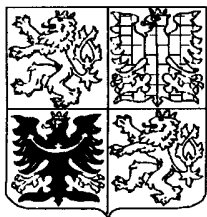


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 14.05.93
(32) 20.05.92
(31) 92/886023
(33) US
(40) 13.09.95

(21) 2838-94

(13) A3

6(51)

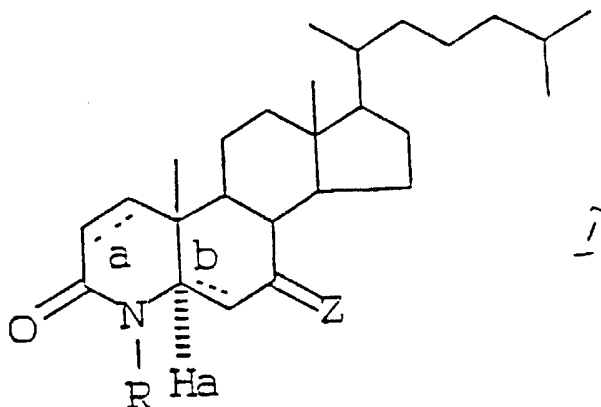
C 07 J 73/00
C 07 J 9/00
A 61 K 31/58

(71) Merck and Co., Inc., Rahway, NJ, US;

(72) Bakshi Raman K., Edison, NJ, US;
Rasmusson Gary H., Watchung, NJ, US;
Tolman Richard L., Warren, NJ, US;
Patel Gool F., Millington, NJ, US;
Harris Georgianna, Tinton Falls, NJ, US;

(54) 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony,
jejich použití pro výrobu farmaceutických
prostředků a farmaceutické prostředky s jejich
obsahem

(57) Jsou popsány 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony obecného vzorce I, kde substituenty mají význam, uvedený v hlavním patentovém nároku. Tyto látky jsou účinnými inhibitory 5alfa-reduktázy, která je základním mediátorem androgenního účinku v některých cílových orgánech. Řešení se rovněž týká farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují a jsou vhodné pro léčení hyperandrogenních stavů.



61	Došlo	12. XII 94
63720		

2838-9

7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony, jejich použití pro výrobu farmaceutických prostředků a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká 7-beta-substituovaných 4-aza-5alfa-cholestanonů, které jsou účinnými inhibitory 5alfa-reduktázy, použití těchto látek pro výrobu farmaceutických prostředků a farmaceutických prostředků s jejich obsahem, vhodných pro léčení chorob, vyvolaných zvýšeným množstvím 5alfa-reduktázy.

Dosavadní stav techniky

Je známa řada nežádoucích fyziologických projevů, které jsou spojeny s příliš vysokým nahromaděním testosteronu a podobných androgenních hormonů v metabolickém systému. Jde zejména o akne vulgaris, mazotok, zvýšené ochlupení u žen, plešatost mužského typu a benigní hypertrofii prostaty. Pokusy nalézt chemické látky, kterými by bylo možno tyto nežádoucí projevy potlačit, vedly k objevu několika steroidních antiandrogenních látek, které však samy o sobě měly nežádoucí hormonální účinky. Například esterogeny sice potlačí účinek androgenů, ale současně mají feminizační účinky. Byly také vyvinuty nesteroidní antiandrogenní látky, například 4'-nitro-3'-trifluormethylisobutyranilid, popsáný v Neri a další, Endo., sv. 91, č. 2, 1972. Tyto látky sice nemají hormonální účinky, jsou však periferně účinné vzhledem k tomu, že jsou v kompetenci o receptory s přírodními androgeny a z tohoto důvodu vzniká tendence k feminizaci mužského pohlaví nebo mužského zárodku v případě těhotenství ženy.

Je známo, že základním mediátorem androgenního účinku v některých cílových orgánech je 5-alfa-dihydrotestosteron,

který se tvoří na místě v cílovém orgánu působením testosteron-5alfa-reduktázy. Je rovněž známo, že inhibitory testosteron-5alfa-reduktázy mohou sloužit k potlačení nebo zmírnění příznaků hyperandrogenní stimulace.

Řada 4-azasteroidních sloučenin je známa jako inhibitory 5alfa-reduktázy, tyto látky byly popsány například v US patentových spisech č. 2 227 876, 3 239 417, 3 264 301 a 3 285 918, ve FR č. 1 465 544 a v publikacích Doorenbos a Solomons, J. Pharm. Sci., 62, 4, str. 638 - 640, 1973, Doorenbos a Brown, J. Pharm. Sci., 60, 8, str. 1234 - 1235, 1971, a Doorenbos a Kim, J. Phar. Sci., 63, 4, str. 620 až 622, 1974.

Mimoto jsou v US patentových spisech č. 4 377 584, 4 220 775, 4 859 681, 4 760 071 a v publikacích J. Med. Chem., 27, str. 1690 - 1701, 1984 a J. Med. Chem., 29, str. 2998 - 2315, 1986 (Rasmusson a další) a také v US patentovém spisu č. 4 845 104 (Carlin a další), a US patentovém spisu č. 4 732 897 (Cainelli a další), popsány 4-aza-17beta-substituované 5alfa-androstan-3-ony, o nichž se uvádí, že je možno je s úspěchem použít při léčení hyperandrogenních stavů, příbuzných DHT.

Avšak přestože se uvádí, že hyperandrogenní onemocnění jsou výsledkem působení jediné 5alfa-reduktázy, existují zprávy, týkající se přítomnosti dalších izoenzymů 5alfa-reduktázy u krys i u člověka. Například podle publikací Bruchovsky a další, J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 806 až 816, 1988, a Hudson J. Steroid Biochem. 26, str. 349 - 353, 1987 se popisuje průkaz čtyř různých 5alfa-reduktáz v parenchymu i v epitheliálních frakcích lidské prostaty. Mimoto Moore a Wilson v publikaci J. Biol. Chem., 251, 19, str. 5895 až 5900, 1976 popsali dvě různé lidské reduktázy s vrcholem účinků při pH 5,5 a při pH 7 až 9.

V poslední době Anderson a Russell v publikaci J. Biol. Chem. 264, str. 16249 až 55, 1989 popisují izolaci kódové cDNA pro 5alfa-reduktázu z krysích jater. Autoři prokázali přítomnost jediného typu mRNA, který je kódem pro reduktázu z krysích jater i z krysí prostaty. Řetězec tohoto genu krysy byl později použit pro selekci kódové cDNA z lidské prostaty pro 5alfa-reduktázu, s označením 5alfa-reduktáza 1, jak bylo popsáno v Proc. Natl. Acad. Sci., 87, str. 3640 - 3644, 1990.

V poslední době byla klonována další reduktáza z lidské prostaty, 5alfa-reduktáza 2, jejíž vlastnosti byly identifikovány ze surových extraktů lidské prostaty podle Nature, 354, str. 159 - 161, 1991.

Mimoto se v publikaci Jean O. Wilson, Syndromes of Androgen Resistance, The Biology of Reproduction, sv. 46, str. 168 - 173, 1992 popisuje, že enzym 5alfa-reduktáza 1 může ovlivnit vlasové váčky.

Je tedy zřejmé, že známý stav popisuje alespoň dva geny pro 5alfa-reduktázu a alespoň dva od sene odlišné isoenzymy 5alfa-reduktázy u člověka. Obě tyto formy jsou přítomny ve tkáni prostaty, přičemž 5alfa-reduktáza 2 se vyskytuje ve větším množství, kdežto druhý isoenzym, 5alfa-reduktáza 1 se patrně vyskytuje ve větším množství ve vlasaté části hlavy.

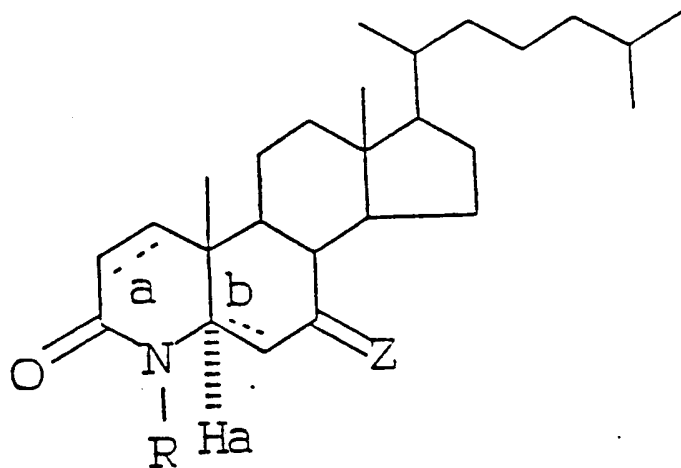
Při léčení hyperandrogenních onemocnění, například při benigní hyperplasii prostaty, BPH by bylo žádoucí mít k dispozici jedinou látku, která by byla účinná proti oběma enzymům 1 a 2 v prostatě a v podstatě by působila inhibicí produkce dihydrotestosteronu DHT. Bylo by rovněž výhodné mít k dispozici látky, které by byly vysoce selektivní pro inhibici enzymu, spojeného s vlasovou pokožkou, to znamená 5alfa-

-reduktázy tak, aby bylo možno léčit choroby kůže a vlasové pokožky, například akné a ztrátu vlasů. Takovou látku by bylo rovněž možno použít v kombinaci s prostředkem PROSCAR^R (finasterid), který je vysoce selektivní v případě prostatického enzymu 5alfa-reduktázy 2 pro kombinační léčbu při léčení BPH.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nové 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestan-3-ony, které jsou možno použít pro inhibici steroidní 5alfa-reduktázy, isoenzymů 1 a 2 a které jsou zvláště účinné při selektivní inhibici 5alfa-reduktázy 1 ve vlasové pokožce, uvedené látky poskytují možnost inhibice obou isoenzymů 1 a 2 při perorálním, parenterálním nebo místním podání při benigní hyperplasii prostaty, akné, zvýšenému ochlupení u žen, při plešatosti mužského typu, androgenní alopecii, v případě prostatitidy a při prevenci a léčení karcinomu prostaty.

Podstatu vynálezu tedy tvoří 7beta-substituované-4-aza-5-alfa-cholestan-3-ony obecného vzorce



kde

R znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

přerušované čáry a a b označují dvojné vazby, které mohou být přítomny, přičemž v případě, že je přítomna dvojná vazba b, chybí atom vodíku v poloze 5alfa, Ha,

Z znamená

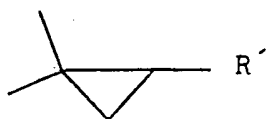
1) oxoskupinu,

2) atom vodíku v poloze alfa a substituent v poloze beta ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku, CH_2COOH , hydroxyskupinu, allylovou skupinu, karboxylovou skupinu, COO-alkyl-esterovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, skupinu CONR^1R^2 , kde R^1 a R^2 nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, fenyl nebo benzyl nebo tvoří spolu s atomem dusíku 5 až 6-členný nasycený heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatom,

dále O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, O-cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, $-\text{OCOCH}_3$, atom halogenu, hydroxyalkyl nebo halogenalkyl vždy o 1 až 2 atomech uhlíku, trifluormethyl nebo cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku,

3) $=\text{CH}-\text{R}'$, kde R' znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

4) spiroskupinu



kde R' je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

jakož i stereoisomery a farmaceuticky přijatelné soli a estery těchto sloučenin.

Podstatu vynálezu tvoří také způsoby výroby těchto nových látek, farmaceutické prostředky, které tyto nové sloučeniny obsahují jako svou účinnou složku a jsou určeny k inhibici 5alfa-reduktáz v prostatě a ve vlasové části hlavy při hyperandrogenních stavech, jako je benigní hyperplasie prostaty. Podstatu vynálezu tvoří rovněž použití nových látek pro výrobu těchto farmaceutických prostředků.

Substituent v poloze 17 cholestanového postranního řetězce se nachází v konfiguraci beta.

Pod pojmem "alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku" se v průběhu přihlášky rozumí methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, isobutyl a terc.butyl.

Pod pojmem "alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku" se rozumí vinyl, allyl, 1-propen-1-yl, 1-propen-2-yl, 1-buten-1-yl, 1-buten-2-yl a podobně.

Pod pojmem "cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku" se v průběhu přihlášky rozumí cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Pod pojmem "atom halogenu" se v průběhu přihlášky rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Pod pojmem "O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku" se rozumí methoxyskupina, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, n-butoxy-, isobutoxy-, sek.butoxy- nebo terc.butoxyskupina.

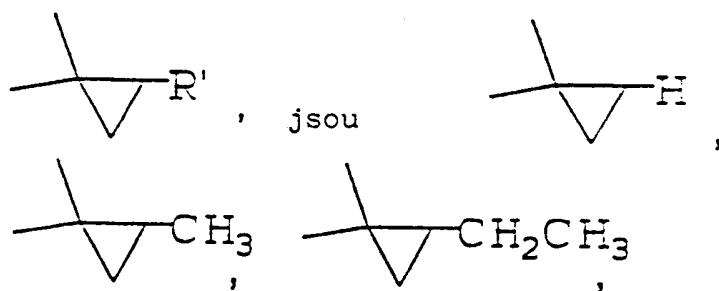
Pod pojmem "O-cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku" se rozumí cyklopropyloxyskupina, cyklobutyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina nebo cyklohexyloxyskupina.

Jako příklad symbolu Z je v případě substituentu, kterým je v poloze alfa (přerušovaná čára) atom vodíku a v poloze beta může jít například methyl, ethyl, propyl, allyl, karboxymethyl, hydroxyskupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, cyklopropyloxyskupina, cyklopentyloxyskupina, acetoxyskupina, atom fluoru, chloru nebo bromu, trifluormethyl, trichlormethyl, fluormethyl, chlormethyl, karboxyskupina, N,N-dimethylkarbamát, hydroxymethyl, methoxymethyl a podobně.

Jako příklad alkenylového substituentu $=\text{CH}-\text{R}'$ ve významu Z je možno uvést například skupiny $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}-\text{CH}_3$, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ a podobně.

Příkladem sloučenin, v nichž R^1 , R^2 a N mohou tvořit heterocyklický kruh zahrnují ty látky, v nichž vznikne N-morfolinyl, N-(4-methyl)piperazinyl, N-piperidinyl a pod.

Příkladem skupin, v nichž Z znamená spiroskupinu



a ze sloučenin, které tyto skupiny obsahují, jsou zahrnuty i jejich stereoisomery a podobně.

Jako reprezentativní sloučeniny podle vynálezu, v nichž všechny substituenty v polohách 17 a 7 se necházejí v konfiguraci beta, je možno uvést:

7-ethyl-4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
7-ethyl-4-methyl-4-aza-cholestan -3-on
7-ethyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
7-ethyl-4-aza-5 α -cholestan-3-on
7-carboxymethyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
7-carboxymethyl-4-aza-cholestan-3-on
7-propyl-4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
7-propyl-4-methyl-4-aza-5 α -cholestan-3-on
7-propyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
7-propyl-4-aza-5 α -cholestan-3-on
7-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
7-methyl-4-aza-cholestan-3-on

4,7-dimethyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
4,7-dimethyl-4-aza-5 α -cholestan-3-on
4,7-dimethyl-4-aza-5 α -cholestan-3,7-dion
7-acetoxy-4-methyl-4-aza-5 α -cholestan-3-on
4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3,7-dion
7-hydroxy-4-methyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-methoxy-4-methyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-hydroxymethyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-bromomethyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-chloromethyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-fluoromethyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-carboxy-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-trifluoromethyl-4-aza-cholest-5-en-3-on
4-methyl-4-aza-cholesta-3,7-dion
7,7-dimethoxy-4-methyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-methoxy-4-methyl-4-aza-cholesta-5-en-3-on
7-methoxy-4-methyl-4-aza-cholesta-6-en-3-on
7-cyklopropyloxy-4-methyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on
7-cyklopropyloxy-4-methyl-4-aza-cholesta-5,7-dien-3-on

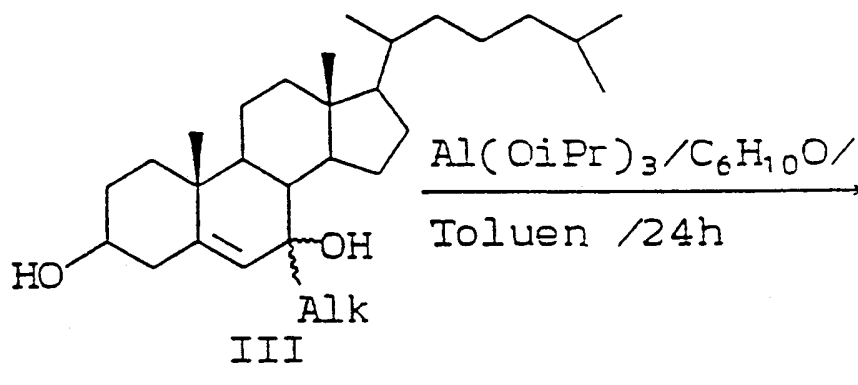
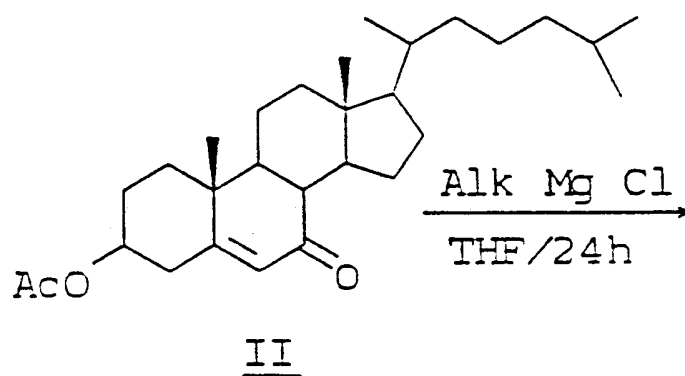
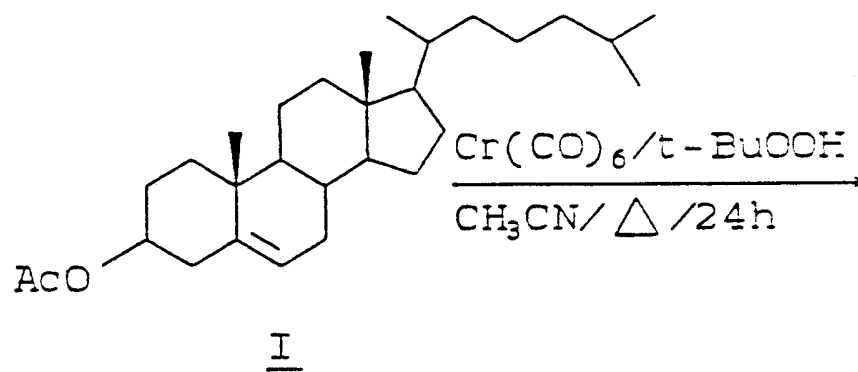
7-propyliden -4-methyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on

7-(2-ethyl)spiroethylen -4-methyl-4-aza-5 α -cholestan -3-on

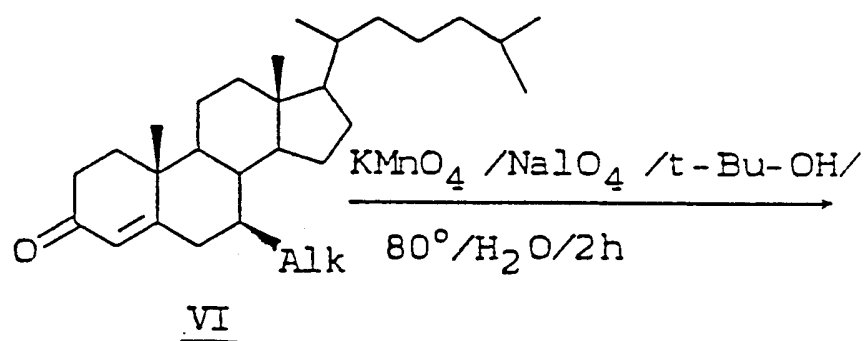
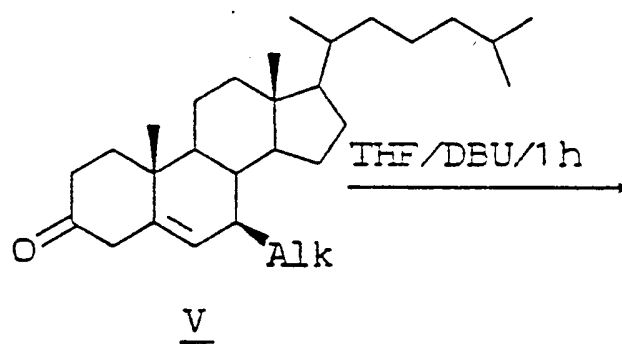
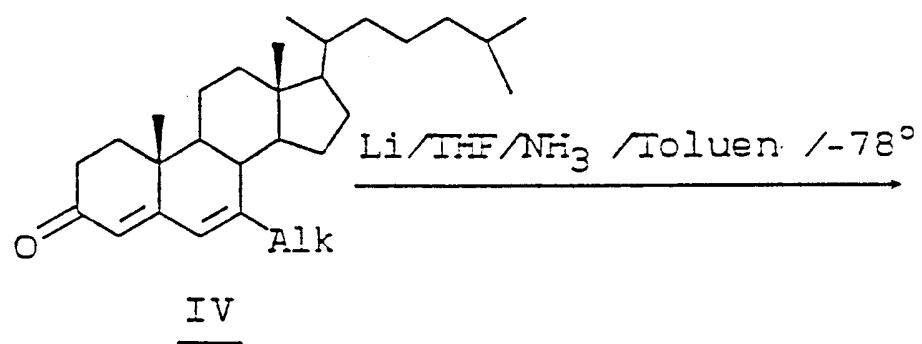
- kyselina 7-methyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová,
- kyselina 7-ethyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová,
- kyselina 7-propyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová,
- kyselina 7-n-butyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová,
- kyselina 7-terc.butyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová,
- kyselina 7-n-pentyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová,
- kyselina 7-n-hexyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit pomocí postupů, které budou podrobněji osvětleny v následujících reakčních schématech:

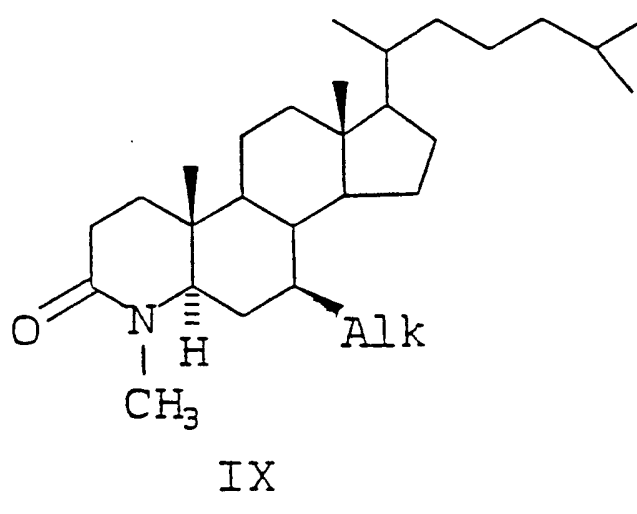
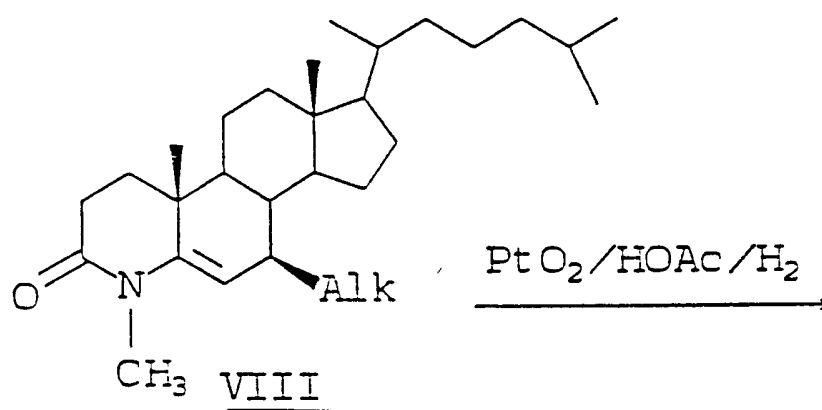
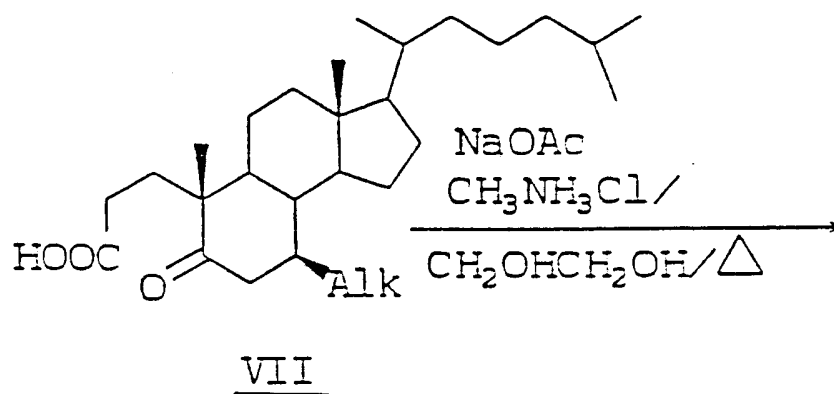
Obecné schema



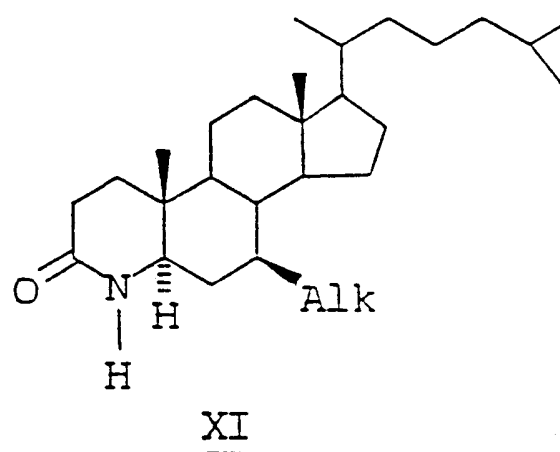
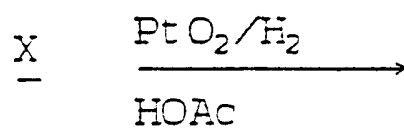
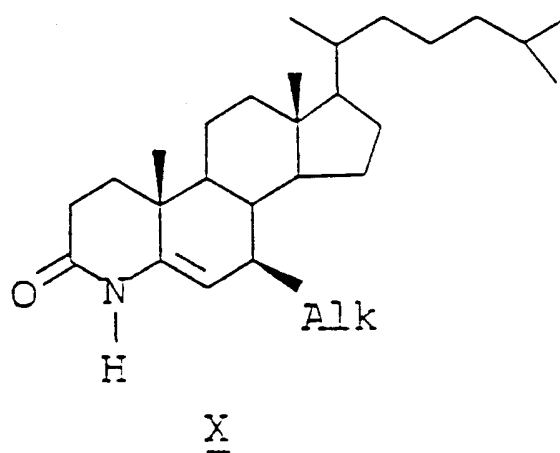
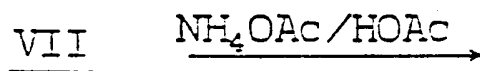
Obecné schema - pokrač.



Obecné schema - pokrač.



Obečné schema - pokrač.



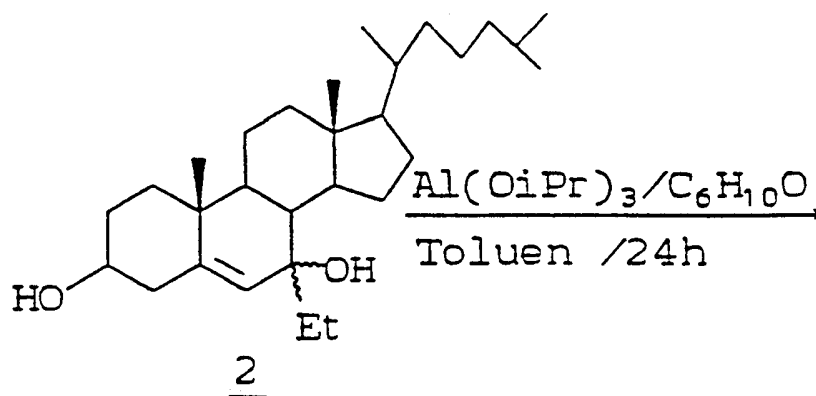
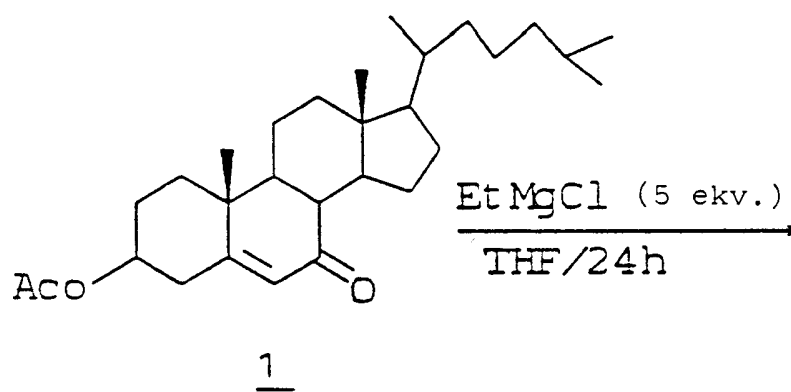
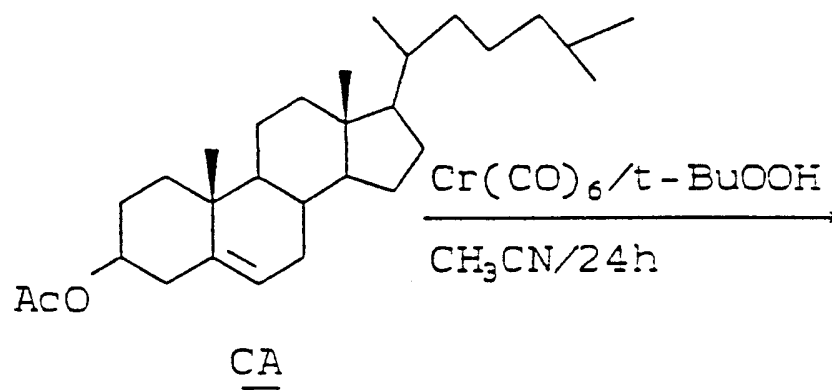
Skupina 7-beta-alkylových derivátů

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž Z obsahuje 7-beta-alkylovou skupinu, například methyl, ethyl, isopropyl nebo allyl, je možno připravit způsobem, který je znázorněn na obecném schematu.

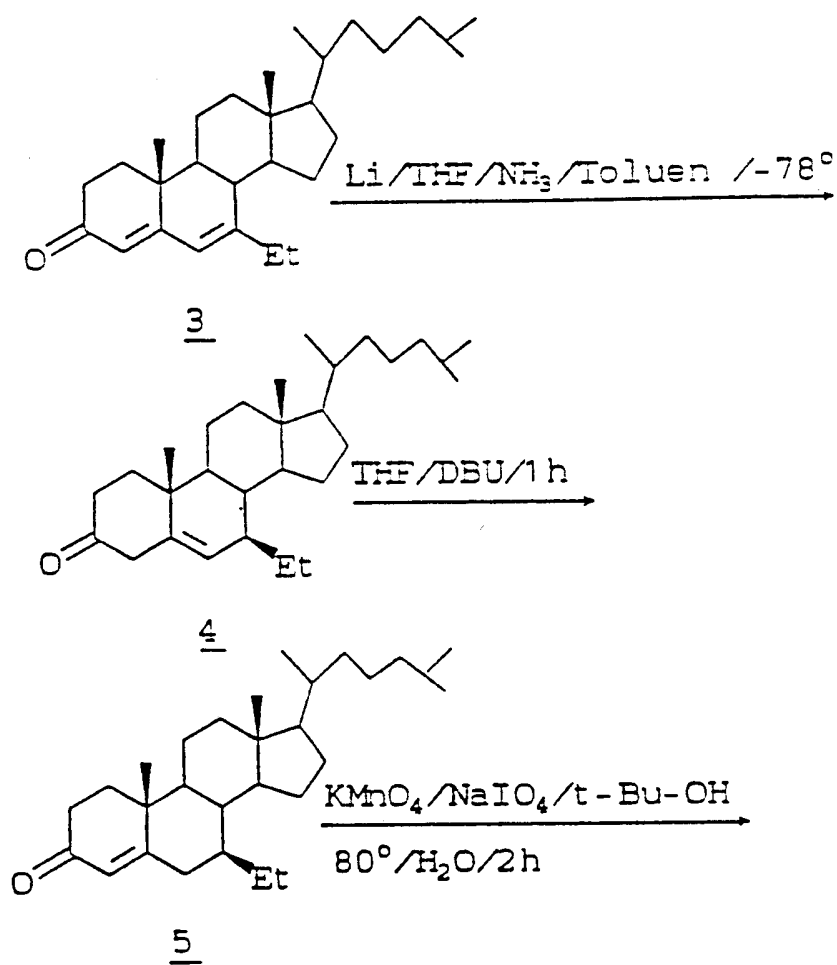
Jak je z tohoto schematu zřejmé, je 3-acetoxycholest-5-en vzorce I, který je použit jako výchozí látka a jehož syntéza je popsána v následujícím příkladu 1, oxidován na odpovídající 5-en-7-on vzorce II působením terc.butylperoxidu vodíku a hexakarbonylového derivátu chromu, například v acetonitrilu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Alkylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, která je označena Alk, například methyl, je možno do této polohy zavést pomocí Grignardovy reakce při použití například alkylmagnesiumchloridu například v bezvodém tetrahydrofuranu při teplotě 0 až 23 °C, čímž vzniká 7-alkyl-7-hydroxy derivát jako adiční produkt obecného vzorce III. Tato látka se pak oxiduje například působením isopropoxidu hliníku a cyklohexanonu (Oppenauerovy oxidační podmínky) v toluenu při teplotě varu pod zpětným chladičem, čímž vzniká 7-alkyl-4,6-dien-3-on obecného vzorce IV. Tato látka se pak redukuje například působením amoniaku a kovu, například při použití lithia, kapalného amoniaku, THF a toluenu při teplotě -78 °C, reakce se zastaví přidáním dibromethanu a chloridu amonného, čímž se selektivně získá 7-beta-alkyl-5-en-3-on vzorce V. V následujícím stupni se dvojná vazba delta-5 isomeruje na 4-en při použití 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-en, DBU, například vařením v tetrahydrofuranu pod zpětným chladičem za vzniku 7-eta-alkyl-4-en-3-onu vzorce VI. Pak se kruh A rozštěpí působením například manganistanu draselného nebo jodistanu sodného v terc.-butylalkoholu při teplotě 80 °C za vzniku odpovídající seckyseliny vzorce VII. Tato kyselina se pak zpracovává působením příslušného aminu, například methylaminhydrochloridu a octanu

sodného v ethylenglykolu při teplotě 180 °C, čímž se získá například 4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on vzorce VIII. Tato látka se selektivně redukuje například oxidem platinitým jako katalyzátorem v atmosféře vodíku k odstranění dvojné vazby v poloze 5 za vzniku sloučeniny IX, obsahující vodík v poloze 5-alfa. Kyselinu obecného vzorce VII je také možno zpracovat působením octanu amonného v kyselině octové za vzniku odpovídající sloučeniny typu N-H obecného vzorce X, kterou je pak možno analogicky zpracovat katalytickou hydrogenací v přítomnosti oxidu platinitého za vzniku odpovídající 5alfa-4N-H-sloučeniny vzorce XI. Obdobně je možno použitím hydroxylaminu nebo hydrazinu pro uzavření kruhu A v seco-kyselině získat odpovídající delta-5-4N-X-deriváty, kde X může znamenat skupinu -OH nebo -NH₂. Reakcí aniontu nasycené 4N-sloučeniny (získané z NH-prekursoru působením NaH) methylsulfonylchloridem je možno připravit odpovídající 4-N-X-sloučeninu, v níž X znamená skupinu -SCH₃. To znamená, že R ve vzorci může znamenat také některou ze skupin OH, -OH, -NH₂ nebo SCH₃.

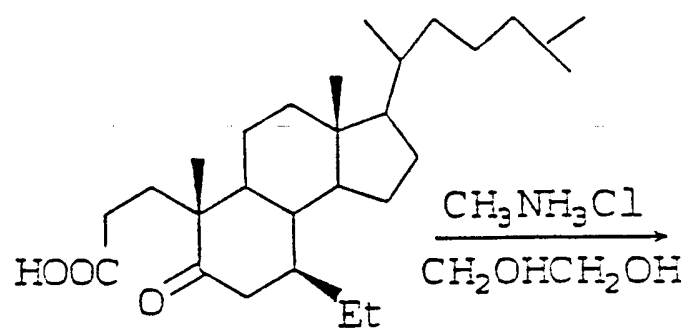
S c h e m a A



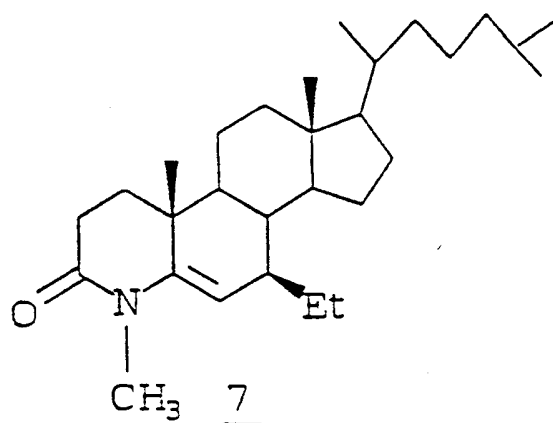
Schema A - pokrač.



Scehma A- pokrač.

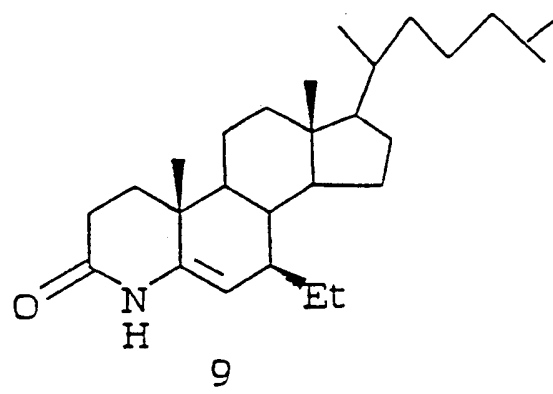
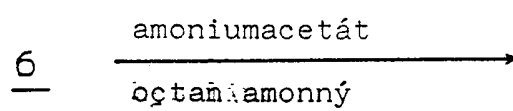
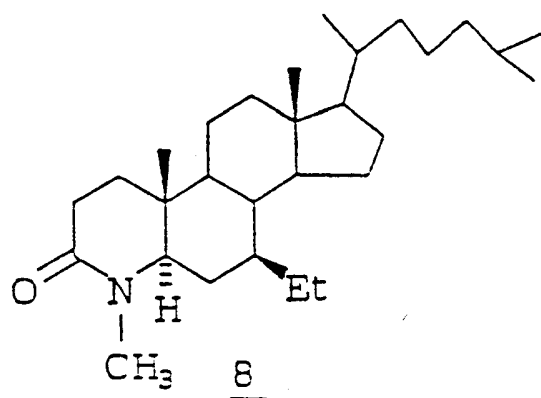
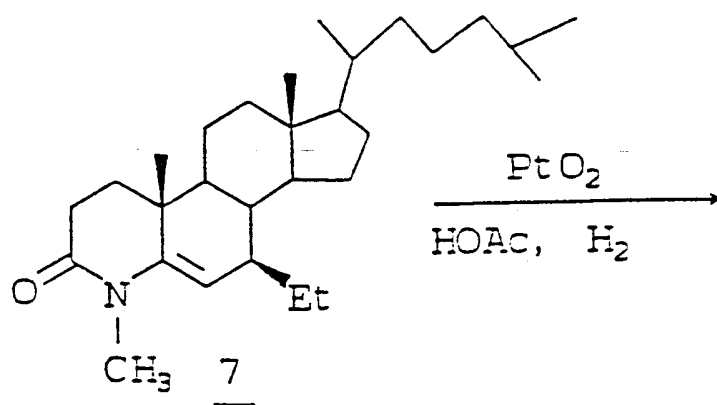


6

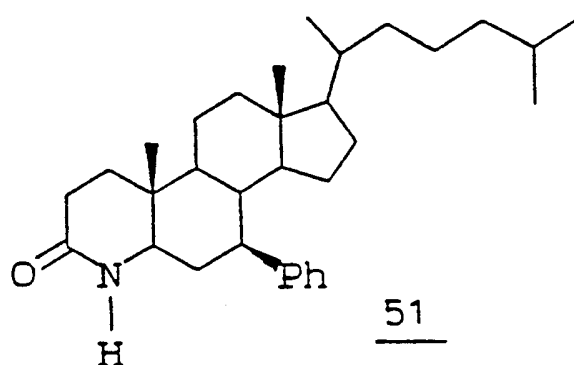
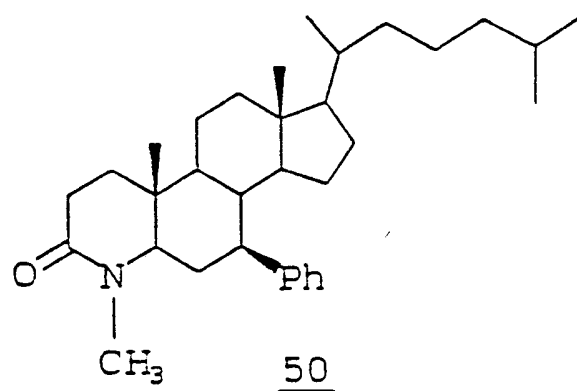
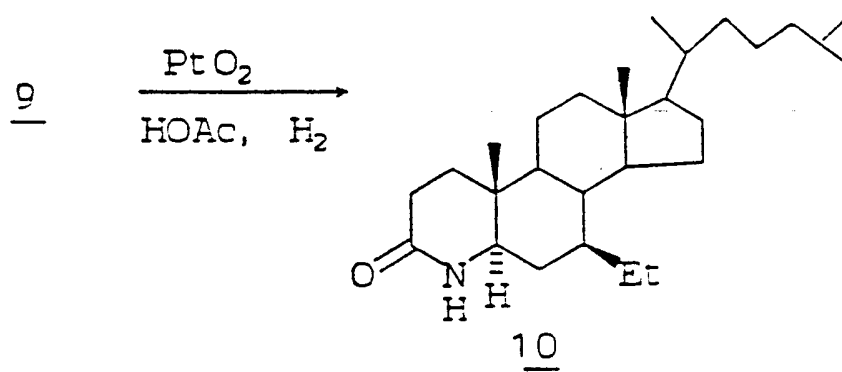


7

S c h e m a B



Schema B - pokrač.



Analogy 7-beta-ethylcholestanu

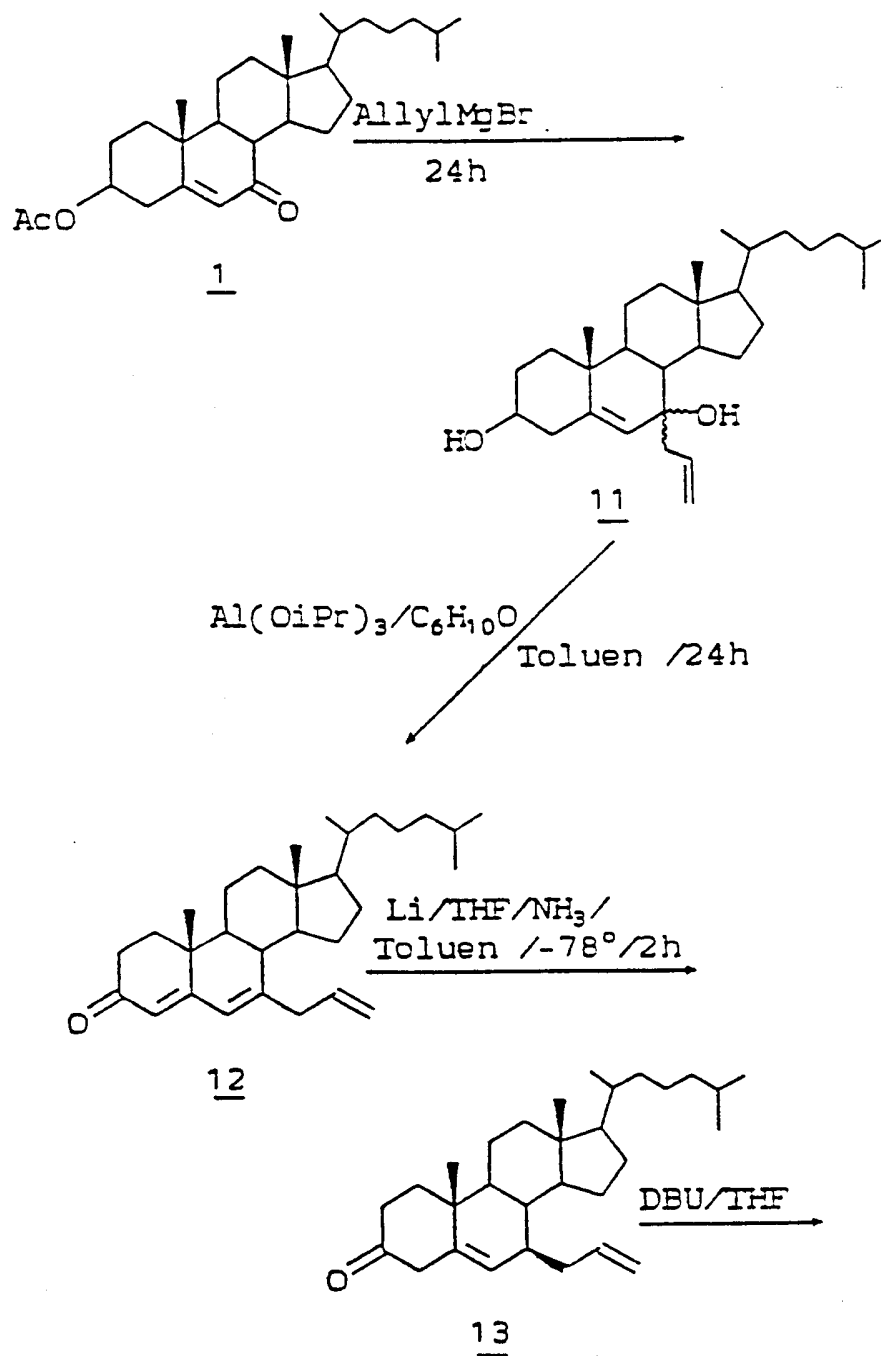
Ethylová skupina v poloze 7 se do cholestanových derivátů zavádí způsobem podle reakčních schemat C a D, jde o postup, analogický postupu, který byl popsán v obecném schematu.

Výchozí cholesterylacetát CA se běžně dodává (Aldrich). Tato látka se zpracovává při použití oxidačního postupu, při němž se používá hexakarbonylchromu, terc.butylperoxidu vodíku a acetonitrilu podle publikace A. J. Pearson, JCS Perkin Trans., 1985, str. 267, čímž se získá 3-acetoxycholest-5-en-7-on vzorce 1. Tato látka se nechá reagovat s alkylovaným Grignardovým reakčním činidlem, například ethylmagnesiumchloridem za vzniku adičního produktu vzorce 2. Tato látka se oxiduje za Oppenauerových podmínek za vzniku dienonu vzorce 3, který se pak redukuje působením kovu a amoniaku za vzniku 7-beta-ethyl-5-en-3-onu vzorce 4. Isomerizace této látky se uskuteční působením DBU za vzniku 4-en-3-onu vzorce 5, který se pak oxiduje za otevření kruhu A a za vzniku seco-kyseliny vzorce 6. Na tuto kyselinu se pak působí aminem, například methylaminem, čímž se získá 4-methyl-4-azaderivát vzorce 7 s uzavřeným kruhem A. Tato látka se podrobí katalytické hydrogenaci za vzniku 7-ethyl-5-alfa-4-methyl-4-azacholestan-3-onu vzorce 8.

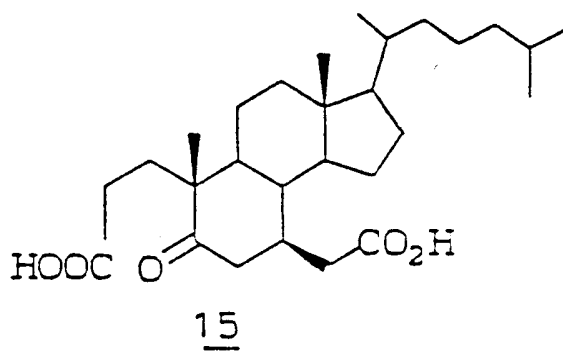
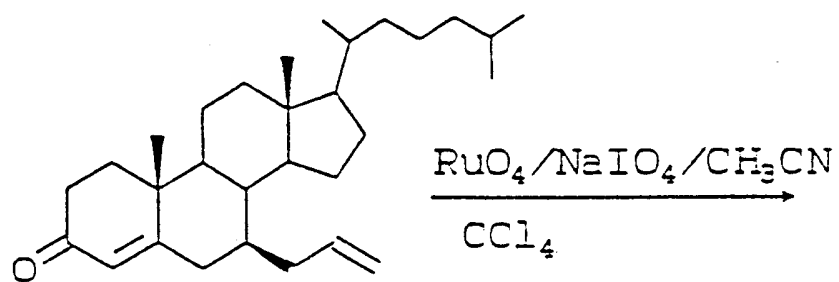
V případě, že se na seco-kyselinu vzorce 6 působí octanem amonným a kyselinou octovou, vznikne odpovídající 4-NH-analog vzorce 9, jehož katalytickou hydrogenací lze získat 7-beta-ethyl-5-alfa-4-azacholestan-3-on vzorce 10.

Obdobným způsobem při použití fenylmagnesiumchloridu jako Grignardova činidla je možno získat odpovídající sloučeniny vzorce 50 a 51.

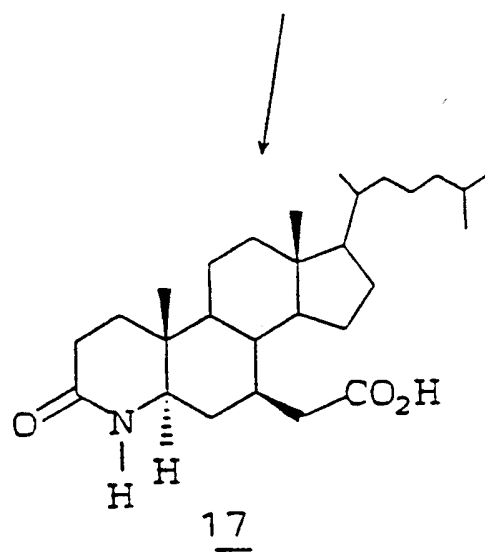
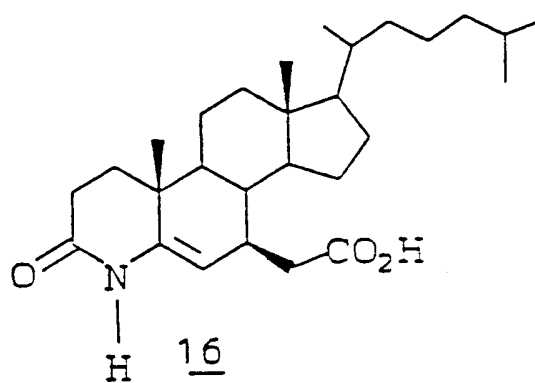
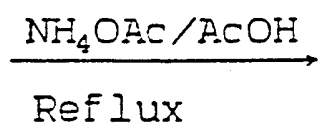
S c h e m a C



Schema C - pokrač.



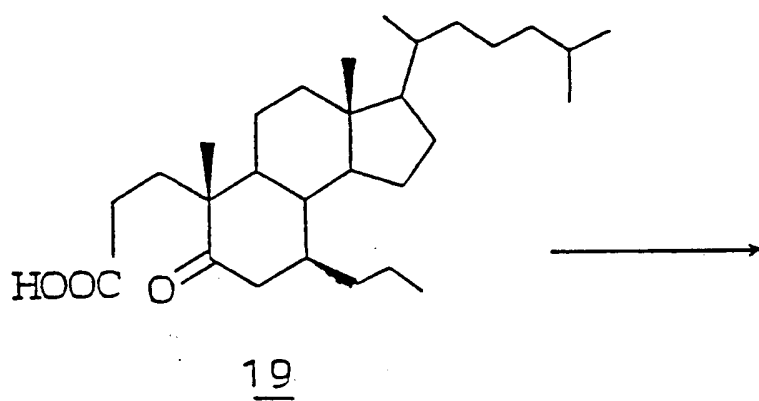
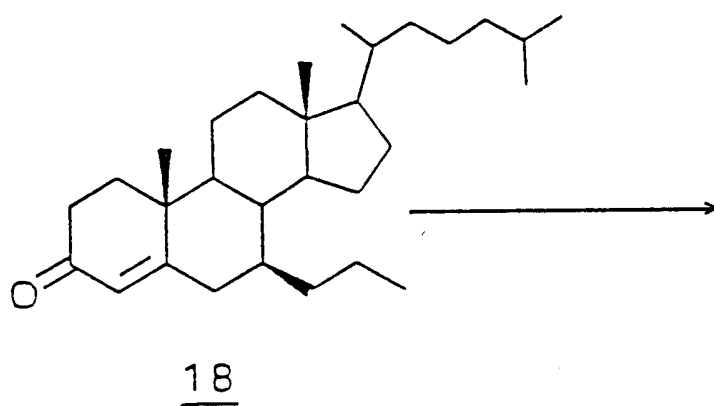
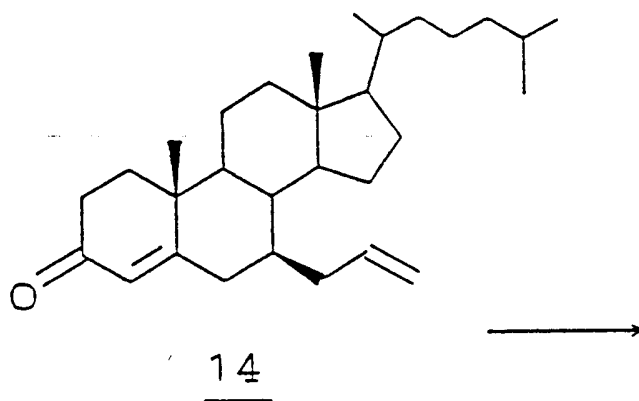
Schema C - pokrač.



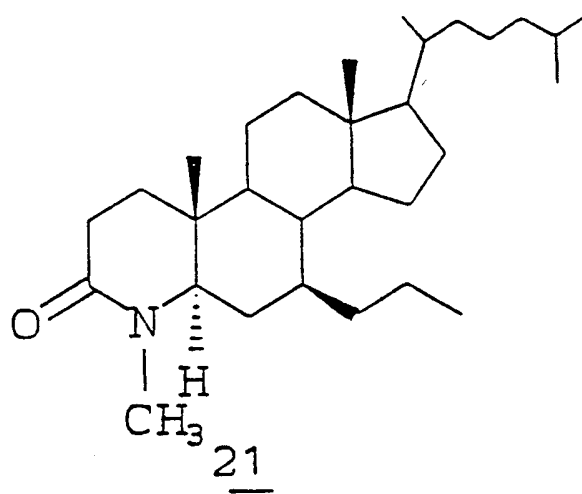
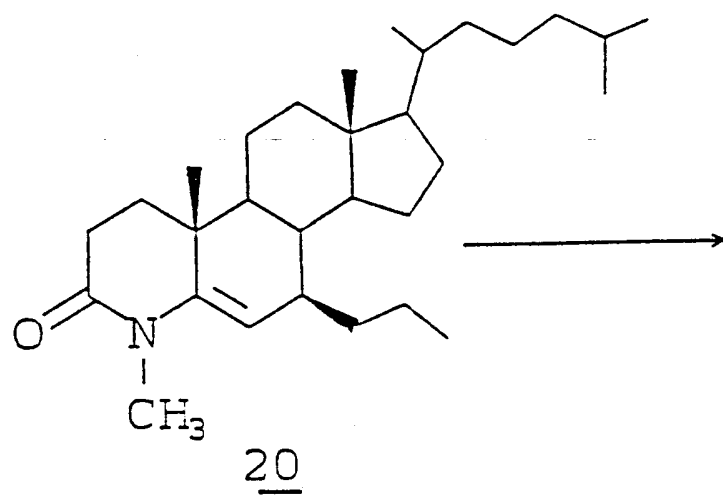
7-karboxymethylcholestanové deriváty

Karboxylová skupina v poloze 7 se vytvoří přes odpovídající 7-alylovou skupinu. Jak je zřejmé ze schematu C, uvede se 7-oxocholesterylacetát vzorce 1 s allylovaným Grignardovým reakčním činidlem za vzniku adičního produktu 11, který se oxiduje na dienon vzorce 12 za Oppenauerových podmínek. Redukcí pomocí kovu a amoniaku se získá 5-enový analog vzorce 13 a pak se uskuteční isomerace dvojné vazby, katalyzovaná DBU za vzniku sloučeniny vzorce 14. Tato látka se pak v klíčovém stupni oxiduje za vzniku 7-karboxymethyl-seco-kyseliny vzorce 15. Působením aminů, například amoniaku vzniká 4-azaderivát vzorce 16, který se pak redukuje na cholestan vzorce 17. Při použití methyaminu místo amoniaku je možno získat odpovídající 4-methylový analog sloučenin vzorce 16 a 17.

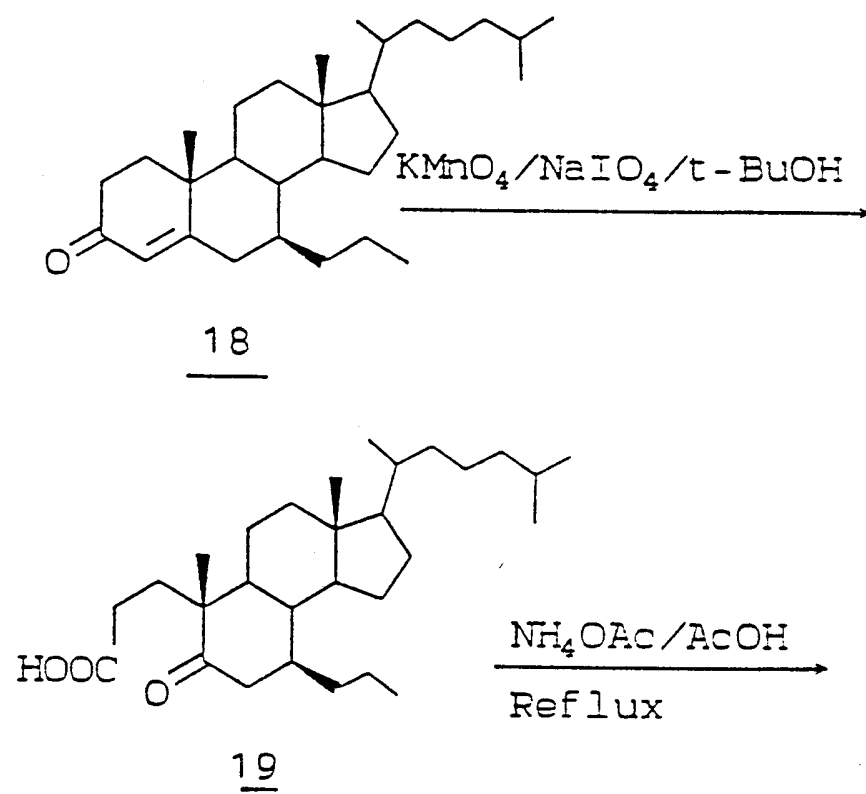
S c h e m a D



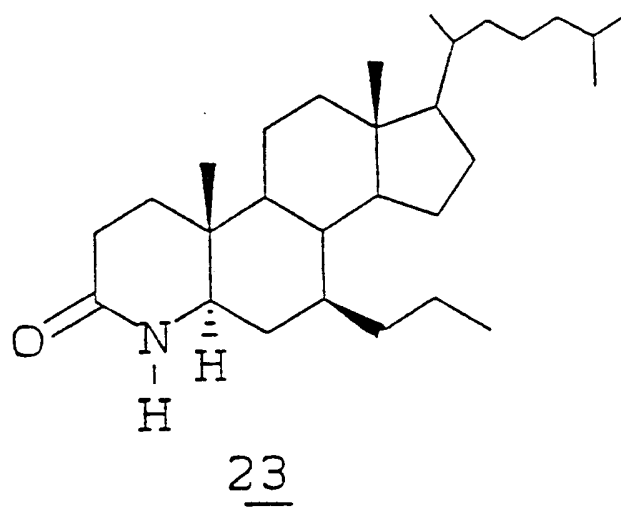
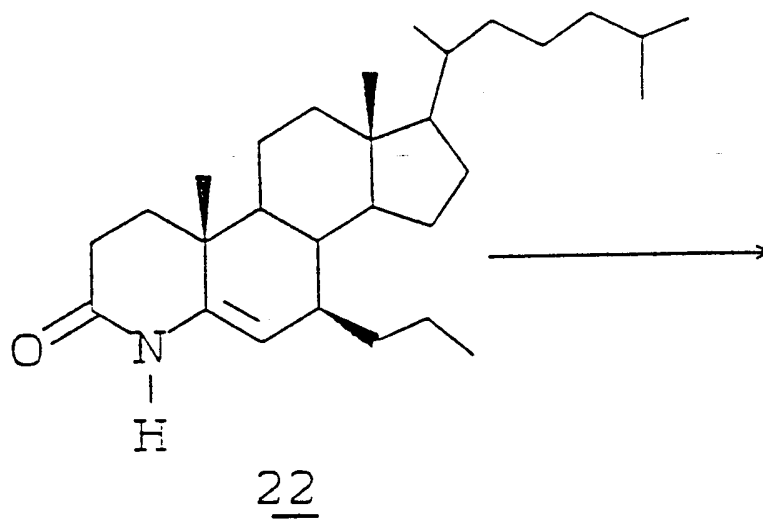
Schema D - pokrač.



S c h e m a E



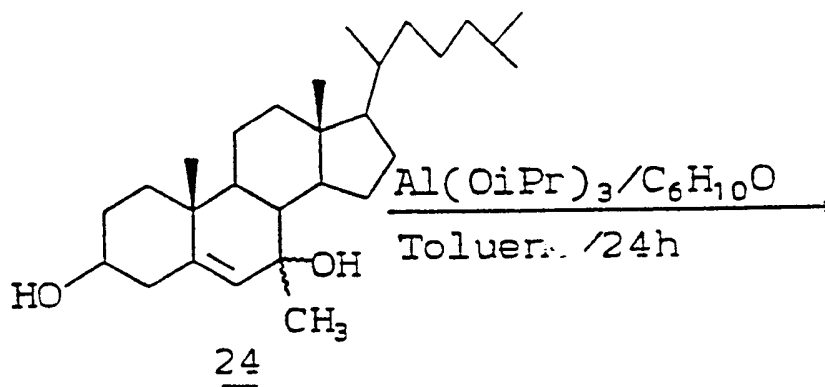
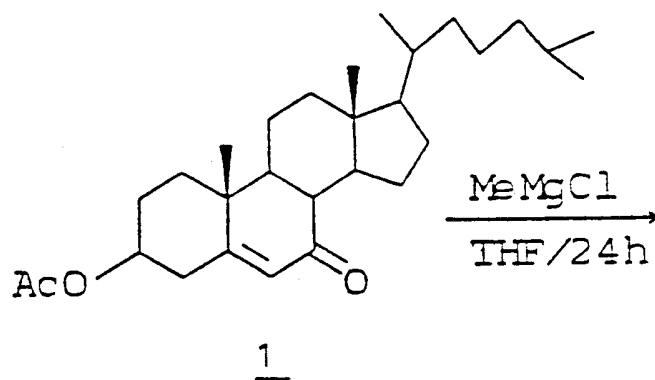
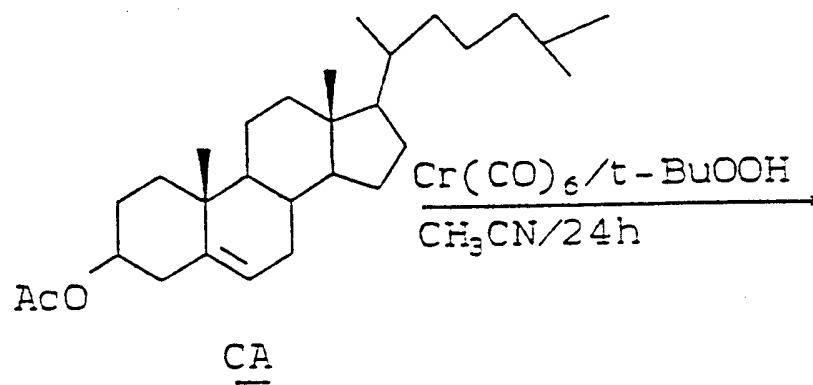
Schema E - pokrač.



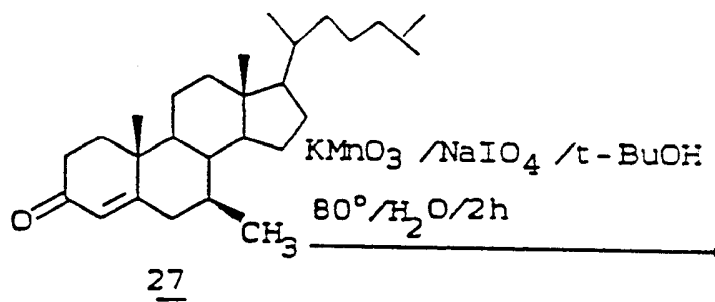
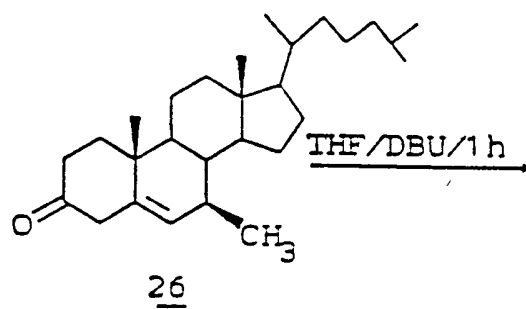
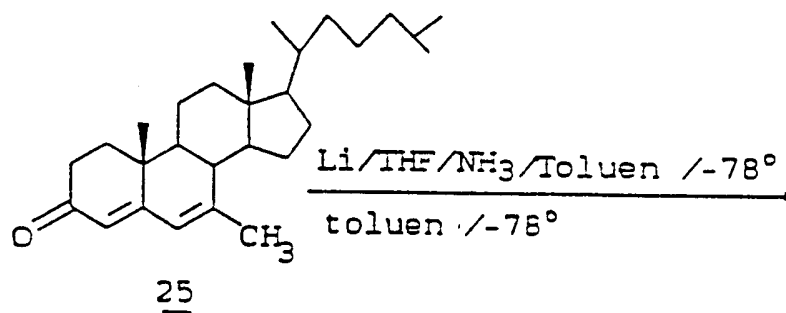
7-propylcholestanové deriváty

Analogy s propylovou skupinou v poloze 7 je možno připravit tak, že se vychází z 7-allyl-4-en-3-onu vzorce 14, který se redukuje hydrogenací při použití Wilkinsonova katalyzátoru na propylový derivát vzorce 18, který se pak oxiduje na seco-kyselinu vzorce 19, která se kondenzuje s aminem, například methylaminem, čímž se získá 4-methylanalog vzorce 20, který se pak redukuje na cholestan vzorce 21. Odpovídající zpracování působením amoniaku je znázorněno ve schématu E, kde jsou získávány odpovídající nesubstituované analogy, 4-aza-derivát vzorce 22 a cholestan vzorce 23.

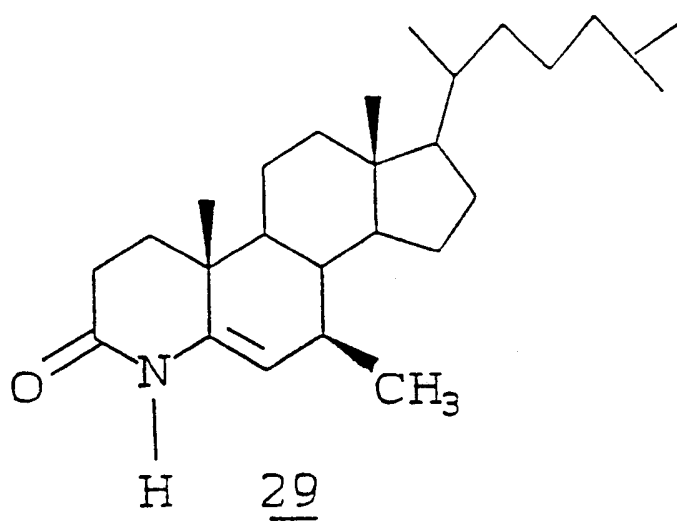
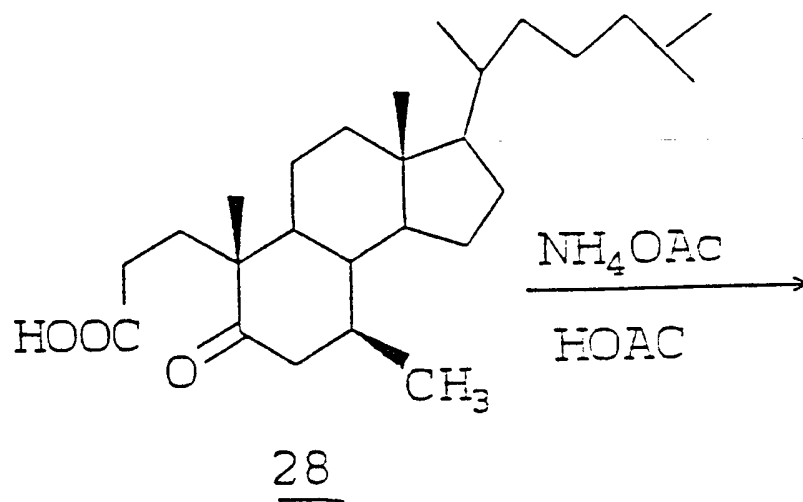
S c h e m a F



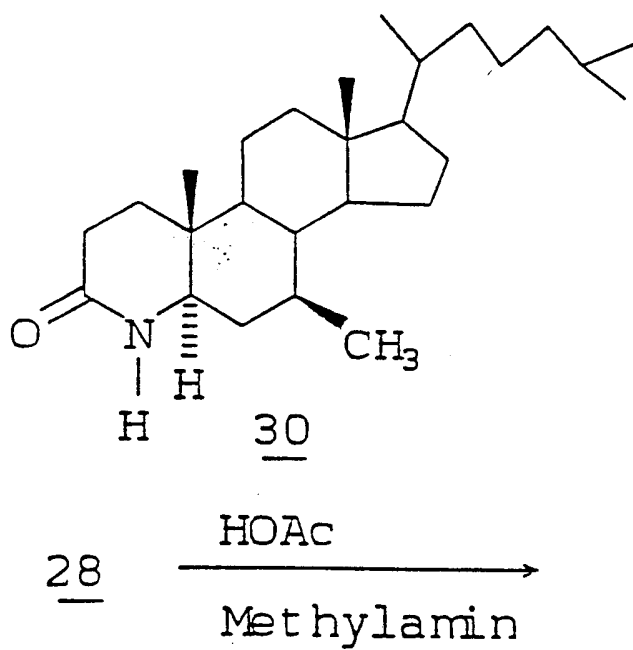
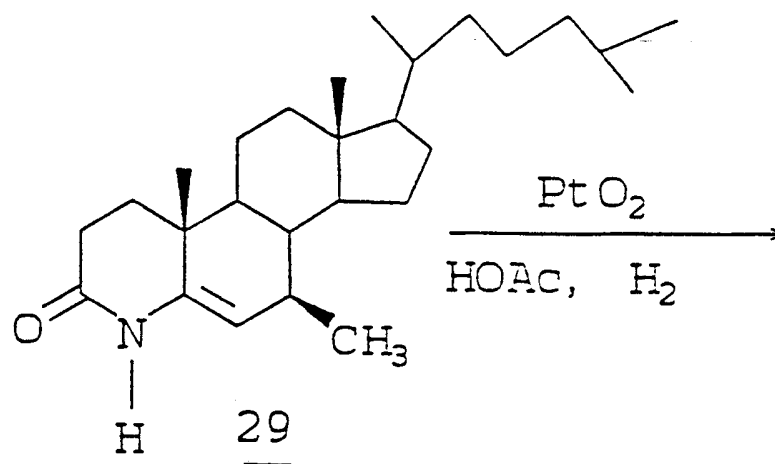
Schema F - pokrač.



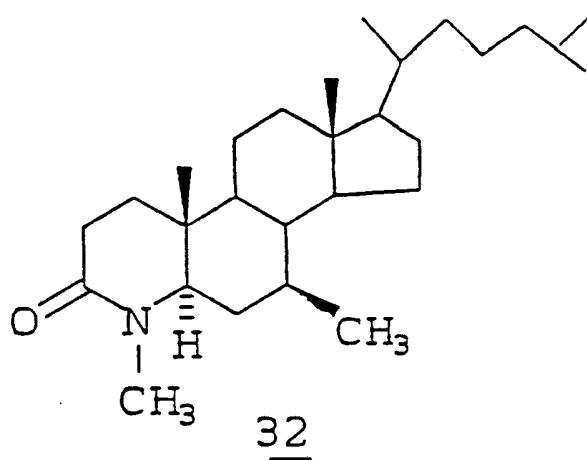
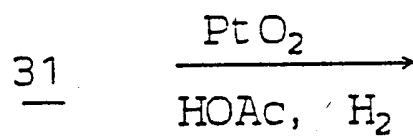
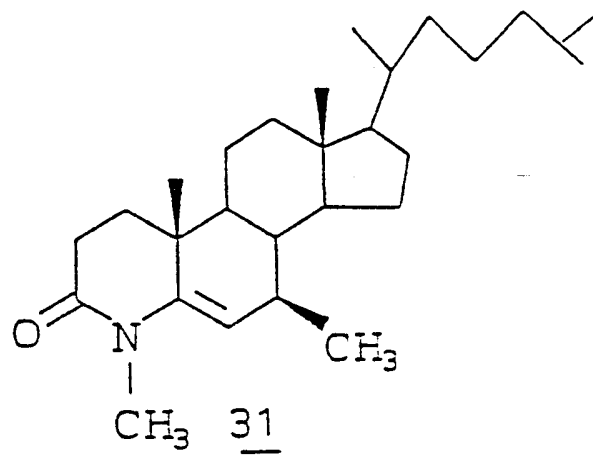
Schema F - pokrač.



S c h e m a G



Schema G - pokrač.

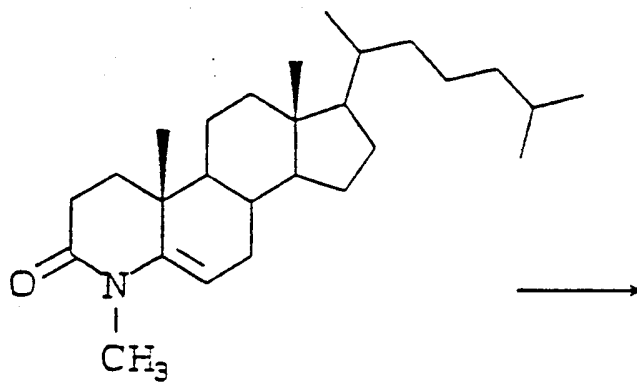


7-beta-methylcholestanové deriváty

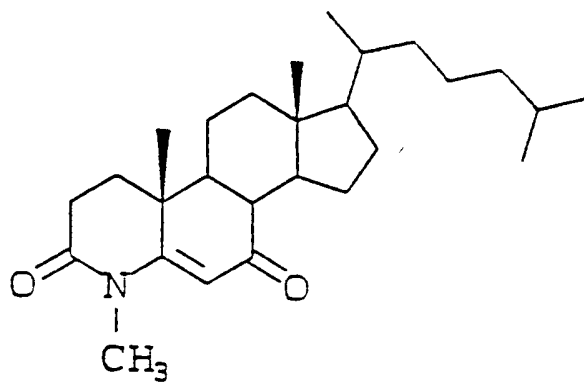
7-beta-methylcholestanové deriváty je možno připravit obdobným způsobem jako ethylové deriváty podle reakčních schemat A a B.

Methylované Grignardovo reakční činidlo se užije k vytvoření adičního produktu 24, následuje Oppenauerova oxidace za vzniku sloučeniny vzorce 25, redukce působením kovu a amoniaku za vzniku sloučeniny 26, isomerace dvojně vazby za vzniku sloučeniny 27, oxidace seco-kyseliny za vzniku derivátu vzorce 28, na nějž se působí solí aminu za získání sloučeniny vzorce 29, která se redukuje za vzniku sloučeniny vzorce 30. Odpovídajícím působením methylaminem se získá 4-methyl-4-aza-derivát vzorce 31, redukcí se pak získá sloučenina vzorce 32.

S c h e m a H

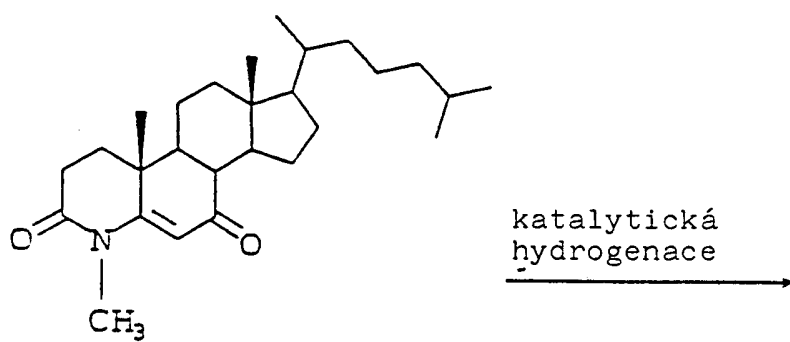


33



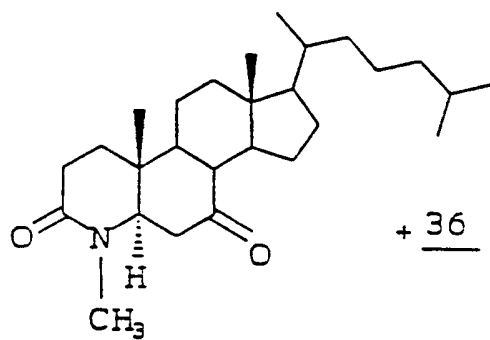
34

Schema H - pokrač.



katalytická
hydrogenace

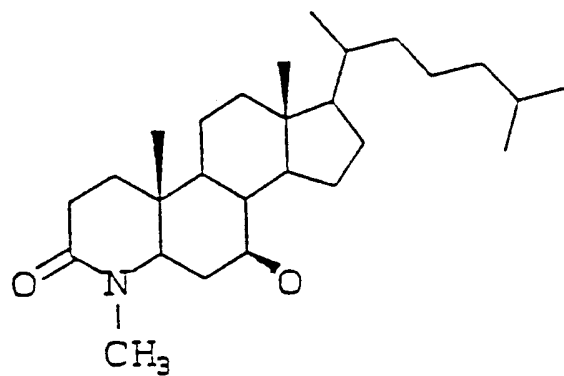
34



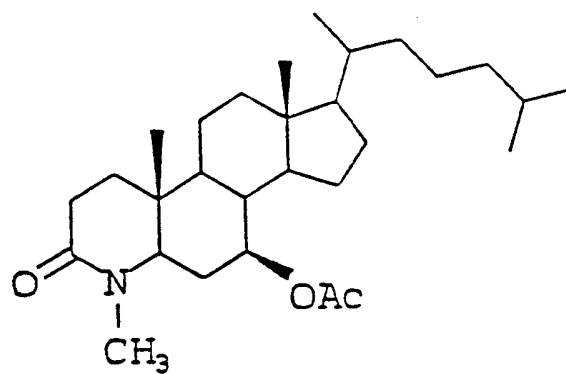
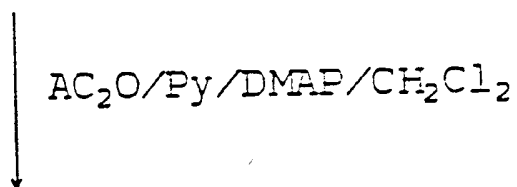
+ 36

35

S c h e m a I



36

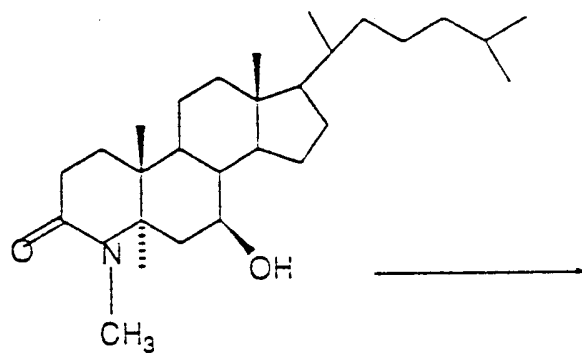


37

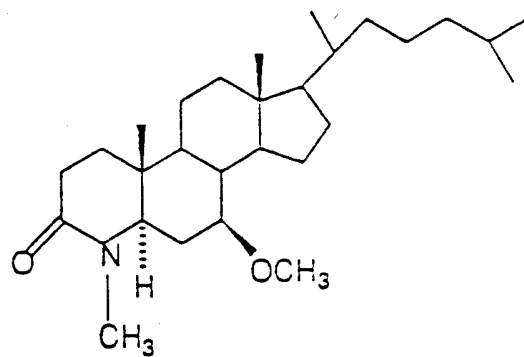
7-beta-acetoxycholestanové deriváty

7-beta-acetoxyderiváty je možno připravit tak, že se výchozí látka vzorce 33 oxiduje na 5-en-7-on vzorce 34 působením hexakarbonylchromu podle reakčního schématu A nebo působením pyridindichromanu a terc.butylhydroperoxidu oxidací tak, jak je popsáno v příkladové části. Následnou redukcí, katalyzovanou ušlechtilým kovem, například platinou nebo rutheniem se ze sloučeniny vzorce 34 získají dva produkty, redukovaná 7-oxosloučenina vzorce 35 a 7-beta-hydroxysloučenina vzorce 36. Acylací sloučeniny vzorce 36 anhydridem kyseliny octové se získá 7-beta-acetoxyderivát vzorce 37.

S c h e m a J

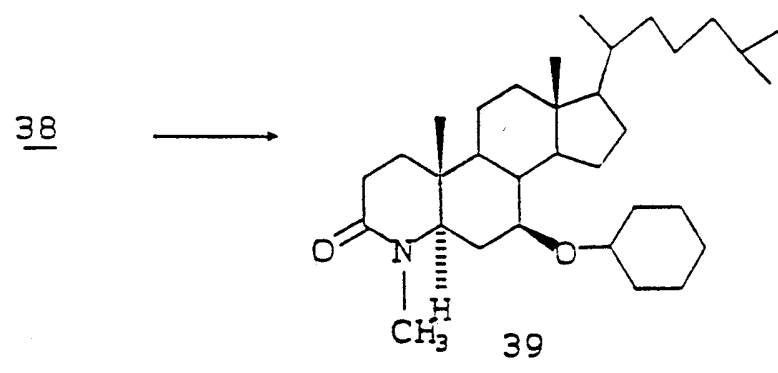
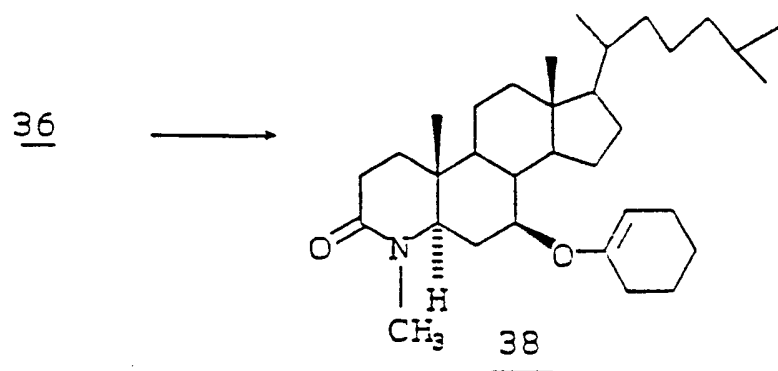


36



37A

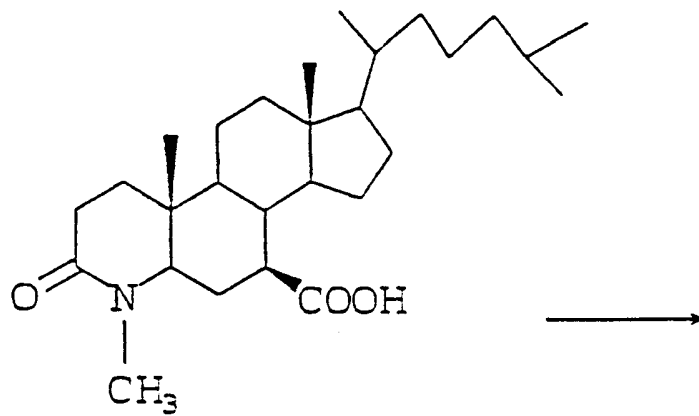
Schema J - pokrač.



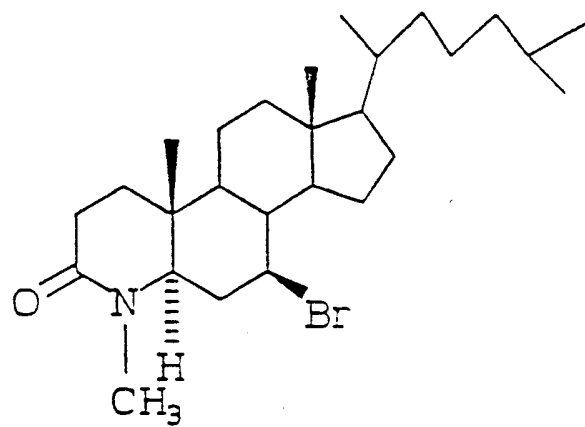
7-beta-ethery cholestanových derivátů je možno připravit ze 7-beta-olu, který je možno uvádět také jako 7-beta-hydroxyderivát. Jak je znázorněno ve schematu J, je možno 4-N-methyl-7-beta-ol vzorce 36 uvést do reakce například s methyljodidem a hydridem sodíku, například v dimethylformamidu za vzniku odpovídajícího methyletheru vzorce 37A. Další ethery o 1 až 4 atomech uhlíku v etherové části je možno připravit stejným způsobem.

Cykloalkylethery o 3 až 6 atomech uhlíku v cykloalkylové části je možno připravit způsobem podle publikace R. Gardi a další, Steroids., 1972, sv. 19, str. 639 - 647. Je například možno uvést do reakce sloučeninu vzorce 36 s 1,1-dimethoxycyklohexanem za vzniku enoetheru vzorce 38, který je možno redukovat na odpovídající nasycenou sloučeninu hydrogenací při použití paladia jako katalyzátoru.

S c h e m a K

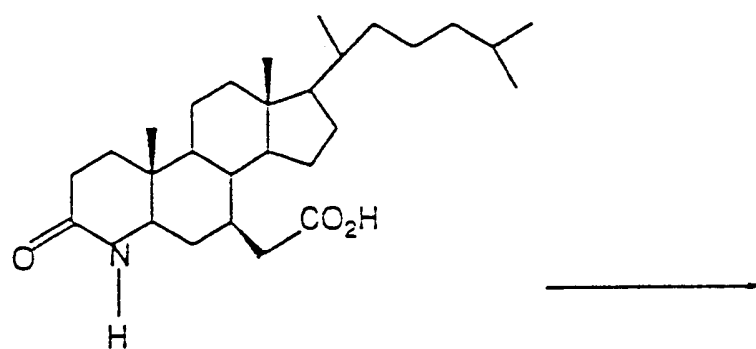


45

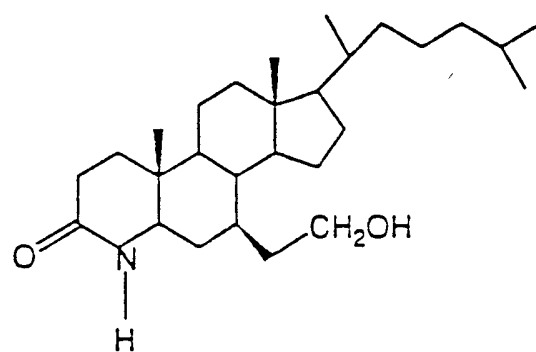


40

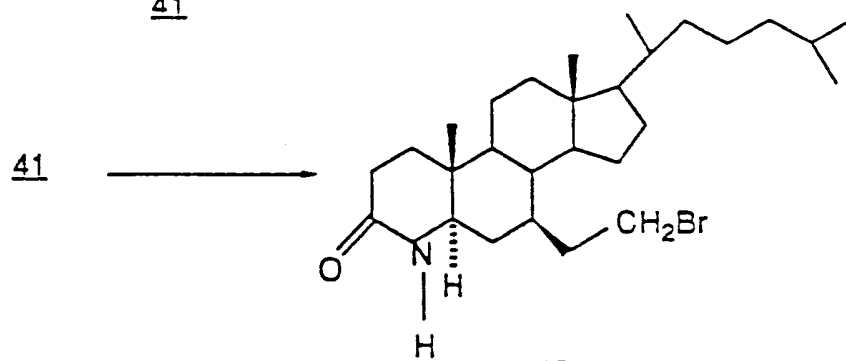
Schema K - pokrač.



17

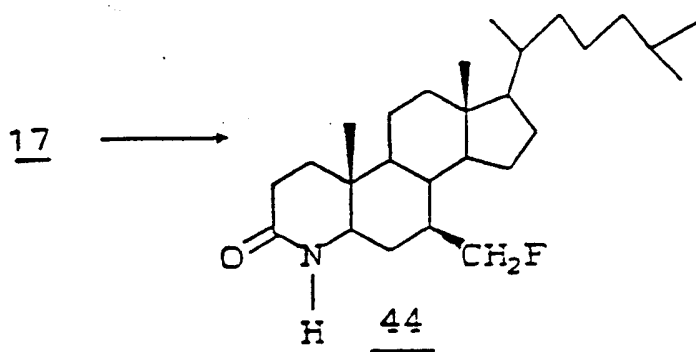
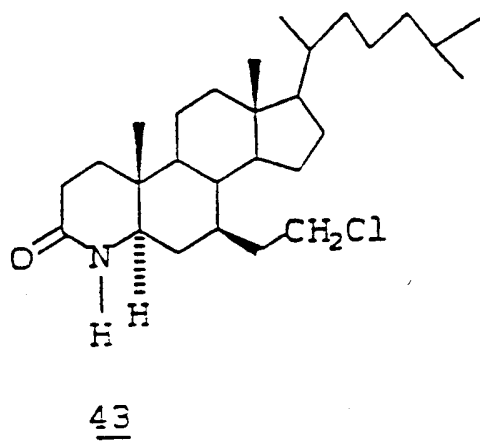
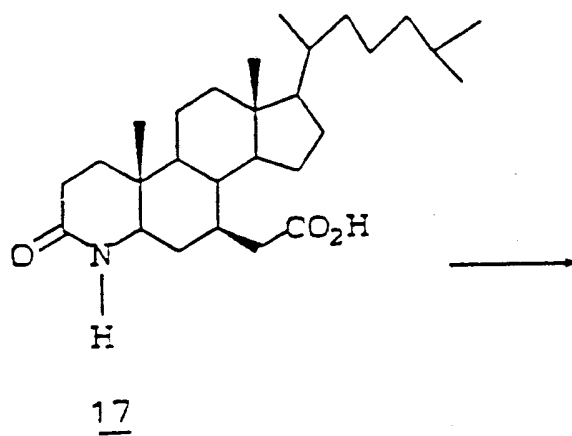


41

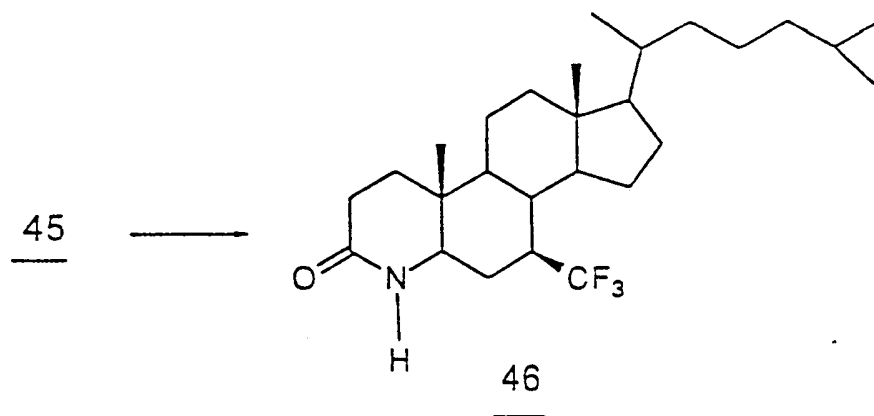
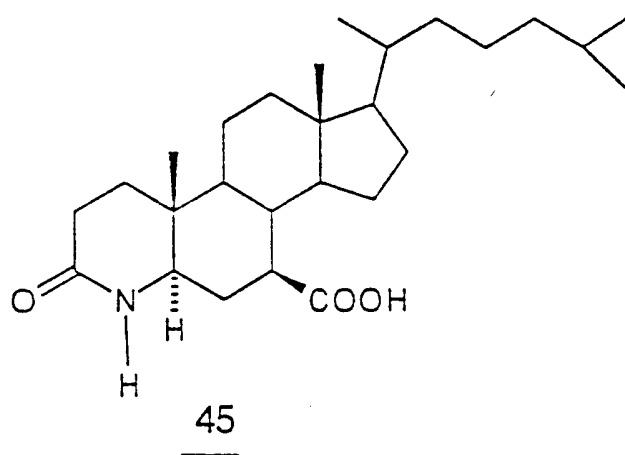
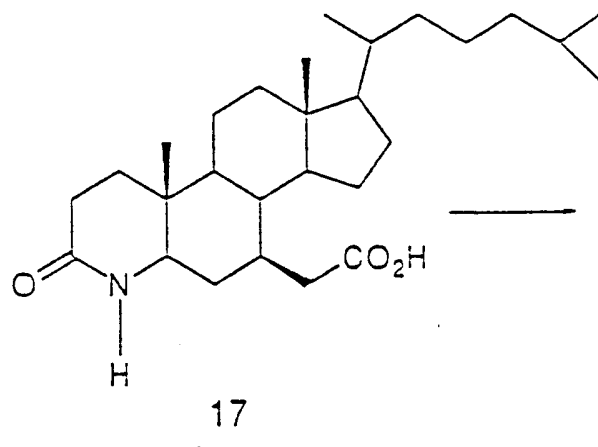


42

S c h e m a L



S c h e m a M



7-halogenalkylové deriváty je možno připravit způsobem podle schematu K.

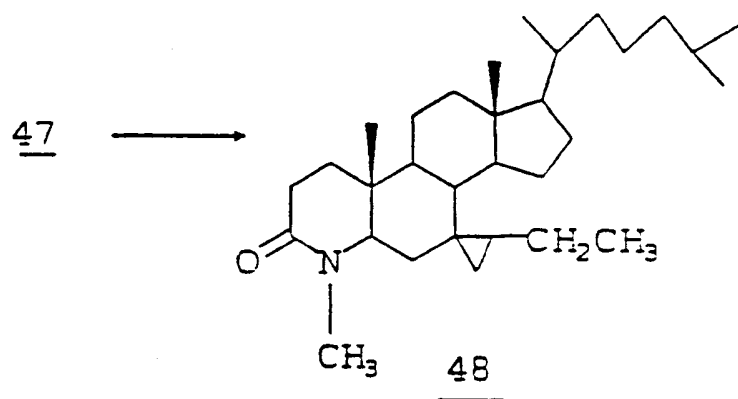
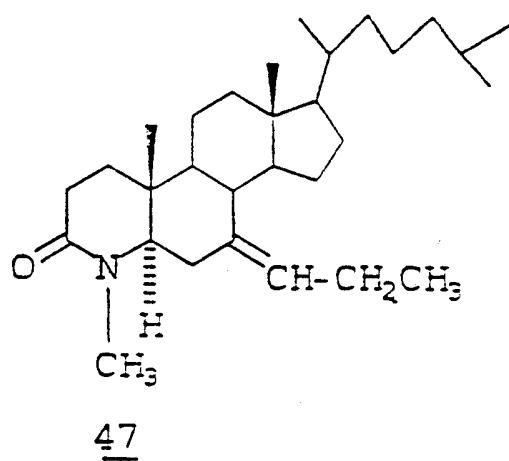
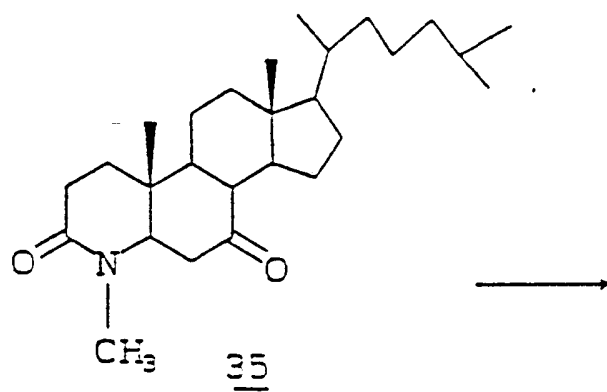
Vychází se ze 7-beta-karboxylového derivátu vzorce 45, který se zpracovává za Hunsdieckerových reakčních podmínek, může jít o bromaci měďnaté soli za vzniku 7-bromovaného derivátu vzorce 40. Chlorované a jodované deriváty je možno připravit obdobným způsobem.

Při výrobě halogenethylových sloučenin se vychází z 7-karboxymethylanalogu vzorce 17, který se redukuje redukčním činidlem, například boranem za vzniku primárního alkoholu vzorce 41. Tento alkohol je možno uvést do reakce s trifenylofosfinem a tetrabrommethanem za vzniku bromethylderivátu vzorce 42.

Halogenmethylové sloučeniny je možno získat z výchozího karboxymethylderivátu vzorce 17 tak, že se působí tetraacetátem olova za podmínek oxidativní dekarboxylace a halogenace působením chloridu, bromidu nebo jodidu, čímž se získá například 7-chlormethylderivát vzorce 43. Karboxymethylderivát vzorce 17 je možno zpracovávat fluoračním činidlem vzorce XeF_2 za vzniku 7-fluoremthylového analogu vzorce 44.

7-trifluormethylový derivát je možno připravit ze 7-karboxyderivátu vzorce 45 za běžných Dastových halogenačních podmínek při použití SF_4 za vzniku 7-trifluormethylanalogu vzorce 46.

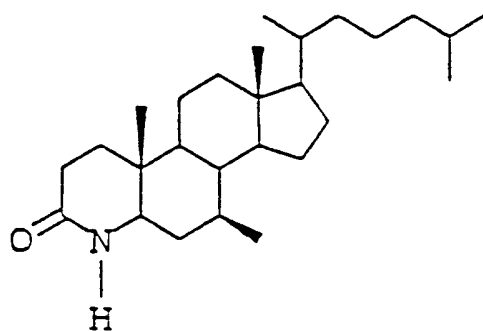
S c h e m a N



Schema N popisuje způsob výroby 7-methylenových derivátů. Jak je ze schematu zřejmé, je možno uskutečnit při použití 7-oxosloučenin vzorce 35 Wittigovu reakci, například s použitím $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, čímž se získá 7-(ethyl)methylenový derivát vzorce 47.

Na derivát vzorce 47 se pak působí reakčními činidly, napomáhajícími vzniku cyklopropylového kruhu, $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}_2$ a zinkem, čímž se získá ethylcyklopropylspirosloučenina vzorce 48 jako směs isomerů.

S c h e m a 0



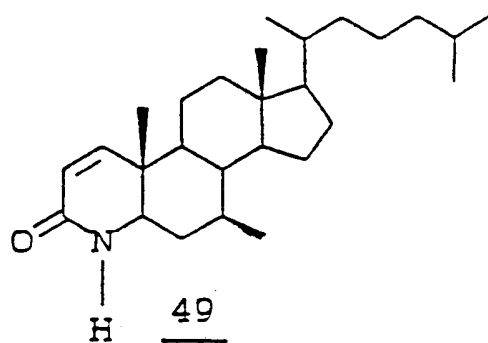
30

(1) DDQ/BSTFA/CH₃SO₃H

Toluen /23°/2h

(2) Methylacetoacetat

23°/1h, Reflux/24h



49

Ve schematu 0 se popisuje způsob výroby 1-en-7-substituovaných analogů. Postupuje se například tak, že se sloučenina vzorce 30 míchá s DDQ, BSTFA (bis-trimethylsilyltrifluoracetamid) a s kyselinou trifluormethylsulfonovou v toluenu při teplotě místnosti po dobu 24 hodin, přidá se methylacetoacetát a směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 24 hodin, produkt se čistí chromatografií na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi chloroformu a acetonu 3 : 1 za vzniku derivátu vzorce 49.

Sloučeninami podle vynálezu je možno příznivě ovlivnit hyperandrogenní stavy, například androgenní alopecii, akne vulgaris, mazotok, zvýšené ochlupení u žen a také benigní hyperplasii prostaty, prostatitis, mimoto je možno sloučeniny užít k prevenci a/nebo léčení karcinomu prostaty při perorálním, parenterálním nebo místním podání.

Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky pro místní, perorální a parenterální podání, obsahující sloučeniny podle vynálezu jako svou účinnou složku a určené k léčení svrchu uvedených stavů.

Farmaceutické prostředky, které obsahují jako svou účinnou složku sloučeniny podle vynálezu jsou tedy určeny například k léčení benigní hypertrofie prostaty, prostatitidy a karcinomu prostaty a také dalších hypoandrogenních stavů a je možno je podávat v širokém rozmezí dávek při použití běžných nosičů pro systemické podání, pro perorální podání mohou mít farmaceutické prostředky formu tablet, kapslí, roztoků nebo suspenzí, pro parenterální podání může jít o injekční roztoky. Celková denní dávka sloučenin podle vynálezu se může pohybovat v širokém rozmezí 0,5 až 1000 mg

pro dospělého člověka za den. Farmaceutické prostředky mají s výhodou formu tablet, opatřených dělicími rýhami a obsahujících 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0 nebo 50,0 mg účinné složky, tak, aby bylo možno upravit dávku podle příznaků, které se u nemocného projevují. Účinné množství sloučeniny podle vynálezu je obvykle 0,002 až 50 mg/kg hmotnosti za den, výhodné rozmezí je přibližně 0,01 až 7 mg/kg hmotnosti denně. Uvedené dávky leží značně pod toxickými dávkami sloučenin podle vynálezu. Kapsle s obsahem sloučenin podle vynálezu je možno připravit tak, že se účinná látka podle vynálezu smísí s laktosou a stearanem hořečnatým, stearanem vápenatým, škrobem, mastkem, nebo jinými nosiči a směs se uloží do želatinové kapsle. Tablety je možno připravit tak, že se účinná složka smísí s běžnými složkami pro výrobu tablet, jako jsou fosforečnan vápenatý, laktosa, kukuřičný škrob nebo stearan hořečnatý. Při výrobě kapalných lékových forem se užívá činidel pro vznik suspenze nebo dispergačních činidel, například syntetických nebo přírodních pryží, jako jsou tragakanth, akacie, methylcelulosa a podobně a obvyklých látek pro úpravu chuti. Další použitelná dispergační činidla jsou glycerol a podobné látky. V případě parenterálního podání padají v úvahu především sterilní suspenze nebo roztoky. V případě, že je nutno prostředky s obsahem sloučenin podle vynálezu podávat nitrožilně, zpracovávají se účinné látky na isotonické roztoky, které obvykle obsahují také konzervační prostředky.

V případě léčení androgenní alopecie, akne vulgaris, mazotoku, zvýšeného ochlupení u žen je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovávat na farmaceutické prostředky, které jsou určeny pro místní podání a které obsahují účinnou látku podle vynálezu v kombinaci s farmaceutickým nosičem, upraveným pro tento způsob podání. I v tomto případě je možno

Účinné látky podávat parenterálně nebo perorálně. Farmaceutické prostředky pro místní podání mohou mít formu krému, mazání, gelu nebo aerosolu, upraveného pro podání na pokožku. Farmaceutické prostředky pro místní podání obsahují sloučeniny podle vynálezu obvykle v množství 0,1 až 15, s výhodou 5 % hmotnostních, zbývajících 95 % hmotnostních tvoří nosné prostředí.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Uváděné hodnoty R_f byly zjištěny na standardních deskách pro provádění chromatografie na tenké vrstvě silikagelu. Systém rozpouštědel, který byl použit pro eluci je uveden vždy v závorce za příslušnou hodnotou R_f .

Hodnoty hmotového spektra jsou uváděny jako hodnoty FAB, to znamená hodnoty, získané při bombardování rychlými atomy a jsou uváděny jako vrcholy pro molekulární ion ($M+1$), jde o molekulovou hmotnost $+1$. Hodnoty, získané pro hmotnostní spektrum při bombardování elektrony EI jsou uvedeny jako hodnoty pro molekulární ion a jsou uvedeny v závorce, jde o hodnoty (M) nebo ($M + 2$), to znamená, že je uvedena molekulová hmotnost nebo molekulová hmotnost $+2$.

Hodnoty pro spektrum při nukleární magnetické resonanci bylo prováděno při 400 MHz v $CDCl_3$ a jsou uvedeny hodnoty v protonovém spektru pro každou sloučeninu na konci každého příkladu, vazná konstanta J je uvedena v Hz.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

7-oxocholesterol-3-acetát (1)

Cholesterylacetát CA je známá látka, která může být oxidována na známý 7-oxoderivát vzorce 1 analogickým způsobem způsobu, který je popsán Pearsonem v publikaci JCS Perkins, tak jak bylo uvedeno svrchu.

Příklad 2

7-ethyl-7-hydroxycholesterol (2)

K roztoku sloučeniny vzorce 1, a to 5,0 g, 11,32 mmolu této látky v bezvodém tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 56,6 ml ethylmagnesiumbromidu, ve formě 1 M roztoku v průběhu 5 až 10 minut. Pak se reakční směs míchá 24 hodin při teplotě místnosti, načež se vlije do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Tetrahydrofuran se odpaří ve vakuu a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří na žlutobílou pěnu. $R_f = 0,2$ při použití 30% ethylacetátu v hexanu. Protonové NMR-spektrum potvrdilo předpokládanou strukturu sloučeniny vzorce 2, která byla užita bez čištění pro následující reakci.

Příklad 3

7-ethylcholest-4,6-dien-3-on (3)

5,13 g, 11,9 mmol svrchu uvedeného Grignardova produktu vzorce 2 se rozpustí v 50 ml směsi toluenu a cyklohexanonu a přibližně 40 ml rozpouštědla se oddestiluje ve vakuu. Ke zbytku se přidá 7,2 g isopropoxidu hlinitého a reakční směs se vaří 15 hodin přes noc pod zpětným chladičem. Směs se zchladí, zředí se ethylacetátem, promyje se vinanem sodnodraselným, nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se organická vrstva odpaří ve vakuu a zbytek se destiluje s vodní párou. Zbytek po destilaci se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a čistí chromatografií na sloupci silikagelu při eluci 5% ethylacetátem v hexanu, získá se produkt vzorce 3. $R_f = 0,58$ (20% ethylacetát v hexanu). Hmotové spektrum 412 ($M + 1$) při FAB, vypočítaná hodnota 411,9.

Příklad 4

7beta-ethylcholest-5-en-3-on (4)

K roztoku 3,1 g sloučeniny vzorce 3 z příkladu 3 ve 46 ml amoniaku, 10 ml THF a 10 ml toluenu se po malých částech přidá 449 mg kovového lithia. Modře zbarvený roztok se míchá 2 hodiny při -78°C a pak se přidá roztok 1,2-dibromethanu ve 2 ml THF. Směs se 10 minut míchá při -78°C , pak se přidá 2,1 g chloridu amonného a směs se ještě 10 minut míchá. Přebytek amoniaku se odpaří v proudu dusíku. Reakční směs se zředí nasyceným roztokem chloridu sodného a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří na surovou hnědou viskosní kapalinu sloučeniny vzorce 4, která se užije jako

taková v příkladu 5. $R_f = 0,70$ (20% ethylacetát v hexanu). Hmotové spektrum 412 (EI), vypočítaná molekulová hmotnost 412,70.

Příklad 5

7beta-ethylcholest-4-en-3-on (5)

K roztoku 3,1 g sloučeniny vzorce 4 z příkladu 4 ve 30 ml THF se přidá 1,1 ml 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-enu, DBU, pod dusíkem a za stálého míchání. Směs se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zchladí a zředí chloridem amonným. Tetrahydrofuran se odpaří ve vakuu a odparek se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří za sníženého tlaku na surový viskosní olej. Výsledný produkt vzorce 5 se čistí chromatografií na silikagelu při použití 10% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Hmotové spektrum 412 (EI), vypočítaná molekulová hmotnost 412,70, $R_f = 0,6$ (20% ethylacetát v hexanu).

Příklad 6

Kyselina 7-ethyl-17beta-(6-methyl-2-heptyl)-5-oxo-A-nor-3,5-secoandrostan-3-karboxylová (6)

K roztoku 1,0 g sloučeniny 5 v 18 ml terc.butylalkoholu se při teplotě 80 °C přidá 300 mg uhličitanu sodného v 1,8 ml vody a pak se po kapkách v průběhu 15 až 20 minut přidá ještě směs 2,74 g jodistanu sodného a 20,3 mg manganistanu sodného v 15 ml vody. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny na 80 °C, pak se zchladí, zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou, filtrát se odpaří ve vakuu, okyselí vodnou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje ethylacetátem, organická vrstva se promyje vodným roztokem hydrogensířičitanu

sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří za vzniku surové sloučeniny vzorce 6. Protonové NMR-spektrum potvrdilo předpokládanou strukturu produktu. Při bombardování rychlými atomy byl prokázán molekulární ion 434 ($M + 2$), vypočítaná hodnota 432,69.

Příklad 7

7-ethyl-4-methyl-4-azacholest-5-en-3-on (7)

K roztoku 500 mg sloučeniny vzorce 6 v 10 ml ethylen-glykolu se přidá 1,3 g octanu sodného a 1,0 g methylamin-hydrochloridu. Směs se míchá 4 hodiny při 180 °C, pak se zchladí, zředí vodou, extrahuje ethylacetátem, vysuší a odpaří za vzniku surového produktu vzorce 7. Protonové NMR-spektrum potvrdilo předpokládanou strukturu. $R_f = 0,70$ (20% ethylacetát v hexanu). Hmotové spektrum (FAB) prokázalo m/z ion 429 ($M + 2$), vypočtená hodnota 427,72.

Analýza pro $C_{29}H_{49}NO$

vypočteno C 81,44, H 11,55, N 3,27 %

nalezeno C 82,19, H 10,92, N 3,11 %.

Příklad 8

7-ethyl-4-methyl-4-azacholestan-3-on (8)

K roztoku 180 mg sloučeniny vzorce 7 z příkladu 7 v 5 ml kyseliny octové se přidá 54 mg oxidu platičitého a vzniklá směs se promyje vodíkem po snížení tlaku. Směs se protřepává v přítomnosti vodíku přes noc při teplotě místnosti, zfiltruje se, pevný podíl se promyje ethylacetátem, ethylacetátové podíly se promyjí vodným hydrogenuhličitánem

sodným, nasyceným roztokem chloridu sodného, pak se vysuší a odpaří za vzniku výsledné látky vzorce 8. Hmotové spektrum FAB prokázalo m/z ion 431 ($M + 2$), vypočtená hodnota 429,74.

Analýza pro $C_{29}H_{51}NO$

vypočteno C 81,06, H 11,96, N 3,26 %

nalezeno C 81,42, H 12,24, N 3,16 %.

Příklad 9

7-ethyl-4-azacholest-5-en-3-on (9)

0,5 g seco-kyseliny vzorce 6 a 0,5 g octanu amonného ve 3,5 ml kyseliny octové se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se zchladí, přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří, odparek se čistí na sloupci silikagelu při použití 10% ethylacetátu v hexanu, čímž se získá čistý produkt vzorce 9 s teplotou tání 147 až 149 °C. Hmotové spektrum 414 ($M + 1$), vypočítaná hodnota 413,69. $R_f = 0,45$ (30% ethylacetát v hexanu).

Analýza pro $C_{28}H_{49}NO$, molekulová hmotnost: 413,69

vypočteno C 81,30, H 11,45, N 3,39 %

nalezeno C 81,30, H 11,87, N 3,45 %.

Příklad 10

7-beta-ethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on (10)

Analogickým způsobem jako při postupu podle příkladu 8 se sloučenina vzorce 9 podrobí katalytické hydrogenaci, čímž se získá výsledný produkt vzorce 10.

Chromatografií na silikagelu při použití 50% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla se získá čistý produkt s teplotou tání 169 až 170 °C.

Analýza pro $C_{28}H_{49}NO$, molekulová hmotnost = 415,17

vypočteno C 80,90, H 11,88, N 3,37 %

nalezeno C 81,02, H 12,57, N 3,47 %

Hmotové spektrum: 416 (M + 1)

R_f = 0,30 (30% ethylacetát v hexanu).

Příklad 11

7-allyl-3,7-dihydroxycholest-5-en (11)

Postupem, analogickým obecnému Grignardovu postupu z příkladu 2 se nechá reagovat allylmagnesiumbromid se sloučeninou vzorce 1 v bezvodém tetrahydrofuranu za vzniku výsledného produktu vzorce 11. Protonové NMR-spektrum potvrdilo předpokládanou strukturu.

Hmotové spektrum 441 (M + 1), vypočtená hodnota 440,71.

R_f = 0,25 (30% ethylacetát v hexanu).

Příklad 12

7-allyl-cholest-4,6-dien-3-on (12)

Analogickým způsobem jako při obecné Oppenauerově oxidaci z příkladu 3 se oxiduje sloučenina vzorce 11 za vzniku výsledného produktu vzorce 12. Protonové NMR-spektrum potvrdilo předpokládanou strukturu stejně jako hmotové spektrum (FAB), 423 (M + 1), vypočteno 422,35. R_f = 0,78 (30% ethylacetát v hexanu).

Příklad 13

7-allyl-cholest-5-en-3-on (13)

Sloučenina vzorce 12 se redukuje při použití kovu a amoniaku obdobným způsobem jako v příkladu 4, čímž se získá výsledný produkt vzorce 13.

R_f = 0,5 při použití 5% ethylacetátu v hexanu.

Příklad 14

7-allylcholest-4-en-3-on (14)

Provádí se isomerace, katalyzovaná DBU způsobem podle příkladu 5, čímž dochází k přeměně sloučeniny vzorce 13 na výsledný produkt vzorce 14.

Hmotové spektrum 425 (M + 1) při provádění FAB, vypočtená hodnota 424,37, R_f = 0,45 (5% ethylacetát v hexanu).

Příklad 15

2-propylcholest-4-en-3-on (18)

1,0 g 7-allylenonu vzorce 14, 5 ml ethylacetátu a 50 mg trifenyfosfinrhodiumchloridu (Wilkinsonův katalyzátor) se míchá 2 hodiny v atmosféře vodíku. Reakční produkty se zfiltrují přes 25 mg silikagelu a filtrát se odpaří do sucha, čímž se získá poměrně čistý produkt vzorce 18, jak bylo potvrzeno protonovým NMR-spektrém.

Hmotové spektrum 427 (M + 1), vypočteno 426,39, R_f = 0,15 (5% ethylacetát v hexanu).

Příklad 16

Kyselina 7-propyl-5-oxo-A-nor-3,5-seco-cholestanová (19)

Postupuje se způsobem podle příkladu 6 pro oxidativní štěpení kruhu A. Po zpracování 7-propylderivátu, sloučeniny vzorce 18 tímto způsobem se získá výsledná seco-kyselina vzorce 19. Předpokládaná struktura byla potvrzena pomocí protonového NMR-spektra.

Hmotové spektrum 447 ($M + 1$) FAB, vypočteno 446,38,
 $R_f = 0,1$ (20% ethylacetát v hexanu).

Příklad 17

7-propyl-4-methyl-4-azacholest-5-en-3-on (20)

Sloučenina vzorce 19 se zpracovává obdobným způsobem jako v příkladu 7 působením methylaminhydrochloridu a octanu sodného v ethylenglykolu, čímž se získá svrchu uvedený kapalný produkt vzorce 20. Předpokládaná struktura tohoto produktu byla potvrzena protonovým NMR-spektrém.

Hmotové spektrum 442 ($M + 1$) FAB, vypočteno: 441,74.

Analýza pro $C_{29}H_{51}NO \cdot 0,2 H_2O$, molekulová hmotnost = 441,74,

vypočteno C 80,91, H 11,63, N 3,15 %

nalezeno C 81,00, H 12,06, N 2,93 %.

$R_f = 0,3$ (20% ethylacetát v hexanu).

Příklad 18

7-propyl-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on (21)

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 8, sloučenina vzorce 20 se podrobí katalytické hydrogenaci v kyselině octové, čímž se získá kapalný výsledný produkt vzorce 21. Předpokládaná struktura tohoto produktu byla potvrzena pomocí protonového NMR-spektra.

Hmotové spektrum: 444 (M + 1) FAB,

Analýza pro produkt s molekulovou hmotností 443,41

vypočteno C 81,19, H 12,05, N 3,16 %

nalezeno C 80,78, H 12,06, N 3,22 %.

R_f = 0,17 (20% ethylacetát v hexanu).

Příklad 19

7-propyl-4-aza-cholest-5-en-3-on (22)

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 9, sloučenina vzorce 19 se zpracovává působením octanu amonného v kyselině octové za vzniku výsledného produktu vzorce 22. Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a diethyletheru se získá bílá krystalická pevná látka s teplotou tání 91 až 94 °C.

Analýza pro produkt ve formě hydrátu s 0,25 H₂O,
molekulová hmotnost = 427,39.

vypočteno C 80,59, H 11,54, N 3,24 %

nalezeno C 80,59, H 11,69, N 3,36 %.

Hmotové spektrum 428 (M + 1).

Příklad 20

7-propyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on (23)

Postupuje se způsobem podle příkladu 8, sloučenina vzorce 22 se podrobí katalytické hydrogenaci, čímž se získá výsledný produkt vzorce 23 s teplotou tání 65 až 68 °C.

Analýza pro produkt ve formě hydrátu s 0,25 H₂O:

vypočteno C 80,21, H 11,95, N 3,23 %

nalezeno C 80,20, H 12,14, N 3,07 %.

Hmotové spektrum = 430 (M + 1), vypočítaná molekulová hmotnost 429,40.

R_f = 0,12 (20% ethylacetát v hexanu).

Příklad 21

7-methyl-7-hydroxycholesterol (24)

Postupuje se Grignardovým postupem, popsáným v příkladu 1, cholesterylacetát-7-on vzorce 1 se uvede do reakce s methylmagnesiumbromidem za standardních Grignardových podmínek, čímž se získá pevný výsledný produkt vzorce 24. NMR-spektrum potvrzuje předpokládanou strukturu, hmotové spektrum potvrzuje molekulovou hmotnost.

Příklad 22

7-methylcholest-4,6-dien-3-on (25)

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, Grignardův produkt vzorce 24 se podrobí Oppenauerově oxidaci za vzniku výsledného 7beta-methylcholest-4,6-dien-3-onu vzorce 25.

Příklad 23

7beta-methylcholest-5-en-3-on (26)

Postupuje se analogickým způsobem jako v příkladu 4 pro redukci působením kovu a amoniaku, sloučenina vzorce 25 se tímto způsobem zpracovává působením lithia ve směsi amoniaku, tetrahydrofuranu a toluenu, čímž se získá výsledný produkt vzorce 26.

Příklad 24

7beta-methylcholest-4-en-3-on (27)

Postupuje se obecným isomeračním postupem podle příkladu 5 při použití DBU v THF, čímž se z výchozí látky vzorce 26 získá výsledný produkt vzorce 27.

Příklad 25

Kyselina 7-methyl-17beta-(2,6-dimethylhexyl)-5-oxo-A-nor-3,5-seco-androstan-3-karboxylová (28)

Postupuje se obecným postupem podle příkladu 6 pro oxidativní rozštěpení kruhu A, čímž se z výchozí látky vzorce 27 získá svrchu uvedená výsledná seco-kyselina vzorce 28. Protonové NMR-spektrum potvrdilo předpokládanou strukturu tohoto výsledného produktu.

Příklad 26

7-methyl-4-azacholest-5-en-3-on (29)

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 9, na sloučeninu vzorce 28 se působí chloridem amonným v kyselině octové, čímž se získá produkt vzorce 29.

Hmotové spektrum: ion m/z (FB) 400,2 ($M + 1$) ($M + 2$), vypočtená hodnota 399.

Příklad 27

7-methyl-4-azacholestan-3-on (30)

Postupuje se způsobem podle příkladu 8, sloučenina vzorce 29 se podrobí katalytické hydrogenaci v kyselině octové za vzniku produktu vzorce 30.

Hmotové spektrum: ion m/z (EI) 401, vypočteno 401.

Příklad 28

7-methyl-4-methyl-4-azacholest-5-en-3-on (31)

Seco-kyselina vzorce 28 se zpracovává obdobným způsobem jako v příkladu 7, čímž se získá čistý výsledný produkt vzorce 31.

Hmotové spektrum 414 ($M + 1$) FAB, vypočteno 413.

Příklad 29

7beta-methyl-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on (32)

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 8, sloučenina vzorce 31 se podrobí katalytické hydrogenaci, čímž se získá výsledný produkt vzorce 32. Po chromatografii na silikagelu při použití 30% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla se získá čistý produkt.

Hmotové spektrum (EI) 415, vypočteno 415.

Příklad 30

4-methyl-4-azacholest-5-en-3,7-dion (34)

4-methyl-4-azacholest-5-en-3-on vzorce 33 se zpracovává oxidačním postupem, čímž se získá výsledný produkt vzorce 34, je možno postupovat podle US 3 264 301 (Doorenboos) a podle publikace J. Org. Chem., 1961, sv. 26, str. 4548. Sloučenina vzorce 33 se zahřívá na teplotu 70 °C spolu se směsí pyridiniumdichromanu a terc.butylhydroperoxidu v benzenu po dobu 3 až 4 hodiny, čímž se získá výsledný produkt vzorce 34.

Příklad 31

7beta-acetoxy-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on (37)

Sloučenina vzorce 34 se hydrogenuje způsobem, analogickým způsobu, který byl popsán v příkladu 8, čímž se získá 7-H-analog sloučeniny 35 a 7beta-ol vzorce 36. Sloučenina vzorce 36 se pak podrobí acylaci působením anhydridu kyseliny

octové v přítomnosti pyridinového derivátu, 4-dimethylaminopyridinu v methylenchloridu při teplotě 23 °C po dobu 24 hodin, čímž se získá výsledný produkt vzorce 37.

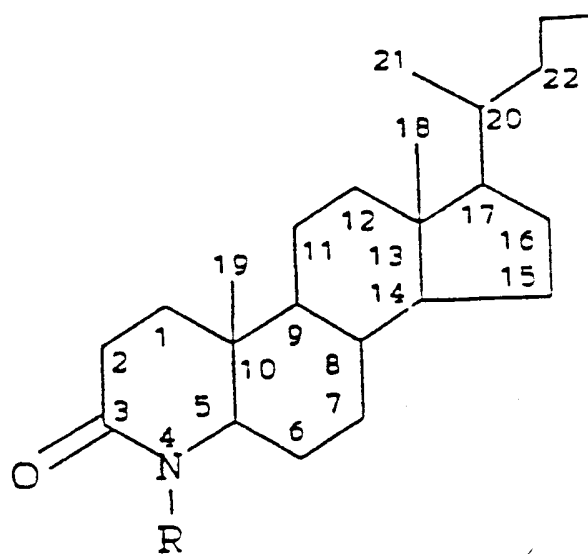
Příklad 32

7beta-methyl-4-aza-5alfa-cholest-1-en-3-on (49)

K roztoku 280 mg, 0,698 mmol sloučeniny vzorce 30 ve 4 ml toluenu se přidá 178,8 mg DDQ, 0,7186 mg BSTFA a 8,163 mg kyseliny trifluoroctové a pak se reakční směs míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Pak se k reakční směsi přidá 8,1 mg methylacetoacetátu a směs se 24 hodin zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zchladí, zředí se ethylacetátem, promyje vodným roztokem uhličitanu sodného, vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá olejovitá kapalina. Tento surový produkt se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu, k eluci se užije směs chloroformu a acetonu v poměru 3 : 1, čímž se získá čistý výsledný produkt vzorce 49, jehož předpokládaná struktura byla potvrzena protonovým NMR-spektrém.

V následující tabulce jsou uvedeny hodnoty v protonovém NMR-spektru (400 MHz, CDCl₃) pro každou sloučeninu. Při uvádění údajů jsou použity následující symboly: s = singlet, d = dublet, m = multiplet, J = vazná konstanta. Hodnoty absorpce jsou uváděny v jednotkách delta a jsou ilustrovány pro protony methylové skupiny v poloze C-18, C-19 a C-21 kruhu a pro protony, spojené se specifickými částmi molekuly.

Kruhový systém 4-azasteroidních derivátů je číslován následujícím způsobem:



4-azasteroid

T a b u l k a

<u>slouč.č.</u>	<u>18-CH₃</u>	<u>19-CH₃</u>	<u>21-CH₃</u>	<u>Další hodnoty</u>
2	s 0.660 0.662	s 1.030 1.060	d 0.940 J=7	6H s 6.120 (hodnoty pro druhý isomer)
3	s 0.755	s 1.061	d 0.915 J=7	4H a 6H s 5.61, 5.97
4	s 0.720	s 1.110	d 0.930 J=7	4 CH ₂ m 2.83 - 3.28
5	s 0.730	s 1.12	d 0.930 J=7	4H s 5.74
6	s 0.66	s 0.963	d 0.894 J=7	
7	s 0.692	s 0.977	d 0.908 J=7	N-CH ₃ s 3.153
8	s 0.690	s 0.830	d 0.900 J=7	N-CH ₃ s 2.93
9	s 0.653	s 0.991	d 0.903 J=7	6H d 4.91 J=4
10	s 0.675	s 0.808	d 0.893 J=7	5H, m, 2.97 - 3.13
11	s 0.66	s 0.90	d 0.915 J=7	H m (5,8-5,94) - (allylová sk.)
12	s 0.78	s 1.07	d 0.96 J=7	H m (5,73-5,85) (allylová sk.)
13	s 0.70	s 1.08	d 0.90 J=7	6H, s (5.23)
14	s 0.73	s 1.13	d 0.93 J=7	4H s 5.72
18	s 0.71	s 1.13	d 0.93 J=7	4H s 5.71

slouč.č.	<u>18-CH₃</u>	<u>19-CH₃</u>	<u>21-CH₃</u>	<u>Další hodnoty</u>
19	s 0.65	s 0.963	d 0.91 J=7	
20	s 0.691	s 0.974	d 0.902 J=7	(6H) - d, 4.92 (J=4) (N-CH ₃) s 3.16
21	s 0.665	s 0.795	d 0.883 J=7	(N-CH ₃) s 2.92 5H m (2.96-3.00)
22	s 0.680	s 1.01	d 0.890 J=7	(6H) d 4.86 J=4
23	s 0.680	s 0.808	d 0.884 J=7	5H m (3.0-3.1)
24	s, 0.68, 0.69	s, 0.94, 1.04	d 0.91 J=7	6H, s, 5.19, 5.21
25	s, 0.76	s, 1.07	d 0.92 J=7	4H, 6H 5.59, 5.92
27	s, 0.70	s, 1.15	d 0.92 J=7	7-CH ₃ , d, 1.04, J=6.5 4H, s, 5.71
28	s, 0.69	s, 1.12	d 0.92 J=7	7-CH ₃ , d, 0.96, J=6.5
29	s, 0.69	s, 1.04	d 0.91 J=7	7-CH ₃ , d, 0.97, J=6.5 6H, d, 4.59, J=3.0
30	s, 0.67	s, 0.835	d 0.91 J=7	7-CH ₃ , d, 1.00, J=6.5 5H, dd, J=3.3, 12.63
31	s, 0.69	s, 1.00	d 0.95 J=7	7-CH ₃ , d, 1.05, J=6.5 6H, d, J=3.0
32	s, 0.68	s, 0.825	d 0.91, J=7H	7-CH ₃ , d, 1.05, J=6.5 4-CH ₃ , s, 3.92

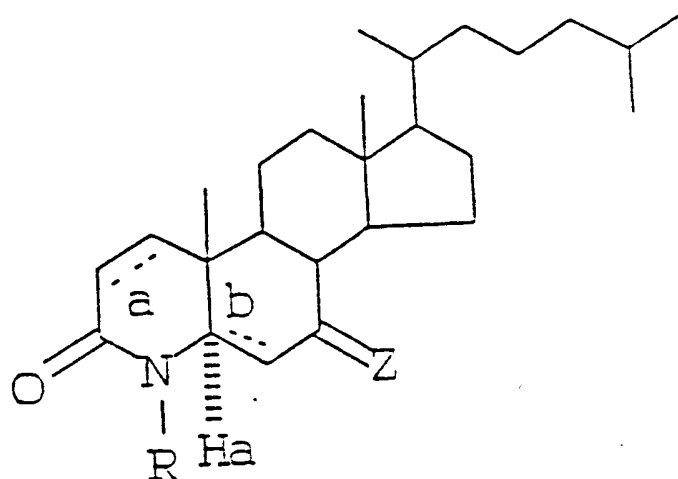
<u>slouč.č.</u>	<u>18-CH₃</u>	<u>19-CH₃</u>	<u>21-CH₃</u>	<u>Další hodnoty</u>
33	s, 0.69	s, 1.23	d 0.91 J=7	C6 - s, 5.42 N-CH ₃ , s. 3.14 hmot.spektrum (EI)=413
49	s, 0.69	s, 0.90	d 0.915 J=7	C-7CH ₃ , 1.02, d, J=6, C-2, 1H, 5.79, dd J=2.5 J=9.1
50	s, 0.62	s, 1.01	d 0.86 J=7	C-5, 1H, 3.08, dd J= 3.87 J=12.9 C-7Ph, 5H, m, 7.1-7.3
51	s, 0.63	s, 1.02	d 0.8 J=7	C-5, 1-H, 3.2, dd J= 5.88 J=10.5 C-7Ph, 5H, m, 7.08-7.3

Zastupuje:

Dr. Zdenka Korejšová
Dr. ZDENKA KOREJŠOVÁ

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 7beta-substituované 4-aza-5-alfa-cholestanony
obecného vzorce



kde

R znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

přerušované čáry a a b označují dvojné vazby, které mohou
být přítomny, přičemž v případě, že je přítomna dvojná vaz-
ba b, chybí atom vodíku v poloze 5alfa, Ha,

Z znamená

1) oxoskupinu,

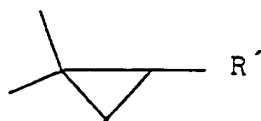
2) atom vodíku v poloze alfa a substituent v poloze
beta ze skupiny alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, alke-
nyl o 2 až 4 atomech uhlíku, CH_2COCH , hydroxyskupinu,
karboxylovou skupinu, COO-alkyl-
esterovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové
části, skupinu OCONR^1R^2 , kde R^1 a R^2 nezávisle zname-
nají atom vodíku, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

fenyl nebo benzyl nebo tvoří spolu s atomem dusíku 5 až 6-členný nasycený heterocyklický kruh, popřípadě obsahující další heteroatom,

dále O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, C-cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, $-\text{OCOCH}_3$, atom halogenu, hydroxyalkyl nebo halogenalkyl vždy o 1 až 2 atomech uhlíku, trifluormethyl nebo cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku,

3) $=\text{CH}-\text{R}'$, kde R' znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

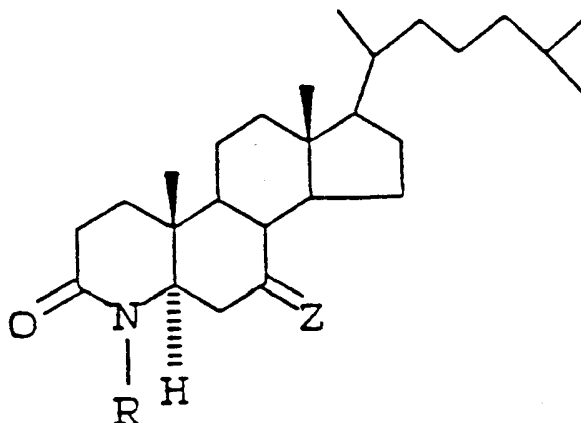
4) spiroskupinu



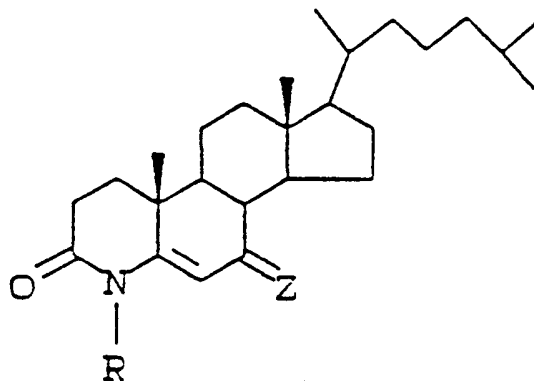
kde R' je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

jakož i stereoisomery a farmaceuticky přijatelné soli a estery těchto sloučenin.

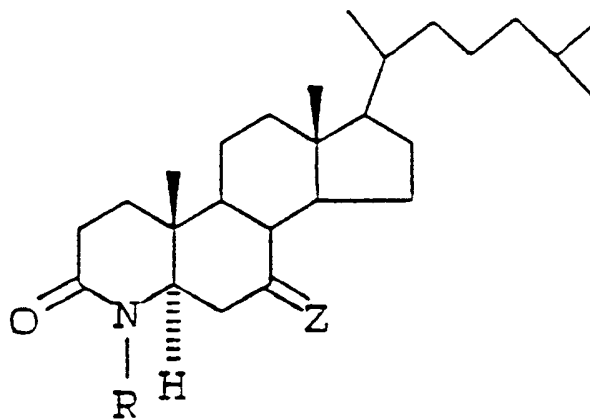
2. 7beta-substituované-4-aza-5alfa-cholestanony podle nároku 1, v nichž dvojná vazba a chybí, obecného vzorce



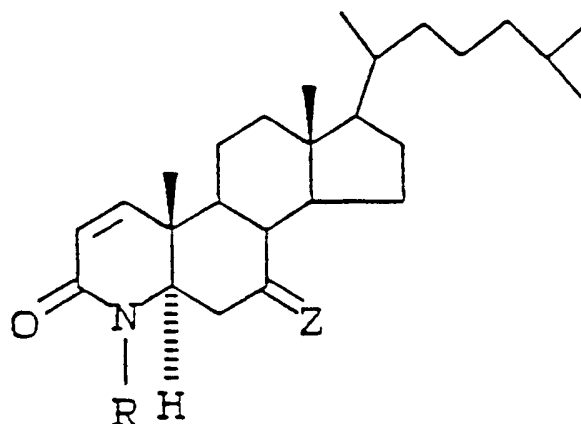
3. 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony
podle nároku 1, v nichž dvojná vazba a chybí, obecného
vzorce



4. 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony
podle nároku 1, v nichž dvojná vazba a chybí, R znamená
methyl, obecného vzorce



5. 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony
podle nároku 1, v nichž dvojná vazba a je přítomna, obecného
vzorce



6. 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony podle nároku 1, v nichž Z znamená atom vodíku v poloze alfa a substituentem v poloze beta je alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku.

7. 7beta-substituované 4-aza-5alfa-cholestanony podle nároku 1, ze skupiny:

7beta-ethyl-4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,

7beta-ethyl-4-methyl-4-aza-cholestan-3-on,

7beta-ethyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,

7beta-ethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,

7beta-karboxymethyl-4-aza-cholest-5-en-3on,

7beta-karboxymethyl-4-aza-cholest-3-on,

7beta-propyl-4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,

7beta-propyl-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,

7beta-propyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,

7beta-propyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,

7beta-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,
7beta-methyl-4-aza-cholestan-3-on,
4,7beta-dimethyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,
4,7beta-dimethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-acetoxymethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3,7-dion,
7beta-hydroxy-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-methoxy-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-hydroxymethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-brommethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-chlormethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-fluormethyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-karboxy-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-trifluormethyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,
4-methyl-4-aza-cholest-3,7-dion,
7beta-methoxy-4-methyl-4-aza-cholest-5-en-3-on,
7beta-methoxy-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-cyklopropyloxy-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-3-on,
7beta-(ethyl)exomethylen-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-
-3-on,
7beta-(2-ethyl)-cyklopropyl-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-
-3-on, a
7beta-(2-ethyl)-spiroethylen-4-methyl-4-aza-5alfa-cholestan-
-3-on.

8. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje 7beta-substituovaný-4-aza-5alfa-cholestanon podle nároku 1 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

9. Použití 7beta-substituovaných 4-aza-5alfa-cholestanonů podle nároku 1 k výrobě farmaceutického prostředku pro léčení benigní hyperplasie prostaty, akne vulgaris, zvýšeného ochlupení u žen, plešatostí mužského typu, androgenní alopecie, prostatitidy a k léčení a/nebo prevenci karcinomu prostaty u člověka.

10. Použití podle nároku 9, při němž užitá účinná látka je inhibitor 5alfa-reduktázy 1.

11. Použití podle nároku 9, při němž užitá účinná látka je inhibitor 5alfa-reduktázy 2.

12. Použití podle nároku 9, při němž užitá účinná látka je inhibitor 5alfa-reduktázy 1 i 2.

13. Použití podle nároku 9, při němž účinnou látkou je 4,7beta-dimethyl-5-aza-5alfa-cholestan-3-on nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Zastupuje:

ÚŘAD
PRŮMYŠLEVNÍHO
VLASTNICTVÍ

Čl.	0 1 8 5 7 3
Došlo	3 0 11 9 5