

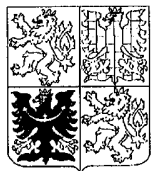
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4446

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/086560**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/10480**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/62928**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 17/00	A 61 P 15/08
C 07 J 21/00	A 61 P 15/16
C 07 J 41/00	A 61 P 15/18
C 07 J 43/00	
A 61 K 31/56	
A 61 K 31/58	
A 61 K 31/695	
A 61 P 5/24	

(71) Přihlašovatel:

RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE, Research
Triangle Park, NC, US;

(72) Původce:

Cook C. Edgar, Staunton, VA, US;
Kepler John A., Raleigh, NC, US;
Bartley Gary S., Durham, NC, US;
Shetty Rupa S., Durham, NC, US;

(74) Zástupce:

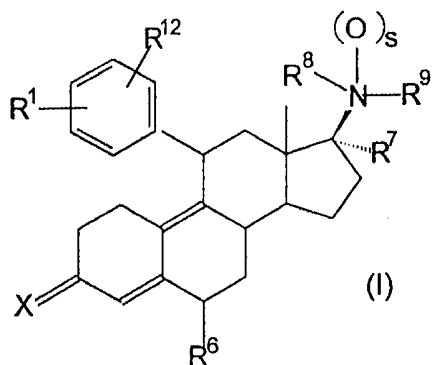
Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**17β-Amino a hydroxylamino-11β-arylsteroidy a
jejich deriváty mající agonistické nebo
antagonistické hormonální vlastnosti**

(57) Anotace:

Steroidy obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají
význam uvedený v popisu, které vykazují velmi silnou
antiprogestační účinnost.



**17 β -Amino a hydroxylamino-11 β -arylsteroidy a jejich deriváty mající
agonistické nebo antagonistické hormonální vlastnosti**

Oblast techniky

Tento vynález se týká nové třídy 17 β -amino a hydroxylamino-steroidů, o nichž se má za to, že se vážou na receptor progestinu, a které vyvíjejí silnou antiprogestační aktivitu, steroidních intermediátů, které jsou užitečné pro jejich přípravu a způsobů přípravy steroidních intermediátů. Takové sloučeniny jsou platné pro ošetřování fibroidů, endometriosisy a určitých nádorů, při vyvolávání cervikálního dozrávání před porodem, v terapii hormonální náhrady a kontrole plodnosti a reprodukce.

Dosavadní stav techniky

Progesteron hraje hlavní roli při zdravé reprodukci a fungování. Jeho účinky na příklad na dělohu, prsy, děložní čípek a hypothalamo-hypofyzární jednotku jsou dobře prokázány. Má také účinky mimo reprodukci, které jsou méně dobře prostudovány, jako jsou účinky na mozek, imunitní systém, vaskulární endotelový systém a na metabolismus lipidů. Když je dáno takové široké pole účinků, je zřejmé, že sloučeniny, které napodobují některé z účinků progesteronu (agonisté), působí proti nim (antagonisté) nebo vyvolávají smíšené účinky (částeční agonisté nebo smíšený agonista/antagonista), mohou být užitečné při ošetřování rozličných chorobných stavů a podmínek.

Steroidní hormony uplatňují z části svoje účinky vazbou na intracelulární receptory. Sloučeniny, které se vážou na vhodné receptory a jsou antagonisty nebo částečnými agonisty estrogenních nebo androgenních hormonů byly dlouho známy, avšak do ^{doby} kolem ^{n.} 1982 nebyl publikován objev sloučenin, které se vážou na receptor progesteronu a antagonisují účinky progesteronu. Od té doby byla pak ve vědecké a patentové literatuře popsána řada takových sloučenin a byly studovány jejich účinky *in vitro* u zvířat a u lidí. Třebaže sloučeniny jako estrogeny a určité inhibitory enzymů mohou zabraňovat fyziologickým účinkům endogenního progesteronu, je v této

diskusi "antiprogesterin" vymezen pro ty sloučeniny, které se vážou na receptor progesterinu.

Nyní jsou k dispozici informace ukazující, že antiprogestiny budou účinné v řadě léčebných stavů. Tyto informace jsou shrnuty ve zprávě z Institute of Medicine (editoři Donaldson Molly S., Dorfinger L., Brown Sarah S., Benet Leslie Z.: Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other Antiprogestins, Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press 1993). Z hlediska klíčové role, kterou hraje progesteron v reprodukci není překvapující, že antiprogestiny by mohly hrát úlohu v kontrole plodnosti včetně antikoncepce (dlouhodobé a nouzové či post-koitální), vyvolávání menses a lékařského ukončení těhotenství, avšak malými klinickými nebo preklinickými studiemi bylo podloženo mnoho dalších potenciálních použití. Mezi nimi jsou následující:

1. Porodní stahy a porod - antiprogestiny mohou být použity pro cervikální dozrání před vyvoláním porodních stahů například v termínu nebo když musí být porod vyvolán kvůli odumření plodu. Mohou být používány rovněž k usnadnění vyvolání porodu v termínu nebo u přenášných těhotenství.
2. Ošetřování děložních leiomyomů (fibroidů) - tyto nemaligní tumory mohou postihovat až do 20 % žen nad 30 let věku a jsou jedním z nejobvyklejších důvodů pro chirurgický zákrok u žen během jejich reprodukčních let. Ovšem hysterektomie, obvyklý zákrok u přetrvávajících symptomů, vede ke sterilitě.
3. Ošetřování endometriosy - tento běžný (incidence 5 až 15 %, mnohem větší u neplodných žen) a často bolestivý stav je nyní léčen léčivem jako je danazol nebo analogy gonadotropin uvolňujících hormonů, které mají výrazné vedlejší efekty nebo je třeba vypořádat se s nimi chirurgicky.
4. Hormonální substituční terapie, kdy mohou být podány k přerušení nebo omezení aktivity progesterinu.
5. Karcinomy, zejména nádory prsu - přítomnost receptorů progesterinu při mnoha nádorech prsu dala podnět k použití antiprogesterinů při léčení metastatické rakoviny nebo při prevenci návratu nebo počátečního vývoje rakoviny.

6. Ostatní nádory jako meningiomy - tyto nádory mozkové pleny, přestože nejsou maligní, končívají smrtí pacienta a chybí nechirurgická ošetření.
7. Mužská antikoncepce - antiprogestiny mohou narušovat životaschopnost spermií, i když je kontroverzní, zda se jedná o antiprogestační efekt či nikoli, protože to může souviset s antiglukokortikoidní aktivitou takových sloučenin.
8. Antiestrogenní účinky - alespoň některé antiprogestiny při určitých testech brání účinku estrogenů, avšak zřejmě mechanismem, který nezahrnuje klasické receptory hormonů. To otvírá řadu možností jejich medicinského využití.
9. Antiglukokortikoidní účinky - toto je obecný vedlejší efekt antiprogestinů, který může být v některých případech užitečný, jako při léčení Cushingova syndromu, a může hrát roli na příklad při poruchách imunity. V jiných případech je žádoucí takové účinky minimalisovat.

Účinky a použití agonistů progesteronu byly dobře prokázány. Vedle toho bylo v současné době ukázáno, že určité sloučeniny strukturně příbuzné se známými antiprogestiny mají v určitých biologických systémech silnou aktivitu jako agonisté [např. klasické progestinové účinky v estrogenem imunizované děloze nedospělého králíka; viz C.E. Cook a spol., *Life Sciences*, **52**, 155-162 (1993)]. Takové sloučeniny jsou částečnými agonisty v receptorových systémech pocházejících z lidských buněk, kde se vážou na centrum vzdálené od centra progestinu i antiprogestinu [Wagner a spol., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **93**, 8739-8744 (1996)]. Hlavní třída antiprogestinů může mít tudíž podtřídy, které se ve svých klinických profilech mohou lišit.

Antiprogestační aktivita byla obecně spojována s přítomností 11β arylového substituentu na steroidním jádře spolu se skupinou $\Delta^{4,9}$ -3-ketonu nebo Δ^4 -3- ketonu. Bylo však ukázáno, že substituenty na D-kruhu steroidu mohou mít na biologický profil těchto sloučenin znatelný vliv (viz nahoře). Dřívější antiprogestiny byly substituovány 17β hydroxylovou skupinou a různými 17α substituenty. [Viz na příklad Teutsch Jean G., Costerousse Germain, Philibert Daniel a Deraedt Roger: Novel Steroids, U. S. patent 4,386,085, 1983; Philibert Daniel, Teutsch Jean G., Costerousse Germain a Deraedt Roger: 3-Keto-19-nor- Δ -4,9-steroids, U. S. patent 4,477,445, 1983; Teutsch Jean G., Pantin, Germain, Costerousse Saint-Maurice, Daniel Philibert, La Varenne Saint Hilaire, Roger Deraedt, vynálezci: Steroid

derivatives, majitel Roussel Uclaf, U. S. patent 4,447,424, 1984; Cook C. Edgar, Tallent C. Ray, Reel Jerry R., a Wani Mansukh C.: 17 α -(Substituted-methyl)-17 β -hydroxy/esterified hydroxy steroids and pharmaceutical compositions containig them, U. S. patent 4,774,236 (1988) a 4,861,763 (1989)]. Potom bylo zjištěno, že 17 β -acetyl a 17 α -acyloxy skupina může rovněž vyvolat antiprogestační účinky (Cook C. Edgar, Lee Y.-W., Reel Jerry R., Wani Mansukh C., Rector Douglas: 11 β -Substituted Progesterone Analogs, U. S. patenty č. 4,954,490 (1990) a 5,073,548 (1991) a stejně tak byly provedeny mnohé permutace těchto objevů. Avšak zavedení 16 α -ethylové skupiny nebo vodíkového substituentu do 17 α -polohy v 17 β -serii sloučenin vede k účinnosti agonisty nebo částečného agonisty [C. E. Cook a spol., Life Sciences, **52**, 155-162 (1993)]. Změny na D-kruhu steroidu mají za následek širokou rozmanitost biologických účinků. Proto tedy trvá požadavek na antiprogestinové sloučeniny, které by vykazovaly vyšší specifitu.

Lze vidět, že 17 β -poloha běžných antiprogestinů byla charakterisována substitucí atomem uhlíku nebo kyslíku. Nebyly publikovány zprávy o efektu dusíkatých substituentů jako aminů, aminamidů a hydroxylaminů v 17 β -poloze 11 β -arylsteroidů na jejich hormonální nebo antihormonální účinnost. Až do předloženého vynálezu neexistovaly způsoby pro jejich syntézu. Jak v obecné chemické tak i v patentové literatuře bylo publikováno velice málo 17 β -amino a hydroxylamino steroidů a žádné s 11 β -substitucí. Ve skutečnosti jedna z mála publikací o 17 β -substituci tohoto typu [P. Kaspar a H. Witzel, J. Steroid Biochem., **23**: 259 (1985)] uvádí, že tento typ substituce na poli estrogenů vede ke sloučeninám, které jsou o jeden nebo více řádů méně účinné (jak bylo změřeno vazbou receptoru nebo standardními testy estrogenicity in vivo) než odpovídající 17 β -hydroxysloučeniny. Jedním z nových rysů předkládaného vynálezu je zjištění, že 17 β -dusíkaté substituenty u 11 β -arylsteroidů poskytují sloučeniny s dobrou vazbou na receptor progestinu a překvapivě potentní antiprogestační účinností nebo silnou antiprogestační účinností doprovázenou určitou progestační aktivitou. Jiným novým rysem předkládaného vynálezu je zjištění, že 17 β -dusíkaté substituenty u 11 β -arylsteroidů poskytují sloučeniny mající neobvyklou antiestrogenní účinnost.

Mimo to tento vynález poskytuje skupinu nových 17,17-spirocyclických tetrahydropyrrolových steroidů. Třebaže je známo velmi málo 17,17-spirocyclických

tetrahydropyrrolových steroidů [viz Keana John F. W., Tamura Toshinari, McMillen Debra A. a Jost Patricia C.: Synthesis and characterisation of a novel cholesterol nitroxide spin label. Application to the molecular organization of human high-density lipoprotein, J. Am. Chem.Soc. **103(16)**, 4904-4912 (1981)], byly tyto použity pro vyvinutí spinových značkovačů a nikoliv pro jejich biologické účinky. Takové sloučeniny s 11 β -aryls substituenty popsány nebyly. Novým rysem předkládaného vynálezu je dále zjištění, že tyto se sloučeniny překvapivě dobře váží na receptor progestinu a vyvolávají antiprogestační aktivitu.

Proto je účelem předkládaného vynálezu poskytnout nové a účinné antagonisty progestinu (antiprogestiny) a smíšené nebo parciální agonisty progestinu, poskytnout metody pro jejich medicínské použití u savců, včetně lidí a poskytnout způsoby jejich syntézy.

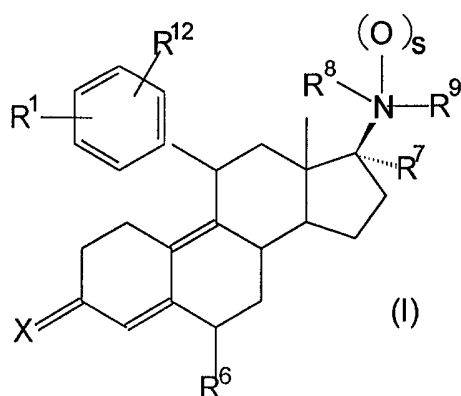
Navzdory klinicky nadějněmu příslibu jako byl z 1. května 1998, nebyla antiprogestinová léčiva ve Spojených státech nebo řadě jiných států uvedena na trh. Pouze jediné antiprogestinové léčivo je schváleno a kdekoli na světě přístupné pro klinické použití a toto léčivo, mifepristone, je používáno hlavně pro lékařské ukončení těhotenství. Důvodem pro tuto situaci je řada faktorů, ale zajisté existuje potřeba nových antiprogestačních léčiv, které by mohly být použity pro shora popsané stavy.

Proto je účelem předkládaného vynálezu poskytnout nové a účinné antagonisty progestinu (antiprogestiny) a smíšené nebo parciální agonisty progestinu, poskytnout metody pro jejich medicínské použití u savců, včetně lidí.

Podstata vynálezu

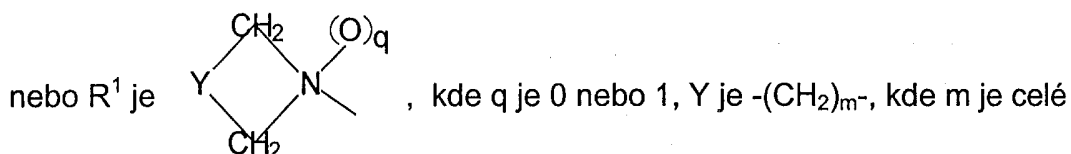
Tento vynález poskytuje skupinu nových 17 β -amino a hydroxyamino steroidů, které jsou charakterisovány 11 β -substitucí, zejména 11 β -substitucí arylem.

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu má hormonální nebo antihormonální steroidní sloučenina strukturu (I)



v níž

R^1 je $[R^2R^3N(O)_r]_r$, kde r je 0 nebo 1 a R^2 a R^3 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, z nichž každý může být případně substituován

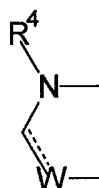


číslo od 0 do 5, nebo Y je $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) a kde CH_2 skupiny mohou být případně substituovány; nebo

R^1 je N-imidazolyl-, -N-pyrrollyl-, H-, halogen-, HO-, CF_3SO_2O- , C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-S-, C_{1-6} alkyl-S(O)-, C_{1-6} alkyl-S(O₂)-, C_{1-6} alkyl-CO-, C_{1-6} alkyl-CH(OH)-, NC-, HCC-, C_6H_5-CC , 2'-furyl, 3'-furyl, 2'-thiofenyl, 3'-thiofenyl, 2'-pyridyl, 3'-pyridyl, 4'-pyridyl, 2'-thiazolyl, 2'-N-methylimidazolyl, 5'-pyrimidinyl, C_6H_5- , $H_2C=CH-$, C_{1-6} alkyl nebo $MeC(=CH_2)-$;

R^{12} je H, nebo halogen nebo

R^1 a R^{12} se spojí, aby vytvořily kruh



, kde W je CH_2 , CH, NH, N, O

nebo S a R^4 je H nebo C_{1-6} alkyl;

X je O nebo NOR^5 , kde R^5 je H nebo C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl nebo heteroaryl, z nichž každý může být případně substituován nebo

X je (H,H), (H,OH), (H, $OSi[C_{1-6} \text{ alkyl}]_3$) nebo (H, $OCOR^5$), kde R^5 je C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován nebo

X je $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O}— \\ | \\ \text{Y} \\ | \\ \text{CH}_2\text{O}— \end{array}$, kde Y je $-(\text{CH}_2)_m$, kde m je celé číslo od 0 do 3 nebo je Y $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-}(\text{CH}_2)_p$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) nebo je Z uhlíkový atom substituovaný jednou nebo dvěma C_{1-6} alkylskupinami;

R^6 je H, C_{1-6} alkyl nebo halogen;

R^7 je H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován, CN, COOR^{10} , nebo CONHR^{10} , kde R^{10} je H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován;

s je 0 nebo 1;

R^8 a R^9 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, R^{10}CO , OR^{11} , z nichž každý může být případně substituován,

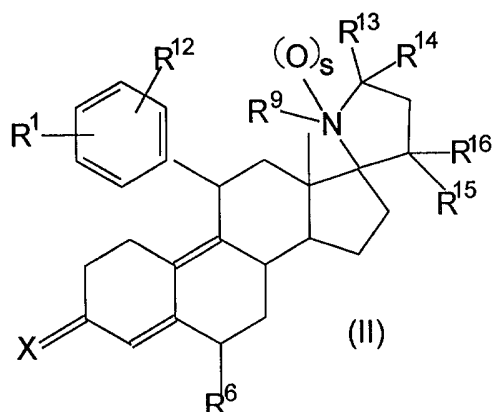
kde R^{10} je H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován a

kde R^{11} je H, C_{1-6} alkyl, $\text{Si}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})_3$, 2'-tetrahydropyranyl nebo R^{10}CO , kde R^{10} je jak definováno shora

kde, když s je 0, R^8 může být také O a R^9 je $=\text{CH}_2$ nebo $=\text{C}(\text{H}, \text{C}_{1-6})$, $=\text{C}(\text{H}, \text{aryl})$ nebo $=\text{C}(\text{C}_{1-6})_2$ a dusík připojený k poloze 17 je kladně nabit;

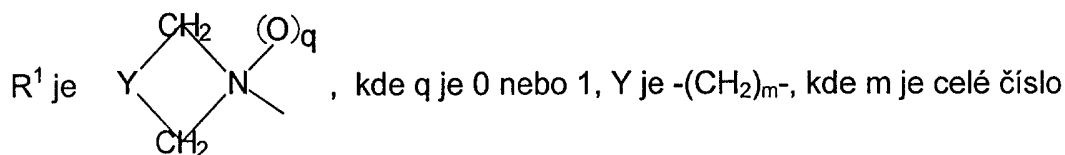
a její farmaceuticky přijatelné soli.

Podle jiného provedení předkládaného vynálezu má hormonální nebo antihormonální steroidní sloučenina strukturu (II),



v níž

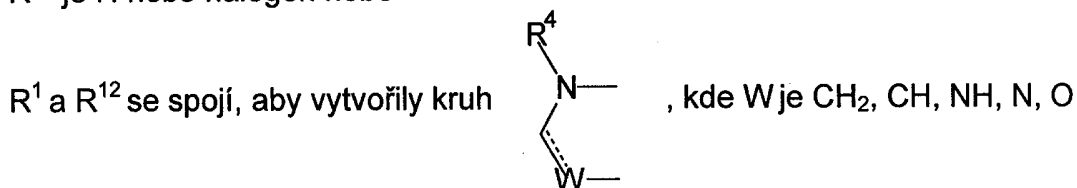
R^1 je $[R^2R^3N(O)_r]^-$, kde r je 0 nebo 1 a R^2 a R^3 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, z nichž každý může být případně substituován; nebo



od 0 do 5, nebo Y je $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) a kde CH_2 skupiny mohou být případně substituovány; nebo

R^1 je N-imidazolyl-, N-pyrrolyl-, halogen-, HO-, CF_3SO_2O- , C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-S-, C_{1-6} alkyl-S(O)-, C_{1-6} alkyl-S(O₂)-, C_{1-6} alkyl-CO-, C_{1-6} alkyl-CH(OH)-, NC-, HCC-, C_6H_5-CC- , 2'-furyl, 3'-furyl, 2'-thiofenyl, 3'-thiofenyl, 2'-pyridyl, 3'-pyridyl, 4'-pyridyl, 2'-thiazolyl, 2'-N-methylimidazolyl, 5'-pyrimidinyl, C_6H_5- , $H_2C=CH-$, C_{1-6} alkyl nebo $MeC(=CH_2)-$;

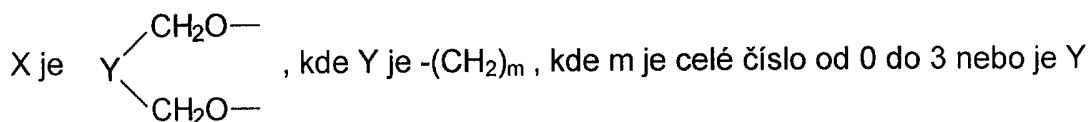
R^{12} je H nebo halogen nebo



nebo S a R^4 je H nebo C_{1-6} alkyl;

X je O nebo NOR^5 , kde R^5 je H nebo C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl nebo heteroaryl, z nichž každý může být případně substituován nebo

X je (H,H), (H,OH), (H, $OSi[C_{1-6} \text{ alkyl}]_3$) nebo (H, $OCOR^5$), kde R^5 je C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován nebo



$-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) nebo je Z uhlíkový atom substituovaný jednou nebo dvěma C_{1-6} alkylskupinami;

R^6 je H, C_{1-6} alkyl nebo halogen;

s je 0 nebo 1;

R^9 je H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, $R^{10}CO$, OR^{11} , z nichž každý může být případně substituován,

kde R^{10} je H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován a

kde R^{11} je H, C_{1-6} alkyl, $Si(C_{1-6} \text{ alkyl})_3$, 2'-tetrahydropyranyl nebo $R^{10}CO$, kde R^{10} je jak definováno shora;

R^{13} a R^{14} jsou každé nezávisle H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován; nebo

$R^{13}R^{14}$ je O; a

R^{15} a R^{16} jsou každé H nebo jsou spojeny a tvoří $=CH_2$ s případnou substitucí a její farmaceuticky přijatelné soli.

Podrobný popis preferovaných provedení

Nahoře uvedené sloučeniny vzorce I a II charakteristicky zahrnují sloučeniny, které jsou na A kruhu ve 3-poloze substituovány dvěma vodíkovými atomy. U těchto sloučenin se má za to, že *in vivo* podléhají oxidaci na odpovídající karbonylové sloučeniny.

V rámci předkládaného vynálezu je termínem heteroatom míněn kyslík, dusík, síra, křemík nebo bor. Halogenem se míní fluor, chlor, brom nebo jod a halogenderivátem fluor-, chlor-, brom- nebo jodderivát. Aralkyl, aralkenyl nebo aralkynyl znamená C_1-C_4 alkyl-, C_2-C_4 alkenyl- nebo C_2-C_4 alkynylskupinu nesoucí arylový substituent. Nižším alkylem se rozumí C_1-C_6 alkylskupina. Heteroarylem je míněna jednotka 5 až 12 atomů s výjimkou vodíku, tvořená jednou nebo více cyklickými strukturami, které mohou být kondensovány nebo spolu spojeny, které obsahují 1 až 5 heteroatomů, a u nichž odborníky obecně akceptuje, že mají aromatickou elektronovou povahu.

Heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkinyl znamená C_1 - C_4 alkyl-, C_2 - C_4 alkenyl- nebo C_2 - C_4 alkynylskupinu nesoucí heteroarylový substituent.

"Případně substituovaný" znamená nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více heteroatomy a/nebo halogeny a/nebo alkylskupinami o 1 až 4 uhlíkových atomech a/nebo alkenylskupinami a/nebo alkynylskupinami o 2 až 4 uhlíkových atomech a/nebo cykloalkylovými skupinami o 3 až 7 uhlíkových atomech a/nebo arylovými skupinami o 6 až 12 uhlíkových atomech a/nebo heteroarylovými skupinami, a ve kterých alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl-, aryl- nebo heteroarylskupina může být dále substituována jedním nebo více heteroatomy a/nebo halogeny. Substituce se může vyskytovat na CH_2 skupinách heterocyklů cyklických aminů. Kde to jejich mocenství dovoluje, mohou být heteroatomy substituovány buď uvnitř uhlíkového řetězce nebo připojením k němu pomocí jednoduché nebo dvojné vazby. Na příklad $-CH_2CH_2C(=O)H$, $-CH_2(C=O)CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $--CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_3CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH-$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, CH_3CH_2COO- a CF_3CC- ; všechny spadají pod tuto definici.

Ve všech případech, kde to valenční a sterické zřetele umožňují, alkyl-, alkenyl-, alkynyl- a cykloalkylskupiny mohou obsahovat další dvojné nebo trojné vazby a/nebo rozvětvené řetězce.

Skupina R^6 na C_6 jak se objevuje ve strukturách I a II může být buď v α nebo β poloze. V preferovaném provedení je skupina R^6 umístěna v α poloze.

U jiného provedení může být $C_{11}\beta$ -arylskupina nahrazena skupinou pyridinu substituovaného skupinami R^1 a R^{12} jak bylo dříve popsáno.

U preferovaného provedení je steroid mající strukturu I substituován následovně:
v něm

R^1 -Ph je 4-aminofenyl, 4-(N-methylamino)fenyl, 4-(N,N-dimethylamino)fenyl, 4-(N-piperidino)fenyl, 4-(N-pyrrolidino)fenyl, 4-(N-morfolino)fenyl, 1-methylindol-5-yl nebo 1-methyl-2,3-dihydroindol-5-yl nebo R^1 -Ph je N-oxid 4-(N,N-dimethylamino)fenyl-, 4-(N-piperidino)fenyl-, 4-(N-pyrrolidino)fenyl-, 4-(N-morfolino)fenyl-derivátu;

X je O, NOH nebo $NOCH_3$;

R^6 je H, CH_3 , F nebo Cl;

R^7 je H, methyl, ethinyl, 1-propinyl, 3-propinyl, 3-hydroxypropyl, 3-hydroxy-1-propenyl (*E* nebo *Z*), 3,3,3-trifluorpropin-1-yl, 3-hydroxypropin-1-yl, $(CH_2)_2COOCH_3$, $(CH_2)_2COOC_2H_5$, $(CH_2)_2COCH_3$, $CC-C_6H_5$, $CH_2C_6H_5$, CN nebo $COOCH_3$;

R^8 je H, CH_3 nebo $CH_2C_6H_5$ a

R^9 je H, OH, OCH_3 , CHO, CH_3CO , C_6H_5CO nebo $C_6H_5CH_2CO$.

U preferovaného provedení je sloučeniny struktura II substituována tak, že R^1 -Ph je 4-aminofenyl, 4-(*N*-methylamino)fenyl, 4-(*N,N*-dimethylamino)fenyl, 4-(*N*-piperidino)fenyl, 4-(*N*-pyrrolidino)fenyl, 4-(*N*-morfolino)fenyl, 1-methylindol-5-yl nebo 1-methyl-2,3-dihydroindol-5-yl;

X je O, NOH nebo $NOCH_3$;

R^6 je H, CH_3 , F nebo Cl;

R^9 je H, OH, CHO, CH_3CO , C_6H_5CO nebo $C_6H_5CH_2CO$.

R^{13} a R^{14} jsou O, (H, H), (H, CH_3) nebo (CH_3 , CH_3) a

R^{15} a R^{16} (H, H), nebo jsou spojeny a tvoří ($=CH_2$).

U preferovaného provedení spirocyklická aminová skupina na C_{17} sloučeniny struktury II je taková, že aminový dusík je situován na β -straně sloučeniny v syn poloze s arylovou skupinou na C_{11} .

Sloučenina struktury I může také nést nitronovou funkční skupinu, když je s 0, R^8 je O a R^9 je alken. V tomto případě dusík v poloze 17 nese kladný náboj.

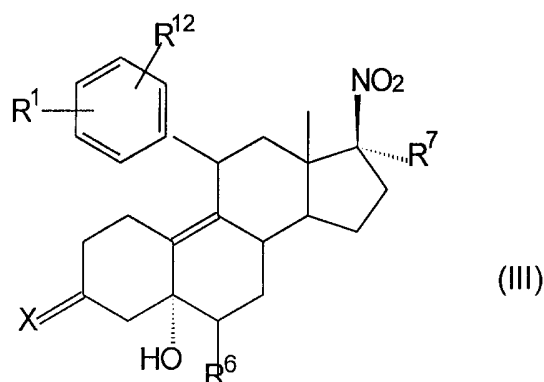
Konkretní, ale nijak omezující příklady zahrnují sloučeniny:

11 β -[4-(*N,N*-dimethylamino)fenyl]-17 β -(*N*-hydroxylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(*N*-piperidino)fenyl]-17 β -(*N*-hydroxylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(*N,N*-dimethylamino)fenyl]-17 β -(*N*-hydroxy-*N*-methylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(*N*-piperidino)fenyl]-17 β -(*N*-hydroxy-*N*-methylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -amino-11 β -[4-(*N,N*-dimethylamino)fenyl]-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -amino-11 β -[4-(*N*-piperidino)fenyl]-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -(*N*-acetamido)-11 β -[4-(*N,N*-dimethylamino)fenyl]-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -(*N*-acetamido)-11 β -[4-(*N*-piperidino)fenyl]-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(*N,N*-dimethylamino)fenyl]-17 β -(*N*-formamido)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on a jeho *N*-oxid; 17 β -(*N*-formamido)-11 β -[4-(*N*-piperidino)fenyl]-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on a jeho *N*-oxid; 11 β -[4-(*N,N*-dimethylamino)fenyl]-17 β -(*N*-hydroxylamino)-17 α -(3-hydroxypro-

pyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-17 β -(N-hydroxylamino)-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-hydroxy-N-methylamino)-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-17 β -(N-hydroxy-N-methylamino)-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -amino-11 β -[4-(N,N-dimethyl-amino)fenyl]-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -amino-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estra-4,9-dien-3-on; 17 β -(N-acetamido)-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -(N-acetamido)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-formamido)-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -(N-formamido)-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-formamido)-17 α -(3-formyloxy-1-propyl)estra-4,9-dien-3-on; 17 β -(N-formamido)-17 α -(3-formyloxy-1-propyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estra-4,9-dien-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-1'-hydroxy-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-1'-hydroxy-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-5'-oxo-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-5'-oxo-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on; 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-formyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on a 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-1'-formyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β -2'-pyrrolidin]-3-on.

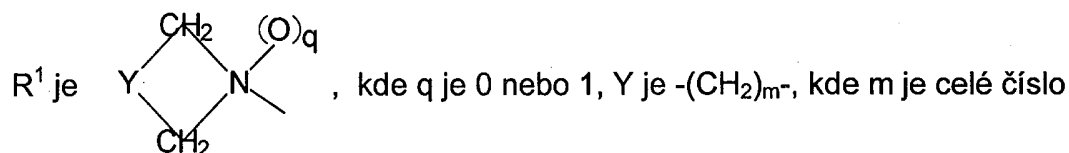
Ty sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které nesou aminoskupinu mohou zahrnovat také aminem vytvářenou sůl. Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou odborníkům známe a představují karboxyláty, sulfáty, fosfáty a halogenidy.

Amino a hydroxylamino sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny z interme^adiární hydroxynitrosloučeniny struktury (III):



v níž

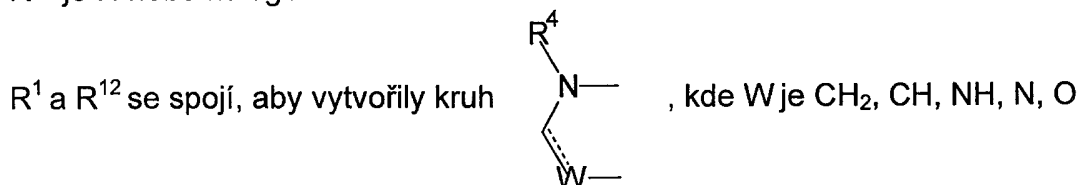
R^1 je $[R^2R^3N(O)_r]_-$, kde r je 0 nebo 1 a R^2 a R^3 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, z nichž každý může být případně substituován; nebo



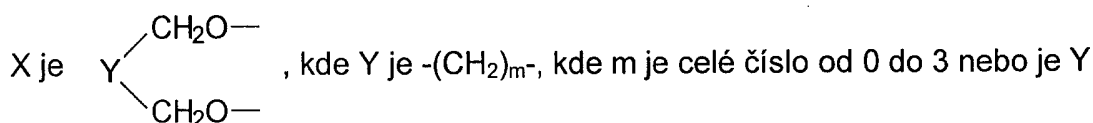
od 0 do 5, nebo Y je $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) a kde CH_2 skupiny mohou být případně substituovány; nebo

R^1 je N-imidazolyl-, N-pyrrolyl-, H, halogen-, HO-, CF_3SO_2O- , C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-S-, C_{1-6} alkyl-S(O)-, C_{1-6} alkyl-S(O₂)-, C_{1-6} alkyl-CO-, C_{1-6} alkyl-CH(OH)-, NC-, HCC-, C_6H_5-CC , 2'-furyl, 3'-furyl, 2'-thiofenyl, 3'-thiofenyl, 2'-pyridyl, 3'-pyridyl, 4'-pyridyl, 2'-thiazolyl, 2'-N-methylimidazolyl, 5'-pyrimidinyl, C_6H_5- , $H_2C=CH-$, C_{1-6} alkyl nebo $MeC(=CH_2)-$;

R^{12} je H nebo halogen nebo



nebo S a R^4 je H nebo C_{1-6} alkyl;



$-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) nebo je Z uhlíkový atom substituovaný jednou nebo dvěma C_{1-6} alkylskupinami;

R^6 je H, C_{1-6} alkyl nebo halogen;

R^7 je H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován, CN, COOR¹⁰ nebo CONHR¹⁰, kde R¹⁰ je H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován, redukcí nitroskupiny, následovanou hydrolýzou ketalu a eliminací hydroxyskupiny. Takový způsob může být proveden metodami, které jsou pro odborníky běžné. Na příklad nitroskupina může být redukována na amin nebo hydroxylamin působením zinku a chloridu amonného. Produkt na amin nebo hydroxylamin může být favorisován úpravou poměru zinku k nitrosloučenině, při nižším molárním poměru zinku (2 až 18) je favorisována tvorba hydroxylaminu a při vyšších (20 až 80) poměrech tvorba aminu. Sloučeniny struktury III mohou být připravovány podle způsobu popsaného v U. S. patentové přihlášce nazvané "17 β -Nitro-11 β -aryl Steroids and Their Derivatives having Agonist or Antagonist Hormonal properties" autoři C.E. Cook, J.A. Kepler, R.S. Shetty, G.S. Bartley a D. Lee, podané souběžně s touto přihláškou, (značka patentového zástupce č. 2025-0133-77) a na její relevantní části se zde odkazuje.

Steroidy, které mají progestační, antiprogestační a/nebo antiglukokortikoidní účinky mají použití při kontrole plodnosti u lidí a dalších savců jako primátů, domácích mazlíčků a hospodářských zvířat a při ošetřování zdravotních stavů u zvířat nebo lidí, kdy tyto účinky působí blahodárně. Mohou tedy být užitečné při ošetřování stavů jako fibroidů, Cushingova syndromu, glaukomu, endometriosy cervikálního dozrání před porodem, terapii hormonální substituce, premenstruačního syndromu a rakoviny, vedle jejich aplikace při kontrole plodnosti a reprodukce.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány rozličnými způsoby. Tedy ty produkty z vynálezu, které jsou účinné orální cestou, mohou být podávány v roztocích, suspensích, emulsích, tabletách, včetně sublingválních a intrabukálních tablet, měkkých želatinových kapslí, včetně roztoků používaných v měkkých želatinových kapslích, vodných nebo olejových suspensích, emulsích,

pilulkách, karamelách, pastilkách, tabletách, sirupech nebo tinkturách a podobně. Produkty podle vynálezu účinné při parenterálním podávání mohou být aplikovány depotní injekcí, implantáty včetně SilasticTM a biodegradabilní implantáty, intramuskulárními a intravenosními injekcemi.

Komposice mohou být připraveny jakýmkoli způsobem v praxi běžným pro zhotovování farmaceutických směsí a takové komposice mohou obsahovat jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny, kterou tvoří sladidla, ochucovadla, barviva a konzervační prostředky. Tablety obsahující účinnou ingredienci s příměsí netoxických farmaceuticky přijatelných excipientů, které se hodí pro výrobu tablet jsou přijatelné. Těmito excipienty mohou být na příklad inertní ředidla jako uhličitán vápenatý, uhličitán sodný, laktosa, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný, granulační a desintegrační činidla jako kukuřičný škrob nebo kyselina alginová, pojiva jako škrob, želatina nebo arabská guma a lubrikační činidla jako stearát hořečnatý, stearová kyselina nebo mastek. Tablety mohou být nepotahované nebo mohou být potahovány pomocí známých technik, aby se bránilo desintergraci a adsorpci v gastrointestinálním traktu a zajistil se takto po delší dobu prodloužený účinek. Jako dobu účinku prodlužující materiál může být použit na příklad glycerol monostearát nebo glycerol distearát samotný nebo s voskem.

Formulace pro orální aplikaci mohou být presentovány také jako tvrdé želatinové kapsle, v nichž je účinná ingredience smísená s inertním tuhým ředidlem, na příklad uhličitánem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem, anebo jako měkké želatinové kapsle, v nichž je účinná ingredience smísená s vodou nebo olejovým médiem jako arašídovým olejem, kapalným parafinem nebo olivovým olejem.

Vodné suspense podle vynálezu obsahují účinné materiály s příměsí excipientů vhodných pro přípravu vodných suspensí. Takové excipienty zahrnují suspendační činidla jako sodnou sůl karboxymethylcelulosy, methylcelulosu, hydroxypropylethylcelulosu, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragantovou a arabskou klovatinu a dispergační činidla a smáčedla jako přírodní fosfatid (např. lecithin), kondenzační produkt alkylenuoxidu s mastnou kyselinou (např. polyoxyethylenstearát), kondenzační produkt ethylenoxidu s alifatickým alkoholem o dlouhém řetězci (např. heptadekaethylenoxycetanol), kondenzační produkt ethylenoxidu s parciálním esterem mastné kyseliny a hexitolu (např. polyoxyethylen-

sorbitolmonooleát) nebo kondenzační produkt ethylenoxidu s parciálním esterem mastné kyseliny a hexitolanhydridu (např. polyoxyethylen-sorbitanmonooleát). Vodná suspense může také obsahovat jeden nebo více konzervačních prostředků jako ethyl nebo n-propyl-p-hydroxybezoát, jedno nebo více barviv, jedno nebo více ochucovacích činidel a jeden nebo více sladících prostředků, jako sacharosu, aspartam nebo sacharin. Oftalmologické formulace, které jsou běžné v praxi, jsou upraveny na osmotický tlak.

Olejové suspense lze formulovat suspendováním účinné ingredience v rostlinném oleji jako arašídovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo kokosovém oleji, anebo v minerálním oleji jako je kapalný parafin. Olejové suspense mohou obsahovat zahušťovací činidla jako včelí vosk, tvrdý parafin nebo cetylalkohol. Aby se získal stravitelný orální preparát mohou se přidávat sladidla. Tyto komposice se mohou konservovat přidáváním antioxidantů tak jako je kyselina askorbová.

Dispergovatelné prášky a granule podle vynálezu, vhodné pro přípravu vodné suspense přidáním vody, mohou být formulovány z účinných ingrediencí s příměsí dispergačních, suspendačních a/nebo smáčecích prostředků a jednoho nebo více konzervačních činidel. Vhodné dispergační nebo smáčecí prostředky a suspendační činidla jsou doloženy příklady uvedenými shora. Mohou být rovněž přítomny další excipienty, na příklad sladidla, ochucovadla a barviva.

Farmaceutické komposice podle vynálezu mohou být také ve formě emulsi oleje ve vodě. Olejovou fází může být rostlinný olej, jako olivový olej nebo arašídový olej, minerální olej jako kapalný parafin, anebo jejich směsi. Vhodná emulgační činidla zahrnují přírodní klovatiny jako je arabská guma s tragant, přírodní fosfatidy jako je sojový lecitin, estery nebo parciální estery mastných kyseliny a hexitolanhydridů jako je sorbitan-monooleát, kondenzační produkty těchto parciálních esterů a ethylenoxidu jako je polyoxyethylensorbitan-monooleát. Emulze může rovněž obsahovat sladidla a ochucovadla.

Sirupy a tinktury mohou být formulovány se sladícími činidly jako je glycerol, sorbitol a sacharosa. Takové formulace mohou také obsahovat uklidňující prostředek a konzervační, ochucovací nebo barvicí činidlo.

Farmaceutické komposice podle vynálezu mohou být ve formě sterilního injekčního preparátu jako sterilní injikovatelná vodná nebo olejová suspense. Tato

suspense může být formulována podle běžné praxe za použití těch vhodných dispergačních činidel nebo smáčedel a suspenčních prostředků, které byly zmíněny shora. Sterilním injekčním preparátem může rovněž být sterilní injekční roztok nebo suspense v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, jako je roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelnými vehikuly a rozpouštědly, které lze používat je voda a Ringer-ova soluce, isotonický roztok chloridu sodného. Mimo to mohou být jako solventy nebo suspenční media běžně použity sterilně upravené oleje. Pro tento účel lze používat jakýkoli nedráždivý, upravený olej, včetně mono- nebo diglyceridů. Podobně mohou být pro přípravu injekcí kromě toho použity mastné kyseliny tak jako kyselina olejová. Sterilisace může být provedena konvenčními způsoby, které jsou pro odborníky zvěhlými v oboru běžné, tak jako je aseptická filtrace, ozařování nebo konečná sterilisace (např. autoklávováním).

Vodné formulace (tj. vodně olejové emulze, sirupy, tinktury a injekční preparáty) mohou být formulovány tak, aby dosáhly pH optimální stability. Stanovení optimálního pH lze provádět obvyklými způsoby, které jsou pro odborníky běžné. Pro udržování pH formulace mohou být použity také vhodné pufrы.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být podávány rovněž ve formě čípků pro rektální aplikaci léčiva. Kompozice mohou být připravovány mísením léku s vhodným nedráždivým excipientem, který je při normální teplotě tuhý, ale při teplotě v konečníku kapalný a bude proto v rektu tát za uvolňování léčiva. Neomezujícími příklady takových materiálů jsou kakaové máslo a polyethylenglykoly.

Mohou být aplikovány také intranasálními, intraokulárními a intravaginálními cestami včetně čípků, insulace, pudrů a aerosolových formulací.

Produkty podle vynálezu, které jsou přednostně aplikovány topickou cestou mohou být podávány jako aplikační náplasti, roztoky, suspense, emulze, gely, krémy, masti, pasty, želé, nátěry, prášky a aerosoly.

Produkty, které mají antiglukokortikoidní účinnost, mají zvláštní význam při patologických stavech, jež jsou charakterisovány přebytkem endogenních glukokortikoidů tak jako je Cushing syndrom, hirsutismus a hlavně, když jsou spojeny s adrenogenitálním syndromem, očními stavy spojenými s přebytkem glukokortikoidu jako je glaukom, stresové symptomy spojené se sekrecí přebytkého glukokortikoidu a podobně.

Produkty, které mají progestační účinnost, mají zvláštní význam jako progestační činidla, inhibitory ovulace, regulátory menses, prostředky proti početí, prostředky pro synchronisaci doby plodnosti u dobytka, proti endiometrioze a podobně. Pokud jsou používány pro účely antikoncepce, mohou být výhodně přimíseny k estrogením činidlům jako na příklad k ethinylestradiolu nebo esterům estradiolu.

Produkty, které mají antiprogestační účinnost, jsou charakterisovány antagonisací účinků progesteronu. Jako takové mají význam při kontrole hormonálních nepravidelností v menstruačním cyklu a pro synchronisaci doby plodnosti u dobytka.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být používány ke kontrole plodnosti během celého reprodukčního cyklu. Zvláštní význam mají jako postkoitální kontraceptiva pro vyvolání odporu dělohy k implantaci a jako antikoncepční prostředky "jednou za měsíc". Mohou být užívána spolu s prostaglandiny, oxytociny, estrogeny a podobně.

Další důležitý užitek produktů podle vynálezu leží v jejich schopnosti potlačovat růst hormonově závislých karcinomů. Takové karcinomy postihují ledviny, prsy, endometrium, vaječníky a prostatu a jsou charakterisovány ovládáním receptorů progesteronu a lze očekávat, že budou reagovat na produkty podle tohoto vynálezu. Jiné užitky antiprogestačních činidel představuje ošetřování fibrocystické choroby prsů. Určité karcinomy a zejména melanomy mohou na terapii kortikoid / antikortikoid reagovat příznivě.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány jakémukoliv teplokrevnému savci jako lidem, domácím miláčkům a hospodářským zvířatům. Domácí miláčky zahrnují psy, kočky atd. Hospodářská zvířata zahrnují krávy, koně, vepře, ovce, kozy atd.

Množství účinné sloučeniny, které může být kombinováno s materiálem nosiče na vytvoření jednotlivé dávky, se bude lišit v závislosti na léčené nemoci, druhu savce a zejména na způsobu podávání. Terapeuticky účinné množství může být stanoveno rutinními experimenty a z analogie s množstvími obdobných steroidních sloučenin, která se používají pro ošetřování těchto chorobných stavů. Na příklad jednotková dávka steroidu může výhodně obsahovat mezi 0,1 mg a 1 g aktivní ingredience. Více preferovaná jednotková dávka je mezi 0,001 g a 0,5 g. Pro specifické ošetřování endometriosy a fibroidů může být aplikováno množství 0,01

až 10 mg/kg tělesné hmotnosti a nejlépe 0,1 až 3 mg/kg. Podobné dávkování může být používáno pro další terapeutické účely těchto sloučenin. Obvykle se mohou sloučeniny podávat denně, jednou až čtyřikrát za den, lépe jednou až dvakrát za den, ale pro užívání jako je při terapii hormonální náhrady, mohou být podávány v režimu cyklických fází. V každém případě frekvence a časování dávky bude záviset na faktorech jako je poločas životnosti konkrétní sloučeniny v těle, formulace dávky a cesta administrace. Je však třeba pochopit, že konkrétní úroveň dávky pro každého jednotlivého pacienta bude záviset na řadě faktorů, včetně účinnosti konkrétně použité sloučeniny, věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví a výživě jednotlivce, který je ošetřován, času a způsobu administrace, rychlosti vylučování, jiných lécích které byly před tím podány a vážnosti konkrétní choroby podstupující terapii, jak to dobře znají zkušení odborníci.

Takové sloučeniny jsou užitečné při léčení endometriosy, děložních leiomyomů (fibroidů) a určitých rakovin a tumorů, při terapii hormonální náhrady, právě tak jako při kontrole různých postupů při reprodukci a plodnosti jako je antikoncepce. Podrobnější popis potencionálního použití takových sloučenin podávají vydavatelé Donaldson Molly S., Dorflinger I., Brown Sarah S., Benet Leslie Z. v Clinical Application of Mifepristone (RU 486) and Other Antiprogestins, Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993. Jsou rovněž užitečné jako intermediáty pro syntézu jiných steroidů.

Po obecném popsání tohoto vynálezu lze další znalosti získat odkazem na určité obecné příklady provedení, které jsou zde uváděny pouze za účelem osvětlení a pokud není uvedeno jinak, nejsou zamýšleny jako omezení.

Přehled obrázků na výkresech

Úplnější ohodnocení vynálezu a mnoha jej provázejících předností se snadno získá a lépe se pochopí odkazem na předchozí podrobný popis a vezme-li se zřetel na doprovázející výkresy, z nichž:

Obrázek 1 popisuje reakční schema přípravy amino- a hydroxyl-aminosloučenin podle předkládaného vynálezu.

Obrázek 2 popisuje reakční schema přípravy cyklických aminosloučenin podle předkládaného vynálezu.

Obrázek 3 popisuje reakční schema přípravy cyklických hydroxylaminosloučenin podle předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Syntetické postupy

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být připraveny podle těch postupů, které jsou uvedeny na obrázcích 1 až 3 počínaje 11 β -aryl-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 β -nitroestr-9-eny (např. sloučenina **A-1** na obrázku 1 nebo sloučeniny analogické) nebo 3',4'-dihydro-11 β -aryl-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-1'-oxo-spiro[estr-2-en-17 β -2'(2'H)-pyrrol]-5 α -oly (např. sloučenina **C-1** na obrázku 3 nebo sloučeniny analogické). Sloučeniny typu **A-1** nebo **C-1** lze připravit podle postupů uvedených v U. S. patentové přihlášce s názvem "17 β -Nitro-11 β -aryl Steroids and Their Derivatives having Agonist or Antagonist Hormonal Properties" autoři C. E. Cook, J. A. Kepler, R. S. Shetty, G. S. Bartley a D. Lee, podané souběžně s touto patentovou přihláškou, (rejstřík patentového zástupce č. 2025-0133-77).

Tak na příklad působení přebytkového zinkového prachu (nejlépe kolem 9 atomových ekvivalentů) a chloridu amonného v roztoku ethanol / voda při teplotě místnosti na **A-1** vede v dobrém výtěžku k 17 β -N-hydroxylaminosloučenině **A-2**, která po účinku vodné kyseliny (nejlépe kyseliny trifluoroctové ve vodě a CH₂Cl₂) podléhá hydrolýze ketalu a dehydrataci na 4,9-dien-3-on **A-3**. Jestliže se na intermediární hydroxylamin **A-2** působí formalinem a NaBH₃CN, methyluje se dusík za vytvoření intermediární 17 β -N-methyl-N-hydroxysloučeniny **A-5**, která může být hydrolyzována a dehydratována stejným způsobem jako **A-2** za vzniku dienonu **A-7**.

Jestliže se na sloučeninu **A-1** působí přebytkovým zinkovým prachem (nejlépe kolem 60 atomových ekvivalentů) a chloridem amonným v roztoku ethanol / voda / tetrahydrofuran [THF] při zvýšených teplotách (nejlépe kolem 70°C), vede redukce nitroskupiny k 17 β -aminům **A-4**. Tyto sloučeniny mohou být hydrolyzovány a dehydratovány jak popsáno ze shora a poskytují dienony **A-6**. Aminoskupina v **A-6**

může být dále derivatisována, na příklad konversí na amidy způsoby, které jsou zkušeným odborníkům dobře známy. Na příklad reakce **A-6** s kyselinou mravenčí a N,N-dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) vede k formamidosloučeninám, zatímco výsledkem reakce s acetanhydridem v pyridinu je vznik acetamidosloučenin.

Pokud je R^7 ve sloučenině **A-1** zakončeno karboxylovou nebo karboxyesterovou funkcí a délka řetězce to dovoluje, pak redukce nitroskupiny může vést k cyklisaci na amid. Tedy, je-li R^7 CH_2CH_2COOEt (sloučenina **B-1**) a přebytný zinek se k redukci použije za zvýšené teploty, vznikne cyklický amid **B-2**. Kyselá hydrolýza a dehydratace potom vede k dienonu **B-3**. Jestliže R^7 ve sloučenině **A-1** obsahuje karbonylovou skupinu (keton nebo aldehyd) ve vhodné poloze na řetězci, potom redukce za mírnějších podmínek vede ke spironitronům jako je sloučenina **C-1**, jejíž příprava je popsána v U. S. patentové přihlášce s názvem "17 β -Nitro-11 β -aryl Steroids and Their Derivatives having Agonist or Antagonist Hormonal Properties" autoři C. E. Cook, J. A. Kepler, R. S. Shetty, G. S. Bartley a D. Lee, podané souběžně s touto patentovou přihláškou, (rejstřík patentového zástupce č. 2025-0133-77). Výsledkem redukce nitronu na příklad borohydridem sodným jsou N-hydroxyspiropyrrolidiny **C-2**, které lze rovněž hydrolyzovat a dehydratovat jak je popsáno nahoře. Sloučeniny jako je **B-2** a **C-2** jsou versatilní intermediáty, které je možné přeměňovat na rozmanité nové sloučeniny postupy, které jsou zkušeným odborníkům známy, včetně N- nebo O-alkylace a/nebo redukce hydridovými reagenty za poskytnutí na příklad cyklických aminů, které mohou být dále modifikovány např. alkylací nebo N-acylací. Takto lze získat různé spiropyrrolidinové analogy od **B-2**, **B-3**, **C-2** a **C-3**.

Když jsme obecně popsali tento vynález, lze další znalosti získat odkazem na určité obecné příklady provedení, které jsou zde uváděny pouze za účelem osvětlení a pokud není uvedeno jinak, nejsou zamýšleny jako omezení.

O b e c n é p o s t u p y

Pokud není uvedeno jinak, byly chemikálie laboratorní čistoty získány z komerčních zdrojů a byly použity bez dalšího čistění. Ether a tetrahydrofuran (THF) byly pod dusíkem čerstvě predestilovány z ketylu benzofenonu se sodíkem. Všechny na vlhkost a vzduch citlivé reakce a transfer reagentů byly prováděny pod suchým dusíkem nebo argonem. Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byla prováděna na

silikagelem předem potažených destičkách EM Science 60 F-254. Sloučeniny byly vyvolávány UF světlem (254 nm) nebo sprejováním p-anisaldehydem. Preparativní sloupcová chromatografie používala EM Science silikagel 60 Å (230 - 400 mesh). Roztoky byly koncentrovány pomocí rotační odparky při tlaku vodní vývěvy a při okolní teplotě. Body tání byly měřeny na Mel-Temp II a nejsou korigovány. Pokud není poznamenáno jinak, ^1H NMR spektra byla snímána při 250 MHz na spektrometru Bruker AC 250 v CDCl_3 jako rozpouštědlo a tetramethylsilanem (TMS) jako vnitřním standardem. Chemické posuny jsou uváděny v jednotkách ppm od TMS. Hmotnostní spektra byla obvykle získávána elektronovým nárazem při 70 eV na přístroji Hewlett Packard 5989A. Elementární analýzy prováděla Atlantic Microlab Inc., Atlanta, GA.

Příklad 1

Syntéza 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-hydroxylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-onu [A-3, $\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)fenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 β -(N-hydroxylamino)-17 α -(1-propinyl)estr-9-en [A-2, $\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

K homogennímu roztoku 6,34 g (12,2 mmol) nitropropinu A-1 ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) a 1,37 g (25,6 mmol) NH_4Cl ve 160 ml THF, 80 ml EtOH a 80 ml vody bylo za teploty místnosti přidáno 7,17 g (110 mmol) zinkového prachu (~325 mesh). Po míchání 1,5 h, byla směs za pomoci AcOEt filtrována přes kotouč Celitu. Potom byl filtrát třikrát promyt solankou, vysušen nad Na_2SO_4 , sfiltrován, rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a byla získána bílá amorfni tuhá látka (6,42 g). Chromatografie na silikagelu (70 % AcOEt v hexanech) poskytla hydroxylamin A-2 ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) (3,60 g, výtěžek 60 %). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 5,02 (1H, br s), 4,43 (1H, s), 4,21 (1H, d, $J=6,2$ Hz), 4,02-3,92 (4H, m), 2,90 (6H, s), 1,91 (1H, s), 0,48 (3H, s).

11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-hydroxylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on [A-3, R¹ = 4-Me₂N-, R⁷ = CH₃CC-, R⁶ = R¹² = H]

Směs 3,60 g (7,11 mmol) hydroxyketalu **A-2** (R¹ = 4-Me₂N-, R⁷ = CH₃CC-, R⁶ = R¹² = H) v 316 ml CH₂Cl₂ a 6,3 ml vody byla za chlazení v lázni led-voda 1,5 h intensivně míchána. K rychle míchané dispersi bylo po kapkách přidáno 8,80 ml (114 mmol) trifluoroctové kyseliny. Po intensivním míchání po 3 h byl pomalu přidán přebytek nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a směs byla ponechána 20 minut míchat při teplotě místnosti. Vodná vrstva byla oddělena a třikrát extrahována AcOEt, spojené organické roztoky byly dvakrát promyty solankou, vysušeny nad Na₂SO₄, sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku žluté tuhé látky (3,11 g). Materiál byl chromatografován na silikagelu (70 % AcOEt v hexanech). Spojení vzniklých frakcí o čistotě >97 % (stanoveno HPLC analýzou) poskytlo hydroxylamindienon **A-3** (R¹ = 4-Me₂N-, R⁷ = CH₃CC-, R⁶ = R¹² = H) (2,37 g, výtěžek 75 %) [b.t. 100-117°C (amorfní)]. Vzorek může být 14 hodin sušen ve vakuu při 92°C, aby se získal rozpouštědla prostý produkt bez ztráty čistoty. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,65 (2H, d, J=8,9 Hz), 5,75 (1H, s), 5,16 (1H, br s), 4,65 (1H, s), 4,31 (1H, br s), 2,91 (6H, s), 1,94 (3H, s), 0,55 (3H, s). Analýza pro C₂₉H₃₆N₂O₂·0,5 H₂O vypočteno: 76,79 % C, 8,22 % H, 6,18 % N; nalezeno: 76,82 % C, 8,29 % H, 6,12 % N. HS *m/z* (rel. int.) 444 (M⁺, 12), 428 (12), 411 (23), 134 (51), 121 (100).

Příklad 2

Syntéza 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-hydroxy-N-methylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-onu [A-7, R¹ = 4-Me₂N-, R⁷ = CH₃CC-, R⁶ = R¹² = H]

11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)fenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 β -(N-hydroxy-N-methylamino)-17 α -(1-propinyl)estr-9-en [A-5, R¹ = 4-Me₂N-, R⁷ = CH₃CC-, R⁶ = R¹² = H]

K roztoku 232 mg (0,458 mmol) hydroxylaminu **A-2** ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$) ve 4,6 ml CH_3CN bylo při teplotě místnosti přidáno 0,19 ml (2,3 mmol) formalinu a potom 49 mg (0,733 mmol) NaBH_3CN . Po 45 minutách byl bílý precipitát obsahující zásaditou reakční směs [pH 8-9 (stanoveno pH papírkem předem vodou navlhčeným)] upraven na pH 7 přidáním tří malých podílů (cca 1 kapka celkem) ledové kyseliny octové a tak bylo dosaženo homogenity. Po 1,5 h bylo v roztoku naměřeno pH 8, potom bylo přidáno další malé množství (cca 0,25 kapky) ledové kyseliny octové a na to, po 40 minutách, byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO_3 a AcOEt . Vodná vrstva byla oddělena a třikrát extrahována AcOEt . Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty solankou, vysušeny nad Na_2SO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Vzniklá bílá pěna byla čistěna chromatografií na silikagelu (60 % AcOEt v hexanech) a získán byl N-methylhydroxylamin **A-5** ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$) (74 mg, výtěžek 31 %). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 6,63 (2H, d, $J=8,7\text{ Hz}$), 5,75 (1H, s), 4,42 (1H, s), 4,16 (1H, br s), 4,02-3,92 (4H, m), 2,89 (6H, s), 2,54 (3H, s), 1,96 (3H, s), 0,51 (3H, s).

11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-hydroxy-N-methylamino)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on [A-7, $R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$]

K intensivně míchanému roztoku 122 mg (234 mmol) ketalu N-methylhydroxylaminu **A-5** ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$) v 10,2 ml CH_2Cl_2 a 0,5 ml CDCl_3 a 0,21 ml vody bylo při 0°C po kapkách přidáno 0,29 ml (3,76 mmol) kyseliny trifluoroctové. Po intensivním míchání 5,5 h při 0 °C, byl přidán nasycený roztok NaHCO_3 , směs byla 30 minut míchána a pak třikrát extrahována AcOEt . Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty solankou, vysušeny nad Na_2SO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku žluté pěny (118 mg). Produkt byl čistěn "flash" chromatografií na silikagelu (80 % AcOEt v hexanech), potom "flash" chromatografií na silikagelu (MeOH/THF/hexany , 1 : 30 : 68,9), potom středotlakou chromatografií na silikagelu (hexany, poté 30 % THF v hexanech) a pak preparativní HPLC s reversní fází (20 % H_2O v MeOH) a byl získán methylhydroxylaminindienon **A-7** ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$) (29 mg, výtěžek 27 %), o čistotě >97 % jak stanoveno HPLC analýzou. ^1H NMR (250

MHz, CDCl_3) δ 7,00 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 6,65 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 5,75 (1H, s), 4,28 (1H, d, $J=6,4$ Hz), 2,91 (6H, s), 2,57 (3H, s), 1,98 (3H, s), 0,58 (3H, s). Analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 76,32 % C, 8,43 % H, 5,93 % N; nalezeno: 76,62 % C, 8,17 % H, 5,87 % N. HS m/z (rel. int.) 458 (M^+ , 13), 441 (32), 411 (21), 320 (24), 278 (23), 225 (23), 134 (51), 121 (100).

Příklad 3

Syntéza 17 β -amino-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]- 17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-onu [A-6, $\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

17 β -Amino-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-3,3-[1,2-ethandiylobis(oxy)]-5 α -hydroxy--17 α -(1-propinyl)estr-9-en [A-4, $\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

K homogennímu roztoku 5,00 g (9,60 mmol) nitropropinu **A-1** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) a 10,3 g (192 mmol) NH_4Cl ve 100 ml THF, 50 ml EtOH a 50 ml vody bylo při 70°C přidáno 37,7 g (576 mmol) zinkového prachu (~325 mesh). Po účinném míchání 7,5 h, byla směs ponechána ochladit na teplotu místnosti a za odsávání s pomocí AcOEt filtrována přes koláč Celitu. Potom byl filtrát třikrát promyl solankou, vysušen nad Na_2SO_4 , sfiltrován, rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a byla získána žlutá pěna (4,95 g). Chromatografie na silikagelu (20 % MeOH v AcOEt) poskytla aminopropin **A-4** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) (3,48 g, výtěžek 74 %). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 6,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 4,42 (1H, br s), 4,21 (1H, d, $J=6,9$ Hz), 4,03-3,90 (4H, m), 2,91 (6H, s), 1,84 (3H, s), 0,40 (3H, s).

17 β -amino-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]- 17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on [A-6, $\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

Směs 265 mg (0,540 mmol) aminopropinketalu **A-4** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) ve 24 ml CH_2Cl_2 a 0,48 ml vody byla 1,5 h intenzivně míchána

v lázni led / voda. K rychle míchané dispersi bylo po kapkách přidáno 0,67 ml (8,69 mmol) trifluoroctové kyseliny. Po intensivním míchání 4,5 h při °C, byl pomalu přidán přebytek nasyceného roztoku NaHCO_3 a směs byla 30 minut míchána při teplotě místnosti. Vodná vrstva byla oddělena a třikrát extrahována AcOEt . Spojené organické roztoky byly promyty solankou, vysušeny nad Na_2SO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku žlutého oleje (258 mg). Látka připravená tímto způsobem byla podle ^1H NMR analýzy vysoce čistá a v analogických experimentech mohla být pro následující přeměny použita bez dalšího čištění. Vzorek o čistotě >97 % (stanoveno HPLC analýzou) byl připraven chromatografií na silikagelu (12 % MeOH v AcOEt), potom chromatografií na silikagelu (10 % MeOH v AcOEt), potom chromatografií na silikagelu deaktivovaném EtN_3 (50 % AcOEt v hexanech) a pak byl chromatografován preparativní HLPC s reversní fází [30 % H_2O v MeOH obsahujícím Et_3N (50 mM)] a poskytl dienon **A-6** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) (44,6 mg, výtěžek 19%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 6,66 (2H, d, $J=8,9$ Hz), 5,76 (1H, s), 4,36 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 2,92 (6H, s), 1,84 (3H, s), 0,48 (1H, s). Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$ vypočteno: 81,27 % C, 8,47 % H, 6,54 % N; nalezeno: 81,21 % C, 8,50 % H, 6,49 % N. HS m/z (rel. int.) 428 (M^+ , 61), 411 (97), 278 (33), 225 (23), 134 (100).

Příklad 4

Syntéza 17β -(N-acetamido)- 11β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]- 17α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-onu [**A-8**, $\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^{10} = \text{CH}_3$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

K roztoku 72 mg (0,168 mmol) aminodienonu **A-6** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) v 1,6 ml pyridinu při 0°C bylo přidáno 18,0 ml (185 mmol) Ac_2O . Po 2,5 h byla přidána jedna kapka Ac_2O a po 30 min byl roztok částečně koncentrován pod pomalým proudem dusíku. Vzniklý žlutohnědý olej byl spojen s 19 mg před tím získaného produktu a potom chromatografován na silikagelu (90 % AcOEt v hexanech) a poskytl dienonacetamid **A-8** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7 = \text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^{10} = \text{CH}_3$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) (37,7 mg, upravený výtěžek 38 %) o čistotě >97 % (stanoveno HPLC analýzou). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,70 (2H, d,

$J=8,8$ Hz), 5,67 (1H, s), 5,55 (1H, br s), 4,36 (1H, d, $J=6,2$ Hz), 2,92 (6H, s), 1,93 (3H, s), 1,87 (3H, s), 0,49 (3H, s). Analýza pro $C_{31}H_{38}N_2O_2 \cdot 0,5 H_2O$: vypočteno: 77,63 % C, 8,20 % H, 5,84 % N; nalezeno: 77,30 % C, 8,20 % H, 5,77 % N. HS m/z (rel. int.) 470 (M^+ , 100), 411 (9), 280 (44), 121 (41).

Příklad 5

11 β -[4-(N,N-Dimethylamino)fenyl]- 17 β -(N-formamido)-17 α -(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on [A-8, $R^1 = 4-Me_2N-$, $R^7 = CH_3CC-$, $R^{10} = R^6 = R^{12} = H$]

K roztoku 2,11 g (10,2 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu v 11 ml $CHCl_3$ bylo při teplotě místnosti přidáno 20,4 ml (20,4 mmol) 1,00M mravenčí kyseliny v $CHCl_3$ a vznikl bílý precipitát. Po 45 min byla směs přidána k roztoku 2,19 g (5,11 mmol) aminopropinu A-6 ($R^1 = 4-Me_2N-$, $R^7 = CH_3CC-$, $R^6 = R^{12} = H$) a 2,47 ml (30,7 mmol) pyridinu ve 22 ml $CHCl_3$. Po 20 min bylo přidáno 66 ml etheru a vzniklá směs byla filtrována koláčem Celitu, který byl pak šestkrát propláchnut 10 ml etheru. Filtrát byl za sníženého tlaku zkoncentrován, potom byl zředěn 22 ml AcOEt a 10 min míchán. Vzniklá směs byla přefiltrována koláčem Celitu a ten byl osmkrát propláchnut 3 ml AcOEt. Filtrát byl za sníženého tlaku zkoncentrován. Zbytek byl opakovaně třikrát ředěn 11 ml toluenu a na rotační odparce za sníženého tlaku koncentrován. Po dalším odstranění rozpouštědla ve vakuu byl světle zelený zbytek podle ^1H NMR analýzy prostý pyridinu a byl chromatografován na silikagelu (75 % AcOEt v hexanech) za poskytnutí formamidu A-8 ($R^1 = 4-Me_2N-$, $R^7 = CH_3CC-$, $R^{10} = R^6 = R^{12} = H$) (1,56 g, výtěžek 67 %) [b. t. 128-142°C (amorfní)]. HPLC analýzou bylo zjištěno, že produkt je >97 % čistoty a může být ve vakuu 16 h zahříván na 90°C, aby poskytl rozpouštědla prostý produkt se zachováním >97 % čistoty podle HPLC analýzy. Tato sloučenina existovala jako směs rovnovážných forem (pozorovatelných v ^1H NMR). ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, integrace adjustována na poměr majoritní a minoritní formy) δ 8,52 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 6,98 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 6,21 (1H, d, $J=11,8$ Hz), 5,77 (1H, s), 4,37 (1H, d, $J=6,7$ Hz), 2,91 (6H, s), 1,90 (3H, s), 0,47 (3H, s); minoritní forma: 8,08 (1H, s), 7,04 (shoulder), 5,68 (1H, s), 1,88 (3H, s), 0,50 (shoulder). Analýza pro $C_{30}H_{36}N_2O_2 \cdot 1,25 H_2O$: vypočteno: 75,20 % C, 8,10 %

H, 5,85 % N; nalezeno: 75,17 % C, 7,56 % H, 5,80 % N. HS m/z (rel. int.) 456 (M^+ , 94), 411 (9), 280 (44), 134 (51), 121 (100).

Příklad 6

Syntéza 17 β -amino-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-estra-4,9-dien-3-onu [A-6, $R^1 = 4$ -(N-piperidino)-, $R^7 = -(CH_2)_3OH$, $R^6 = R^{12} = H$]

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5 α ,10 α -oxidoestr-9(11)-en-17-on

K roztoku 32,0 g (102 mmol) 3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-estra-5(10),9(11)-dien-17-onu ve 192 ml CH_2Cl_2 při 0 °C bylo přidáno 7,04 ml (50,9 mmol) trihydrátu hexafluoracetonu (Lancaster Synthesis, Inc.) následovaného 2,46 g (17,3 mmol) Na_2HPO_4 a potom bylo do účinně míchané směsi (vrchní mechanické míchání) po kapkách přidáváno 8,64 ml (153 mmol) 50 %-ního H_2O_2 . V účinném míchání bylo pokračováno 18 hodin, během kteréžto doby se nechala teplota stoupnout na teplotu místnosti a potom bylo přidáno 192 ml nasyceného vodného roztoku $Na_2S_2O_3$. Po 20 minutovém míchání, byla směs spojena s jinou nasadou (32,0 g), která byla identicky až do tohoto bodu paralelně připravena. Vodná vrstva (spodní vrstva) byla oddělena a třikrát extrahována 80 ml AcOEt. Spojené organické roztoky byly zředěny 240 ml AcOEt a dvakrát promyty 80 ml nasyceného vodného roztoku $NaHCO_3$, dvakrát 80 ml solanky, vysušeny nad $MgSO_4$, sfiltrovány a rozpouštědlo bylo za sníženého tlaku odstraněno. Žlutá tuhá látka (76,1 g) byla magnetickým mícháním v uzavřené baňce po 12 hodin rozmělnována s 320 ml etheru. Vzniklá bílá kaše byla spojena s třemi jinými nasadami 3 x 32,0 g), které až do tohoto bodu byly identicky připraveny paralelně (a proporcionálně), potom byla sfiltrována za odsávání skleněnou nálevkou s hrubě sintrovanou fritou, propláchnuta třikrát se 40 ml diethyletheru a odsávána do sucha 1,5 h. Vzniklý bílý filtrační koláč byl jemně rozdrcen na bílý prášek a vysušen ve vakuu, a tak poskytl požadovaný epoxid vysoké čistoty (89,5 g, výtěžek 53 %). ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6,06 (1H, br s), 3,98-3,88 (4H, m), 2,52-2,44 (2H, m), 1,32-1,12 (1H, m), 0,88 (3H, s).

1-(4-Bromfenyl)piperidin

K roztoku 320 g (1,86 mmol, 1,00 ekvivalentu) 4-bromanilinu v 1,20 l toluenu, při teplotě místnosti v 5 l baňce s kulatým dnem, opatřené horním mechanickým míchadlem, bylo přidáno 648 ml (3,72 mmol, 2,00 ekvivalenty) diisopropylethylaminu, potom 253 ml (1,86 mmol, 1,00 ekvivalent) 1,5-dibrompentanu, následované vypláchnutím 200 ml toluenu. Účinně míchaný roztok byl v topném plášti zahříván na 100°C až 115°C, jak bylo měřeno teploměrem ponořeným do reakční směsi. Po 10 h byla pomocí TLC analýzy zaznamenána vysoká konverse na požadovaný produkt. Vzniklá voluminosní, precipitát obsahující hnědá směs se nechala ochladit na teplotu místnosti. Směs byla s pomocí 390 ml toluenu špachtlí rozmačkána na transferovatelnou kaši. Tuhé hydrochloridy diisopropylethylaminu byly odstraněny odsátím na skleněné nálevce s hrubě sintrovanou fritou a propláchnuty třikrát toluenem (3 x 320 ml). (Další toluenové proplachy vzniklých hnědých tuhých látek poskytovaly pouze nevýznamná množství materiálu). Odpaření hnědého filtrátu za sníženého tlaku na rotační odparce s následujícím 12 h odstraňováním rozpouštědla při teplotě místnosti ve vakuu, poskytlo měkkou hnědou tuhou látku (398 g, surový výtěžek 89 %), která byla rozdrobena na malé kousky. 20,0 g tohoto surového materiálu bylo vzato pro optimalizaci experimentu, jejímž výsledkem je následující popis čistění.

Ke zbylému surovému produktu (378 g) bylo za účinného míchání magnetickým míchadlem v pěti 300 ml porcích přidáno 1,50 l diethyletheru. Po 30 minutách při teplotě místnosti bylo míchání přerušeno a míchací magnet byl vyňat. Tmavá nerozpustná jemná tuhá látka se nechala usadit a hnědý roztok byl opatrně dekantován, hnědá tuhá látka byla proprána diethyletherem ((3 x 100 ml). Ke spojeným etherovým roztokům bylo při teplotě místnosti přidáno 38,5 ml (406 mmol) acetanhydridu. Po 3 h míchání při teplotě místnosti bylo při teplotě místnosti přidáno 300 ml vodné 10 %-ní kyseliny chlorovodíkové (tj. 3,7 %-ní $\text{HCl}_{(\text{aq})}$) a směs byla 5 min účinně míchána, během kteréžto doby se vytvořilo malé množství žlutého precipitátu. Etherová vrstva byla oddělena a extrahována vodnou 10 %-ní kyselinou chlorovodíkovou (5 x 300 ml). Spojené kyselé vodné roztoky byly dekantovány, aby se odstranilo malé množství žluté tuhé látky a potom byly zpětně jednou extrahovány 150 ml diethyletheru. Vodný roztok byl za účinného míchání při teplotě místnosti

během 20 min pomalým přidáváním 235 ml koncentrovaného hydroxidu amonného alkalisován na pH 10. Ke vzniklé, žlutobílý precipitát obsahující směsi, bylo za rychlého míchání přidáno 600 ml diethyletheru a tak se tuhé látky po asi 10 minutách úplně rozpustily. Vodná vrstva byla oddělena a extrahována diethyletherem (2 x 150 ml). Spojené etherové roztoky byly promyty solankou (2 x 150 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu na rotační odparce. Další odstraňování rozpouštědla ve vakuu po 12 h poskytlo vysoce čistý produkt jako našedlou tuhou látku [338 g, výtěžek 80 % (upraveno na odebraných 20 g)]. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,11-3,07 (4H, m), 1,73-1,66 (4H, m), 1,59-1,51 (2H, m).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en-17-on

3 l Baňka s kulatým dnem opatřená vrchním mechanickým míchadlem, s 9,67 g (398 mmol) hořčíkových hoblin, byla pod proudem suchého dusíku plamenem vysušena. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo přidáno 333 ml THF a trochu krystalů jodu, čímž to nabylo světle hnědého zbarvení. K účinně míchané směsi bylo přidáno 40 ml roztoku 91,9 g (383 mmol) 1-(4-bromfenyl)piperidinu v 333 ml THF. Po zahřívání směsi k varu asi 5 min, barva jodu rychle vybledla do bezbarvé a v této chvíli se nechala směs ochladit přibližně na teplotu místnosti. V rozmezí 1,5 h byl po kapkách přidáván zbytek roztoku bromidu. Směs byla potom 1,8 h chlazena v lázni led-voda a v jedné dávce bylo přidáno 15,1 g (153 mmol) jemně rozpráškovaného CuCl . Po účinném promíchání po 60 s, byl během 30 s přidán (vlit) roztok 50,6 g (153 mmol) 3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α ,10 α -oxidoestr-9(11)-en-17-onu v 380 ml THF a způsobil vznik voluminosního světle žlutého precipitátu. Po 10 min byl pomalu přidáván nasycený vodný roztok NH_4Cl a následně pak 630 ml AcOEt . Po 30 min promíchání byla směs zředěna a míchána s 300 ml vody. Vodná vrstva byla oddělena a třikrát extrahována 250 ml AcOEt . Spojené organické roztoky byly třikrát promyty 250 ml solanky, vysušeny nad MgSO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Získaný materiál (116 g) byl spojen s analogicky připravenou násadou surového produktu (11,3 g) v 55 ml CH_2Cl_2 , potom chromatografován na silikagelu (vymývání vedlejšího produktu piperidinofenylového reagentu pomocí

CH₂Cl₂, potom vymývání produktu 60 % AcOEt v hexanech), aby poskytl požadovaný produkt, u něhož některé frakce obsahovaly menší množství bis-aduktu, v němž se Grignardovo činidlo adovalo na skupinu 17-karbonylu. A tak další chromatografie koncentrovaných kontaminovaných frakcí na silikagelu (60 % AcOEt v hexanech) kombinovaná se získanými čistými frakcemi s čistými frakcemi z první chromatografické separace poskytla kontaminantu prostý produkt (65,2 g, upravený výtěžek 79 %). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (2H, d, J= 8,6 Hz), 6,83 (2H, d, J= 8,7 Hz), 4,53 (1H, s), 4,30 (1H, d, J= 6,8 Hz), 4,02-3,92 (4H, m), 3,13-3,08 (4H, m), 0,50 (3H, s).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5α-hydroxy-11β-[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en-17-oxim

K roztoku 65,1 g (132 mmol) 3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5α-hydroxy-11β-[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en-17-onu ve 450 ml bezvodého pyridinu bylo při teplotě místnosti pod dusíkem přidáno 15,2 g (218 mmol) hydroxylaminhydrochloridu. Po míchání 19,5 h bylo přidáno 1,50 l vody a 475 ml AcOEt. Po 10 min míchání byla oddělena vodná vrstva a extrahována třikrát 275 ml EtOAc. Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty 275 ml solanky, vysušeny nad Na₂SO₄, sfiltrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Vzniklá pěna byla opakovaně za sníženého tlaku na rotační odparce třikrát odpařována s 275 ml toluenu při 40 °C a během této doby byla spojena s 4,93 g analogicky připraveného materiálu. Další rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a tak se získal požadovaný oxim jako žlutá pěna (81,7 g), podle ¹H NMR analýzy prostý pyridinu. Materiál byl dále použit bez dalšího čištění. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, br s), 7,08 (2H, d, J= 9,0 Hz), 6,81 (2H, d, J= 8,6 Hz), 4,37 (1H, s), 4,22 (1H, d, J= 6,6 Hz), 4,08-3,89 (4H, m), 3,12-3,08 (4H, m), 0,54 (3H, s).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5α-hydroxy-11β-[4-(N-piperidino-N-oxid)fenyl]estr-9-en-17-oxim

K roztoku 81,7 g (předpokládaných 148 mmol) 3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5α-hydroxy-11β-[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en-17-oximu ve 290 ml CH₂Cl₂ při 0°C bylo

přidáno 10,3 ml (73,7 mmol) trihydrátu hexafluoracetonu. Za intensivního míchání bylo po kapkách přidáno 17,8 ml (310 mmol) 50 %-ního H_2O_2 . Směs byla 14,5 h intensivně míchána a během této doby se postupně zahřívala na teplotu místnosti. Byla přidána voda (414 ml) a AcOEt (1,65 l) a vzniklá směs byla 20 min dobře promíchávána. Organická vrstva byla oddělena a pětkrát extrahována 125 ml vody. Spojené vodné roztoky byly použity v příštím kroku bez dalšího zpracování. Malý alikvotní podíl byl pro charakterisaci zkoncentrován ve vakuu. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 10,7 (1H, br s), 7,96 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,39-4,32 (1H, m), 4,05-3,97 (4H, m), 3,68-3,56 (2H, m), 0,49 (3H, s).

17- Brom-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17-nitro-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en [A-1, $\text{R}^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $\text{R}^7 = \text{Br}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

K roztoku 65,9 g (369 mmol) N-bromsukcinimidu (NBS) v 375 ml 1,4-dioxanu byl při teplotě místnosti přidán roztok 37,0 g (369 mmol) KHCO_3 v 375 ml vody. Po 5 min byl shora uvedený vodný roztok 3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-11 β -[4-(N-piperidino-N-oxid)fenyl]estr-9-en-17-oximu při teplotě místnosti zředěn 720 ml 1,4-dioxanu a pomalu přidáván k roztoku NBS- KHCO_3 takovou rychlostí, aby se zabránilo přebytečnému vývoji plynu a pění. Po 16 h míchání roztoku při pokojové teplotě bylo přidáno 262 g (944 mmol) $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, což způsobilo voluminosní hnědý precipitát a pak bylo přidáno 375 ml AcOEt a 650 ml vody. Po 30 min účinného míchání byla vodná vrstva oddělena a čtyřikrát extrahována 300 ml AcOEt. Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty 300 ml solanky, vysušeny nad Na_2SO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina **A-1** ($\text{R}^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $\text{R}^7 = \text{Br}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$) jako hnědá pěna (69,3 g), která byla v dalším kroku použita přímo bez čistění. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,87 (2H, m), 4,42 (1H, s), 4,32 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,03-3,93 (4H, m), 3,43-3,28 (1H, m), 3,12 (4H, br s), 0,48 (3H, s).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 β -nitro-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en [A-1, $\text{R}^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^7 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

K dobře míchanému roztoku 69,3 g hořejšího surového bromidu [**A-1**, $R^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $R^6 = R^7 = R^{12} = H$] v 1,17 l THF a 230 ml vody bylo při teplotě místnosti přidáváno 14,4 g (380 mmol) NaBH_4 v malých dávkách po dobu 1 h. Po další 1 h byl opatrně přidán roztok 84,3 g (1,21 mol) hydroxylaminhydrochloridu v 585 ml vody. Po 15 min byla vodná vrstva oddělena a třikrát extrahována 116 ml AcOEt. Spojené organické roztoky byly třikrát promyty 116 ml solanky, vysušeny nad Na_2SO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Byla získána žlutá pěna (56,2 g). Materiál byl vzat do minimálního množství CH_2Cl_2 a chromatografován na silikagelu (55 % AcOEt v hexanech) a tak poskytl jako žlutou tuhou látku nitro intermediát **A-1**, [$R^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $R^6 = R^7 = R^{12} = H$] (33,3 g, výtěžek 45 % pro 5 kroků). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,38 (1H, s), 4,33 (1H, t, $J = 11$ Hz), 4,23 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,12-3,07 (4H, m), 2,71 (1H, d, $J = 13$ Hz), 0,36 (3H, s).

17 α -(Karbomethoxyethyl)-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 β -nitro-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en [A-1**, $R^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $R^7 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{COOCH}_3$, $R^6 = R^{12} = H$]**

Ke směsi 12,0 g (23,0 mmol) nitro intermediátu **A-1** [$R^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $R^6 = R^7 = R^{12} = H$] v 65 ml *t*-BuOH bylo při teplotě místnosti přidáno 41,2 ml (460 mmol) methylakrylátu a potom bylo po kapkách přidáno 13,2 ml (30,0 mmol) 40 % hm. Tritonu B v MeOH. Po 1h při teplotě místnosti bylo přidáno 132 ml nasyceného vodného roztoku NH_4Cl a 132 ml AcOEt. Byla oddělena vodná vrstva a extrahována třikrát 30 ml AcOEt. Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty 132 ml solanky, vysušeny nad Na_2SO_4 , sfiltrvány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Chromatografie na silikagelu (60 % AcOEt v hexanech) poskytla 11,8 g (výtěžek 85 %) nitroesteru **A-1** [$R^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $R^7 = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{COOCH}_3$, $R^6 = R^{12} = H$]. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,35 (1H, s), 4,30 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,03-3,93 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,11-3,07 (4H, m), 0,38 (3H, s).

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-17 β -nitro-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en [A-1, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H]

K roztoku 8,13 g (13,3 mmol) esteru **A-1**, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H) ve 145 ml THF bylo při 0°C přidáno 67,0 ml (67,0 mmol) 1,0 M DIBAL-H v hexanech. Po 15 min byl přidán nasycený vodný roztok vinanu sodno-draselného, který způsobil vznik gelu. Po 2 h míchání roztoku při teplotě místnosti se gel rozptýlil a vznikla čirá směs. Vodná vrstva byla oddělena a třikrát byla extrahována AcOEt. Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty solankou, vysušeny nad Na₂SO₄, sfiltrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Byl získán nitropropanol **A-1** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] jako žlutá pěna (7,83 g, výtěžek 100 %). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,38 (1H, s), 4,29 (1H, d, J = 6,4 Hz), 4,02-3,93 (4H, m), 3,68-3,50 (2H, m), 3,11-3,07 (4H, m), 0,37 (3H, s).

17 β -Amino-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en [A-4, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H]

K roztoku 7,25 g (12,5 mmol) nitropropanolu **A-1**, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H) a 13,4 g (250 mmol) NH₄Cl v 70 ml EtOH, 70 ml vody a 140 ml THF bylo při 70°C po dobu přibližně 3 min opatrně přidáváno 49,0 g (749 mmol) zinkového prachu (~325 mesh). Potom, když byla vzniklá směs 18 hodin účinně míchána, nechala se ochladit na teplotu místnosti a pak byla za pomoci AcOEt sfiltrována koláčem Celitu. Filtrát byl dvakrát promyt solankou, vysušen nad Na₂SO₄, sfiltrován a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Byl získán aminopropanol **A-4** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] jako bílá amorfni tuhá látka (9,16 g), která byla přenesena do dalšího stupně bez čistění. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,40-4,20 (2H, m), 4,05-3,82 (4H, m), 3,46 (2H, br s), 3,10 (4H, br s), 0,54 (3H, s).

17 β -Amino-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-4,9-dien-3-on
[A-6, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H]

K intensivně míchané mléčně bílé směsi 9,45 g (předpoklad 13,0 mmol) ketalu **A-4** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H], 575 ml CH₂Cl₂ a 12 ml vody bylo při 0°C po kapkách přidáváno 16,6 ml (215 mmol) trifluoroctové kyseliny, která postupně vyvolala světle modré zbarvení, které během přibližně 15 min vybledlo do bledě žluté. Po 2 h intensivním míchání byl opatrně přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ a směs se nechala 14 h mírně míchat při teplotě místnosti. Směs byla třikrát extrahována AcOEt. Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty solankou, vysušeny nad Na₂SO₄, sfiltrovány, rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a tak byl získán dienon **A-6** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] jako žlutá pěna (6,18 g, ze tří kroků upravený výtěžek 74 %) podle ¹H NMR analýzy ve stavu nejvyšší čistoty. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,76 (1H, s), 4,36 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,62-3,42 (2H, m), 3,13-3,09 (4H, m), 3,10 (4H, br s), 0,54 (3H, s). HS *m/z* (rel. int.) 488 (M⁺, 21), 470 (37), 387 (100), 320 (25), 162 (52), 96 (35).

Příklad 7

Syntéza 17 β -hydroxylamino-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-estra-4,9-dien-3-onu [A-3, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H]

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-17 β -hydroxylamino-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estr-9-en [A-2, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H]

K roztoku 4,34 g (7,47 mmol) nitropropanolu **A-1**, [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] a 840 mg (15,7 mmol) NH₄Cl ve 49 ml EtOH, 49 ml vody a 99 ml THF bylo při teplotě místnosti přidáno 4,40 g (67,2 mmol) zinkového prachu (~325 mesh). Potom, když byla vzniklá směs 2,5 h účinně míchána, byla za pomoci AcOEt sfiltrována koláčem Celitu. Filtrát byl dvakrát promyt solankou, vysušen nad

Na₂SO₄, sfiltrován a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Chromatografií na silikagelu (6 % MeOH v AcOEt) byl získán výchozí nitropropanol **A-1** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] (420 mg, regenerováno 10 %) a požadovaný hydroxylaminopropanol **A-2** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] (2,95 g, výtěžek 70 %). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,29 (1H, br s), 4,35 (1H, s), 4,18-4,16 (1H, br s), 4,01-3,92 (4H, m), 3,75-3,65 (1H, m), 3,60-3,51 (1H, m), 3,10-3,05 (4H, m), 1,04-0,93 (1H, m), 0,57 (3H, s).

17β-Hydroxylamino-17α-(3-hydroxypropyl)-11β-[4-(N-piperidino)fenyl]-estra-4,9-dien-3-on [A-3, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H]

K intensivně míchané směsi 2,95 g (5,20 mmol) hydroxylaminu **A-2** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H], 4,80 ml vody a 230 ml CH₂Cl₂ bylo při 0°C po kapkách přidáno 6,50 ml (84,2 mmol) kyseliny trifluoroctové. Po 3 h intensivním míchání při 0°C byl opatrně přidán přebytek nasyceného vodného roztoku NaHCO₃. Po intensivním míchání 30 min při teplotě místnosti byla směs třikrát extrahována AcOEt. Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty solankou, vysušeny nad Na₂SO₄, sfiltrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a tak byla získána žlutá pěna (2,77 g.). Tento materiál byl v minimálním množství CH₂Cl₂ spojen s analogicky připraveným materiálem (205 mg) a chromatografován na silikagelu (5,5 % MeOH v AcOEt), což poskytlo žlutou pěnu (1,99 g). Ta byla spojena s podobným dalším materiálem (393 mg) v minimálním množství CH₂Cl₂ a byla chromatografována na silikagelu (5,5 % MeOH v AcOEt). Frakce byly podle ¹H NMR analýzy o čistotě >97 % a jejich spojení poskytlo dienon **A-3** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] (1,69 g, upravený výtěžek 52 %). Většina tohoto materiálu (1,68 g) byla 38 h sušena ve vakuu při 92°C až 94°C a poskytla podle ¹H NMR analýzy rozpouštědla prostý produkt o čistotě >97 %. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,75 (1H, s), 5,21 (1H, br s, vyměnitelný s D₂O), 4,28 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,78-3,74 (1H, m), 3,64-3,61 (1H, m), 3,10-3,02 (4H, m), 1,08-0,93 (1H, m), 0,64 (3H, s). HS m/z: LC-MS 505 (M + 1), MS-MS 505 (M + 1). Analýza pro C₃₂H₄₄N₂O₃ vypočteno: 76,15 % C, 8,79 % H, 5,55 % N; nalezeno: 75,90 % C, 8,77 % H, 5,50 % N.

Příklad 8

17 β -(N-Formamido)-17 α -[3-(formyloxy)propyl]-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-estra-4,9-dien-3-on [A-8, R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OCHO, R¹⁰ = R⁶ = R¹² = H]

K roztoku 10,4 g (50,6 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu ve 28 ml CHCl₃ bylo při teplotě místnosti přidáno 101 ml (101 mmol) 1,00 M mravenčí kyseliny v CHCl₃ a vznikl bílý precipitát. Po 5 min byla směs přidána k roztoku 6,18 g (12,7 mmol) aminoalkoholu **A-6** [R¹ = 4-(N-piperidino)-, R⁷ = -(CH₂)₃OH, R⁶ = R¹² = H] a 12,4 ml (152 mmol) pyridinu ve 55 ml CHCl₃. Po 15 min bylo přidáno na špičku špachtle 4-dimethylaminopyridinu. Po 2,5 h byl na špičku špachtle přidán další 4-dimethylaminopyridin. Další množství směsi 2,60 g (12,7 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu v CHCl₃ a 25,3 ml (25,3 mmol) 1,00 M mravenčí kyseliny v 10 ml CHCl₃ bylo 5 min mícháno a potom přidáno k reakční směsi. Po 1 h byla směs zředěna 600 ml diethyletheru, účinně míchána 12 h a pak filtrována koláčem Celitu, s pomocí propláchnutí diethyletherem. Filtrát byl na rotační odparce koncentrován za sníženého tlaku a potom ve vakuu. Zbytek byl 45 minut míchán se 100 ml AcOEt a vzniklé tuhé látky byly filtrovány koláčem Celitu a propláchnuty AcOEt. Filtrát byl spojen s menší násadou požadovaného surového produktu (0,688 mmol teoreticky), která byla připravena až do tohoto bodu podobně. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl opakovaně třikrát ředěn 30 ml toluenu, na rotační odparce za sníženého tlaku zkoncentrován (pro odstranění pyridinu) a poskytl 8,42 g oranžově žluté pěny. Materiál byl dvakrát chromatografován na silikagelu (85 % AcOEt v hexanech) a poskytl 4,66 g žluté amorfnní látky. 1,63 g vzorku tohoto materiálu bylo ve vakuu sušeno 21 h při 95°C za vzniku žluté amorfnní látky (1,51 g, upravený výtěžek 51 %). Bylo pozorováno, že esterová skupina formátu je citlivá na pomalé štěpení v roztoku MeOH. Analýza analytickou HPLC s reversní fází (C-18 kolona, YMC, inc.) vykazala >97 % čistotu produktu existujícího jako rovnováha dvou forem. Ověření takové interkonverze bylo dosaženo separací individuálních forem analytickou HPLC následovanou jejich opakovaným vstříkem, aby se získaly prakticky identické chromatogramy. Toto chování bylo pozorováno také při dvoudimensionálních TLC experimentech a právě tak u ¹H NMR spekter (poměr cca

2 :1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , integrace upravena pro poměr majoritních a minoritních forem) δ 8,03 (1H, s), 7,03 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 6,83 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 5,78 (1H, s), 5,32 (1H, s), 4,44-4,30 (1H, m), 4,25-4,15 (2H, m), 3,10 (4H, br s), 0,50 (3H, s); minoritní forma: 8,14 (1H, d, $J=12,4$ Hz), 6,99 (2H, překrývající se dublet), 5,95 (1H, d, $J=12,4$ Hz). Analýza pro $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočteno: 74,97 % C, 8,14 % H, 5,14 % N; nalezeno: 74,72 % C, 8,26 % H, 5,07 % N. HS m/z (rel. int.): 544 (M^+ , 25), 320 (23), 161 (100).

Příklad 9

17 β -(N-Formamido)-17 α -[3-hydroxypropyl]-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-estra-4,9-dien-3-on [A-8, $\text{R}^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $\text{R}^7 = \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{OH}$, $\text{R}^{10} = \text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$]

Ke směsi 1,43 g (2,62 mmol) formiátu **A-8** [$\text{R}^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $\text{R}^7 = \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{OCHO}$, $\text{R}^{10} = \text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$] a 24 ml MeOH bylo při dobrém míchání při teplotě místnosti po kapkách přidáváno 0,48 ml koncentrovaného hydroxidu amonného, což způsobilo vytvoření homogenního roztoku. Po 1,2 h byl přidán vodný roztok nasyceného chloridu amonného, 24 ml vody a 24 ml AcOEt. Vodná vrstva byla oddělena a třikrát extrahována AcOEt. Spojené organické roztoky byly dvakrát promyty solankou, vysušeny na Na_2SO_4 , sfiltrány, rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a tak bylo získáno 1,35 g (výtěžek 100 %) produktu. Tento materiál byl spojen se 474 mg analogicky připraveného produktu v minimálním množství CH_2Cl_2 a chromatografován na silikagelu (8 % MeOH v AcOEt) za vzniku žluté pěny (1,59 g). Materiál byl postupně třikrát zředěn 15 ml CH_2Cl_2 a koncentrován za sníženého tlaku na rotační odparce tak, že podle ^1H NMR analýzy poskytl materiál prostý všech dalších rozpouštědel. Materiál byl sušen 23,5 h při 95°C ve vakuu a poskytl 1,36 g požadovaného, v podstatě rozpouštědla prostého formamido-propanolu **A-8** [$\text{R}^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $\text{R}^7 = \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{OH}$, $\text{R}^{10} = \text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$] [1,45 g, výtěžek 79 % (upravený na dodatek)], podle ^1H NMR analýzy v čistotě >97 %. Analytickou HPLC a ^1H NMR byla analogicky jako u shora uvedeného formamidu **A-8** [$\text{R}^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $\text{R}^7 = \text{-(CH}_2\text{)}_3\text{OCHO}$, $\text{R}^{10} = \text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$] zaznamenána rovnováha dvou forem (poměr cca 1: 1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , integrace upravena pro poměr forem) δ 8,12 (1H, d, $J=12,3$ Hz), 7,03 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 6,83

(2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,39 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 5,75 (1H, s), 4,44-4,31 (1H, m), 3,65-3,62 (2H, m), 3,10-3,08 (4H, m), 0,50 (3H, s); druhá forma, částečně: 8,01 (1H, s), 7,00 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 5,39 (1H, s), 0,49 (3H, s).. Analýza pro $C_{33}H_{44}N_2O_3 \cdot 0,25 H_2O$ vypočteno: 76,04 % C, 8,61 % H, 5,37 % N; nalezeno: 75,95 % C, 8,62 % H, 5,37 % N. HS m/z (rel. int.): 516 (M^+ , 44), 387 (16), 320 (38), 161 (100).

Příklad 10

Syntéza 5'-oxo-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]- spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-onu [B-3, $R^1 = 4$ -(N-piperidino)-, $R^6 = R^{12} = H$]

3,3-[1,2-Ethandiylbis(oxy)]-5 α -hydroxy-5'-oxo-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-spiro[estr-9-en-17 β ,2'-pyrrolidin] [B-2, $R^1 = 4$ -(N-piperidino)-, $R^6 = R^{12} = H$]

Roztok nitroesteru **B-1** [$R^1 = 4$ -(N-piperidino)-, $R^6 = R^{12} = H$, $R = CH_3$] (3,13 g, 5,10 mmol) byl připraven v 63 ml 50 %-ního ethanolu a 32 ml THF. K tomu bylo přidáno 1,93 g (73,4 mmol) chloridu amonného a 20 g (306 mmol) zinkového prachu. Reakční směs byla 20 h zahřívána na 70°C. Reakční směs byla sfiltrována přes celit a filtrát byl zkoncentrován. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu za vymývání směsí ethylacetát-hexan-methanol 6:3:1 a poskytl 1,97 g (výtěžek 70 %) čistého **B-2** [$R^1 = 4$ -(piperidino)-, $R^6 = R^{12} = H$]. IČ (v roztoku $CHCl_3$, cm^{-1}): 3495, 2995, 2855, 1685, 1506, 1438, 1384, 1226. ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03 (2H, d, $J=8,5$ Hz, ArH), 6,83 (2H, d, $J=8,8$ Hz, ArH), 5,57 (1H, s, NH), 4,39 (1H, s, C_5OH), 4,25 (1H, d, $J=5,9$ Hz, $C_{11\alpha}H$), 3,98-4,02 (4H, m, $[OCH_3]_2$), 3,09 (4H, m, $N[CH_3]_2$), 0,42 (3H, s, $C_{18}H$).

5'-Oxo-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]- spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on [B-3, $R^1 = 4$ -(N-piperidino)-, $R^6 = R^{12} = H$]

K roztoku 120 mg (0,23 mmol) **B-2** [$R^1 = 4$ -(N-piperidino)-, $R^6 = R^{12} = H$] ve 2,5 ml CH_2Cl_2 bylo přidáno 0,1 ml vody a směs byla ochlazená na 0°C. Do roztoku bylo po kapkách přidáno kolem 0,5 ml trifluoroctové kyseliny (TFA). Reakce byla 1 h

míchána při 0°C. Reakce byla zastavena nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a extrahována CH₂Cl₂. Vrstva CH₂Cl₂ byla promyta vodou, potom solankou a vysušena nad MgSO₄. Suchý roztok byl pak sfilován a ve vakuu zkoncentrován. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu a jako eluční roztok byla použita směs methylenchlorid-hexan-methanol 5:5:1. Bylo získáno 79 mg (výtěžek 76 %) čistého **B-3** [$R^1 = 4\text{-(N-piperidino)-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$]. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6,69 (2H, d, J=8,7 Hz, ArH), 6,64 (2H, d, J=8,8 Hz, ArH), 5,79 (1H, s, NH), 5,77 (1H, s, C₄H), 4,36 (1H, d, J=6,4 Hz, C_{11α}H), 3,12 (4H, m, N[CH₃]₂), 0,49 (3H, s, C₁₈H). Hmotnostní spektrum *m/z* (rel. int.): 484 (75), 374 (5), 320 (16), 213 (6), 174 (17), 161 (100). Analýza pro C₃₂H₄₀N₂O₂ vypočteno: 79,30 % C, 8,32 % H, 5,78 % N; nalezeno: 79,12 % C, 8,26 % H, 5,72 % N.

Příklad 11

Syntéza 11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17β,2'-pyrrolidin]-3-onu [C-3 ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$, $R^{13} = \text{CH}_3$)]

1', 5α-Dihydroxy 11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-5'-methyl- spiro[estr-9-en-17β,2'-pyrrolidin] [C-2 ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$, $R^{13} = \text{CH}_3$)]

K míchanému roztoku **C-1** ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$, $R^{13} = \text{CH}_3$) (200 mg, 0,38 mmol) a (3,58 mmol) NaBH₃CN ve 4 ml methanolu bylo přidáno 0,5 ml AcOH. Reakce byla 2 h míchána při teplotě místnosti. Reakce byla přerušena nasyceným roztokem NH₄Cl a extrahována CH₂Cl₂. Organická vrstva byla promyta vodou, potom solankou a vysušena nad bezvodým Na₂SO₄. Organická vrstva byla sfiltrována a zkoncentrována na surový **C-2** ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^6 = R^{12} = \text{H}$, $R^{13} = \text{CH}_3$), který byl bez dalšího čištění použit v následujícím kroku. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz, ArH), 6,64 (2H, d, J=8,7 Hz, ArH), 4,35 (1H, s, C₅OH), 4,19 (1H, d, J=6,2 Hz, C_{11α}H), 3,98-4,02 (4H, m, [OCH₃]₂), 2,88 (6H, s, N[CH₃]₂), 1,19 (3H, d, J=6,5, HONCHCH₃), 0,62 (3H, s, C₁₈H).

11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on [C-3 (R¹ = 4-Me₂N-, R⁶ = R¹² = H, R¹³ = CH₃)]

K roztoku 200 mg (0,38 mmol) **C-2** (R¹ = 4-Me₂N-, R⁶ = R¹² = H, R¹³ = CH₃) ve 2,0 ml CH₂Cl₂ bylo přidáno 0,1 ml vody a směs byla ochlazená na 0°C. Do ochlazeného roztoku bylo po kapkách přidáno kolem 0,5 ml trifluoroctové kyseliny. Reakce byla 1 h míchána při 0°C. Reakce byla přerušena nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a extrahována CH₂Cl₂. Vrstva CH₂Cl₂ byla promyta vodou, potom solankou a vysušena nad Na₂SO₄. Suchý roztok byl pak sfiltrován a ve vakuu zkoncentrován. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu a jako eluční roztok byla použita směs ethylacetát-hexan 3:1. Bylo získáno 114 mg (výtěžek 65 %) čistého **C-3** (R¹ = 4-Me₂N-, R⁶ = R¹² = H, R¹³ = CH₃). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (2H, d, J=8,6 Hz, ArH), 6,65 (2H, d, J=8,7 Hz, ArH), 5,74 (1H, s, C₄H), 4,30 (1H, d, J=6,8 Hz, C_{11 α} H), 2,89 (6H, s, N[CH₃]₂), 1,19 (3H, d, J=6,4, HONCHCH₃), 0,69 (3H, s, C₁₈H). Hmotnostní spektrum *m/z* (rel. int.): 459 (8), 458 (23), 442 (31), 280 (12), 134 (100), 121 (33), 96 (7). Analýza pro C₃₀H₄₀N₂O₂·0,25 H₂O vypočteno: 77,45 % C, 8,83 % H, 5,61 % N; nalezeno: 77,46 % C, 8,78 % H, 6,02 % N.

Příklad 12

Syntéza 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-onu [C-3 (R¹ = 4-Me₂N-, R⁶ = R¹² = H, R¹³ = H)]

1', 5 α -Dihydroxy 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-3,3-[1,2-ethandiylbis(oxy)]-spiro[estr-9-en-17 β ,2'-pyrrolidin] [C-2 (R¹ = 4-Me₂N-, R⁶ = R¹² = H, R¹³ = H)]

K míchanému roztoku **C-1** (R¹ = 4-Me₂N-, R⁶ = R¹² = H, R¹³ = H) (200 mg, 0,39 mmol) a 234 mg (3,77 mmol) NaBH₃CN v 5 ml methanolu bylo přidáno 0,5 ml AcOH. Po 2 h míchání při teplotě místnosti byla reakce přerušena nasyceným roztokem NH₄Cl a extrahována CH₂Cl₂. Organická vrstva byla promyta vodou, potom solankou a vysušena nad bezvodým Na₂SO₄. Organická vrstva byla sfiltrována a

zkoncentrována na surový produkt, který byl bez dalšího čistění použit v následujícím kroku. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (2H, d, $J=8,7$ Hz, ArH), 6,64 (2H, d, $J=8,8$ Hz, ArH), 4,37 (1H, s, C_5OH), 4,16 (1H, d, $J=7,4$ Hz, $\text{C}_{11\alpha}\text{H}$), 3,92-4,02 (4H, m, $[\text{OCH}_3]_2$), 2,90 (6H, s, $\text{N}[\text{CH}_3]_2$), 0,64 (3H, s, C_{18}H).

11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on [C-3 ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$, $\text{R}^{13} = \text{H}$)]

K roztoku 200 mg (0,39 mmol) **C-2** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$, $\text{R}^{13} = \text{H}$) ve 5,0 ml CH_2Cl_2 bylo přidáno 0,1 ml vody a směs byla ochlazená na 0 °C. Do ochlazeného roztoku bylo po kapkách přidáno kolem 0,5 ml trifluoroctové kyseliny. Po 1 h míchání při 0 °C byla reakce přerušena nasyceným vodným roztokem bikarbonátu sodného a extrahována CH_2Cl_2 . Vrstva CH_2Cl_2 byla promyta vodou, potom solankou a vysušena nad Na_2SO_4 . Suchý roztok byl sfiltrován a ve vakuu zkoncentrován. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu a jako eluční roztok byla použita směs ethylacetát-hexan 3:1. Bylo získáno 115 mg (výtěžek 65 %) čistého **C-3** ($\text{R}^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^6 = \text{R}^{12} = \text{H}$, $\text{R}^{13} = \text{H}$). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (2H, d, $J=8,7$ Hz, ArH), 6,65 (2H, d, $J=8,8$ Hz, ArH), 5,75 (1H, s, C_4H), 4,29 (1H, d, $J=6,7$ Hz, $\text{C}_{11\alpha}\text{H}$), 2,91 (6H, s, $\text{N}[\text{CH}_3]_2$), 0,66 (3H, s, C_{18}H). Hmotnostní spektrum m/z (rel. int.): 446 (11), 347 (82), 280 (27), 226 (31), 134 (80), 121 (87), 96 (100), 83 (42). Analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 77,44 % C, 8,84 % H, 5,84 % N; nalezeno: 77,20 % C, 8,60 % H, 6,21 % N.

Biologická účinnost sloučenin podle tohoto vynálezu byla zkoumána v testech *in vitro* a *in vivo*.

V a z b a r e c e p t o r u:

Afinita sloučenin k receptoru lidského hormonu progesteronu byla stanovena standardními postupy podobnými těm, které byly popsány v Horwitz a spol., *Cell*, **28**, 663-42 (1982) a Mockus a spol., *Endocrinology*, **110**, 1564-71 (1982). Receptor byl získán v cytosolu z lidských T-47D buněk prsů a jako radioligand byl použit [^3H]-R-5020. T-47D buňky (1 miliarda / ml) byly homogenisovány v TEDG pufru (10 mM

Tris, 1,5 mM EDTA, 1 mM dithiothreitolu, 1 mM molybdenanu sodného a 10 % glycerolu) za rozmělnění pomocí Dounce pestle A a homogenisát byl centrifugován 1 h při 34 000 x g. Supernatant byl skladován při -80°C. Alikvotní podíl receptorového preparátu byl smísen s testovanou látkou, 0,4 nM [³H]-R5020 a TEDG puřem na konečný objem 150 µl a byl 4 h inkubován při 4 °C na mikrotitračních deskách. Ke konci inkubace bylo k inkubátu přidáno 40 µl 40% polyethylenglykolu a 15 µl 1% lidského gammaglobulinu a obsahy každé jímky byly sesbírány na podložky B filtru dvojité tloušťky (Wallac LKB) za použití TomTec sběrače. Na vysušené podložky byl aplikován film scintilačního vosku Meltlux a podložky byly spočítány ve scintilačním počítači, aby se určila inhibice vazby [³H]-R5020. Data jsou vyjádřena jako hodnoty IC₅₀, tj. koncentrace sloučeniny, která vazbu radioligandu inhibuje z 50 %.

Tabulka 1 ukazuje, že se sloučeniny podle předkládaného vynálezu silně vážou na progestinové receptory, ale s různým stupněm afinity.

Aby byla dále charakterisována biologická účinnost sloučenin podle vynálezu, byly provedeny také testy na zvířatech.

Stanovení progestační a antiprogestační účinnosti *in vivo*:

Progestační účinnost a antiprogestační účinnost byla stanovována na králících pomocí McGinty-ho testu [testování samotné sloučeniny, procedura McGinty-ho a spol., *Endocrinology*, **24**, 829-832 (1939)] nebo anti-McGinty-ho testu [testovaná sloučenina plus progesteron, procedura podle Tamara a spol., *Jpn. J. Fertil. Steril.*, **24**, 48-81 (1979)]. Výsledky byly vyhodnoceny standardními postupy, se kterými jsou zkušení odborníci dobře obeznámeni. Výsledky těchto esejů jsou uvedeny v tabulkách 2 (agonistní účinnost) a 3 (antagonistní účinnost). Většina uvedených sloučenin vykazovala antiprogestační účinnost. Některé sloučeniny byly z tohoto hlediska mimořádně účinné. Na příklad sloučeniny I ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $X = \text{O}$, $R^6 = R^8 = R^{12} = \text{H}$, $R^7 = \text{CH}_3\text{CC}$, $R^9 = \text{CHO}$) a I ($R^1 = 4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $X = \text{O}$, $R^6 = R^8 = R^{12} = \text{H}$, $R^7 = \text{CH}_3\text{CC}$, $R^9 = \text{OH}$) při anti-McGinty-ho esaji naprosto účinně blokovaly účinek progesteronu při dávce pouze 0,3 µg (Tabulka 3). Avšak posledně uvedená sloučenina projevovala určitou progestační (agonistní) účinnost při vysokých dávkách při McGinty-ho esaji (Tabulka 2) a při nejvyšší dávce při anti-

McGinty-ho eseji. Mezi sloučeninami podle tohoto vynálezu lze tedy najít různé agonistní a antagonistní vlastnosti.

Antiestrogenní účinnost

Určité sloučeniny projevovaly nekompetitivní antiestrogenní účinnost typu uváděného pro mifepristone na příklad Wolf-em a spol., *Fertil. Steril.*, **52**, 1055-1060 (1989). Tuto aktivitu projevují překvapivě navzdory skutečnosti, že nemají 17β -hydroxylový substituent charakteristický i pro mifepristone i estrogeny jako estradiol, ale místo toho mají na 17β dusíkové substituenty. Když tedy nedospělým samicím králíků bylo za den orálně podáváno 10 mg 11β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]- 17β -(N-form-amido)- 17α -(1propinyl)estra-4,9-dien-3-onu souběžně s 5 μ g estradiolu za den a dělohy byly odstraněny a zváženy, hmotnost děloh, která se bez estradiolu zvýšila z $216 \pm 37,2$ (S.E.) mg na 1337 ± 105 mg, se pouze s estradiolem snížila na $716 \pm 96,6$ mg.

Tabulka 1.

Vazebná afinita receptoru

Struktura	R ¹	R ¹²	X	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹³	R ¹⁴	Relativní vazebná afinita	
										hPR	IC ₅₀ (nM)
Progesteron									-		3,3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	OH	-	-		14,3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	CH ₃	OH	-	-		7,1
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	H	-	-		8,3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	CH ₃ C(=O)	-	-		1,3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	HC(=O)	-	-		0,7
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	CH ₃	H		5,2
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	H	H		3,5

19.12.00

Tabulka 2.

Progestační účinnost

Mc Ginty-ho esej (Agonista)													Dávka (mikrogramy)		
Struktura	R ¹	R ¹²	X	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹³	R ¹⁴	0,3 3 30			Mc Phail-űv index		
Vehiculum									0						
Progesteron								-	-	2,45 ± 0,14	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,7 ± 0,0	
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	OH	-	-		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	CH ₃	OH	-	-		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	H	-	-		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	CH ₃ C(=O)	-	-		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	HC(=O)	-	-		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	CH ₃	H		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	H	H		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	

19.12.00

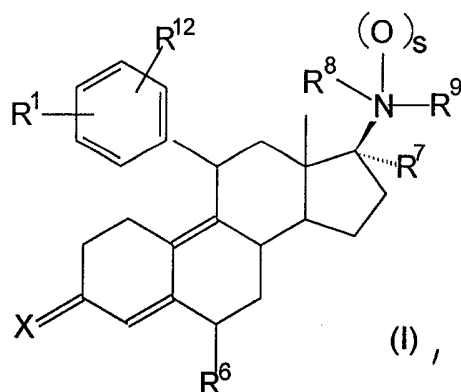
Tabulka 3.
Antiprogestační účinnost

Anti-Mc Ginty-ho esej (Antagonista)												Dávka (mikrogramy)			
Struktura												0,3			
												3			
												Mc Phail-ův index			
Vehiculum															
R ¹															
R ¹²															
X															
R ⁶															
R ⁷															
R ⁸															
R ⁹															
R ¹³															
R ¹⁴															
0															
2,45 ± 0,14															
0 ± 0												0 ± 0			
2,5 ± 0,4												0 ± 0			
2,0 ± 0,2												0 ± 0			
0 ± 0												0 ± 0			
1,6 ± 0,3												0,2 ± 0,1			
0 ± 0												0 ± 0			
1,8 ± 0,3												0,1 ± 0,1			
0 ± 0												0 ± 0			
2,1 ± 0,3												2,4 ± 0,4			
0,7 ± 0,4												0,7 ± 0,4			
2,7 ± 0,0												2,3 ± 0,5			
0,07 ± 0,07												0,07 ± 0,07			

Je zřejmé, že ve světle shora uvedených výkladů jsou možné četné modifikace a variace předkládaného vynálezu. Proto je třeba pochopit, že v rámci rozsahu připojených patentových nároků může být vynález v praxi proveden jinak, než je zde konkrétně popsáno.

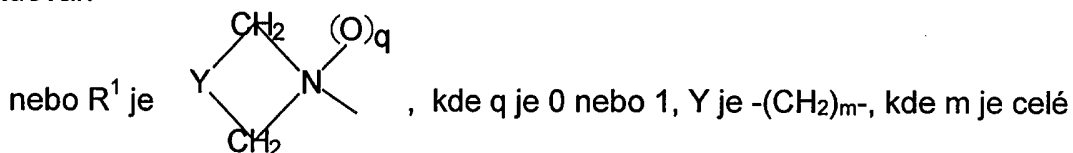
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Hormonální nebo antihormonální steroidní sloučenina struktury I,



v níž

R^1 je $[R^2R^3N(O)_r]$, kde r je 0 nebo 1 a R^2 a R^3 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, z nichž každý může být případně substituován

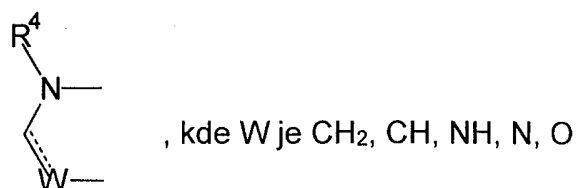


číslo od 0 do 5, nebo Y je $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) a kde kterákoli z CH_2 skupin může být případně substituována; nebo

R^1 je N-imidazolyl-, N-pyrrollyl-, H-, halogen-, HO-, CF_3SO_2O- , C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-S-, C_{1-6} alkyl-S(O)-, C_{1-6} alkyl-S(O₂)-, C_{1-6} alkyl-CO-, C_{1-6} alkyl-CH(OH)-, NC-, HCC-, C_6H_5-CC , 2'-furyl, 3'-furyl, 2'-thiofenyl, 3'-thiofenyl, 2'-pyridyl, 3'-pyridyl, 4'-pyridyl, 2'-thiazolyl, 2'-N-methylimidazolyl, 5'-pyrimidinyl, C_6H_5- , $H_2C=CH-$, C_{1-6} alkyl nebo $MeC(=CH_2)-$;

R^{12} je H, nebo halogen nebo

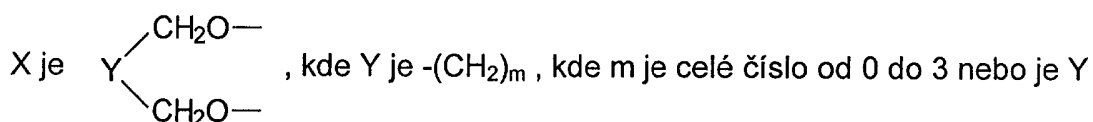
R^1 a R^{12} se spojí, aby vytvořily kruh



nebo S a R^4 je H nebo C_{1-6} alkyl;

X je O nebo NOR^5 , kde R^5 je H nebo C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl nebo heteroaryl, z nichž každý může být případně substituován nebo

X je (H,H), (H,OH), (H, $\text{OSi}[\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}]_3$) nebo (H, OCOR^5), kde R^5 je C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován nebo



$-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_p$, kde p je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) nebo je Z uhlíkový atom substituovaný jednou nebo dvěma C_{1-6} alkylskupinami;

R^6 je H, C_{1-6} alkyl nebo halogen;

R^7 je H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován, CN , COOR^{10} , nebo CONHR^{10} , kde R^{10} je H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován;

s je 0 nebo 1;

R^8 a R^9 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, R^{10}CO , OR^{11} , z nichž každý může být případně substituován,

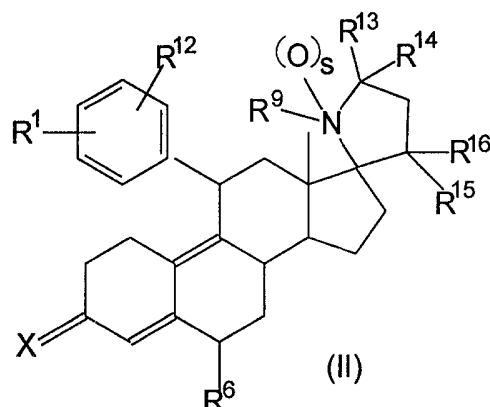
kde R^{10} je H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován a

kde R^{11} je H, C_{1-6} alkyl, $\text{Si}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})_3$, 2'-tetrahydropyranyl nebo R^{10}CO , kde R^{10} je jak definováno shora

kde, když s je 0, R^8 může být také O a R^9 je $=\text{CH}_2$ nebo $=\text{C}(\text{H}, \text{C}_{1-6})$, $=\text{C}(\text{H}, \text{aryl})$ nebo $=\text{C}(\text{C}_{1-6})_2$ a dusík připojený k poloze 17 je kladně nabit;

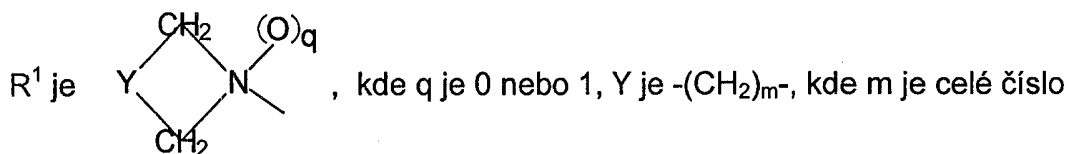
a její farmaceuticky přijatelné soli.

2. Hormonální nebo antihormonální steroidní sloučenina struktury II,



v níž

R^1 je $[R^2R^3N(O)_r]_t$, kde r je 0 nebo 1 a R^2 a R^3 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, z nichž každý může být případně substituován; nebo

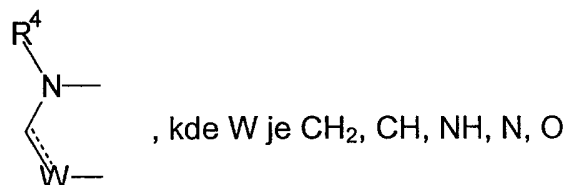


od 0 do 5, nebo Y je $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) a kde kterákoli z CH_2 skupin může být případně substituována; nebo

R^1 je N-imidazolyl-, N-pyrrolyl-, halogen-, HO-, CF_3SO_2O- , C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-S-, C_{1-6} alkyl-S(O)-, C_{1-6} alkyl-S(O₂)-, C_{1-6} alkyl-CO-, C_{1-6} alkyl-CH(OH)-, NC-, HCC-, C_6H_5-CC , 2'-furyl, 3'-furyl, 2'-thiofenyl, 3'-thiofenyl, 2'-pyridyl, 3'-pyridyl, 4'-pyridyl, 2'-thiazolyl, 2'-N-methylimidazolyl, 5'-pyrimidinyl, C_6H_5- , $H_2C=CH-$, C_{1-6} alkyl nebo $MeC(=CH_2)-$;

R^{12} je H, nebo halogen nebo

R^1 a R^{12} se spojí, aby vytvořily kruh



nebo S a R^4 je H nebo C_{1-6} alkyl;

X je O nebo NOR^5 , kde R^5 je H nebo C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-12} aryl nebo heteroaryl, z nichž každý může být případně substituován nebo

X je (H,H), (H,OH), (H, OSi[C₁₋₆ alkyl]₃) nebo (H,OCOR⁵), kde R⁵ je C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cykloalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₆₋₁₂ aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován nebo

X je $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O}- \\ | \\ \text{Y} \\ | \\ \text{CH}_2\text{O}- \end{array}$, kde Y je -(CH₂)_m, kde m je celé číslo od 0 do 3 nebo je Y

-(CH₂)_n-Z-(CH₂)_p-, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) nebo je Z uhlíkový atom substituovaný jednou nebo dvěma C₁₋₆ alkylskupinami;

R⁶ je H, C₁₋₆ alkyl nebo halogen;

s je 0 nebo 1;

R⁹ je H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl nebo C₂₋₆ alkynyl, R¹⁰CO, OR¹¹, z nichž každý může být případně substituován,

kde R¹⁰ je H, C₁₋₁₈ alkyl, C₂₋₁₈ alkenyl, C₂₋₁₈ alkynyl, C₃₋₈ cykloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován a

kde R¹¹ je H, C₁₋₆ alkyl, Si(C₁₋₆ alkyl)₃, 2'-tetrahydropyranyl nebo R¹⁰CO, kde R¹⁰ je jak definováno shora;

R¹³ a R¹⁴ jsou každé nezávisle H, C₁₋₁₈ alkyl, C₂₋₁₈ alkenyl, C₂₋₁₈ alkynyl, C₃₋₈ cykloalkyl, C₆₋₁₂ aryl, aralkyl, aralkenyl nebo aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován; nebo

R¹³ R¹⁴ je O; a

R¹⁵ a R¹⁶ jsou každé H nebo jsou spojeny a tvoří =CH₂ s případnou substitucí a její farmaceuticky přijatelné soli.

3. Steroid, který má strukturu I podle patentového nároku 1, kde

R¹-Ph je 4-aminofenyl, 4-(N-methylamino)fenyl, 4-(N,N-dimethylamino)fenyl, 4-(N-piperidino)fenyl, 4-(N-pyrrolidino)fenyl, 4-(N-morfolino)fenyl, 1-methylindol-5-yl nebo 1-methyl-2,3-dihydroindol-5-yl nebo R¹-Ph je N-oxid 4-(N,N-dimethylamino)fenyl-, 4-(N-piperidino)fenyl-, 4-(N-pyrrolidino)fenyl-, 4-(N-morfolino)fenyl-derivátu;

X je O, NOH nebo NOCH₃;

R⁶ je H, CH₃, F nebo Cl;

R⁷ je H, methyl, ethinyl, 1-propinyl, 3-propinyl, 3-hydroxypropyl, 3-hydroxy-1-propenyl (*E* nebo *Z*), 3,3,3-trifluorpropin-1-yl, 3-hydroxypropin-1-yl, (CH₂)₂COOCH₃, (CH₂)₂COOC₂H₅, (CH₂)₂COCH₃, CC-C₆H₅, CH₂C₆H₅, CN nebo COOCH₃;

R⁸ je H, CH₃ nebo CH₂C₆H₅ a

R⁹ je H, OH, OCH₃, CHO, CH₃CO, C₆H₅CO nebo C₆H₅CH₂CO.

4. Steroid podle nároku 2, kde

R¹-Ph je 4-aminofenyl, 4-(N-methylamino)fenyl, 4-(N,N-dimethylamino)fenyl, 4-(N-piperidino)fenyl, 4-(N-pyrrolidino)fenyl, 4-(N-morfolino)fenyl, 1-methylindol-5-yl nebo 1-methyl-2,3-dihydroindol-5-yl;

X je O, NOH nebo NOCH₃;

R⁶ je H, CH₃, F nebo Cl;

R⁹ je H, OH, CHO, CH₃CO, C₆H₅CO nebo C₆H₅CH₂CO;

R¹³ a R¹⁴ jsou O, (H, H), (H, CH₃) nebo (CH₃, CH₃) a

R¹⁵ a R¹⁶ jsou (H, H) nebo R¹⁵R¹⁶ je (=CH₂).

5. Steroid podle nároku 1 vybraný ze skupiny, kterou tvoří:

11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17β-(N-hydroxylamino)-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 11β-[4-(N-piperidino)fenyl]-17β-(N-hydroxylamino)-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17β-(N-hydroxy-N-methylamino)-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 11β-[4-(N-piperidino)fenyl]-17β-(N-hydroxy-N-methylamino)-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 17β-amino-11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 17β-amino-11β-[4-(N-piperidino)fenyl]-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 17β-(N-acetamido)-11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 17β-(N-acetamido)-11β-[4-(N-piperidino)fenyl]-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on, 11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17β-(N-formamido)-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on a jeho N-oxid, 17β-(N-formamido)-11β-[4-(N-piperidino)fenyl]-17α-(1-propinyl)estra-4,9-dien-3-on a jeho N-oxid, 11β-[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17β-(N-hydroxylamino)-17α-(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on, 11β-[4-(N-piperidino)fenyl]-17β-(N-hydroxylamino)-17α-(3-

hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-hydroxy-N-methylamino)-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on, 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-17 β -(N-hydroxy-N-methylamino)-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on, 17 β -amino-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on, 17 β -amino-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estra-4,9-dien-3-on, 17 β -(N-acetamido)-11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on, 17 β -(N-acetamido)-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estra-4,9-dien-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-formamido)-17 α -(3-hydroxypropyl)estra-4,9-dien-3-on a 17 β -(N-formamido)-17 α -(3-hydroxypropyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estra-4,9-dien-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-17 β -(N-formamido)-17 α -(3-formyloxy-1-propyl)estra-4,9-dien-3-on a 17 β -(N-formamido)-17 α -(3-formyloxy-1-propyl)-11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]estra-4,9-dien-3-on.

6. Steroid podle nároku 2 vybraný ze skupiny, kterou tvoří:

11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-1'-hydroxy-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-hydroxy-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-1'-hydroxy-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-5'-methyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-5'-oxo-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-5'-oxo-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on, 11 β -[4-(N,N-dimethylamino)fenyl]-1'-formyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on a 11 β -[4-(N-piperidino)fenyl]-1'-formyl-spiro[estra-4,9-dien-17 β ,2'-pyrrolidin]-3-on.

7. Způsob terapeutického ošetření účinnosti progesteronu **v y z n a č e n ý t í m**, **ž e** je podáváno terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 pacientovi, který to z terapeutického důvodu potřebuje.

8. Způsob podle nároku 7 **v y z n a ě n ý t í m , ž e** uvedený terapeutický důvod je léčení endometriosisy nebo děložních fibroidů.

9. Způsob podle nároku 7 **v y z n a ě n ý t í m , ž e** uvedený terapeutický důvod je dozrání děložního čípku pro vyvolání porodních stahů a porod potomstva.

10. Způsob podle nároku 7 **v y z n a ě n ý t í m , ž e** uvedený terapeutický důvod je kontrola nebo regulace plodnosti.

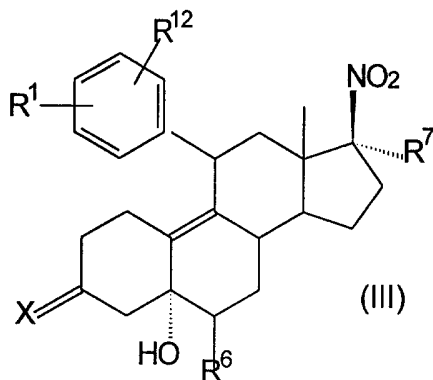
11. Způsob podle nároku 7 **v y z n a ě n ý t í m , ž e** uvedený terapeutický důvod je léčení rakoviny nebo nádorů.

12. Způsob podle nároku 7 **v y z n a ě n ý t í m , ž e** uvedený terapeutický důvod je hormonální substituční terapie.

13. Způsob terapeutického ošetření účinnosti progesteronu **v y z n a ě n ý t í m , ž e** je podáváno terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 2 pacientovi, který to z terapeutického důvodu potřebuje.

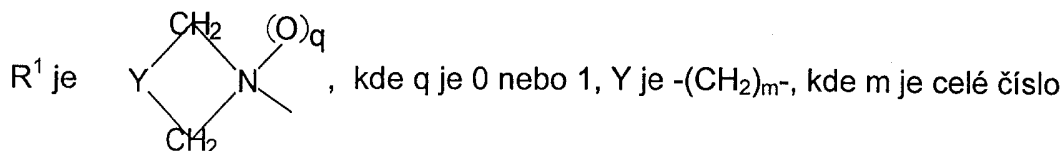
14. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 **v y z n a ě n ý t í m , ž e** obsahuje:

I) zpracování sloučeniny o struktuře (III) redukcí nitroskupiny následovanou hydrolýzou X a eliminací hydroxylové skupiny



v níž

R^1 je $[R^2R^3N(O)_r]_r$ -, kde r je 0 nebo 1 a R^2 a R^3 jsou každé nezávisle H, C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl nebo C_{2-6} alkynyl, z nichž každý může být případně substituován; nebo

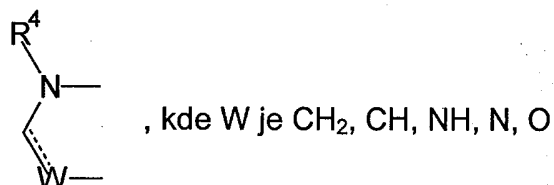


od 0 do 5, nebo Y je $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) a kde kterákoli z CH_2 skupin může být případně substituována; nebo

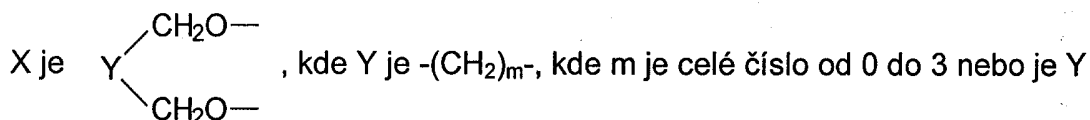
R^1 je N-imidazolyl-, N-pyrrolyl-, H, halogen-, HO-, CF_3SO_2O- , C_{1-6} alkyl-O-, C_{1-6} alkyl-S-, C_{1-6} alkyl-S(O)-, C_{1-6} alkyl-S(O₂)-, C_{1-6} alkyl-CO-, C_{1-6} alkyl-CH(OH)-, NC-, HCC-, C_6H_5-CC , 2'-furyl, 3'-furyl, 2'-thiofenyl, 3'-thiofenyl, 2'-pyridyl, 3'-pyridyl, 4'-pyridyl, 2'-thiazolyl, 2'-N-methylimidazolyl, 5'-pyrimidinyl, C_6H_5- , $H_2C=CH-$, C_{1-6} alkyl nebo $MeC(=CH_2)-$;

R^{12} je H, nebo halogen nebo

R^1 a R^{12} se spojí, aby vytvořily kruh



nebo S a R^4 je H nebo C_{1-6} alkyl;



$-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, kde n je celé číslo od 0 do 2, p je celé číslo od 0 do 2 a Z je heteroatom (případně substituovaný) nebo je Z uhlíkový atom substituovaný jednou nebo dvěma C_{1-6} alkylskupinami;

R^6 je H, C_{1-6} alkyl nebo halogen;

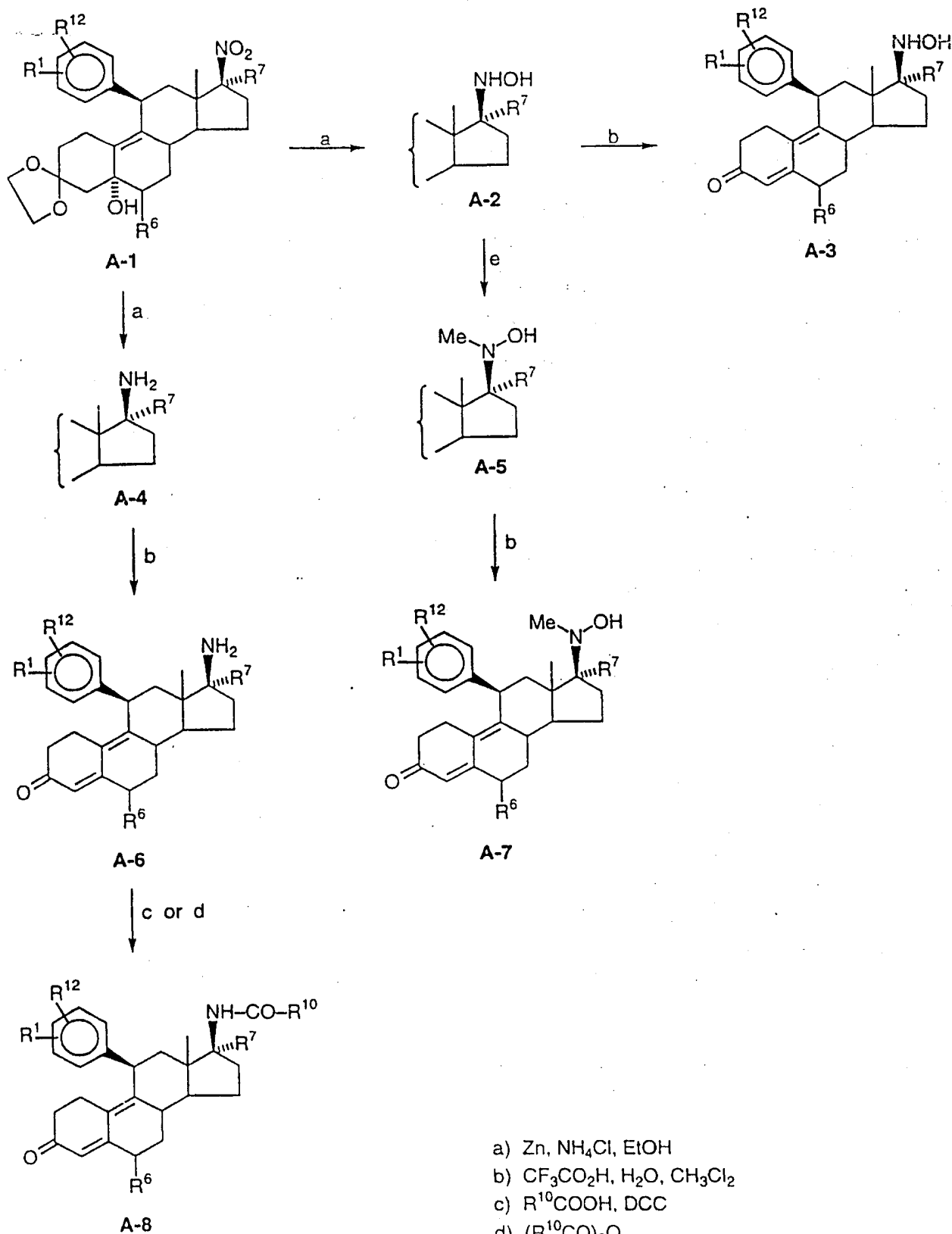
R^7 je H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován, CN, $COOR^{10}$, nebo $CONHR^{10}$, kde R^{10} je H, C_{1-18} alkyl, C_{2-18} alkenyl, C_{2-18} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{6-12} aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroaralkenyl nebo heteroaralkynyl, z nichž každý může být případně substituován.

15. Způsob terapeutického ošetření účinnosti progesteronu **v y z n a č e n ý t í m , ž e** je podáváno terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 2 pacientovi, který to z terapeutického důvodu potřebuje.

16. Způsob podle nároku 7 **v y z n a č e n ý t í m , ž e** dále zahrnuje podávání jedné nebo více farmakologicky účinných sloučenin.

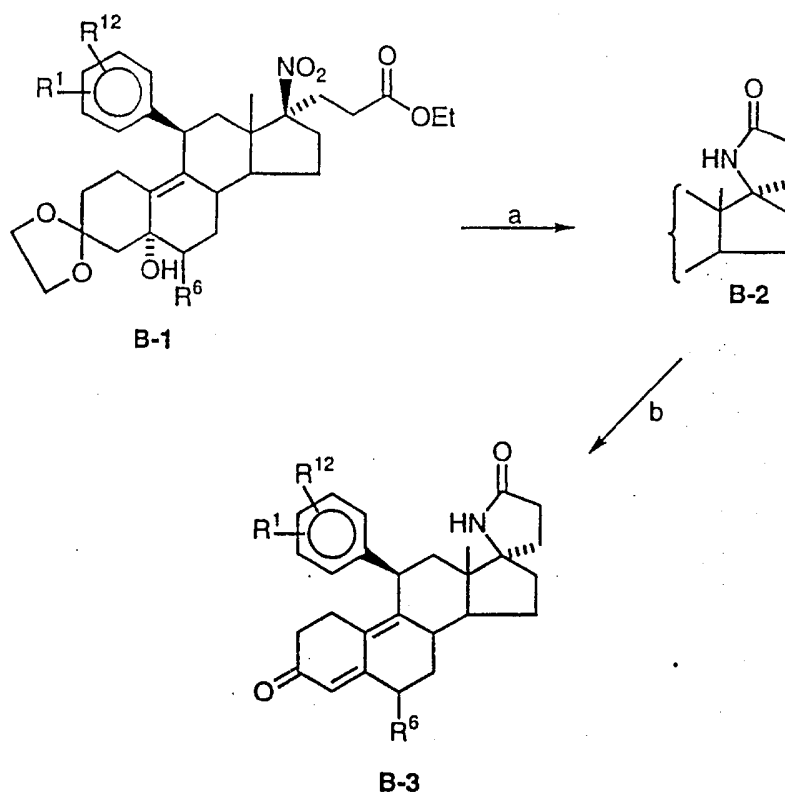
17. Způsob podle nároku 15 **v y z n a č e n ý t í m , ž e** dále zahrnuje podávání jedné nebo více farmakologicky účinných sloučenin.

OBRÁZEK 1 Schema A



OBRÁZEK 2

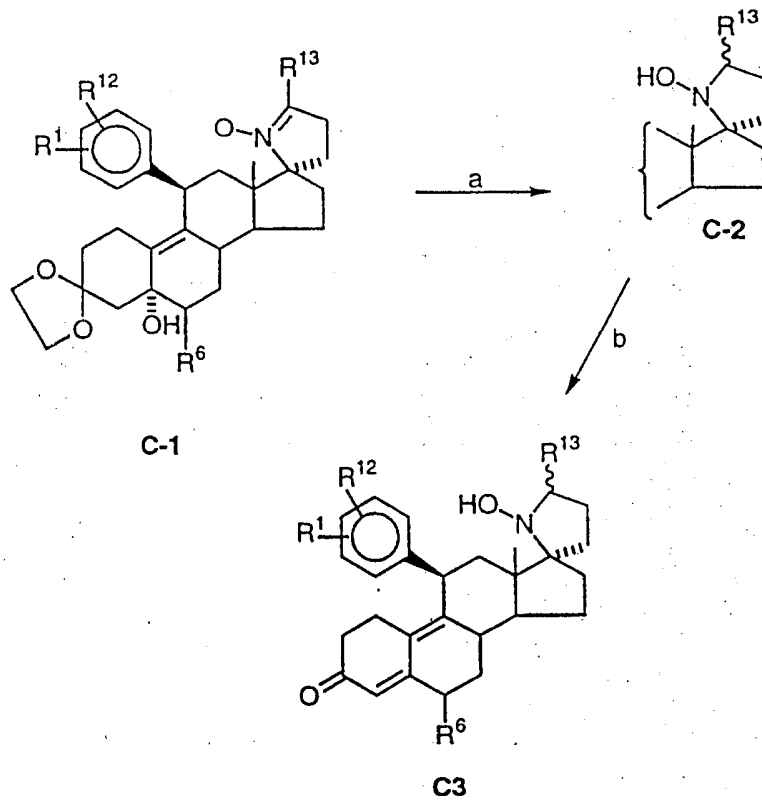
Schema B



- a) $Zn, EtOH, NH_4Cl$
b) CF_3COOH, H_2O, CH_2Cl_2

OBRÁZEK 3

Schema C



- a) NaBH₄
b) CF₃COOH, H₂O, CH₂Cl₂