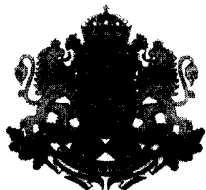


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 100410A

(51) C07J 73/00
C07J 41/00
A61K 31/58
C07C235/82

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100410 (22) Заявено на 08.03.1996 (24) Начало на действие на патента от:			(71) Заявител(и): GLAXO WELLCOME INC. , , 27709 RESEARCH TRIANGLE PARK , FIVE MOORE DRIVE NORTH CAROLINA (US) ; (72) Изобретател(и): BATCHELOR , KENNETH W . , TRIANGLE PARK,NC (US) ; FRYE , STEPHEN V . , TRIANGLE PARK,NC (US) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3 (86) № на PCT заявка: PCT/ US94/1 / 0530 , 16.09.1994 (87) № и дата на PCT публикация: 95/079 / 27 , 23.03.1995		
Приоритетни данни					
(31)	123280	(32)	17.09.1993	(33)	US
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 9 30.09.1996 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници: (62) Разделена заявка от рег. №					

(54) АНДРОСТЕНОНОВО ПРОИЗВОДНО

(57) Изобретението се отнася до съединение с формула известно също като 17 -п-(2,5-бис(трифлуорометил)-фенилкарбамоил-4-аза-5 -андрост-1-ен-3-он, до негови солвати, до получаването му, до межд инните съединения, използвани в синтезата му, до фармацевтични формулировки на негова база и използването му за лечение на чувствителни към андроген или на предизвикани от него заболявания.

12 претенции, 0

BG 100410A

08.03.96

1

100410

12.2

A-514/96-PC

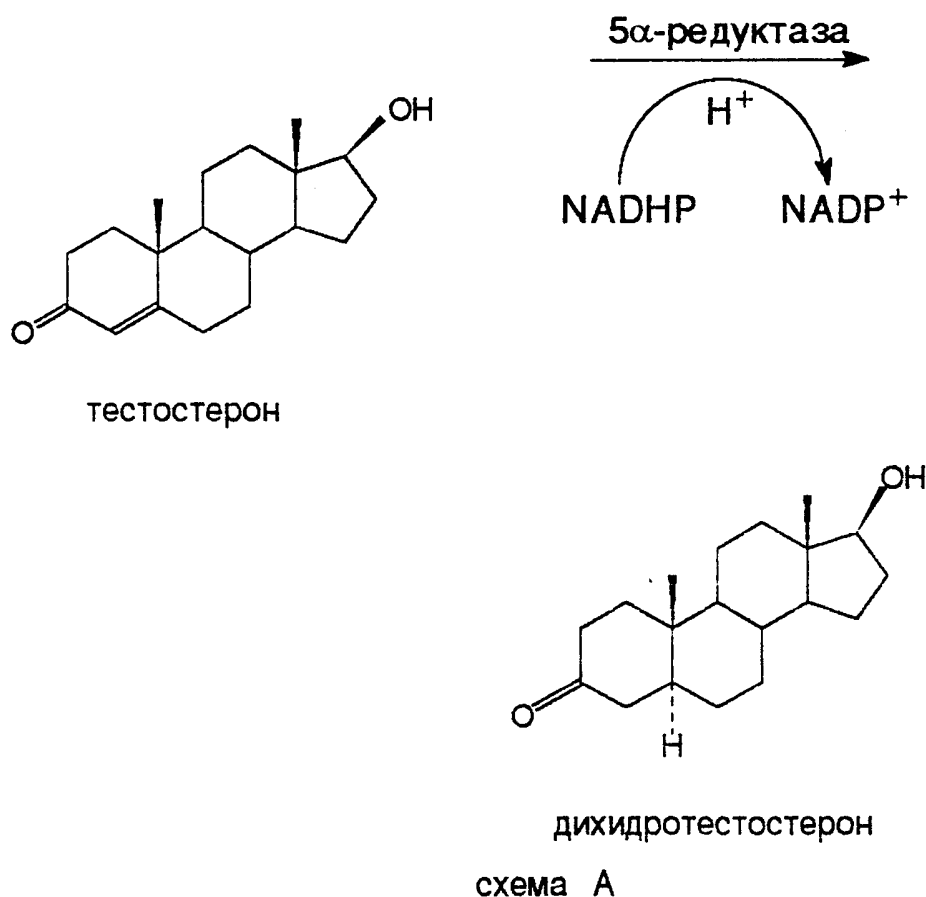
АНРОСТЕНОНСВО ПРОИЗВОДНО

Изобретението се отнася до специфично 17β -анилид-4-аза- 5α -андрост-1-ен-3-оново производно, което е изненадващо силен и селективен двоен инхибитор на типа 1 и 2 човешка 5α -редуктаза.

ПРЕДШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Андрогените са отговорни за много физиологични функции както при мъжките, така и при женските организми. Андрогеновото действие се осъществява чрез специфични вътрешноклетъчни хормонални рецептори изявиени в андроген чувствителни клетки. Тестостеронът, най-главният циркулиращ андроген, се секретира от клетките на Leydig на тестисите в резултат на стимулирането на полученият от хипофизата лутеинизиращ хормон (LH). При това обаче е необходимо редуцирането на 4,5-двойната връзка в

тестостерона до дихидротестостерон (DHT) в някои целеви тъкани , като простатата и кожата, за да се получи андрогеново действие. Стероид 5 α -редуктаза в целевите тъкани катализира превръщането на тестостерона в DHT по начин зависещ от NADPH, както е показано на схема А.



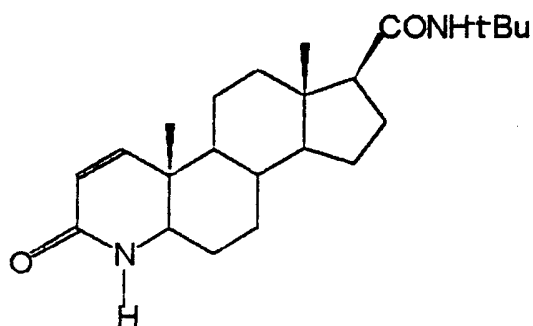
Изискването за DHT да действа като агонист в тези целеви тъкани е изяснено чрез изследване на индивиди със стероид 5 α -редуктазна недостатъчност, които имат атрофирани простатни жлези и не страдат от аспе vulgaris или мъжка плешивост (виж McGinley, J. et al., The New England J. of Medicine, 300, 1233 (1979)). Така, инхибиране превръщането на тестостерон в DHT в тези целеви тъкани се очаква да е пролезно при лечението на различни дължащи се на андроген заболявания, например доброкачествена простатна

хиперплазия, рак на простатата, акне, мъжка плешивост и окосменост.

В допълнение, напоследък бе открито, че съществуват два изозима на 5α -редуктаза в хората, които се различават по разпространението си в тъканите, по афинитета си към тестостерон, по pH профили по отношение на чувствителност към инхибитори (виж. Russell, D.W. et al., J. Clin. Invest., 89, 293 (1992)); Russell, D.W. et al., Nature, 354, 159 (1991)). Индивидите със стероид 5α -редуктазна недостатъчност изследвани от Imperato - McGinley имат недостатъчност от типа 2, 5α -редуктазен ензим (Russell, D. W. et al., J. Clin. Invest., 90, 799 (1992)); Russell, D.W. et al., The New England J. of Medicine, 327, 1216 (1992)), който е преобладаващия изозим, наличен в простатата, докато типа 1 изозим преобладава в кожата. Относителната стойност на специфичния изозим и двойните инхибитори на двата изозима на 5α -редуктаза ще зависи от типа заболяване което се лекува (доброкачествена простатна хиперплазия, рак на простатата, акне, мъжка плешивост и окосменост), както е от етапа на заболяването (предпазване или лечение) и очаквани странични ефекти в съответните пациенти (например лечение на acne vulgaris в полово съзряващи младежи).

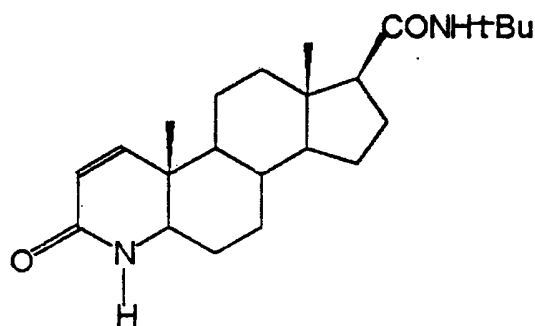
Поради ценните си лечебни качества, тестостерон 5α -редуктазните инхибитори [по-надолу означени като " 5α -редуктазни инхибитори"] са били предмет на активна научноизследователска дейност по цялия свят. Така например виж: Hsia, S. and Voight, W., J. Invest. Derm., 62, 224 (1973); Robaire, B. et al., J. Steroid Biochem., 8, 307 (1977); Petrow, V. et al., Steroids, 38, 121 (1981); Liang, T. et al., J. Steroid Biochem., 19, 385 (1983); Holt, D. et al., J. Med. Chem., 33, 937 (1990); САЩ патент No 4 377 584, САЩ патент No 4 760 071, САЩ патент No 5 017 568. Два специфични обещаващи 5α -редуктазни инхибитори са МК-906 (Мерк) известен чрез родовото име

финастерид и с търговско наименование Проскар и SKF-105657 (SmithKline Beecham), показан на схема В.



MK-906

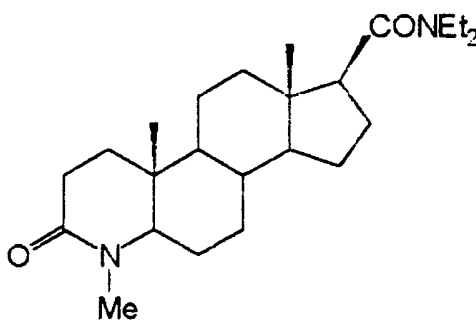
финастерид



SKF 105657

схема В

Мощното инхибиране на говежди надбъбречни и свински гранулозни клетки 3β -хидрокси- Δ^5 -стероид дехидрогеназа / 3-кето- Δ^5 -стероид изомераза (3BHSD) чрез 4-азастероидното производно 4-MA, показано на схема С, а не с лекарството финастерид



4-MA

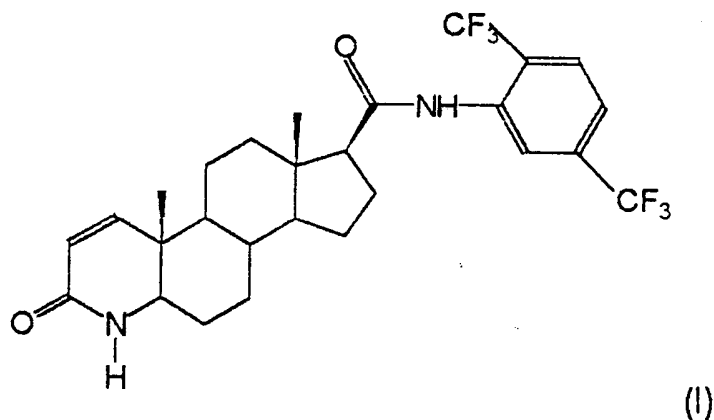
схема С

Tan, C.H.; Fong, C. Y., Chan, W.K. Biochem. Biophys. Res. Comm., 144, 166 (1987) и Brandt, M.; Levy, M. A. Biochemistry, 28, 140 (1989)), заедно с определящата роля на 3BHSD в стероидната биосинтеза (Potts, G.O. et al., Steroids, 32, 257 (1978)), предполагат оптималните

инхибитори от типа 1 и 2, 5α -редуктаза да бъдат също селективни спрямо човешки надбъбречен 3HBSD. Важността от селективност при 5α -редуктазни инхибитори е подчертана в доклади за хепатотоксичност в някои азастероиди като 4-MA (McConnell, J.D. The Prostate Suppl., 3, 49 (1990) и Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 27, 1690 (1984)).

КРАКТО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Един аспект на настоящето изобретение е съединението с формула (I)



също известно като 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза- 5α -андрост-1-ен-3-он и негови фармацевтично приемливи разтворими форми.

Други аспекти на изобретението са:

1. Метод за инхибиране на тестостерон- 5α -редуктази състоящ се в контактуване на тестостерон- 5α -редуктази със съединение с формула (I).

2. Метод за лечение на чувствителни на андроген или чрез него предизвикани заболявания състоящ се в прилагане на ефективно количество от съединение с формула (I) към пациента нуждаещ се от такова лечение.

3. Фармацевтични състави съдържащи като активно вещество съединение с формула (I).

4. Метод за лечение на чувствителни на андроген или чрез него предизвикани заболявания състоящ се в прилагане на ефективно количество от съединение с формула (I) към пациента нуждаещ се от такова лечение в комбинация с антиандроген като флутамид.

5. Метод за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия състоящ се в прилагане на ефективно количество от съединение с формула (I) към пациент нуждаещ се от такова лечение в комбинация с алфа 1 надбъбречен рецепторен блокер (например terazозин).

6. Метод за лечение на доброкачествена простатна хиперплазия състоящ се в прилагане на ефективно количество от съединение с формула (I) към пациент нуждаещ се от такова лечение в комбинация с анти-естроген.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Специалистите от областта на органичната химия знаят, че много органични съединения образуват комплекси с разтворители в които те се получават или от които те се утаяват или изкрystalлизират. Тези комплекси са известни като "солвати". Така например, комплексът с вода е известен като "хидрат". Солватите на съединението (I) са също в обхвата на изобретението.

Също така, за специалистите в областта на органичната химия е известно, че много органични съединения могат да съществуват в повече от една кристална форма. Например кристалната форма може да варира от един до друг солват. Поради това, всички кристални форми на съединенията с формула (I) или

тяхните фармацевтично приемливи солвати са включени в обхвата на настоящето изобретение.

Получаване на съединенията

Съединението от настоящето изобретение може да се получи по методите описани в САЩ патенти 4 377 584 (по-долу означен с "584") и 4 760 071 (по-долу означен с "071"), цитирани по-горе. Така например, съединението с формула (I) може да се получи по метода показан на схема I и II.

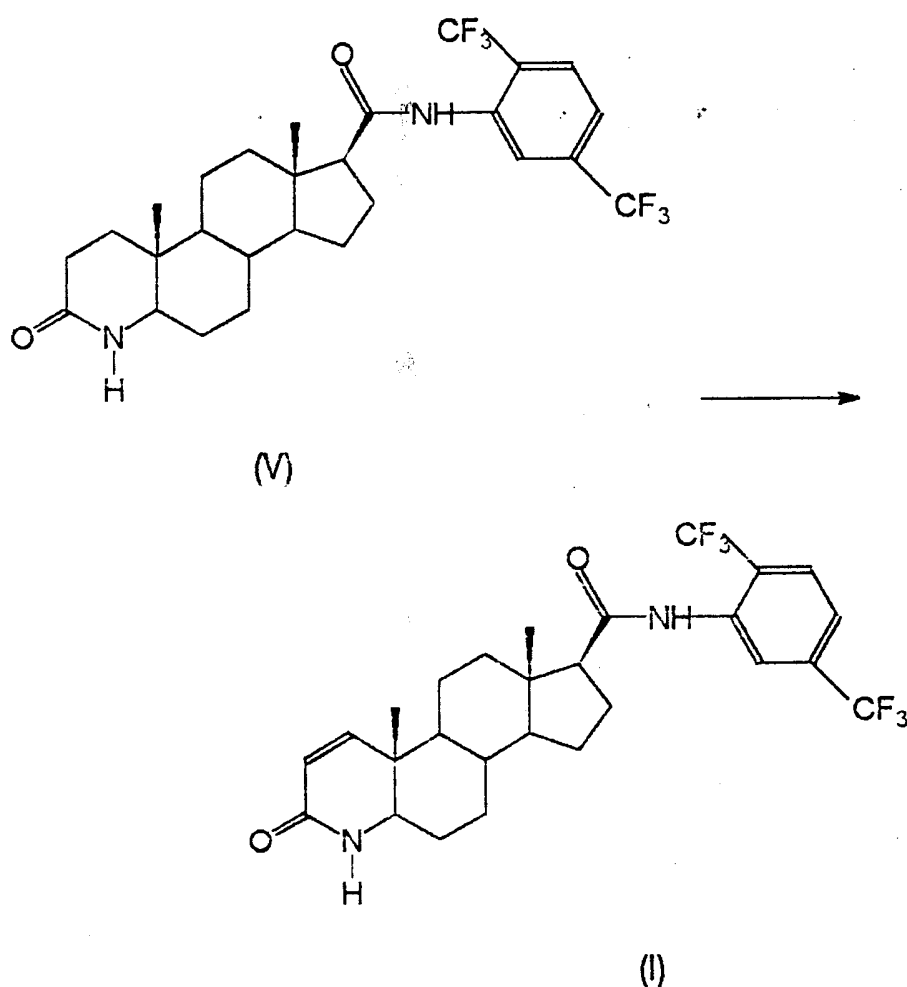
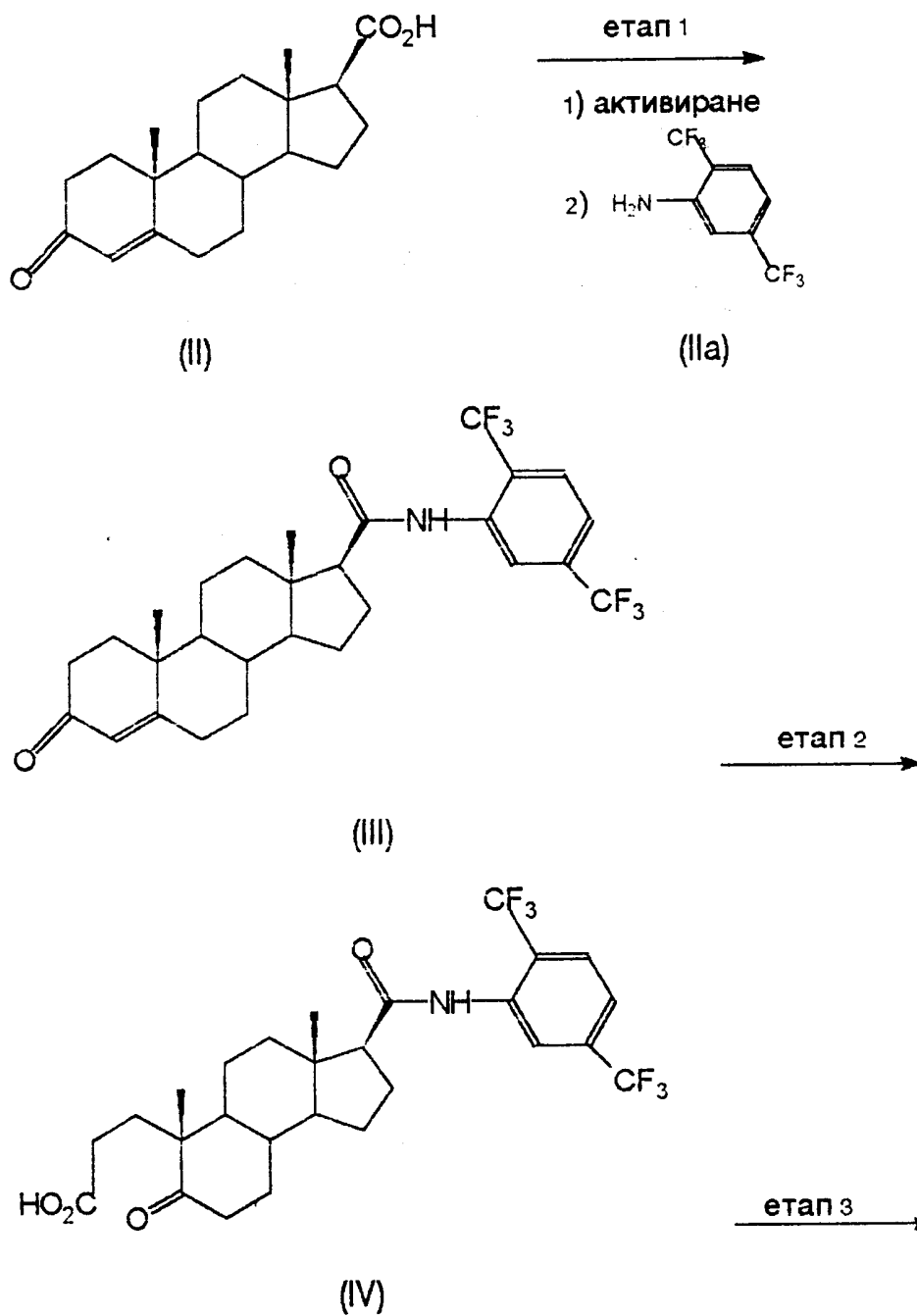


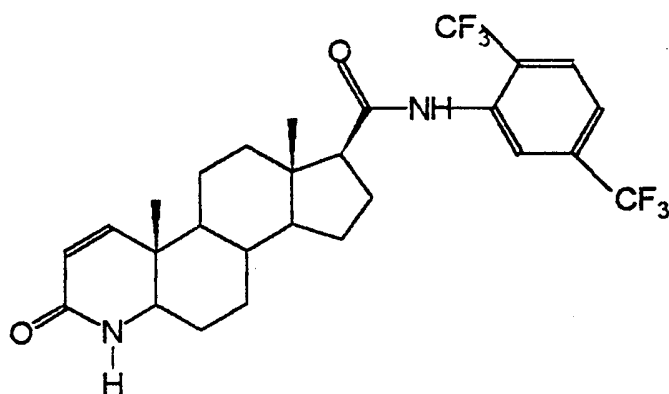
схема I

В схема I съединението с формула (V) се дехидрира за да се получи съединението с формула (I) като се третира с дехидрираща система, например 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) и бис(триметил-силил)трифлуороацетамид в сух диоксан при стайна

температура в продължение на 2 - 5 часа последвано от нагряване при кипене на обратен хладник в продължение на 10 - 20 часа (виж Bhattacharya, A. et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 3318 (1988)).

Съединението с формула (V) може да се получи съгласно схема 1A





(V)

схема 1А

В етап 1 на схема 1А, 3-оксо-4-андростен-17β-карбоксилна киселина (II) се превръща в съответния амид с формула (III). Това може да се осъществи чрез активиране на киселината и взаимодействие с анилин с формула (IIa). Така например последователността на реакцията може да е превръщане на съединение с формула (II) в съответния киселинен халогенид чрез третиране с халогениращо средство като тионилхлорид в апротонен разтворител като толуен, метиленхлорид или тетраhydroфуран при -5 до 10° C в присъствие на база като пиридин.

Междинният киселинен халогенид, например киселинен хлорид, може да реагира със заместен анилин с формула (IIa) при 25 до 70° C в апротонен разтворител като тетраhydroфуран за да се получи амид с формула (III). Съединението с формула (IIa) е търговски достъпно (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI 53201).

В етап 2 съединението с формула (III) се превръща в производно на 5-оксо-А-нор-3,5-секоандростан-3-оена киселина с формула (IV) чрез окисление, например чрез третиране с воден натриев перманганат и натриев перйодат при алкални условия и кипене на обратен хладник в трет.-бутанол.

В етап 3 съединението с формула (IV) се превръща в 4-аза-5 α -андростан-3-он с формула (V) чрез третиране с амоняк при кипене на обратен хладник в етиленгликол и след това хидриране на междиния 4-аза-андрост-5-ен-3-он в оцетна киселина при 60 до 70⁰ C и 40 - 60 фунт/инч² налягане на водорода в присъствието на каталитичен платинов оксид.

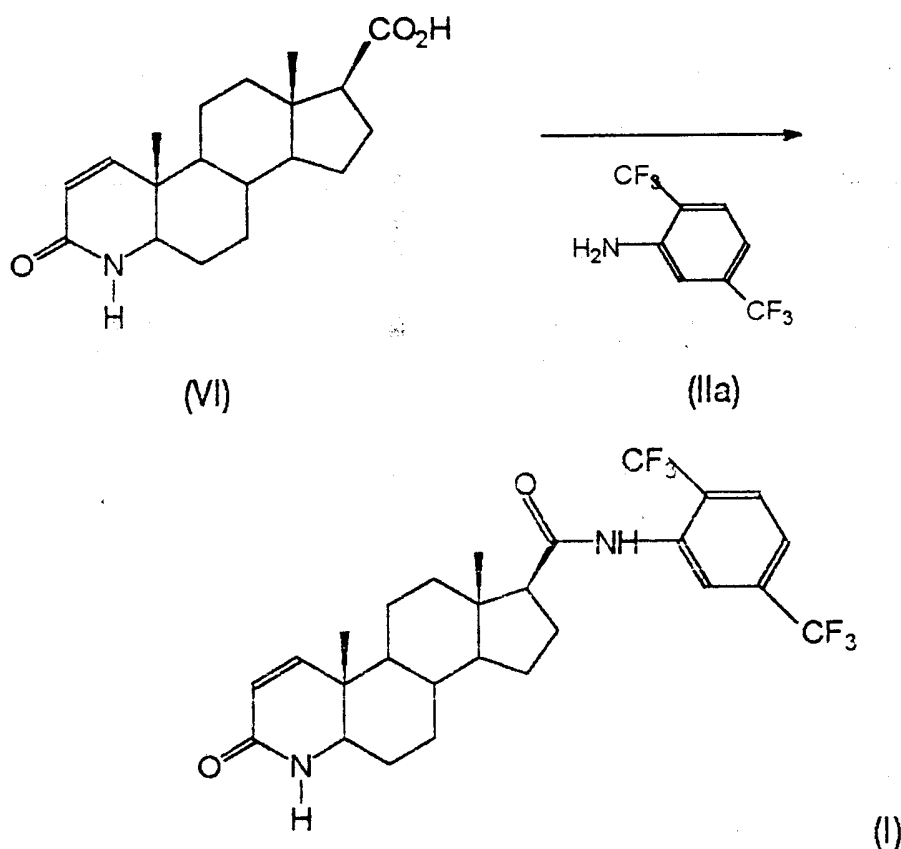


схема II

Алтернативно, в схема II съединението с формула (I) може да се получи от 3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -карбоксилна киселина с формула (VI) (Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 29, 2298 (1986)), по метода на схема IA, етап 1.

За специалистите от областта е известно, че в по-ранен етап при получаването на съединението с формула (I) или на негов солват, може да е необходимо и/или желатено за се защитят една или

повече чувствителни групи в молекулата за да се предпазят от нежелани странични реакции.

Използваните при получаването на съединенията с формула (I) защитни групи могат да се прилагат по обичайния начин. Виж например *Protective Groups in Organic Chemistry*, Ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, London (1973) или *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora Green, John Wiley and Sons, New York (1981).

Отстраняването на наличните защитни групи може да се осъществи по обичайните начини. Аралкилова група, като бензилова, може да се отцепи чрез хидрогенолиза в присъствието на катализатор, например паладий върху въглен; ацилова група като N-бензилоксикарбонилова може да се отстрани чрез хидролиза с примерно бромоводород в оцетна киселина или чрез редукция, например чрез каталитично хидриране.

Трябва да се подразбира, във всеки от общите методи описани по-горе, може да е желателно или дори необходимо да се защитят чувствителните групи в молекулата, както вече бе описано. Така, след всеки от по-горе описаните етапи на методите, може да се проведе етап включващ премахване на защитата на защитеното производно с обща формула (I) или на негова сол.

Съгласно друг аспект на изобретението, следните реакции могат при необходимост и/или желание да се проведат в подходяща последователност след всеки от общите методи:

- (I) отстраняване на защитните групи и
- (II) превръщане на съединение с формула (I) или на негов солват в негов фармацевтично приемлив солват.

Общите методи показани по-горе, използвани в последния главен етап при получаването на съединенията съгласно изобретението, могат също така да се приложат за въвеждане на желани групи в един междинен етап при приготвяване на целевото

съединение. Поради това трябва да се подразбира, че при такива многоетапни процеси, последователността на реакциите е необходимо да се подбере така, че условията на реакциите да не повлияват налични в молекулата групи, които е желателно да присъстват в крайния продукт.

Съединенията с формула (I) и междинните продукти (II) - (VI), показани на схеми I и II могат да се пречистват по обичайните методи известни в областта, например чрез хроматография или прекристализиране.

Опити in vitro

Стероидна 5 α -редуктаза

Ензимната активност може да се определи като се използват микrozомни получени от: 1) простатна тъкан от пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (BPH); 2) от заразени рекомбинантни baculovirus SF9 клетки които експресират човешки тип 1 5 α -редуктаза или 3) от заразени рекомбинантни baculovirus SF9 клетки които експресират човешки тип 2 5 α -редуктаза. Микрозомите се приготвяват чрез хомогенизиране на тъканите или клетките, последвано от диференциално центрофугиране на хомогената. Микрозомните екстракти се инкубират при различни концентрации на [1,2,6,7-3H]-тестостерон, 1 mM NADPH и различни количества от съединенията с формула I, т.е. от изследваното съединение, в буфер съдържащ NADPH регенерираща система способна да поддържа концентрацията на NADPH за период от време от порядъка на 0.5 - 240 минути. Съответни инкубирания се провеждат без опитно съединение за контролно изпитание. За клон 1 IC₅₀ измервания, опитните компоненти с изключение на тестостерон се преинкубират в продължение на 10 минути при pH 7.0 и след прибавяне на 100 nM тестостерон пробите се оставят да престоят 10

- 120 минути. За клон 2 IC_{50} измервания, опитните компоненти с изключение на тестостерон се преинкубират в продължение на 20 минути при pH 6.0 и след прибавяне на 8 нМ тестостерон пробите се оставят да престоят 20 - 40 минути. Определя се процентът на конверсия на тестостерон в DHT в присъствие на изпитваните съединения в сравнение на съответното превръщане в контролните проби като се използва течна хроматография под високо налягане (BETX) с радиохимично детектиране. Резултатите от тези опити изявени като IC_{50} са дадени в таблица 1.

3 β -Хидроксид- Δ^5 -стероидна дехидрогеназа / 3-кето- Δ^5 -стероидна изомераза

Ензимната активност се измерва като се използват микrozомни получени от човешка надбъбречна тъкани. Микрозомите се приготвяват чрез хомогенизиране на тъканите последвано от диференциално центрофугиране на хомогената. Микрозомните екстракти се инкубират с различни концентрации дехидроериаандростерон (DHEA), 1 mM NAD⁺ и различни количества от съединение с формула (I), т.е. от изпитваното съединение, в pH 7.5 буфер в продължение на период от време от порядъка на 1 до 60 минути. Съответни инкубирания се провеждат без опитно съединение които се използват за контролно изпитание. Процентът на конверсия на DHEA в андростендион в присъствието на изпитваното съединение в сравнение със съответното превръщане в контролната проба се установява чрез използване на BETX с радиохимично детектиране. Резултатите от тези проби изразени като K_i са дадени в таблица 1.

Таблица 1

5 α -Редуктаза (5AR) и човешка надбъбречна 3 β -хидроксид- Δ^5 -стероидна дехидрогеназа / 3-кето- Δ^5 -стероидна изомераза (3BHSD)
in vitro инхибираща активност



IC ₅₀ човешки тип 1 5AR	IC ₅₀ човешки тип 2 5AR	K _j човешка надбъбречна 3BHSO
< 1 нМ	< 1 нМ	> 1000 нМ

Оценяване in vivo на стероид 5 α -редуктазни инхибитори

Активността in vivo на стероид 5 α -редуктазните инхибитори се определя в хронични модели плъх (Brooks, J. R. et al., Steroids, 47, 1 (1986)). Хроничните модели използват кастрирани мъжки плъхове на които се дава ежедневно тестостерон (20 мкг/плъх) подкожно и от опитното съединение (0.01 - 10 мг/кг) или от свързващото вещество през устата в продължение на 7 дни. След това животните се убиват и се измерват простатите им. Намаляване на теглото на тестостерон-стимулираната простата показва активност на изпитваното съединение. Паралелно се изпитват известни стероид 5 α -редуктазни инхибитори за да се осигури сравнимост на изпитвания метод.

Приложимост

Стероид 5 α -редуктазния инхибитор от настоящето изобретение е приложим при лечението на чувствителни на андроген заболявания, например доброкачествени и лошокачествени заболявания на простатата, по-специално доброкачествена простатна хиперплазия, по начин подобен на другите 5 α -редуктазни инхибитори като финастерид и SKF 105657. При това обаче съединението от настоящето изобретение има изненадващо продължителен полу-живот и висока активност в сравнение с финастерид и SKF 105657. За сравнение in vitro, при плъх in vivo и при хора от клинични данни отнасящи се до инхибитор на 5 α -редуктаза виж Stoner, E. et al., J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 37, 375 (1990)]

Brooks, J. R. et al., Steroids, 47, 1 (1986) и Rasmusson, G. H. et al., J. Med. Chem., 29, 2298 (1986)).

Съединението от настоящето изобретение е също така приложимо при лечението на простатитис, на рак на простатата, на заболявания на кожата обусловани от андроген, като акне, окосмяване и мъжка плешивост. Други хормонално свързани заболявания, например полицистно оварийно заболяване, може също да се лекува с това съединение.

Количеството от съединението с формула (I) необходимо за да бъде ефективно като 5α -редуктазен инхибитор естествено ще варира в зависимост от отделния млекопитаещ индивид който ще се лекува и се определя от съответния медицински или ветеринарен специалист. Фактори, които трябва да се имат предвид включват състоянието на болестта, начинът на приложение, характерът на формулировката, теглото на бозайника и повърхността, възрастта и общото състояние на бозайника. При това обаче, за човек е подходяща ефективна 5α -редуктазна инхибираща доза от порядъка на около 0.001 до около 2 мг/кг живо тегло дневно, за предпочитане от порядъка на около 0.005 до около 1 мг/кг дневно.

Цялата дневна доза може да се даде в единичен прием или на няколко пъти, например два до шест пъти дневно, или чрез интравенозна инфузия с подбрана продължителност. Дозировки над или под горесцитирания порядък са също в обхвата на настоящето изобретение и могат да се прилагат на отделния пациент, ако това е желателно или необходимо. Например за 75 кг бозайник, дозата ще е от порядъка на 0.4 мг до около 75 мг за ден, а типичната доза ще е около 10 мг дневно. Поради дългия полу-живот на съединението от изобретението, за много пациенти лечението може да се провежда през ден и дори всеки трети ден. Ако са предписани отделни

многократни дози, лечението може да се проведе като се дават по 2.5 мг от съединението с формула (I) 4 пъти дневно.

Формулировки

Формулировките от настоящето изобретение за медицинско приложение включват едно активно съединение, т.е. съединението с формула (I), заедно с приемлив носител и евентуално други лечебноактивни съставки. Носителят трябва да е фармацевтично приемлив по смисъл да е съвместим с другите съставки на формулировката и да не е вреден към тях.

Настоящото изобретение поради това осигурява фармацевтична формулировка включваща съединение с формула (I) заедно с фармацевтично приемлив носител.

Формулировките могат да бъдат за приемане през устата, за външно нанасяне, за ректално или парентерално (включително подкожно, мускулно и интравенозно) приложение. Предпочитани са тези за приемане през устата или за парентерално приложение.

Формулировките е удобно да са в дози за единичен прием и могат да се приготвят по всеки от методите известни в областта на фармацията. При всички методи се включва етапа на смесване на активното вещество с носителя, който се състои от една или повече спомагателни съставки. Най-общо формулировките се изготвят чрез хомогенизиране на активното вещество с течния носител или с фино раздробения твърд носител и след това, ако е необходимо, оформяне на продукта в желаните дозиращи форми.

Формулировките от настоящето изобретение за приложение през устата могат да бъдат в отделни дозиращи единици като капсули, кашети, таблетки или озахарени таблетки, като всяка от тях съдържа предварително определено количество от активното вещество; под формата на прах или гранули или като суспензия или

разтвор във водна или неводна среда, например като сироп, елексир, емулсия или течност.

Таблетката може да се получи чрез компримиране или чрез стапяне, евентуално с едно или повече спомагателни вещества. Компримирането на таблетките се извършва чрез подходяща машина на свободно течаща маса, например на прах или на гранули, евентуално смесени със спомагателни съставки, например свързващи вещества, смазващи средства, инертни пълнители, повърхностноактивни или диспергиращи средства. Таблетки чрез стопилка могат да се формоват в подходяща машина на смес от прахообразното активно вещество с подходящ носител.

Сироп или суспензия може да се приготви чрез прибавяне на активното съединение към концентриран, воден разтвор на захар, например захароза, към който разтвор могат да се прибавят също допълнителни спомагателни вещества. Такива спомагателни вещества могат да бъдат ароматизиращи средства, средство забавящо изкрystalизирането на захарта или средство което повишава разтворимостта на другите съставки, например поливалентен алкохол, например глицерол или сорбитол.

Формулировките за ректално приложение могат да представляват супозитории на база обичаен носител, например какаово масло или Витепсол S55 (търговска марка на Dynamite Nobel Chemical, Germany).

Формулировките подходящи за парентерално приложение съдържат стерилен воден препарат на активното съединение с предпочитане изотонична с кръвта консистенция. Така тези формулировки могат да съдържат дестилирана вода, 5 % декстроза в дестилираната вода или в солевия разтвор и съединението от формула (I), което има подходяща разтворимост в тези разтворители. Полезни формулировки са също тези, които съдържат

концентрирани разтвори на твърди вещества съдържащи съединението от формула (I), които след разреждане с подходящ разтворител дават разтвор за парентерално приложение.

Формулировките за външно приложение могат да бъдат мехлеми, кремове, гелове и лосиони, които могат да се приготвят по методи известни в областта на фармацевтиката. В допълнение към активното вещество съдържащо се в тези мехлеми, кремове, гелове и лосиони, в тези формулировки за външно приложение могат да са включени също консерванти, парфюми и допълнителни активни фармацевтични средства.

В допълнение на споменатите вече съставки, формулировките съгласно изобретението могат да съдържат още една или повече спомагателни съставки, използване в техниката на фармацевтичното формулиране, например разредители, буфери, ароматизиращи вещества, свързващи вещества, повърхностноактивни вещества, уплътнители, смазващи средства, суспендиращи средства, консерванти (включително антиоксиданти) и други подобни.

ПРИМЕРИ

Следващите примери илюстрират аспекти на изобретението, без да се считат за ограничаващи. Символите и съкращенията използвани в тези примери са тези използвани в съвременната химическа литература, например в Journal of the American Chemical Society.

Пример 1

17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (синтеза съгласно схема 1)

A. 17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-андрост-4-ен-3-он

Към разтвор на 3-оксо-4-андростен-17 β -карбоксилна киселина (Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 27,1690 (1984)) (17.2 г, 54.4 ммол) в сух тетраhydroфуран (180 мл) и сух пиридин (7 мл) при 2⁰ С се прибавя тионилхлорид (5.1 мл, 70.8 ммол). Реакционната смес се бърка при 2⁰ С 20 мин и след това при стайна температура в продължение на 40 мин. Реакционната смес се отфильтрува и твърдата фаза се промива с толуен. Филтратът се концентрира под вакуум до масло, което се разрежда със сух тетраhydroфуран (150 мл) и със сух пиридин (7 мл). Към получения сух разтвор се прибавя 2,5-бис-(трифлуорометил)анилин (9.4 мл, 59.8 ммол) и реакционната смес се кипи на обратен хладник 5 ч, разрежда се с метиленхлорид, екстрахира се последователно с 1 N HCl и със солев разтвор, суши се над натриев сулфат и се филтрува. Филтратът се концентрира и се поставя в колона с 500 г силикагел и колоната се елуира с 15 - 30 % етилацетат - хексан градиент за да се получи след концентриране 17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-андрост-4-ен-3-он като белезникава шуплеста маса с добив 18.3 г (64 %).

В. 17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-5-оксо-А-нор-3,5-секоандростан-3-оена киселина

При кипене на обратен хладник към разтвор на 17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-андрост-4-ен-3-он (18.3 г, 34.9 ммол), получен съгласно точка А по-горе, се прибавя трет.-бутанол (275 мл), натриев карбонат (6.3 г, 50.8 ммол) и вода (36 мл) в продължение на 45 мин, 75⁰ С разтвор на калиев перманганат (0.38 г, 2.4 ммол), натриев периодат (52.2 г, 245 ммол) и вода (311 мл). След допълнително кипене 15 мин, хентерогенната смес се охлажда до стайна температура и се прибавя целит (50 г). Реакционната смес се филтрува през целитов слой (50 г) и твърдата фаза се промива с вода и филтрат се концентрира под вакуум за да се отстрани трет.-бутанол (около 175 мл). Полученият воден разтвор се подкислява до

pH 2 с 36 % HCl и се екстрахира четирикратно с хлороформ. Хлороформените слоеве се събират и промиват с вода, със солев разтвор, сушат се над натриев сулфат, филтруват се и се концентрират под вакуум за да се получи 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-5-оксо-А-нор-3,5-секоандростан-3-оена киселина като белезникава твърда маса с добив 20.5 г (100 % суров продукт). Това вещество се използва направо в следващия етап С.

С. 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-андрост-5-ен-3-он

Към суспензия от 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-5-оксо-А-нор-3,5-секоандростан-3-оена киселина (20.5 г, 34.8 ммол), както е получена в етап В, в сух етиленгликол (100 мл) при стайна температура се прибавя амоняк (около 8 мл, 0.32 мола) в продължение на 5 мин. Полученият разтвор се нагрява до 180°C в продължение на 45 мин и след като се държи 12 мин при 180°C реакционната смес се охлажда до 70°C и в продължение на 5 мин се прибавя вода (116 мл). Получената суспензия се охлажда до 7°C , бърка се 10 мин и се филтрува под вакуум. Твърдата фаза се промива с вода (60 мл), разтваря се в хлороформ и се промива с вода и със солев разтвор, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се разтваря в хлороформ и се поставя в колона с 110 г силикагел и колоната се елуира с 2 - 5 % изопропанол - хлороформ градиент за да се получи 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-андрост-5-ен-3-он под формата на белезникава твърда маса с добив 16.5 г (90 %).

Д. 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-5 α -андростан-3-он

Към разтвор на 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-андрост-5-ен-3-он (8.9 г, 16.7 ммол) в оцетна

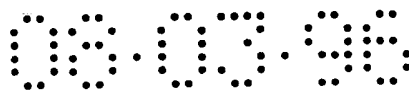
киселина (120 мл) се прибавя платинов оксид (0.9 г). Получената смес се насища при 50 фунт/инч² с водород и се нагрява при 60 - 70° С в продължение на 6 часа. След като водородната атмосфера се замени с азотна, реакционната смес се филтрува през целит и целитния слой се промива с оцетна киселина (30 мл), с хлороформ (60 мл) и с толуен (200 мл). Филтратът се концентрира под вакуум до масло, прибавя се толуен (200 мл) и разтворът се концентрира до шуплеста маса под вакуум. Шуплестата маса изкрystalизира от етилацетат - хептан за да се получи, след сушене под вакуум при 85° С 1 ч 17β-N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-5α-андростан-3-он с добив 4.78 г (54 %); т.т. 245 - 247° С.

Анализ: изчислено за C₂₇H₃₂F₆N₂O₂: С 61.12; Н 6.08; N 5.28;

намерено: С 61.13; Н 6.12; N 5.21.

Е. 17β-N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-5α-андростан-1-ен-3-он

Към суспензия на 17β-N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-5α-андростан-3-он (7.24 г, 13.7 ммoла) и 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон (3.41 г, 15 ммoла) в сух диоксан (168 мл) при стайна температура се прибавя бис(триметилсилил)трифлуороацетамид (14.5 мл, 54.6 ммoла). След като се бърка при стайна температура 7 часа, реакционната смес се кипи на обратен хладник 18 ч. Полученият тъмен разтвор се охлажда до стайна температура и се концентрира под вакуум до тъмно масло. Към маслото се прибавят метиленхлорид (100 мл) и 1 % разтвор на натриев бисулфит (40 мл) и получената двуфазна смес се бърка бързо 15 мин и се филтрува. Двата слоя на филтрата се разделят и метиленхлоридния слой се промива последователно с 2 N HCl със солев разтвор, суши се над натриев сулфат, филтрува се и се концентрира до кафяво масло. Маслото се разрежда с толуен и се поставя в колона съдържаща 300 г силикагел и се елуира с 12 : 3 : 1



до 9 : 3 : 1 градиент от толуен : ацетон : етилацетат за да се получи 17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил - 4 - аза - 5 α -андростан-1-ен-3-он под формата на пуплеста маса с добив 3.38 г (47 %). Този продукт се прекристализира от етилацетат - хептан (1 : 1) за да се получи бяла твърда маса с т.т. 244 - 245⁰ С.

¹³C ЯМР (100 MHz, CHCl₃) δ 171.31, 166.77, 151.04, 136.35 (q, J = 1.4 Hz), 135.01 (q, J=5.4 Hz), 123.44 (q, J=273.5 Hz), 123.03 (q J=273.2 Hz), 122.84, 121.58 'qq, J=30.4 Hz), 120.37 (q, J=3.6 Hz), 120.29 (q, J=3.9 Hz), 59.58, 58.33, 55.69, 47.46, 44.78, 39.29, 29.34, 25.70, 24.17, 23.59, 21.15, 13.40, 11.91.

Анализ: изчислено за C₂₇H₃₀F₆N₂O₂: С 61.36; Н 5.72; N 5.30;
намерено: С 61.36; Н 5.73; N 5.23.

Пример 2

17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (синтеза съгласно схема II)

Суспензия на 3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -карбоксилна киселина (300 г, 0.95 мола) в 9 л толуен се бърка механично и се нагрява при кипене на обратен хладник при което 1 л от толуена се отстранява чрез отдестилиране. Сместа се охлажда до -2 $\pm$ 2⁰ С и се разрежда с толуен (1 л), диметилформаид (10 мл) и пиридин (191 мл, 2.37 мола). При бъркане към суспензията се прибавя тионилхлорид (135 г, 1.14 мола), при което температурата се поддържа под 0⁰ С. След като се бърка при 0 - 20⁰ С в продължение на два часа се прибавят 2,5-бис(трифлуорометил)анилин (238 гр 1.04 мола) и диметиламинспиридин (2.0 гр 0.016 мола) и сместа се нагрява при 100⁰ С 15 - 16 часа. След като се охлади до 20⁰ С, толуеновият разтвор се промива с 1 N натриев хидроксид (2 x 1 л), със солев разтвор (1 л), суши се над магнезиев сулфат и се филтрува. След като твърдата фаза се промива с толуен (100 мл) разтворът се

концентрира при $40 - 50^{\circ}\text{C}$ (50 - 100 мм) до обем приблизително 2 л и се прибавя ацетонитрил (2 л). Сместа отново се концентрира при горните условия до започване на кристализация. Кашата от продукта се бърка при стайна температура в продължение на 15 - 16 часа, твърдата фаза се отделя чрез филтруване и се промива с 2 x 50 мл студен ацетонитрил за да се получи суровия продукт. Суровият продукт се прекристализира чрез разтваряне в топъл метанол (2 л), прибавя се след това ацетонитрил и се дестилира при атмосферно налягане до получаване на гъста каша. Кашата се бърка при стайна температура 15 - 16 часа, охлажда се до $0 - 10^{\circ}\text{C}$ и продукта се филтрува за да се получи 17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенил-карбамоил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он под формата на бяла кристална маса 243 г (48 %) с т.т. $245 - 245.5^{\circ}\text{C}$, който е идентичен с този получен по метода от пример 1.

Пример 3

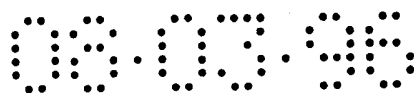
Фармацевтични формулировки

"Активното вещество" е съединението с формула (I).

(A) Трансдермална система - за 1000 лепенки (пластири)

Съставки	количество
активно вещество	40 г
силикон течен	450 г
колоидален силициев диоксид	25 г

Течният силикон и активното вещество се смесват и се прибавя колоидалния силициев диоксид за да се увеличи вискозитета. Продуктът след това се дозира в полимерни ламели, които след това се запояват с топлина, състоящи се от следното: полиестер освобождаващи листа, адхезив контактуващ с кожата съставен от силикон или акрилови полимери. контролна мембрана



която е полиолефин (например полиетилен, поливинил ацетат или полиуретан) и непропусклива задна мембрана направена от многослоен полиестер. Полученият ламиниран лист след това се нарязва на лепенки с размери 10 cm^2 .

(B) Таблетки за приемана през устата - за 1000 таблетки

Съставки	количество
активно вещество	20 г
нишесте	20 г
магнезиев стеарат	1 г

Активното вещество и нишестето се гранулират с вода и се сушат. Магнезиевият стеарат се добавя към изсушените гранули и сместа се хомогенизира. Получената смес се компримира в таблетки.

(C) Супозитории - за 1000 супозитории

Съставки	количество
активно вещество	25 г
теобромин натриев салицилат	250 г
витепсол S55	1725 г

Неактивните вещества се смесват и стапят. Активното вещество след това се разпределя в стопената смес, излива се в калъпи и се оставя да се охлади.

(D) Инжекции - за 1000 ампули

Съставки	количество
активно вещество	5 г
буфериращо средство	q.s.
пропиленгликол	400 мг
вода за инжекции	600 мл

08.03.98

25

Активното вещество и буфериращите средства се разтварят в пропиленгликол при около 50°C . Водата за инжекции се прибавя при бъркане и получения разтвор се филтрува, пълни се в ампули, ампулите се запояват и се стерилизират чрез автоклавиране.

(Е) Капсули - за 1000 капсули

Съставки	количество
активно вещество	20 г
лактоза	450 г
магнезиев стеарат	5 г

Фино стритото активно вещество се смесва с лактозата и стеарата и се пълни в желатинови капсули.

08.03.98

Патентни претенции

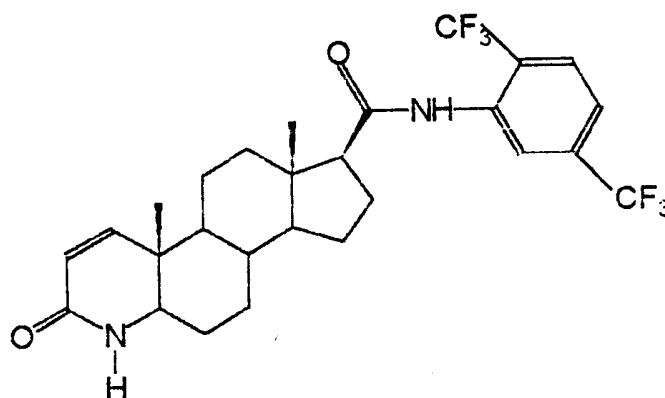
1. 17β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)фенилкарбамоил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он или негов фармацевтично приелив солват.

2. Фармацевтична формулировка съдържаща съединението съгласно претенция 1 и негов фармацевтично приемлив носител.

3. Приложение на съединението съгласно претенция 1 при производството на лекарство за лечение или предпазване на чувствителни към андроген или предизвикани чрез него заболявания.

4. Метод за получаване на съединението съгласно претенция 1 който включва:

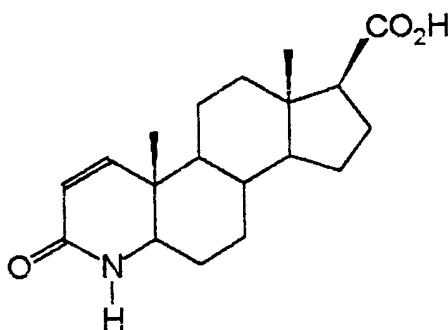
(A) дехидрогениране на съединение с формула (V)



(V)

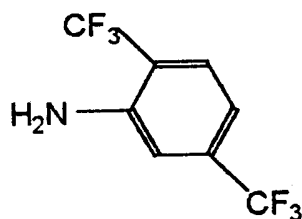
или

(B) взаимодействие на съединение с формула (VI)



(VI)

със съединение с формула (IIa)



(IIa)

и ако е необходимо и/или желателно, подлагане на така полученото съединение на една или повече допълнителни реакции включващи:

- (I) отстраняване на защитна група или групи и/или
- (II) превръщане на съединението с формула (I) или на негов солват във фармацевтично приемлив солват.

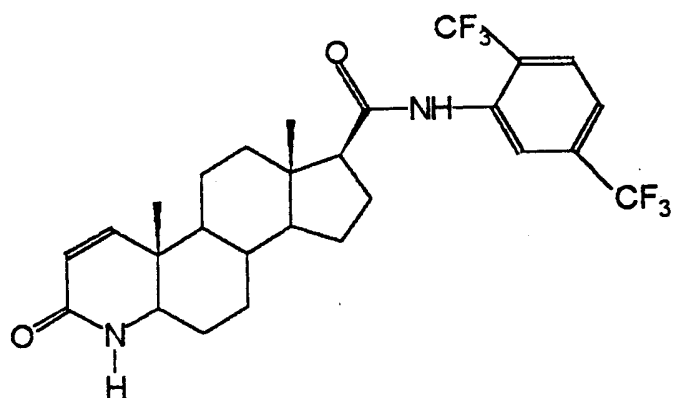
5. Метод съгласно претенция 4, при който в метода (B) съединението с формула (VI) взаимодейства с халогениращо средство в присъствието на база преди да взаимодейства със съединението с формула (IIa).

6. Метод за инхибиране на 5 α -тестостерон редуктазен ензим състоящ се в контактуване на този ензим с ефективно 5 α -тестостерон инхибиращо количество от съединението съгласно претенция 1.

7. Метод за лечение на чувствителни към андроген или предизвикани чрез него заболяване при бозайник страдащ от такова заболяване състоящ се в прилагане към този бозайник на ефективно количество от съединението съгласно претенция 1.

8. Метод съгласно претенция 7, при който чувствителното към андроген или предизвикано чрез него заболяване е бодрокачествена простатна хипертрофия, рак на простатата, акне, мъжка плешивост и окосмяване.

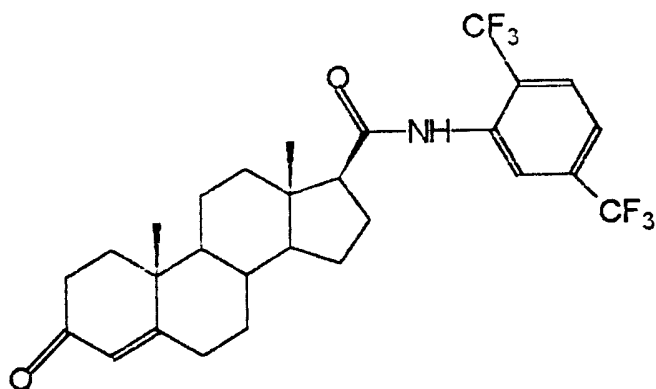
9. Съединението с формула (V)



(V)

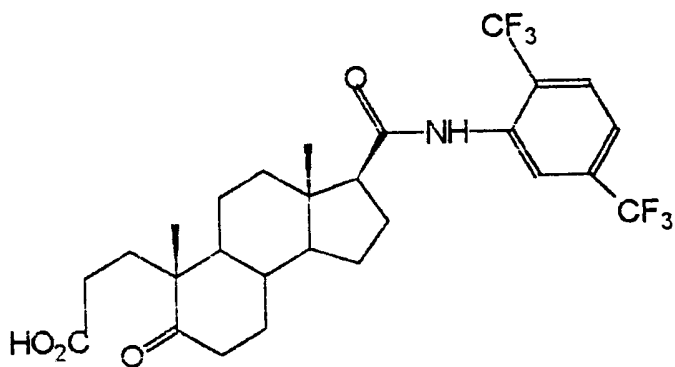
или негов солват.

10. Съединението с формула(III)



(III)

11. Съединението с формула (IV)



(IV)

или негов солват.

12. Междиното съединение 17 β -N-(2,5-бис(трифлуорометил)-фенил-карбамоил-4-аза-5 α -андрост-5-ен-3-он или негов солват.