 Otapalo odstranimo u vakuumu i ostatak kromatografiramo na silikagelu, eluiramo s metilen kloridom/acetonom 60/40, kod čega dobijemo 135 mg naslovnog spoja; tal. 285-287°C; IR (nujol): 3260, 3180, 1690, 1663, 1645, 1600, 1548 cm^{-1} ;

NMR (CDCl₃): 6.77 (d, 1H, H(1)), 6.42 (bm, 1H, CONH), 5.80 (dd, 1H, H(2)),



30

3.29 (dd, 1H, H(5 α)), 2.69 (t, 1H, -H(17 α)), 1.36-1.15 (4d, 12H, 4 izopropilni CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃(19)), 0.74 (s, 3H, CH₃(18)).

35 Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butylkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 273-276°C, raspadanje;

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 290-292°C;

17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 300-305°C, raspadanje;

45 17 β -[N-(N-butylkarbamoyl)karbamoyl]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 242-245°C;

17β-[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5α-androst-1-en-3-on;

17β-{ N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil}-4-aza-5α-androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 220-224°C;

17 β -[N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -{N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 204-206°C;

17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 192-195°C;

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 216-219°C;

17 β -[N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 210-212°C;

17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, tal. 133-135°C;

17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid, tal. 208-211°C; te

17 β -[N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on.

Primjer 13

4-metil-17 β -[N-metil]-N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on.

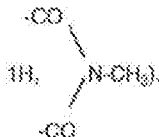
Suspenciji 4-metil-17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-ona (313 mg) u bezvodnom dimetilformamidu (5 ml), dodamo kalijev hidroksid (56 mg) te smjesu miješamo kod sobne temperature 30 minuta.

Kapajući dodamo metil jodid (0.2 ml) i ostavimo stajati 30 minuta na sobnoj temperaturi, zatim smjesu zagrijavamo 2 sata na 50°C.

Reakcijsku smjesu izlijemo u ledenu vodu (50 ml) i istaloženi produkt filtriramo i kristaliziramo iz acetona, da dobijemo 142 mg naslovnog spoja, tal. 154-157°C;

IR (nujol): 3170, 1690, 1653, 1631, 1540 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 6.42 (bm, 1H, CONH), 4.30 (s,



2.99 (dd, 1H, H(5 α)), 2.97 (s, 3H, N-CH₃), 2.69 (t, 1H, -CH₂-CON<), 1.20-1.33 (s, 9H, t-butil), 0.87 (s, 3H, CH₃(19)), 0.77 (s, 3H, CH₃(18)).

Analognim načinom rada, polazeći od 4-metil-17 β -[N-terc.butiltiokarbamoil]-karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-ona dobili smo 4-metil-17 β -[N-metil-N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 143-146°C.

Primjer 14

17-ciano-17-hidroksi-4-metil-4-aza-5 α -androstan-3-on.

4-metil-4-aza-5 α -androstan-3,17-dion (22.5 g) otopimo uz zagrijavanje na 50°C u svježe destiliranom aceton cianohidridu (33 ml); dodamo nekoliko kapi vodenog 2 M Na₂CO₃ te nastavimo sa zagrijavanjem daljnjih 2.5 sata; cianohidrin se počinje taložiti.

Hlađenjem i zatim razrijeđenjem s diizopropileterom (60 ml), dodanih u 3 dijela u toku 24 sata kod 0°C, istaložimo naslovni produkt i filtriramo ga s usisnom filtracijom, isperemo s diizopropileterom i sušimo u vakuumu, te dobijemo 16 g naslovnog spoja, tal. 154-157°C;

IR (nujol): 3320, 2220, 1660 cm⁻¹;

NMR (CDCl₃): 3.03 (dd, 1H, H(5 α)), 2.90 (s, 3H, N-CH₃), 2.65 (dd, 2H, CH₂(16)), 2.42 (dd, 2H, CH₂(2)), 0.92-0.90

(2s, 6H, CH₃(18 i 19)).

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

5 17-ciano-17-hidroksi-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 299-302°C; i

17-ciano-17-hidroksi-4-benzil-4-aza-5 α -androstan-3-on, tal. 191-194°C.

Primjer 15

10

17-ciano-4-metil-4-aza-5 α -androst-16-en-3-on

Smjesu 17-ciano-17-hidroksi-4-metil-4-aza-5 α -androstan-3-ona (4.20 g) u piridinu (100 ml) i fosfornog oksiklorida (1.5 ml) zagrijavamo 1.5 sati na 150°C; nakon hlađenja smjesu izlijemo u ledenu vodu, koja sadrži klorovodičnu kiselinu (400 ml), kruti talog odstranimo filtracijom i očistimo svjetlosnom kromatografijom (eluent: benzen/AcOEt/MeOH 85/10/5), kod čega dobijemo 940 mg krutog spoja, tal. 179-181 °C;

IR (nujol): 2200, 1640, 1580 cm⁻¹;

20 NMR (CDCl₃): 6.52 (dd, 1H, H(16)), 3.03 (dd, 1H, H(5 α)), 2.90 (s, 3H, N-CH₃), 2.42 (dd, 2H, CH₂(2)), 2.30 i 2.14 (2dd, 2H, CH₂(15)), 0.90 (2s, 6H, CH₃(18 i 19)).

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

25 17-ciano-4-aza-5 α -androst-16-en-3-on, tal.>310°C; i

17-ciano-4-benzil-4-aza-5 α -androst-16-en-3-on, tal. 247-250°C.

Primjer 16

30 4-metil-4-aza-5 α -androst-16-en-3-on-17 β -karboksilna kiselina

Smjesu 17 β -ciano-4-metil-4-aza-5 α -androst-16-en-3-ona (3.00 g), natrijevog hidroksida (14 g), metanola (54 ml) i vode (48 ml) zagrijavamo u metalnoj posudi 3 sata kod 180°C.

35 Reakcijsku smjesu izlijemo u ledenu vodu i zakiselimo s potrebnim dodavanjem koncentrirane sumporne kiseline. Talog pokupimo sa usisnom filtracijom i dvaputa prekrizaliziramo iz acetona/etil acetata, da dobijemo 1.2 g naslovnog spoja, tal. 266-270°C.

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

40

4-aza-5 α -androst-16-en-3-on-17 β -karboksilnu kiselinu, tal. 287-291°C; i

4-benzil-4-aza-5 α -androst-16-en-3-on-17 β -karboksilnu kiselinu.

Primjer 17

45

4-metil-4-aza-5 α -androstan-3-on-17 β -karboksilna kiselina

Otopinu 4-metil-4-aza-5 α -androst-16-en-3-on-17 β -karboksilne kiseline (300 mg) u 1 N natrijevog hidroksida (600 ml) hidriramo kod sobnog tlaka i temperature u prisutnosti Reneyevog nikla kao katalizatora.

50

Katalizator filtriramo i otopinu koncentriramo na oko 100 ml i zakiselimo s potrebnim dodavanjem koncentrirane sumporne kiseline.

Talog pokupimo sa usisnom filtracijom i prekrizaliziramo iz metilen klorida/metanola, da dobijemo 200 g naslovnog spoja, tal. 302-305°C.

55

Analognim načinom mogu se pripremiti niže navedeni spojevi:

4-aza-5 α -androstan-3-on-17 β -karboksilnu kiselinu, tal. >310°C; i

60

4-benzil-4-aza-5 α -androstan-3-on-17 β -karboksilnu kiselinu.

Primjer 18

5 Tablete s zarezom za dijeljenje, namjenjene za oralnu upotrebu, koja svaka sadrži 250 mg aktivne tvari, načinili smo na slijedeći način.

Sastav (za 10.000 tableta)

4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)-	
karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;	2500 g
kukuruzni škrob	275 g
talk u prahu	187 g
kalcijev stearat	38 g

10 Aktivnu tvar smo granulirali s 4%mas/vol vodene otopine metil celuloze. Posušanim granulama smo dodali smjesu ostatka sastavka te konačno smjesu stlačili u tablete odgovarajućom silom.

Primjer 19

15 Dvodjelne, krute želatinske kapsule, namjenjene za oralnu upotrebu, koja svaka sadrži 250 mg aktivne tvari, načinili smo na slijedeći način.

Sastav (za 10.000 kapsula)

4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)-	
karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;	2500 g
laktoza	1000 g
kukuruzni škrob	300 g
talk u prahu	65 g
kalcijev stearat	35 g

20 Aktivnu tvar smo pomiješali sa smjesom škroba i laktoze, nakon čega je dodan talk i kalcijev stearat. Na kraju smo smjesu ukalupirali na uobičajen način.

Primjer 20

25 Tablete s zarezom za dijeljenje, namjenjene za oralnu upotrebu, koja svaka sadrži 250 mg aktivne tvari, načinili smo na slijedeći način.

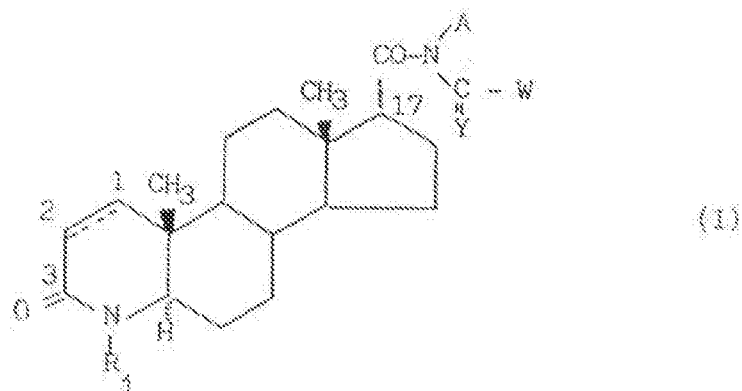
Sastav (za 10.000 tableta)

30 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)-	2500 g
karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;	
kukuruzni škrob	280 g
talk u prahu	180 g
kalcijev stearat	40 g

Aktivnu tvar smo granulirali s 4%mas/vol vodene otopine metil celuloze. Posušanim granulama smo dodali smjesu ostatka sastavka te konačno smjesu stlačili u tablete odgovarajućom silom.

PATENTNI ZAHTEVI

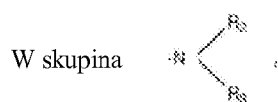
35 1. Spoj formule (I)



naznačen time, da su

5 R_1 vodik, C_1 - C_6 alkilna, aril- C_1 - C_6 alkilna ili aroilna skupina,

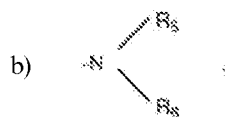
Y kisik ili sumpor;



10 gdje je svaki između R_2 i R_3 neovisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, C_1 - C_6 alkila, C_5 - C_6 cikloalkila, C_6 - C_9 cikloalkilalkila i arila, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil i aril, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstituentom OR_4 gdje je R_4 vodik ili C_1 - C_4 alkil;

15 A je vodik, C_1 - C_6 alkil, C_5 - C_6 cikloalkil ili C_6 - C_9 cikloalkilalkil, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil ili cikloalkilalkil, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstituentom izabranim između:

a) OR_4 gdje je R_4 isti kao ranije naveden, i

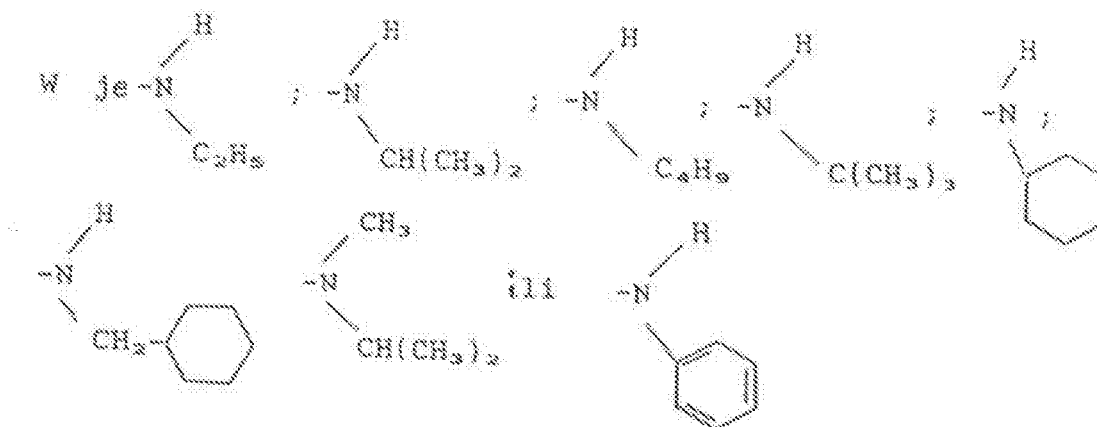


20 gdje je ili svaki između R_5 i R_6 neovisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, C_1 - C_6 alkila, C_5 - C_6 cikloalkila i arila, ili R_5 i R_6 uzeti zajedno s atomom dušika, na kojega su vezani, tvore 5-atomski ili 6-atomski, nezasićeni heteromonociklični prsten koji u danom primjeru sadrži barem jedan dodatni heteroatom, izabran između kisika i dušika; te simbol (-----) predstavlja jednostruku ili dvostruku vezu, i njene farmaceutski prihvatljive soli.

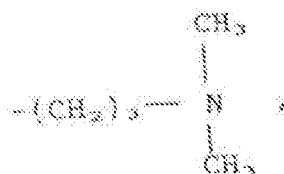
25 2. Spoj formule (I) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da su

R_1 vodik ili C_1 - C_6 alkil;

30 Y je kisik ili sumpor;



A je vodik, metil, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



$-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$; cikloheksil ili cikloheksil metil;

simbol ----- predstavlja jednostruku ili dvostruku vezu i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

3. Spoj, **naznačen time**, da je izabran iz skupine koju tvore:

4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc-butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

17 β -[N-terc.-butil-N-(N-terc-butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

4-metil-17 β -[N-terc.-butil-N-(N-terc-butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -[N-terc.-butil-N-(N-terc-butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

4-metil-17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;

4-metil-17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 17 β -[N-(N-terc.butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 5 4-metil-17 β -[N-(N-butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 17 β -[N-(N-butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 10 4-metil-17 β -[N-(N-butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 17 β -[N-(N-butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 4-metil-17 β -[N-(N-neopentil-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi)-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 15 17 β -[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 4-metil-17 β -[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 17 β -[N-neopentil-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 20 4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid;
 17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on hidroklorid;
 25 4-metil-17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on
 hidroklorid;
 17 β -{N-[3-(dimetilamino)propil]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on hidroklorid;
 30 4-metil-17 β -[N-(3-etoksi-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 17 β -[N-(3-etoksi-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 4-metil-17 β -[N-(3-etoksi-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 35 17 β -[N-(3-etoksi-1-propil)]-N-(N-etilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 4-metil-17 β -[N-cikloheksilmetil)]-N-(N-cikloheksilmetilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 40 17 β -[N-cikloheksilmetil)]-N-(N-cikloheksilmetilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-fenilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 4-metil-17 β -[N-metil-N-(N-terc.butilkarbamoi)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 45 i njegove farmaceutske prihvatljive soli.

4. Spoj, **naznačen time**, da je izabran iz skupine koju tvore:

50 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropiltiokarbamoil)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoi]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
 55 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropiltiokarbamoil)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
 60 17 β -[N-izopropil-N-(N-metil-N-izopropiltiokarbamoil)karbamoi]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

- 4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 17 β -{N-terc.butil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 17 β -[N-cikloheksil-N-(N-cikloheksiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-(N-terc.butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 17 β -[N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 17 β -[N-(N-terc.-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 17 β -[N-(N-butiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-ncopentil-N-(N-ctiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 4-metil-17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 17 β -[N-neopentil-N-(N-etiltiokarbamoil)karbamoil]-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 4-metil-17 β -{N-3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-onhidroklorid;
- 17 β -{N-{3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-onhidroklorid;
- 4-metil-17 β -{N-{3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androst-1-en-3-onhidroklorid;
- 17 β -{N-{3-(dimetilamino)-propil]-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androst-1-en-3-onhidroklorid;
- 4-metil-17 β -{N-(3-etoksi-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 17 β -{N-(3-etoksi-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androstan-3-on;
- 4-metil-17 β -{N-(3-etoksi-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 17 β -{N-(3-etoksi-1-propil)-N-(N-etiltiokarbamoil)-karbamoil} 4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;
- 4-metil-17 β -{N-cikloheksilmetil)-N-(N-cikloheksilmetil-tiokarbamoil)karbamoil}-4-aza-5 α -androstan-3-on;

17 β -{N-cikloheksilmetil)-N-(N-cikloheksilmetiltiokarbamoil]karbamoil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

4-metil-17 β -{N-izopropil-N-(N-feniltiokarbamoil]karbamoil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on;

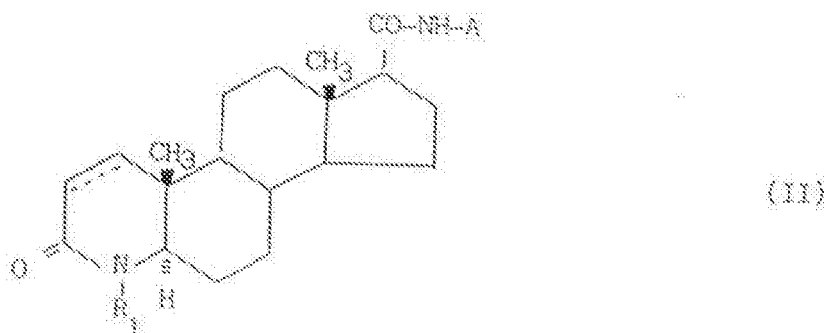
4-metil-17 β -{N-metil-N-(N-terc.-butiltiokarbamoil]karbamoil-4-aza-5 α -androstan-3-on;

i njegove farmaceutske prihvatljive soli.

5. Spoj, **naznačen time**, da je 4-metil-17 β -[N-izopropil-N-(N-izopropilkarbamoil]karbamoil]-4-aza-5 α -androstan-3-on i njegove farmaceutske prihvatljive soli.

6. Postupak pripreme spoja formule (I) ili njegove farmaceutske prihvatljive soli prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da obuhvaća

1) reakciju spoja formule (II)



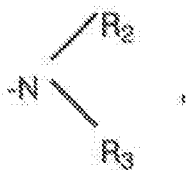
gdje su:

simbol -----, A i R₁ isti kao što je ranije navedeno, uz uvjet da R₁ ne predstavlja vodik,

sa spojem formule (III)

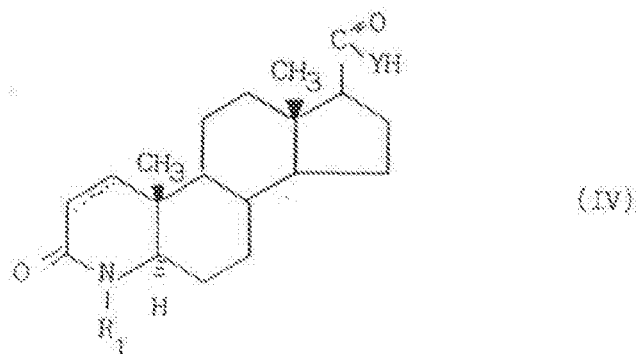


gdje je Y isti kao ranije naveden i R₇ je C₁-C₆ alkil, C₅-C₆ cikloalkil, C₆-C₉ cikloalkilalkil ili aril dobivajući pri tom spoj formule (I) u kojoj su simboli -----, Y i A isti kao ranije navedeni, te je W skupina



gdje je jedan od R₂ i R₃ vodik, a drugi je C₁-C₆ alkil, C₅-C₆ cikloalkil, C₆-C₉ cikloalkilalkil ili aril, ili

2) reakciju spoja formule (IV)



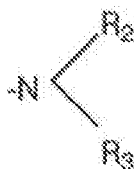
gdje su simboli -----, Y i R₁ isti kao ranije navedeni, spojem formule (V)



gdje su R₇ i A isti kao ranije navedeni, kod čega dobijemo spoj formule (I),

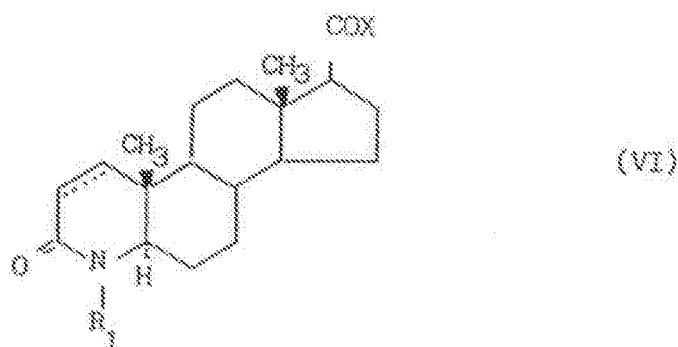
gdje su simboli -----, Y, R₁ i A isti kao ranije navedeni,

i skupina W je

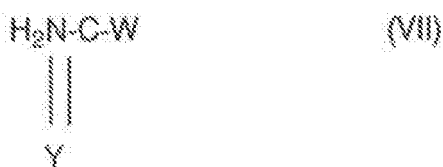


gdje je jedan od R₂ i R₃ vodik, a drugi je C-i-Ce alkil, C₅-Ce cikloalkil, C₆-C₉ cikloalkilalkil ili aril, ili

3) reakciju spoja formule (VI)

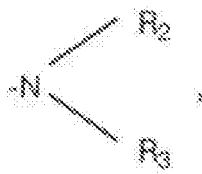


gdje su simboli ----- i R₁ isti kao ranije navedeni te je X aktivna skupina karboksilne funkcije, spojem formule (VII)



gdje su Y i W isti kao ranije navedeni, kod čega dobijemo spoj formule (I), gdje su simboli -----, Y, R₁ i W isti kao ranije navedeni i A je vodik; ili

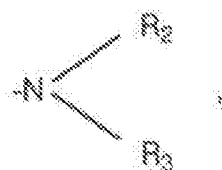
4) alkiliranje spoja formule (I), simbol -----, R₁, Y i A isti kao što je ranije navedeno uz uvjet da su R₁ i A različiti od vodika, W skupina je



gdje je jedan od R_2 i R_3 vodik, a drugi je C_1 - C_6 alkil, C_5 - C_6 cikloalkil, C_6 - C_9 cikloalkilalkil ili aril, ili sa spojem formule (VIII)



gdje je R_8 C_1 - C_6 alkil i X je atom halogena, kod čega dobijemo odgovarajući spoj formule (I), u kojoj je W skupina



gdje je jedan od R_2 i R_3 C_1 - C_6 alkil, drugi je C_1 - C_6 alkil, C_5 - C_6 cikloalkil, C_6 - C_9 cikloalkilalkil ili aril, ili

5) dchidriranje spoja formule (I), gdje je simbol ----- jednostruka veza, R_1 Y, A i W su isti kao ranije naznačeni, kod čega dobijemo odgovarajući spoj formule (I), gdje je simbol ----- dvostruka veza; ili

6) pretvorbu spoja, koja odgovara jednoj između ovih formula (I), gdje je simbol ----- jednostruka ili dvostruka veza, A, Y i W su isti kao ranije navedeni, R_1 je zaštitna skupina P amino funkcije, u odgovarajući spoj formule (I), gdje su simbol -----, A, Y i W isti kao ranije navedeni i R_1 je vodik; ili

7) alkiliranje spoja formule (I), gdje su simbol -----, W, Y i R_1 isti kao ranije navedeni uz uvjet da R_1 ne predstavlja vodik, i A je vodik, sa spojem formule (VIII) kod čega dobijemo odgovarajući spoj formule (I), gdje je A C_1 - C_6 alkil;

i po želji,

pretvorbu spoja formule (I) u njegove farmaceutski prihvatljive soli i/ili, po želji, odvajanje smjese izomera formule (I) na pripadajuće izomere.

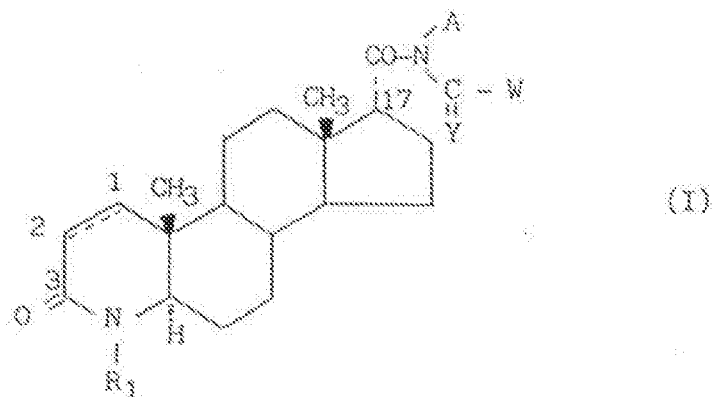
7. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da obuhvaća farmaceutski prihvatljivu podlogu i/ili razrijeđivač te kao aktivnu tvar spoj formule (I) prema zahtjevu 1 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.

8. Spoj formule (I) prema zahtjevu (I) ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, **naznačen time**, da je namjenjen za upotrebu kao inhibitor testosteron 5α -reduktaze.

9. Spoj formule (I), naveden ranije u zahtjevu 6, **naznačen time**, da je Y sumpor.

SAŽETAK

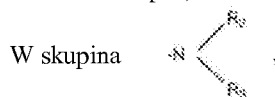
Predloženi izum se odnosi na steroidne 5α -reduktazne inhibitore formule (I)



gdje su

R_1 vodik, alkilna, aril-alkilna ili aroilna skupina,

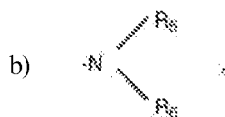
Y kisik ili sumpor;



- gdje je svaki između R_2 i R_3 neovisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, alkila, cikloalkila, cikloalkilalkila i arila, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil, cikloalkilalkil i aril, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstutuentom OR_4 gdje je R_4 vodik ili alkil;

A je vodik, alkil, cikloalkil ili cikloalkilalkil, kod čega svaka između skupina alkil, cikloalkil ili cikloalkilalkil, može biti nesupstituirana ili supstituirana sa supstutuentom izabranim između:

a) OR_4 gdje je R_4 isti kao ranije naveden, i



gdje je ili svaki između R_5 i R_6 nezavisno izabran iz skupine sastavljene od vodika, alkila, cikloalkila i arila, ili R_5 i R_6 uzeti zajedno s atomom dušika, na kojega su vezani, tvore 5-atomski ili 6-atomski, nezasićeni heteromonociklični prsten koji u danom primjeru sadrži barem jedan dodatni heteroatom, izabran između kisika i dušika; te

simbol (-----) predstavlja jednostruku ili dvostruku vezu i njegove farmaceutski prihvatljive soli. Radi svog 5α -reduktaznog inhibitorskog svojstva spojevi u smislu izuma se mogu koristiti za liječenje stanja ovisnih o androgenu.