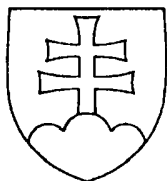


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 20.05.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/060 612
(32) Dátum priority: 17.05.93
(33) Krajina priority: US
(43) Dátum zverejnenia: 11.07.95
(86) Číslo PCT: PCT/CA93/00216, 20.05.93

(21) Číslo dokumentu:

1391-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 J 1/00,
C 07 J 21/00,
73/00,
43/00
//A 61 K 31/565

(71) Prihlasovateľ: Endorecherche Inc., Ste-Foy, Quebec, CA;

(72) Pôvodca vynálezu: Labrie Fernard, Ste-Foy, CA;
Merand Yves M., Ste-Foy, CA;
Singh Shankar M., Ste-Foy, CA;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Zlepšené antiandrogény**

(57) Anotácia:
Deriváty s androgénovým jadrom, ktoré majú špecifické substituenty v polohe 17 α , sú používané ako antiandrogény na liečenie chorôb závislých od androgénu. Vo výhodných uskutočneniach sa zlúčenina EM-250 vzorca I formuluje spoločne s farmaceuticky použiteľným riedidlom alebo nosičom na lokálne použitie pri liečbe chorôb závislých od androgénu a spojených s kožou.

Zlepšené antiandrogény

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových inhibítorov aktivity sexuálnych hormónov ako sú antiandrogénové zlúčeniny, vykazujúce vysokú antagonistickú účinnosť, pričom podstatne znižujú agonistické účinky. Zvlášť sú výhodné zlúčeniny podľa vynálezu odvodené od niektorých analógov testosterónov, ktoré majú vysokú afinitu voči androgénovým receptorom, pričom neaktivujú tieto receptory. Niektoré antiandrogény môžu ďalej inhibovať tvorbu sexuálnych steroidov alebo ich prekursorov.

Doterajší stav techniky

Počas liečenia niektorých chorôb závislých na androgéne je dôležité podstatne znížiť alebo, keď je to možné, eliminovať účinky spôsobené androgénom. Pre tento účel je žiadúce blokovať prístup k androgénovým receptorom pomocou "antiandrogénu", a tak chrániť androgény pred viazaním a aktiváciou týchto receptorov a taktiež znížiť koncentráciu androgénov vhodných k aktivácii týchto receptorov. Je možné, že i v neprítomnosti androgénov môžu byť neobsadené receptory androgénu biologicky aktívne. Preto antiandrogény, ktoré viažu a blokujú receptory môžu vykazovať lepšie liečebné výsledky ako liečba, pri ktorej sa len inhibuje tvorba androgénov.

Antiandrogény môžu vykazovať významný terapeutický účinok spočívajúci v znížení alebo zastavení postupu chorôb závislých na androgéne, napr. chorôb, ktorých začiatok alebo vývoj je spôsobený aktiváciou receptorov androgénu.

Je žiadúce, aby antiandrogén používaný k liečbe za účelom zníženia aktivácie receptorov androgénu mal nielen dobrú afinitu k receptorovi androgénu, ale aj dostatočne

nízkú inherentnú androgénu účinnosť. Prvá sa týka schopnosti antiandrogénu viazať sa k receptorovi androgénu a tak blokovat' prístup k receptorovi androgénu, druhá sa týka vplyvu antiandrogénu na receptor po naviazaní naňho. Niektoré antiandrogény môžu vykazovať inherentnú androgénnu účinnosť ("agonistická účinnosť"), ktorá v nežiadúcom zmysle aktivuje pravé receptory androgénu, ktorých aktivácii majú zabráňovať. Inak povedané, antiandrogén s internznou androgénnou účinnosťou môže byť úspešne viazaný k receptorom androgénu, v žiadúcom zmysle blokovat' prístup k týmto receptorom prírodnými androgénmi a môže v nežiadúcom zmysle sám aktivovať receptor.

Známe nesteroidné antiandrogény, ako je flutamid a anandron nemajú nežiaducú androgénnu aktivitu, ale nemajú afinitu k receptorovi takú dobrú ako steroidné antiandrogény (t.j. androgénne deriváty so steroidným jadrom modifikovaným tak, aby vykazovali antiandrogénnu aktivitu). Steroidné antiandrogény i napriek tomu vykazujú nežiadúce agonistické vlastnosti.

V pôvodnej prihláške publikovanej 24.1.1991 pod č. WO 91/00732 sa popisujú nové stereoidné antiandrogény zahrňujúce zlúčeniny so stereoidným jadrom, ktoré majú nové substituenty v polohe 17 α . Táto prihláška zahrňuje 17 α -halogénalkynyl substituenty. Ako príklady rady 17 α -jódalkynylsubstituentov sú uvedené jódpentynyl až jóddodecynyl. Ako sa ďalej uvádza, teraz sa zistilo, že celková účinnosť antiandrogénnych zlúčenín je zvýšená dôsledným riadením veľkosti, konfigurácie a identity 17 α -substituentov a zvlášť jeho vymedzením ako je uvedené v nárokoch prihlášky vynálezu.

Niektoré nortestosteróny s určitými 17 α -halogénalkynylovými postrannými reťazcami boli použité pre rôzne účely mimo odboru farmácie Salmonom a kol. ((1); J. Steroid Biochem, diel 33, č. 1, str. 25-31 (1989); a

(2); J. Steroid Biochem, diel 26, č. 3, str. 383-91 (1987)).

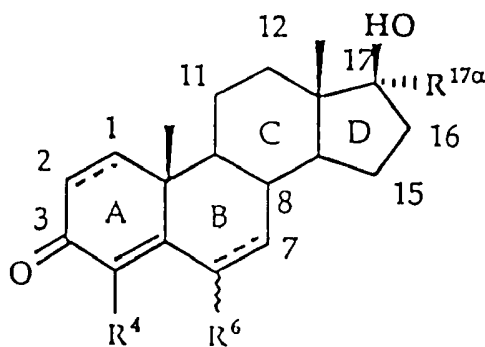
Medzinárodná prihláška WO 92/05763 popisuje určité 16,16-disubstituované androstenové zlúčeniny pre liečenie chorôb kože závislých na androgéne.

Europská patentová prihláška č. 0 045 321 popisuje určité 17 α -substituované A-norsteroidné karboxylové kyseliny používané k inhibícii aktivity 5 α -reduktázy u sŕvcov.

Podstata vynálezu

Podstatou tohto vynálezu sú zlepšené antiandrogény, ktoré vykazujú dobrú afinitu k receptorom androgénu, pričom podstatne znižujú androgénnu účinnosť. Tieto antiandrogény môžu byť užitočné pri liečení chorôb závislých na androgéne, ako je podrobnejšie popísané ďalej.

V jednom prípade sa vynález týka zlúčenín molekulového vzorca:



kde čiarkované čiary znamenajú prípadné väzby pí, R⁴ znamená -H alebo -CH₃, R⁶ znamená -H, -CH₃, -CH₂CH₃ alebo halogén a R^{17 α} je vybraný zo skupiny zahrňujúcej:

A) nenasýtenú uhľovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm

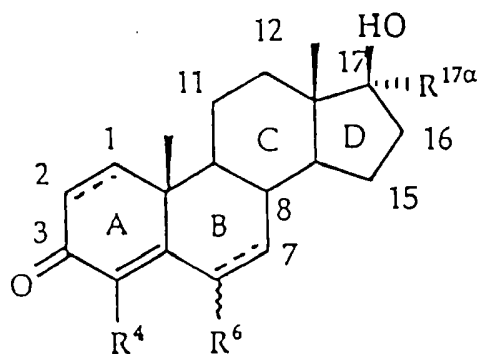
uhlíka , ktorý je oddelený od kruhu D molekulového vzorca I aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka , ktorý je oddelený od kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

B) halogénovanú nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami a

C) halogénalkylovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami.

Ďalším prípadom vynálezu sú prekurzory liečiv, ktoré môžu byť prevedené in vivo na skôr uvedené zlúčeniny.

Ďalším prípadom vynálezu sú antiandrogénne zlúčeniny molekulového vzorca:



I

kde čiarkované čiary znamenajú prípadné väzby pí, R^4 znamená -H alebo $-CH_3$, R^6 znamená -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ alebo halogén a R^{17a} je vybraný zo skupiny zahrňujúcej:

A) nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm

uhlíka , ktorý je oddelený od kruhu D molekulového vzorca I aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka , ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

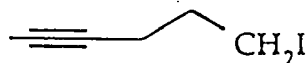
B) halogénovanú nenasýtenú uhľovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami a

C) halogénalkylovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

s tým, že R^{17} neznamená



keď R^4 a R^6 sú oba vodíkom. Podľa iného prípadu R^{17} nie je



bez ohľadu na význam substituentov R^4 a R^6 .

V ďalšom prípade sa vynález týka lokálnych alebo systémových farmaceutických prostriedkov obsahujúcich antiandrogény podľa vynálezu spoločne s farmaceuticky prijateľnými riedidlami alebo nosičmi.

V ďalšom prípade vynálezu sú nové antiandrogény alebo farmaceutické prípravky tieto androgény obsahujúce použité k liečeniu alebo prevencii chorôb kože, závislých od androgénu, ako sú akné, hirsutizmus, seborrhea, androgénna alopecia, predčasná plešatosť u mužov a pod.

V ďalšom prípade vynálezu sú prípravky používané pri liečení alebo prevencii chorôb závislých na androgéne, ako je rakovina prostaty alebo benígna prostatická hyperplasia.

Pokiaľ nie je uvedené inak, majú substituenty na steroidných jadrách antiandrogénu stereochemickú konfiguráciu α alebo β . Prípadné pí väzby označené v molekulovej štruktúre prerušovanými čiarami sú nezávislé na akýchkoľvek ďalších väzbách nachádzajúcich sa v tejto štruktúre, ich prítomnosť nie je závislá od prítomnosti alebo neprítomnosti ďalších väzieb, len keď mocenstvo vyžaduje vzájomnú závislosť. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť formulované ako prekursorov liečiv, ktoré sú prevedené in vivo na žiadané aktívne zlúčeniny. Atómy steroidných jadier, ktoré nemajú žiadne substituenty, môžu byť prípadne ďalej substituované (pokiaľ to mocenstvo dovoľuje) v takej miere, že nie je podstatne a nepriaznivo ovplyvnená afinita zlúčenín k receptorovi androgénu a získané zlúčeniny nie sú podstatne viac androgénne.

Termín "nižší" je tu použitý pre chemickú časť majúcu 8 alebo menej atómov. Napr. "nižší alkyl" znamená $C_1 - C_8$ alkyl. Akakoľvek časť obsahujúca viacej ako dva atómy môže byť priama alebo rozvetvená, pokiaľ nie je uvedené inak.

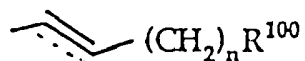
Antiandrogény a farmaceutické prípravky ich obsahujúce môžu byť využité podľa vynálezu k liečeniu chorôb závislých na androgéne, ktorého zvýšenie je spôsobené aktiváciou receptorov androgénu, ako je napr. rakovina prostaty, benígna prostatická hyperplázia, akné, sebórrhea, hirsutizmus, androgénna alopecia, predčasná plešatosť u mužov a pod.

17α -substituent antiandrogénov podľa vynálezu môže byť rozvetvený alebo priamy reťazec. Je výhodné, keď dĺžka reťazca je 4 až 5 atómov uhlíka, pričom rovné reťazce sú výhodné. Nenasýtené reťazce sú rovnako výhodné, pokiaľ sa jedná o halogénované reťazce. Je výhodné, keď je nenasýtený reťazec nenasýtený aspoň v polohe α , β k steroidnému D-kruhu. Jódsubstituované 17α reťazce (napr. EM 250 uvedený ďalej) sú rovnako výhodné.

Halogénované reťazce môžu byť halogénované vo viacerých ako jednej polohe. Podobne nenasýtené reťazce môžu byť násobne nenasýtené, napr. $-C\equiv C-CH=CH_2$. Je výhodné, keď je

prítomná prípadne dvojité väzba v polohe 4 steroidného kruhu A. Výhodné $R^{17\alpha}$ substituenty zahŕňujú, nie však s obmedzením,

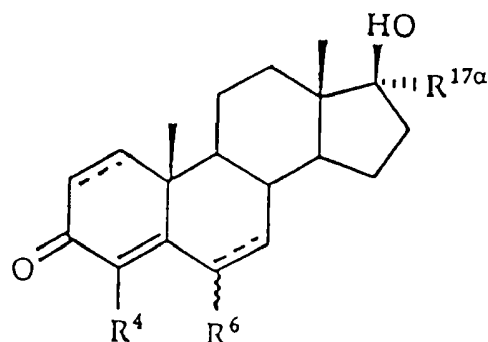
butynyl, butenyl, pentynyl, pentenyl, halobutynyl, halobutenyl, halopentynyl, halopentenyl, halobutyl a halopentyl. Ďalšie výhodné reťazce, nie však s obmedzením, zahŕňujú $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHX}$ a



kde R^{100} je vybraný zo skupiny obsahujúcej H, F, Cl, Br a I a kde n znamená 2 alebo 3 a kde čiarkovaná čiara je prípadne pí väzba. Halobutynyl a halobutenyl sú zvlášť výhodné.

EM 250 je zvlášť vhodným antiandrogénom pre lokálne použitie, pretože prevláda názor, že nemá žiadne systémové antiandrogénne účinky pri výrazných antiandrogénnych účinkoch pri lokálnom použití. Teda akýkoľvek nechcený prienik kožou, ktorý sa môže objaviť pri lokálnom použití EM 250, nespôsobí ďalšie systémové účinky.

V ďalšom prípade sa vynález týka prekursorov liečiv, ktoré sa prevádzajú in vivo na



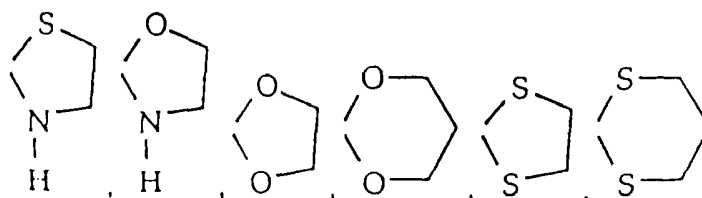
kde čiarkované čiary znamenajú prípadné väzby pí, R^4 znamená -H alebo $-\text{CH}_3$, R^6 znamená -H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ alebo halogén a $R^{17\alpha}$ je vybraný zo skupiny zahŕňujúcej:

A) nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm uhlíka, ktorý je oddelený od kruhu D molekulového vzorca I aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

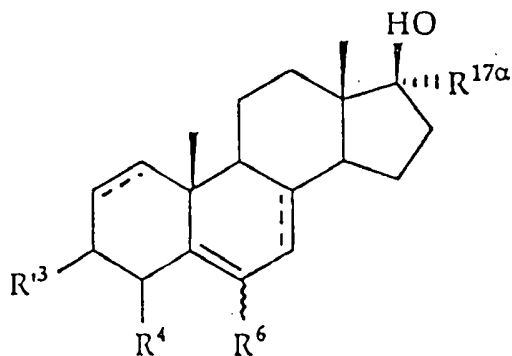
B) halogenovanú nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami a

C) halogénalkylovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami.

Sú známe mnohé modifikácie chemických častí aktívnych zlúčenín, ako je -OH skupina alebo ketoskupina, ktoré tvoria prekurzorové formy liečiv zlúčenín podľa vynálezu, pričom tieto prekurzorové formy sú prevediteľné in vivo na aktívne zlúčeniny, napr. hydrolýzou, enzýmovou katalýzou alebo pod. Výhodné prekurzorové formy podľa vynálezu majú substituovanú polohu 3 steroidného jadra, ktoré sa premieňajú in vivo na 3-ketoskupinu. Medzi výhodné substiuenty v polohe 3 výhodných prekurzorových foriem liečiv patrí skupina substituovaných alebo nesubstituovaných častí skladajúcich sa z



Ako je podrobnejšie vysvetlené ďalej, umiestnenie niektorých týchto substituentov v polohe 3 môže mať za následok posunutie steroidnej dvojitej väzby, následkom čoho vzniknú výhodné prekurzory liečiv vzorca:



Počas použitia sa poloha 3 zmení opäť na =O a dvojitá väzba sa taktiež posunie späť, pričom vzniknú výhodné aktívne antiandrogény.

Niektoré neobmedzujúce príklady výhodných aktívnych zlúčenín a výhodných modifikácii prekurzorov liečiv sú uvedené ďalej spolu s výhodnými spôsobmi prípravy.

Príklady prevedenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 17 α -(4'-chlórbutynyl-17 α -hydroxy-4-androsten-3-ónu (EM 248):

Príprava je popísaná v schéme 1.

Tioketal 2

K roztoku testosterónu 1 (288,43 g, 10 mólov) (dostupný od fy Schering A.G.) v ľadovej kyseline octovej (2,5 l) sa

pridá pri teplote 100 °C etánditiol (85 ml, 1,06 mólu) a éterát fluoridu boritého (800 ml). Zmes sa mieša pri tejto teplote 1 hodinu a naleje sa na ľad (2 kg). Z vodnej fázy sa oddelí biely pevný produkt, ten sa odfiltruje, premyje vodou (2 x 2 l) a suší na vzduchu. Kryštalizáciou z metanolu sa získa čistý tioketal 2. Výťažok 328,28 g (90 %).

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,74 (s, 3H, 18CH₃), 1,03 (s, 3H, 19CH₃), 3,14–3,42 (m, 4H, SCH₂), 3,60 (t, 1H, J 8,4 Hz, 17αH), 5,47 (s, 1H, C-4H).

Ketón 3

Spôsob A: Roztok tioketalu 2 (182,3 g, 0,5 mólu) v suchom dichlórmetáne (1,5 l) sa pridá po kvapkách a pri teplote miestnosti k roztoku pyridíniumchlórchrómanu (150 mg, 0,7 mólu) molekulárnym sitom 3A (200 g) a acetátu sodného (25 g). Keď je pridávanie ukončené, zmes sa mieša 16 hodín a potom sa zriedi dietyléterom (2 l) a filtruje sa cez silikagel na fritovej nálevke. Filtrát sa zahustí vo vákuu a vznikajúca pevná látka sa kryštalizuje z metanolu a získa sa čistý ketón 3. Výťažok 158,7 g (87 %).

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,86 (s, 3H, 18CH₃), 1,02 (s, 3H, 19CH₃), 3,12–3,42 (m, 4H, SCH₂), 5,49 (s, 1H, C-4H).

Spôsob B: Tioketal 2 (182,3 g, 0,5 mólu) sa rozpustí v roztoku 4-metylmorfolín N-oxidu (NMO) (87,9 g, 0,75 mólu) v suchom dichlórmetáne (1,5 l). Potom sa pridá 200 g práškových molekulárnych síť 4 A. Každých 5 minút sa pridá po 1 gramových častiach katalyzátor tetrapropylamónium-perrutenát (TOAP) (6 g, 3,5 % mólu). Po 1 hodine sa východzia látka spotrebuje. Pevná látka sa odfiltruje cez podušku so silikagélom a 4-metylmorfolín sa odstáni premytím filtrátu zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (1N). Po sušení MgSO₄ sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Pevná látka sa rozpustí v zmesi (500 ml) etylacetátu a chloridu uhličitého (4/6). Roztok sa preleje cez podušku so silikagélom eluuje sa rovnakou zmesou rozpúšťadiel. Rozpúšťadlo sa odparí a po vysušení sa získa ketón 3 (137 g, 75 %).

Tetrahydropyranyléter 4

2-(3-butynyloxy)tetrahydro-2H-pyrán (112,5 g, 0,729 mólu) sa pridá po kvapkách k roztoku metyllítia (500 ml MeLi 1,4M v éteri, 0,7 mólu) v 1 l bezvodého THF pri teplote -30°C pod atmosférou dusíka v 5 l banke. Keď sa pridávanie skončí, odstráni sa ochladzovací kúpeľ a roztok sa nechá stáť 4 hodiny pri teplote miestnosti. Roztok sa opäť ochladí na teplotu -30°C a po kvapkách sa pridá roztok ketónu 3 (75 g, 0,2 mólu) v 2,5 l bezvodého THF. Po skončení pridávania sa odstráni ochladzovací kúpeľ a zmes sa nechá stáť 16 hodín pri teplote miestnosti. K zmesi sa pridá 100 ml soľanky a roztok sa zriedi etylacetátom, premyje soľankou a suší sa bezvodým MgSO_4 . Rozpúšťadlo sa odparí a po krátkom čase začne kryštalizácia. K dokončeniu vyzrážania sa pridá hexán. Pevná látka sa filtruje a premyje hexánom. Zlúčenina 4 sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom kroku. Výťažok 95,8 g (90 %).

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,82 (s, 3H, 18CH_3), 1,01 (s, 3H, 19CH_3), 2,52 (t, 2H, J 6,8 Hz, CCCH_2), 3,15-3,44 (m, 4H, SCH_2), 3,50-3,56 (m, 2H, CH_2OTHP), 3,75-3,90 (m, 2H, pyrán OCH_2), 4,66 (s, 1H, OCHO), 5,47 (s, 1H, C-4H).

Alkohol 5

Zmes zlúčeniny 4 (100 g, 0,19 mólu) a metyljodidu (250 ml, 3,8 mólu) v 96 % metanole (2,5 l) sa zohrieva pod refluxom počas 16 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a surová zmes sa zriedi etylacetátom (2,5 l). Organická fáza sa premyje 3 % NaOH (3 x 750 ml) a suší sa cez MgSO_4 . Po odparení rozpúšťadla sa pevná látka premyje dietyléterom, filtruje sa na fritovej nálevke a opäť sa premyje dietyléterom. Zlúčenina 5 sa môže ďalej použiť bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom kroku. Výťažok 45,5 g (66 %). Vzorok sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a hexánu a získa sa nasledujúca látka:

Teplota topenia: $179-181^{\circ}\text{C}$

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,85 (s, 3H, 18CH_3), 1,17 (s, 3H, 19CH_3), 1,17 (s, 3H, 19CH_3), 2,45 (t, 2H, $J=6,0$ Hz, CCCH_2), 3,70 (t, 2H, $J=6,1$ Hz, CH_2OH), 5,71 (s, 1H, C-4H).

17 α -(4'-chlórbutynyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ón (EM 248)

Zmes alkoholu 5 (15 g, 0,04 mólu), trifenylfosfínu (21 g, 0,08 mólu) a chloridu uhličitého (9,3 g, 0,06 mólu) sa zahrieva pod refluxom v 1 l bezvodého dichlórmetánu počas 10 hodín. Po odparení rozpúšťadla sa surová zmes absorbuje na silikagéli a chromatografuje na tomto géli (chromatografia) zmesou dietyléteru a hexánu (70:30). Zlúčenina sa ďalej čistí kryštalizáciou v dietyléteri.

Výťažok 85 %.

Teplota topenia 120–121 $^\circ$ C.

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,87 (s, 3H, 18CH_3), 1,19 (s, 3H, 19CH_3), 2,69 (t, 2H, $J=7,0$ Hz, CCCH_2), 3,58 (t, 2H, $J=7$ Hz, CH_2Cl), 5,72 (s, 1H, C-4H).

Hmotnostná spektrometria s vysokou rozlišovacou schopnosťou (ďalej HRMS)

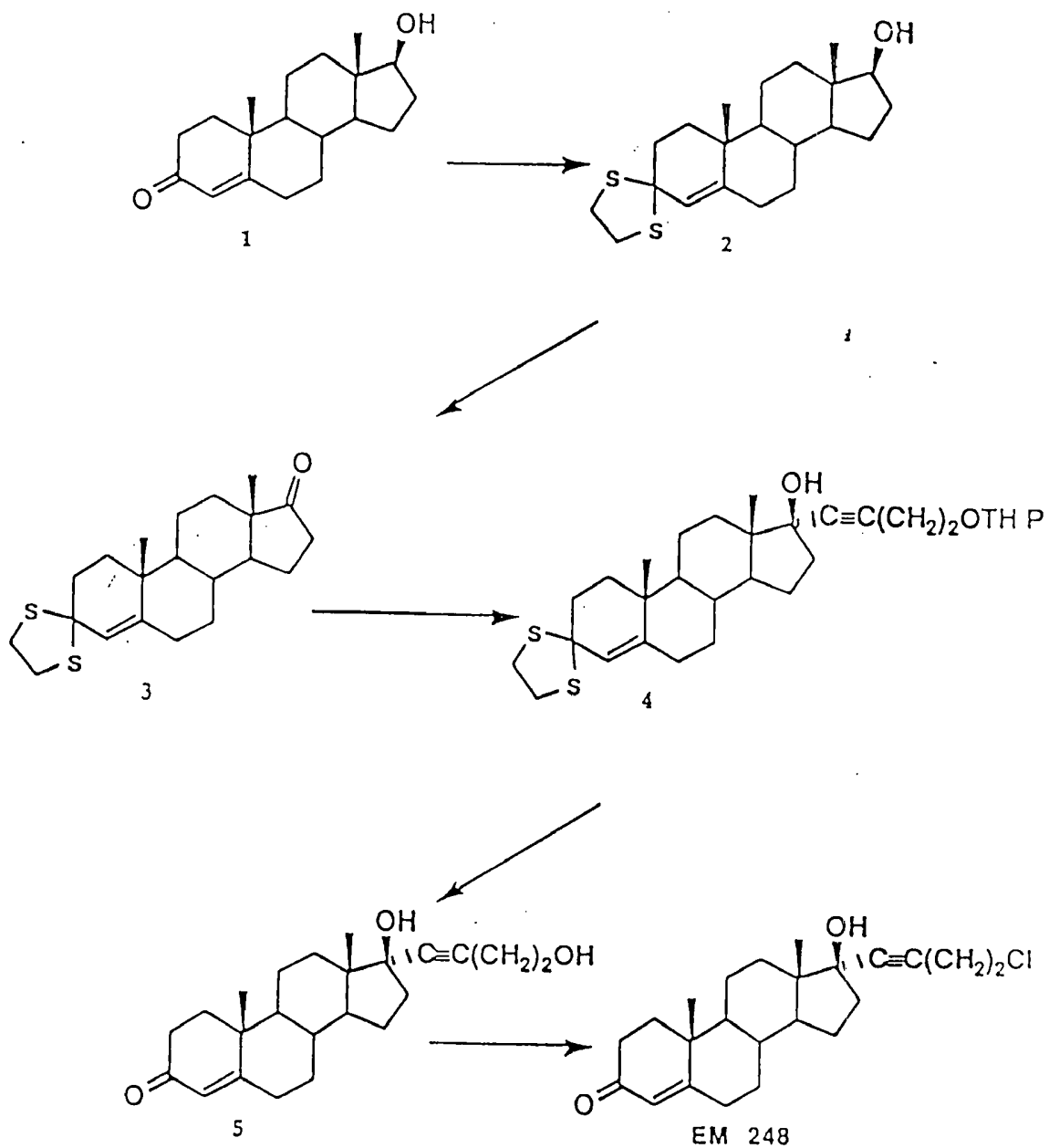
HRMS: vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Cl}$: 374,2013

zistené: 374,20153

Analýza vypočítaná: C 73,68; H 8,33; Cl 9,46

zistená: C 73,68; H 8,45; Cl 9,58

SCHÉMA 1



Príklad 2

Príprava 17 α -(4'-jódbutynyl-17 α -hydroxy-4-androsten-3-ónu
(EM 250)

Príprava A

K zmesi trifenyľfosfínu (7,87 g, 30 mmólov) a jódu (7,61 g, 30 mmólov) v suchom dichlórmetáne (500 ml) sa pridá pri teplote miestnosti imidazol (2,04 g, 30 mmólov). Po chvíľke sa vyzráža pevná látka. Potom sa pri teplote miestnosti pridá alkohol 5 (7,13 g, 20 mmólov). Po 30 minútovom miešaní sa roztok zriedi éterom (100 ml) a pevná látka sa filtruje na fritovej nálevke. Filtrát sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (chromatografia) zmesou dietyléteru a hexánu (70/30) ako eluantu. Zlúčenina (EM 250) sa ďalej čistí kryštalizáciou v dietyléteri.

Výťažok 6,34 g (68 %).

Teplota topenia: 124,5-125,5 $^{\circ}$ C.

IČ cm (KBr) 1611, 1653, 2873, 2948, 3380 a 3510.

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,86 (s, 3H, 18CH $_3$), 1,17 (s, 3H, 19CH $_3$), 2,80 (t, 2H, J=7,1 Hz, CCH), 3,21 (t, 2H, J=7,1 Hz, CH $_2$), 5,71 (s, 1H, C-4H).

^{13}C NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 2,5, 12,7, 20,8, 23,2, 23,9, 31,5 32,7, 33,9, 35,7, 36,3, 38,6, 38,9, 46,8, 49,8, 53,5, 65,8, 79,8, 84,8, 85,7, 123,9, 171,2, 199,5.

Hmotnostné spektrum M/e: 467 (M $^{+}$), 426, 369, 339, 321, 245, 149, 123, 105, 79(100).

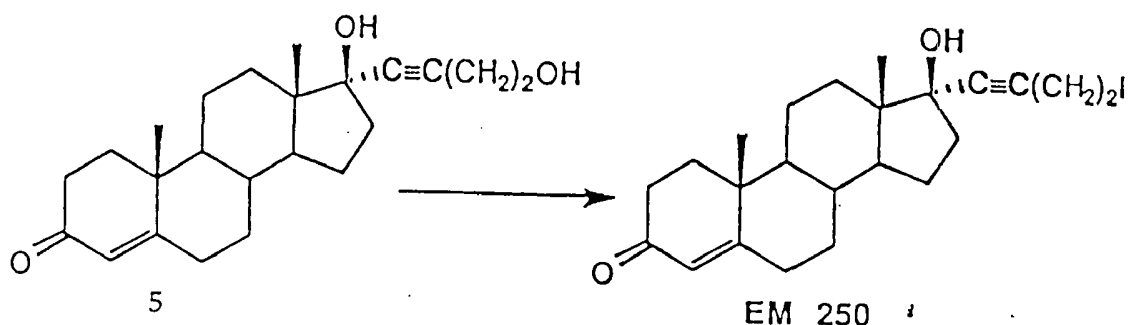
HRMS: vypočítané pre C $_{23}$ H $_{31}$ O $_2$ I: 466,1369

zistené: 466,1382

Analýza vypočítaná: C 59,23; H 6,70; I 27,21

zistená: C 59,22; H 6,55; I 27,05

SCHÉMA 2



Príprava B

3-metoxyandrosta-3,5-dien-17-ón (6)

4-androstén-3,17-dión (15 g, 52 mmólov) (dostupný od
fy Aldrich Chemical Co, Milwaukee, Wis, USA) v THF (100 ml)
sa spracuje $(\text{MeO})_3\text{CH}$ (17 g, 156 mmólov) a p-TSA. H_2O (450
mg, 2,37 mmólu). Zmes sa mieša 2,5 hodiny a spracuje sa
 Et_3N (2,1 ml, 15,6 mmólu) a potom H_2O (4 ml). Po
odstránení rozpúšťadla sa získa žltý koláč, ktorý sa zmieša
s vodou (100 ml) pod dobu 10 minút a potom sa filtruje.
Tuhá látka sa premyje vodou (4 x) a suší sa pri 80 °C vo
vysokom vákuu po dobu 12 hodín a získa sa produkt (15,6 g,
100 %).

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,93 (s, 3H, 18- CH_3),
0,99 (s, 3H, 19- CH_3), 3,57 (s, 3H, OCH_3), 5,13 (s, 1H,
 $\text{C}_4\text{-H}$), 5,25 (bs, 1H, C-H).

^{13}C NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 220,83, 155,36, 140,92,
117,31, 98,35, 54,20, 51,89, 48,38, 47,58, 35,78, 35,23,
33,68, 31,46, 31,41, 30,66, 25,18, 21,76, 21,44, 18,99,
13,61.

17 β -hydroxy-17 α -(4'-hydroxybutynyl)-4-androsten-3-ón (7).

Ku zmesi diizopropylamínu (0,14 ml, 5 % 19,98 mmólu)
a 3-butyn-1-ólu (1,5 ml, 19,98 mmólu) v THF (30 ml) sa
pri teplote -40 °C pridá n-butyllítium (7,9 ml, 19,78
mmólu). Zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa pridá

chlórtrimetylsilán (2,5 ml, 19,98 mmólu) a zmes sa mieša ďalšiu hodinu (úplnosť reakcie sa kontroluje NMR). Po kvapkách sa pridá *n*-BuLi (7,9 ml, 19,78 mmólu). Po jednej hodine sa pridá steroid 6 (2 g, 6,6 mmólov) v THF (35 ml) a zmes sa mieša 90 minút (chromatografia na tenkej vrstve ukazuje neprítomnosť východiskových látok) pri teplote -40 °C. Pridá sa voda (30 ml) a konc. HCl (3 ml) a obsah sa refluxuje 1 hodinu (hydrolyza sa kontroluje chromatografiou na tenkej vrstve). Odstráni sa THF a vodný roztok sa extrahuje CH₂Cl₂ (5 x 40 ml). Organická vrstva sa premyje postupne nasýť. NaHCO₃ a soľankou. Sušením a odstránením rozpúšťadla (vodná výveva a potom vysoké vákuum) sa získa surový produkt (2,4 g), ktorý sa rekryštalizuje zo zmesi *n*-hexánu a etylacetátu (obsah sa udržiava pred filtráciou v chladnej miestnosti po dobu 24 hodín) a získa sa čistý produkt (2,01 g, 85 %).

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,84 (s, 3H, 18-CH₃), 1,16 (s, 3H, 19-CH₃), 3,14 (bs, 1H, OH), 3,30 (s, 1H, OH), 3,68 (t, 2H, J=5,87 Hz, CH₂OH), 5,71 (s, 1H, C₄-H).
¹³C NMR δ (CDCl₃, 75 MHz, TMS): 199,58, 171,42, 123,48, 85,71, 82,69, 79,27, 60,75, 53,17, 49,59, 46,35, 38,64, 38,38, 35,96, 35,36, 33,62, 32,54, 32,39, 31,22, 22,87, 22,78, 20,47, 17,13, 12,58.

17β-hydroxy-17α-(4'-tosyloxybutynyl)-4-androsten-3-ón (8)

Do 100 ml trojhrdlovej banky vybavenej miešadlom a teplomerom sa dá 17α-hydroxy-17β-(4-hydroxy-1-butylnyl)-androst-4-en-3-ón (4,0 g, 11,22 mmólu) a pyridín (10,65 g, 134,64 mmólu). Banka sa ochladí na 0 °C. Pri tejto teplote sa pridá *p*-toluénsulfonylchlorid (2,35 g, 12,34 mmólu) po častiach behom 20 až 30 minút alebo takou rýchlosťou, že teplota neprestúpi 20 °C. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 12 hodín a potom sa zriedi 30 ml kyseliny chlorovodíkovej v 70 ml ľadovej vody. Vodný roztok sa extrahuje metylénchlóríd (3 x 100 ml). Spojená organická fáza sa premyje soľankou a vysuší sa. Odstránením rozpúšťadla vodnou vývevou pri 40 °C sa získa tuhá látka,

ktorá sa ďalej suší vo vysokom vákuu po dobu 3 hodín a získa sa produkt (4,84 g, 93 %). Analýza $^1\text{H-NMR}$ spektra indikovala zmes tosylátu (75 %) a chlórídu (25 %).

$^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,84 (s, 3H, 75 % 18-CH_3), 0,85 (s, 3H, 25 % 18-CH_3), 1,16 (s, 6H, 2CH_3), 2,41 (s, 3H, ArCH_3), 2,57 (t, 2H, $J=6,8$, 6,8 Hz, 75 % CH_2), 2,7 (t, 2H, $J=6,7$, 6,8 Hz, 25 % CH_2), 3,55 (t, 2H, $J=6,7$, 6,7 Hz, 25 % CH_2), 4,06 (t, 2H, $J=6,8$, 6,8 Hz, 75 % CH_2), 5,70 (s, 1H, C_4H), 7,31 (d, 2H, $J=8,2$ Hz, ArH_2H_6), 7,75 (d, 2H, $J=8,3$ Hz, ArH_3H_5).

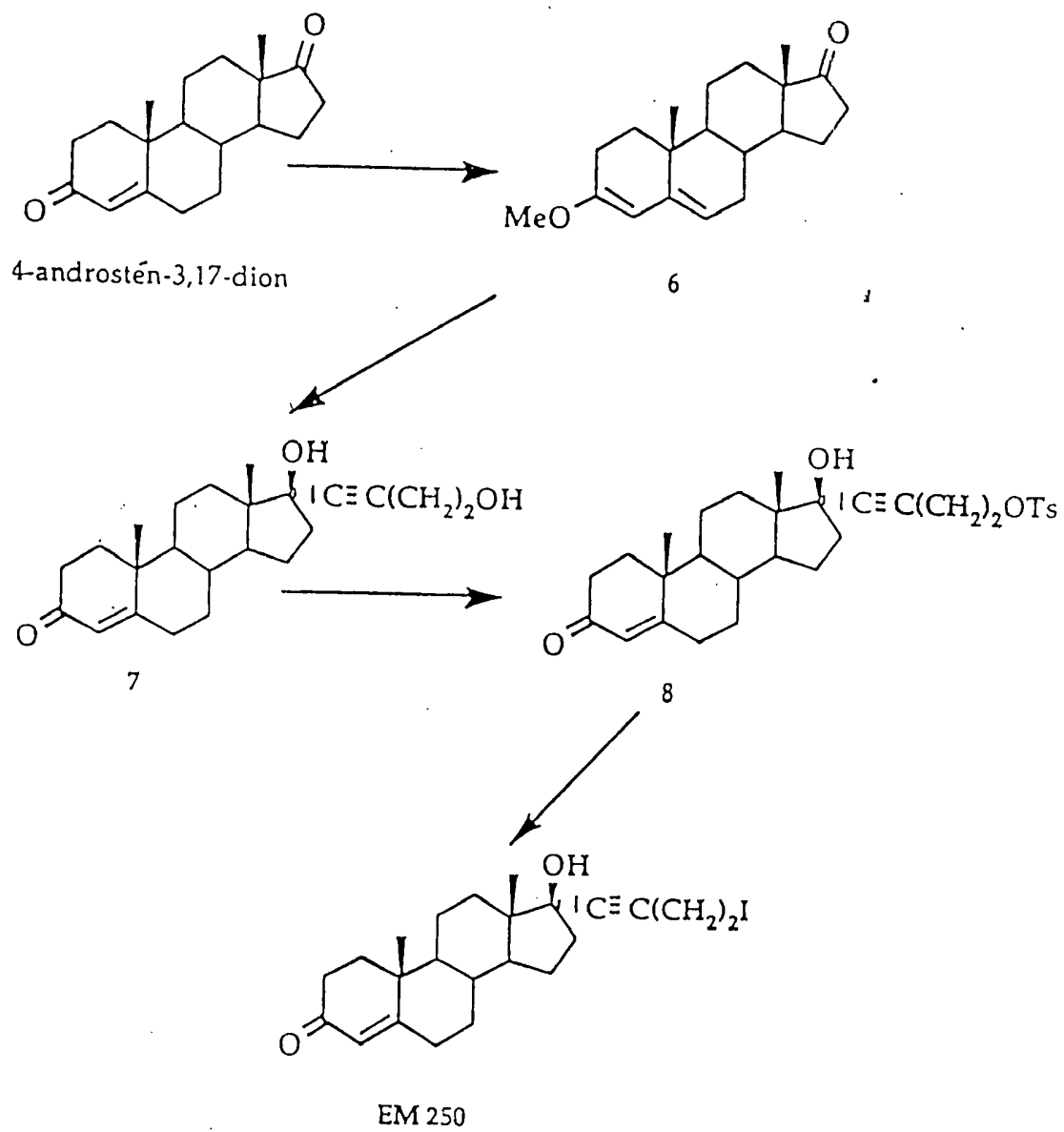
$^{13}\text{C NMR}$ δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 199,6, 171,4, 145,0, 133,0, 129,9, 127,8, 123,8, 86,1, 80,3, 79,6, 67,8, 53,5, 53,2, 49,8, 46,7, 42,1, (C_4 , Cl), 38,8, 38,6, 36,2, 35,7, 35,6, 33,9, 32,8, 32,5, 31,5, 31,4, 23,0, 21,7 (ArCH_3), 20,7, 19,9, 17,4, 12,8.

17 β -hydroxy-17 α -(4'-jód-1-butyryl)-4-androsten-3-ón (250)

Vyššie uvedená zmes (2,2 g, 4,45 mmólu) a NaI (1,33g, 4,45 mmólu) v 2-butanóne (12 ml) sa refluxuje pri teplote 100 ° C počas 12 hodín. Po 1 hodine bola chromatografiou na tenkej vrstve stanovená úplná konverzia tosylátu na jodid, ale konverzia chlórídu na jodid potrebovala 12 hodín (NMR). Odstránením rozpúšťadla sa získa zbytok, ktorý sa rozpustí vo vode (50 ml) a extrahuje sa metylénchloridom (3 x 80 ml). Spojená organická fáza sa premyje 1 % vodným roztokom hydrogénsiričitánu sodného (80 ml) a potom soľankou a vysuší sa. Odstránením rozpúšťadla pri zníženom tlaku a pri teplote 40 ° C sa získa surový produkt, ktorý sa čistí na kolone za použitia hexánu a acetónu (4/1) a získa sa produkt (1,97 g, 95 %). Rekryštalizáciou zo zmesi hexánu a acetónu sa získa čistý produkt, ktorý je identický so zlúčeninou zo syntézy A.

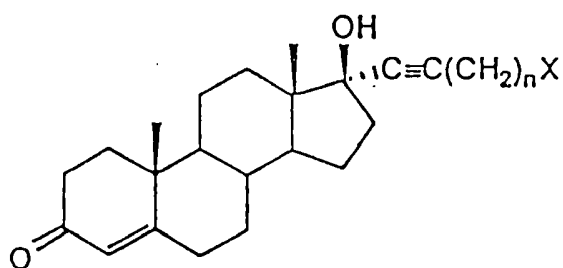
Teplota topenia 124,5-125,5 ° C.

SCHEMA 3



Spôsobom podobným spôsobu popísanému v príkladoch 1 a 2 sa pripravujú zlúčeniny popísané v tabuľke 1 za použitia rôznych tetrahydropyranyloxyalkínov a rôznych halogenidov uhličitých ako alkylačných činidiel

TABUĽKA 1



Názov	X	n
EM 248	Cl	2
EM 249	Br	2
EM 250	I	2
EM 263	Cl	1
EM 583	F	1
EM 264	Br	1

Príklad 4

Príprava 17 β -hydroxy-17 α -(4'-jódbut-1', (E)-enyl-4-androsten-3-ónu (816)

Cetoenol 6 (300 mg, 1 mmól) a chlórmetylfenylsulfón (191 mg, 1 mmól) v suchom tetrahydrofuráne sa spracuje 1M terc. butoxydom draselným (1,3 ml) pri teplote miestnosti v atmosfére argónu. Keď sa východzie látky spotrebujú

(stanovené chromatografiou na tenkej vrstve), pridá sa voda a extrakciou s éterom sa získa epoxysulfón 9.

Surový epoxysulfón 9 (360 mg, 0,8 mmólu) v suchom tetrahydrofuráne sa spracuje pod argónom po dobu 2 hodín pri teplote miestnosti s terc. butoxydom draselným (850 mg, 8 mmólov) a vodou (43 mg, 2,4 mmólu). Extrakciou s éterom sa získa surový hydroxyaldehyd 10, ktorý sa rozpustí v trietylamíne (10 ml), acetanhydride (150 μ l) a 4-(dimetyl-amino)pyridíne (10 mg). Po niekoľkých dňoch sa pod argónom pridá metanol a zmes sa mieša 30 minút a koncentruje sa vo vákuu. Acetoxyaldehyd 11 sa extrahuje éterom a čistí sa na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

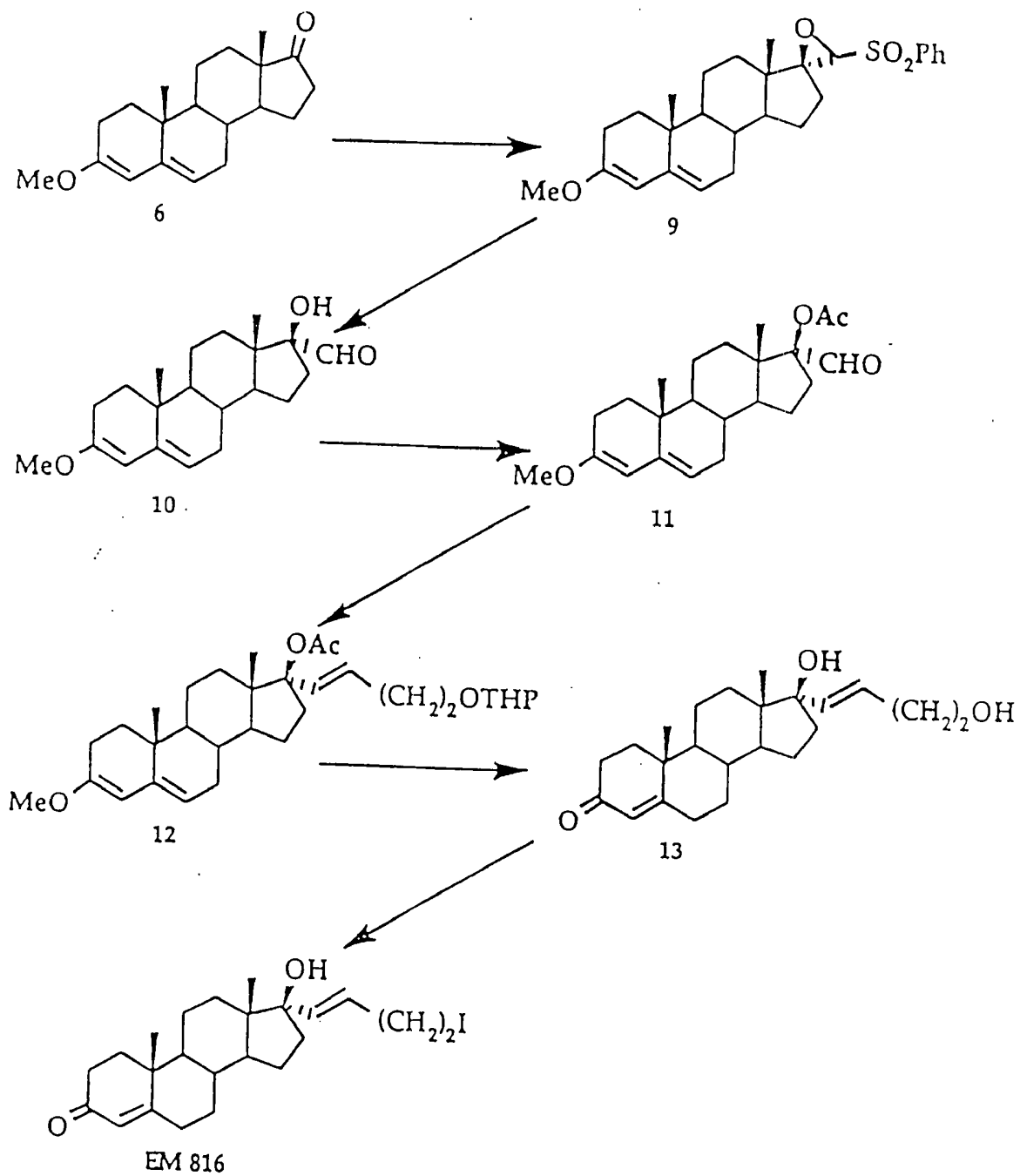
Acetoxyaldehyd 11 (188 mg, 0,5 mmólu) v tetrahydrofuráne sa pridá pod dusíkom k ylidoému komplexu LiBr pripravenému in situ z 3-bróm(tetrahydro-2'H-pyran-2'yl)oxypropánu, trifenylfosfínu, bromidu lítneho a n-butyllítia v rovnakom rozpúšťadle pri nízkej teplote. Po niekoľkých hodinách sa pridá fenyllítium (0,5 ml), potom terc.butylalkohol a roztok sa zohrieva do ukončenia reakcie. Pridá sa voda a adukt 12 sa extrahuje éterom a čistí sa na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

K roztoku aduktu 12 (350 mg, 0,7 mmólu) v suchom tetrahydrofuráne (5 ml) sa pridá pod argónom pri teplote 00 C terc.butoxyd draselný (110 mg, 1 mmól) v terc. butylalkohole. Po 40 minútovom miešaní sa roztok vleje do ľadovej vody a extrahuje sa etylacetátom. Zbytok sa rozpustí v metanole (10 ml) a pridá sa niekoľko kvapiek koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa zohrieva pod refluxom 2 hodiny, koncentruje sa vo vákuu a extrahuje sa etylacetátom. Cetodiól 13 sa čistí na silikagéli chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

K zmesi trifenylfosfínu (196 mg, 0,75 mmólu) a jódu (190 mg, 0,75 mmólu) v suchom dichlórmetáne (10 ml) sa pridá pri teplote miestnosti imidazol (51 mg, 0,75 mmólu). Po

krátkom čase sa vyzráža pevná látka. Potom sa pridá pri teplote miestnosti cetodiól 13 (234 mg, 0,5 mmólu), zmes sa mieša 30 minút a zriedi sa éterom. Vzniknutá pevná látka sa filtruje. Filtrát sa odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a éteru ako eluenta a získa sa jodid EM 816.

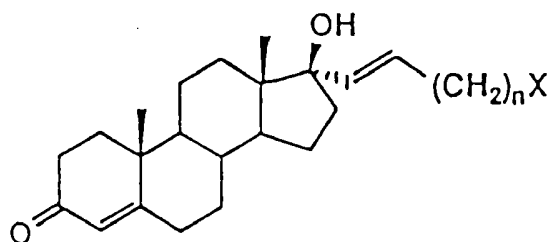
SCHEMA 4



Príklad 5

Spôsobom podobným spôsobu popísanému v príklade 4 sa pripravujú zlúčeniny uvedené v tabuľke 2 za použitia rôznych bróm-(tetrahydro-2H-pyran-2'yl)oxyalkánov alebo rôznych halogenidov uhličitých namiesto jódu.

T A B U Ľ K A 2



Názov	X	n
EM 810	Cl	2
EM 812	Br	2
EM 816	I	2
EM 850	Cl	3
EM 851	I	3

Príklad 6

Príprava 17 α -(4'-brómbut-1'-(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ónu.

Táto príprava je popísaná v schéme 5.

Hydroxyketal 14

Testosterón (50 g, 0,17 mmólov) (dostupný od fy Schering, A.G.) sa spracuje v zariadení vybavenom systémom Dean-Stark dietylénglykolom (100 ml) v toluéne (1 l) v

prítomnosti katalytického množstva p-toluénsulfónovej kyseliny (1 g) pod refluxom po dobu 16 hodín. Po ochladení a pridaní éteru sa organická fáza premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, suší sa a odparuje a získa sa hydroxyketal 14.

Cetoketal 15

K hydroxyketalu 14 (40 g, 0,12 mólu) v suchom metylénchloride (1 l) sa pridá pyridíniundichroman (90 g, 0,24 mólov) a zmes sa zmieša cez noc pri teplote miestnosti a filtruje sa na silikagéli predbežne spracovanom 1 % trietylamiénom za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

Butynyl-adukt 16

Do plameňom vysušenej baňky sa pod atmosférou argónu dá (tetrahydro-2'H-pyran-2'yl)oxybutín (77 g, 0,5 mólu) a bezvodý tetrahydrofurán (1 l). Roztok sa ochladí na -78°C a pridá sa 2,5 N BuLi (200 ml) a roztok sa mieša pri tejto teplote po dobu 2 hodín. Potom sa pridá cetoketal 15 (33 g, 0,1 mólov) v tetrahydrofuráne (1 l). Po dvoch hodinách sa pridá voda a zmes sa zohreje na teplotu miestnosti. Roztok sa koncentruje vo vákuu a extrahuje sa éterom. Organická fáza sa premyje vodou, suší sa a potom odparí. Zvyšok sa čistí na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

Z-butenyl-adukt 17

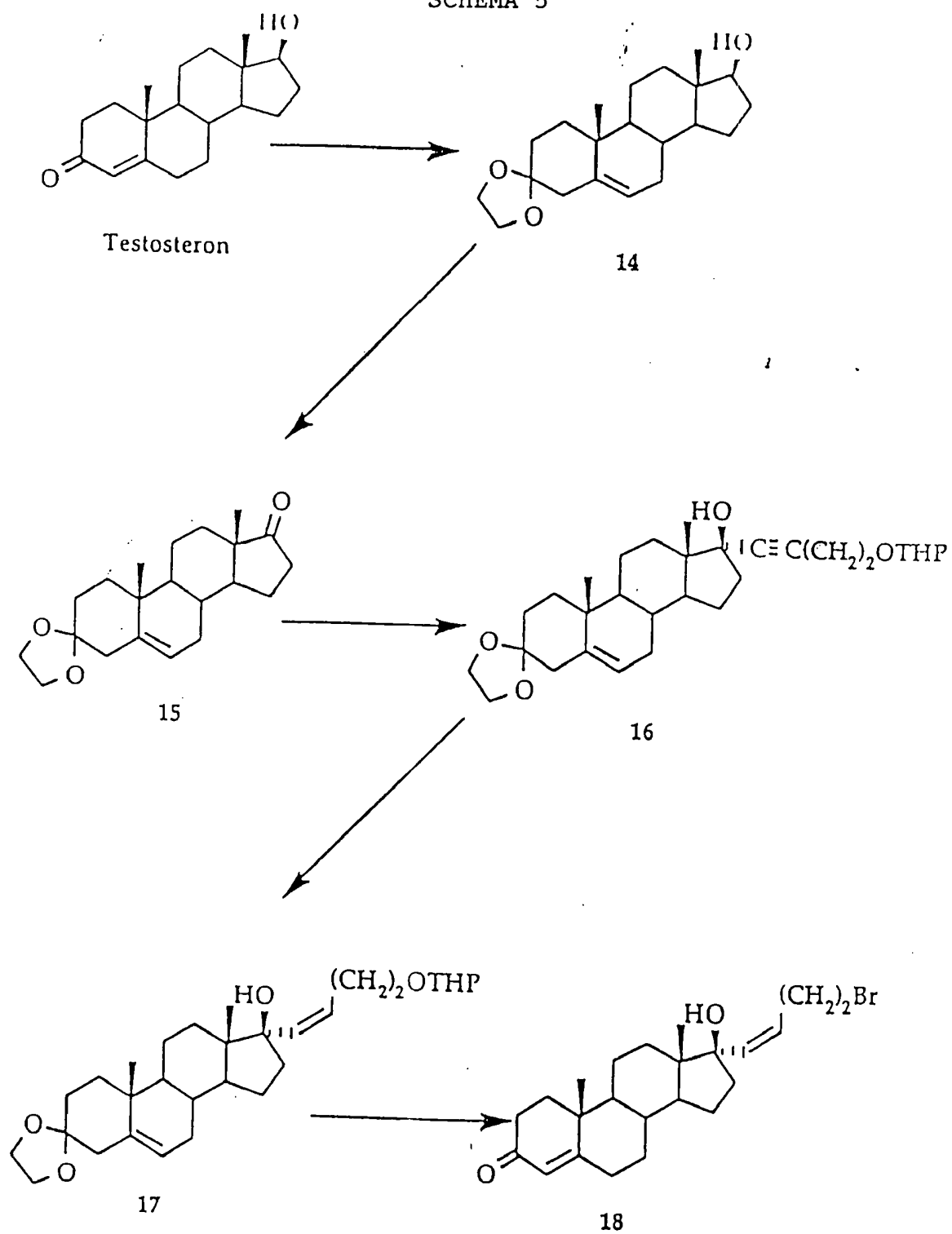
K butynyl-aduktu 16 (43,7 g, 0,09 mólu) rozpustenom v 500 ml suchého acetónu a 120 ml suchého pyridínu sa pridá 5 % palladium s obsahom malého množstva olova na uhličitan vápenatý (3 g) (Lindlarov katalyzátor, dostupný od fy Aldrich Chemical Co, Milwaukee, Wis, USA). Po trojnásobnom prepláchnutí vodíkom zmes sa mieša pod vodíkom a pri atmosferickom tlaku behom aspoň 15 minút a potom sa filtruje na celite. Pevná látka sa premyje zmesou metanolu a metylénchloridu a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa spracuje

na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

17 α -(4'-brómbut-1'(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ón (18)

Za použitia spôsobu popísaného A.Wagnerom a kol. Tetrahedron Letters 30, 557-558, 1989 sa prevedie tetrahydropyranyloxy skupina na bromid. Pridá sa pod argónom pri teplote miestnosti CBr₄ (31,5 g, 0,095 mólov) k roztoku Z-butenyl-aduktu 17 (25,2 g, 0,06 mólov) v bezvodom metylénchloride (300 ml). Po 10 minútovom miešaní sa roztok ochladí na 0° C a pridá sa trifenylfosfín (44,5 g, 0,17 mólov). Zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a filtruje sa cez silikagél. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozpustí v zmesi (500 ml) metanolu a vody (9 : 1) a pridá sa niekoľko kvapiek HCl. Zmes sa zohrieva niekoľko minút, ochladí sa, odparí a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou, suší sa a odparí sa do sucha. Zvyšok sa spracuje na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

SCHEMA 5



Príklad 7

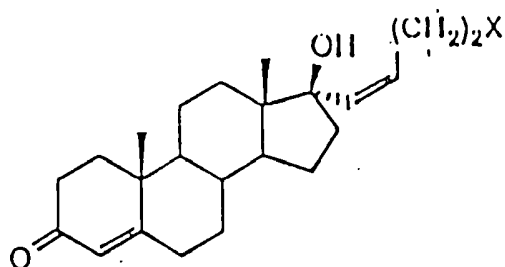
Príprava 17 α -(4'-jódbut-1'-(Z)-enyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ónu (19)

Vyššie uvedená zlúčenina 18 (2,1 g, 5 mmólov) a NaI (1,5 g, 5 mmólov) v 2-butanóne (12 ml) sa refluxuje po dobu 12 hodín. Odstránením rozpúšťadla sa získa zvyšok, ktorý sa rozpustí vo vode (50 ml) a extrahuje sa metylénchloridom (3 x 80 ml). Spojená organická fáza sa premyje 1 % vodným roztokom hydrogénsiričitanu sodného, potom soľankou a vysuší sa. Odstránením rozpúšťadla pri zníženom tlaku a teplote 40^o C sa získa surový produkt, ktorý sa čistí na kolóne za použitia zmesi hexánu a acetónu ako eluenta a získa sa čistý produkt (4,75 mmólov, 95 %).

Príklad 8

Spôsobom podobným spôsobu uvedenému v príkladoch 6 a 7 sa získajú zlúčeniny popísané v tabuľke 3 za použitia rôznych (tetrahydro-2'H-pyrán-2'-yl)oxyalkínov alebo rôznych halogenidov uhličitých ako reagentov.

T A B U L K A 3



Názov	X	n
EM 821	Cl	2
EM 831	Br	2
EM 817	I	2
EM 849	Cl	3
EM 848	I	3

Príklad 9

Príprava 17 α -(5'-chlórpentynyl-17 β -hydroxy-6 α -metyl-4-androsten-3-ónu (EM 339):

Táto príprava je popísaná v schéme 6.

Epoxyd 20

K cetalu 14 (40 g, 0,21 mólov) v izopropanole (500 ml) sa pridá monoperoxyftalová kyselina, horečnatá soľ (MMPP) (89,6 g, 0,18 mólu) vo vode (250 ml). Zmes sa zahrieva na teplotu 50° C po dobu 3 hodín a potom sa odparí a filtruje. Filtrát sa extrahuje etylacetátom a organická fáza sa premyje vodou, suší a odparí. Zvyšok sa spracuje na silikagéli a chromatografuje na tomto géli zmesi etylacetátu a hexánu (4 : 6) a získa sa β -izomér (20g) a α -izomér (17 g).

Cetoalkohol 21

K metylmagnéziumchloridu (20 ml, 6M v THF) sa po kvapkách pridá pod argónom α -izomér epoxydu 20 (7,0 g, 0,02 mólu) v bezvodom éteri (250 ml). Zmes sa zohrieva pod refluxom 1 hodinu a mieša sa pri teplote miestnosti 3 hodiny a pridá sa chlorid amónny. Zmes sa extrahuje dietyléterom. Organická fáza sa premyje vodou, suší sa a odparí do sucha.

K zvyšku rozpustenom v suchom metylénchloridu (400 ml) sa pridá celit (18 g) a pyridíniumdichróman (18 g) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 24 hodín. Reakčná zmes sa potom vleje do dietyléteru a filtruje cez florisil

potiahnutý vrstvou celitu. Odparením rozpúšťadla sa získa surový cetoalkohol 21, ktorý sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli zmesou etylacetátu a hexánu (4 : 6).

Adukt 22

V 1 l baňke sa pridá po kvapkách pod atmosférou argónu pri -60°C 2-(4-pentyloxy)tetrahydro-2H-pyrán (13,8 g, 0,083 mólov) k roztoku metyllítia (59 ml MeLi 1,4M v éteri, 0,08 mólov) v 200 ml bezvodého THF. Keď je pridávanie ukončené, chladiaci kúpeľ sa odloží a roztok sa nechá stáť 5 hodín. Roztok sa opäť ochladí na -60°C a po kvapkách sa pridá roztok cetoalkoholu 21 (6 g, 0,017 mólov) v 150 ml bezvodého THF. Po skončení pridávanie sa chladiaci kúpeľ odstaví a zmes sa nechá stáť pri teplote miestnosti po dobu 16 hodín. K tejto zmesi sa pridá 20 ml soľanky a roztok sa zriedi etylacetátom, premyje soľankou a suší bezvodým MgSO_4 . Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli zmesou etylacetátu a hexánu (0 : 10 až 4 : 6) a získa sa adukt 22 (7,5 g, 0,014 mólov).

Cetotriol 23

Adukt 22 (6,2 g, 12 mmólov) sa rozpustí v zmesi kyseliny octovej, acetónu, THF a vody (4 : 2 : 2 : 1) a zahrieva sa pod refluxom po dobu 24 hodín. Potom sa zmes koncentruje na polovicu svojho objemu, ochladí a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje soľankou, suší sa a odparí. Rekryštalizáciou zvyšku zmesou benzénu a hexánu sa získa surový cetotriol 23 (3,1 g, 7,7 mmólov).

Enondiol 24

K cetotriolu 23 (1,0 g, 2,8 mmólov) rozpustenému v metanole (150 ml) sa pridá 0,1 M NaOH (10 ml) a roztok sa zahrieva na teplotu 50°C po dobu 24 hodín. Po neutralizácii zriedenou kyselinou chlorovodíkovou sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou, suší sa a odparí do sucha. Zvyšok sa čistí na silikagéli a

chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi acetónu a hexánu (0 : 10 až 2 : 8) ako eluenta a získa sa enondiol 24 (784 mg, 2,0 mmólov).

Teplota topenia 153-154°C.

17 α -(5'-chlórpentynyl-17 β -hydroxy-6 α -metyl-4-androsten-3-ón
(EM 339)

Zmes enondiolu 24 (102 mg, 0,27 mmólov), trifenyľfosfínu (130 mg, 0,5 mmólov) a chloridu uhľičitého (40 mg, 0,26 mmólov) sa zohrieva pod refluxom v 20 ml bezvodého dichlórmetánu po dobu 10 hodín. Po odparení rozpúšťadla sa surová zmes absorbuje okamžite na silikagéli a eluuje sa zmesou etylacetátu a hexánu (0 : 10 až 3 : 7) a získa sa EM 339 (66 mg, 0,16 mmólov).

Teplota topenia 56-58°C.

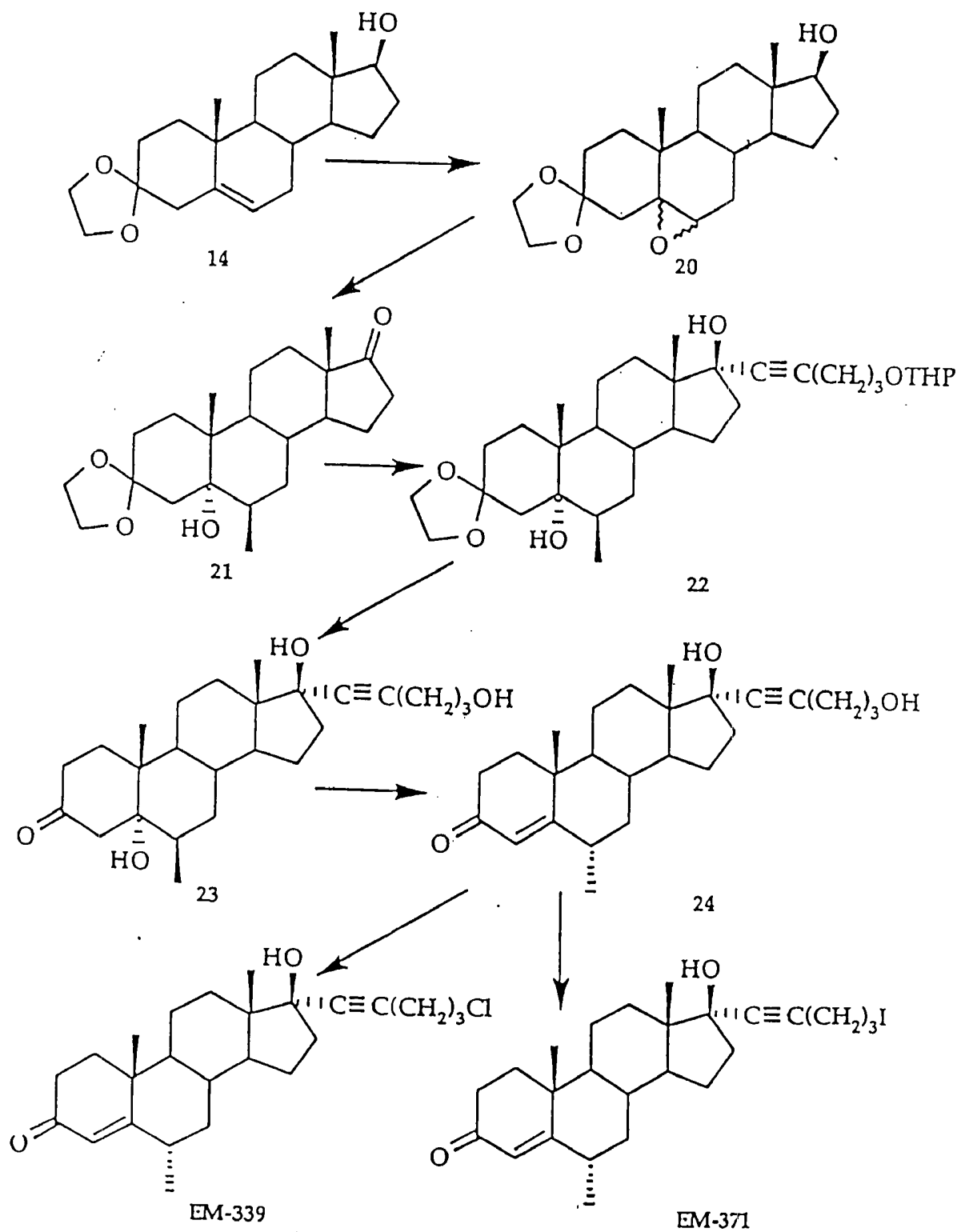
IČ cm⁻¹ (KBr) 1606,4, 1663,1, 2871,9, 2947,6, 3414,4

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,88 (s, 3H, 18-CH₃), 1,07 (d, 3H, J=6,43 Hz, 6-CH₃), 1,19 (s, 3H, 19-CH₃), 2,42 (t, 2H, J=6,85 Hz, CCH₂), 3,63 (t, 2H, J=6,37 Hz, CH₂Cl), 5,79 (s, 1H, C-4H).

¹³C NMR δ (CDCl₃, 75 MHz, TMS): 12,8, 16,3, 18,4, 20,9, 23,0, 31,4, 32,7, 33,7, 33,8, 36,0, 36,1, 39,0, 39,2, 40,6, 43,6, 46,8, 49,9, 53,8, 77,2, 79,8, 84,4, 121,3, 174,2 a 199,8.

Hmotové spektrum m/e: 402 (M⁺), 369, 259, 137, 105, 91(100), 79, 67, 55.

SCHEMA 6



Príklad 10

Príprava 17 α -(5'-jódpentynyl)-17 β -hydroxy-6 α -metyl-4-androsten-3-ónu (EM 371):

17 α -(5'-brómpentynyl)-17 β -hydroxy-6 α -metyl-4-androsten-3-ónu (EM 304):

Táto zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu popísanému v príklade 9 za použitia bromidu uhličitého namiesto chloridu uhličitého.

IČ cm^{-1} (KBr) 1600, 1650, 2890, 2950, 3400.

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,88 (s, 3H, 18- CH_3), 1,07 (d, 3H, $J=6,44$ Hz, 6- CH_3), 1,20 (s, 3H, 19- CH_3), 2,42 (t, 2H, $J=5,28$ Hz, CCCH_2), 3,50 (t, 2H, $J=4,98$ Hz, CH_2Br), 5,79 (s, 1H, C-4H).

^{13}C NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 12,8, 17,5, 18,3, 20,9, 23,0, 31,4, 32,3, 32,6, 33,6, 33,8, 35,9, 36,0, 38,9, 39,1, 40,5, 43,6, 46,7, 49,8, 53,7, 79,7, 84,2, 121,2, 174,4 a 199,8.

Hmotové spektrum m/e : 448, 446 (M^+), 433, 431, 340, 259, 137(100), 91, 55.

17 α -(5'-jódpentynyl)-17 β -hydroxy-6 α -metyl-4-androsten-3-ón (EM 371):

K EM-304 (140 mg, 0,32 mmólov) v acetóne (20 ml) sa pridá NaI (75 mg, 0,5 mmólov) a zmes sa zohrieva cez noc pod refluxom. Po ochladení a odstránení rozpúšťadla sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje 1 % hydrogénsiričitanom sodným a vodou, suší sa a odparí do sucha. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi acetónu a hexánu (0 : 10 až 1 : 9) a získa sa EM-371 (79 mg, 0,16 mmólov).

Teplota topenia 68-70°C.

IČ cm^{-1} (KBr) 1605,9, 1683,1, 2941,3, 3423,3.

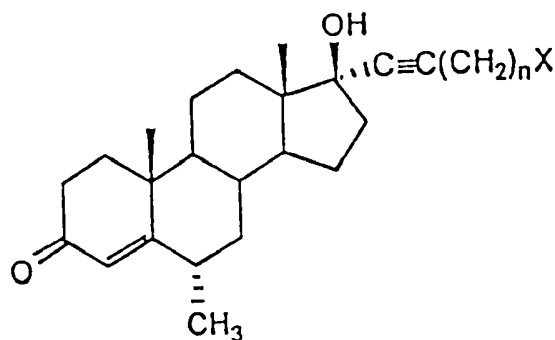
^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,87 (s, 3H, 18- CH_3), 1,06

(d, 3H, $J=6,32$ Hz, 6-CH₃), 1,18 (s, 3H, 19-CH₃), 1,96 (q, 2H, $J=6,7$ Hz, CH₂CH₂I), 3,27 (t, 2H, $J=6,80$ Hz, CH₂I), 5,78 (s, 1H, C-4H).

¹³C NMR δ (CDCl₃, 75 MHz, TMS): 5,2, 12,8, 18,3, 19,8, 20,9, 22,9, 29,6, 31,3, 31,8, 32,6, 33,6, 33,7, 35,9, 36,0, 38,9, 39,1, 40,5, 46,8, 49,2, 53,7, 79,7, 84,8, 121,2, 174,3, 199,8.

Hmotové spektrum m/e : 494, (M⁺), 479, 367, 300, 259, 137, 105, 91, 79, 67 (100), 55.

TABULKA 4



názov	X	n
EM-304	Br	3
EM-371	I	3

Príklad 11

Príprava

17 α -(5'-chlórpentynyl-17 β -hydroxy-6-metylandrosta-4,6-dién-3-ónu (EM 683):

K EM-339 (100 mg, 0,25 mmólu) v benzéne (20 ml) sa pridá kyselina p-toluensulfónová (4,72 mg, 0,025 mmólov) a

chlóranyl (74 mg, 0,29 mmólov). Zmes sa zahrieva v systéme Dean-Stark pod refluxom 2 hodiny. Po ochladení sa pridá éter a organická fáza sa premyje NaHS_2O_3 a vodou, suší sa na MgSO_4 a odparí do sucha. Zvyšok sa spracuje na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta a získa sa požadovaná zlúčenina (48 mg, 48 % výťažok).

$\text{I}\ddot{\text{C}} \text{ cm}^{-1}$ (KBr) 10705, 1577, 1624, 2870, 2943, 3421.

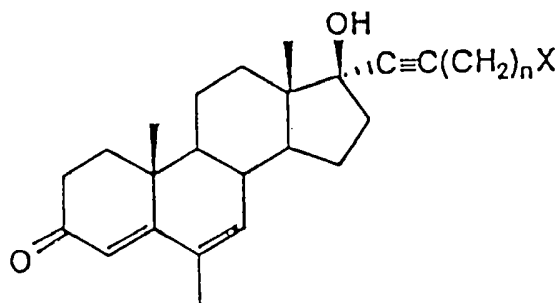
$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,92 (s, 3H, 18- CH_3), 1,09 (s, 3H, 19- CH_3), 1,83 (s, 3H, 6- CH_3), 1,95 (q, 2H, $\text{J}=6,53$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2,41 (t, 2H, $\text{J}=6,87$ Hz, CCCH_2), 3,62 (t, 2H, $\text{J}=6,32$ Hz, CH_2Cl), 5,86 (s, 1H, C-4H), 5,94 (s, 1H, C-7H).

$^{13}\text{C NMR } \delta$ (CDCl_3 , 75 MHz, TMS): 12,7, 16,3, 16,4, 19,9, 20,4, 22,6, 31,4, 32,6, 33,6, 34,1, 36,2, 37,8, 39,1, 43,7, 47,6, 47,9, 50,6, 79,5, 84,3, 84,4, 121,1, 131,1, 138,1, 164,4, 200.

Príklad 12

Spôsobom podobným spôsobu popísanému v príklade 11 sa pripravlia zlúčeniny popísané v tabuľke 5 za použitia rôznych zlúčenín pripravených podľa príkladu 9 a 10 ako východzích látok.

TABUĽKA 5



názov	X	n
EM 902	Cl	2
EM 832	Br	2
EM 911	I	2
EM 789	Br	3
EM 834	I	3

Príklad 13

Príprava 17 α -(but-3-en-1-ynyl)-17 β -hydroxy-4-androstén-3-ónu (EM 656):

K EM-250 (466 mg, 1 mmól) v benzéne (25 ml) sa pridá fluorid cesný (759 mg, 5 mmólov). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti po dobu 24 hodín, potom sa premyje vodou, suší sa a odparí do sucha. Zvyšok sa spracuje na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi dietyéteru a hexánu (6:4) ako eluentu a získa sa požadovaná zlúčenina (186 mg, 0,55 mmólov).

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,90 (s, 3H, 18- CH_3), 1,20 (s, 3H, 19- CH_3), 5,46 (dd, 1H, $J=10,97$ Hz, $J=1,82$ Hz, = CH_2), 5,61 (dd, 1H, $J=17,4$ Hz, = CH_2), 5,73 (s, 1H, C-4H), 5,83 (dd, 1H, $J=17,4$ Hz, $J=10,97$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

Príklad 14

Príprava 17 α -(pent-4-en-1-ynyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ónu:

Táto zlúčenina sa pripraví z EM-159 spôsobom podobným spôsobu uvedenému v príklade 13.

Príklad 15

Príprava 17 α -(4'-jódbutyl)-17 β -hydroxy-4-androstén-3-ónu:

Táto syntéza je popísaná v schéme 7.

Hydroxyketal 25

Androstanolon (50 g, 0,17 mmólov) (dostupný od fy Aldrich Chemical Co, Inc., Milwaukee, Wis., USA) sa spracuje v zariadení opatrenom Dean-Starkovým systémom dietylénglykolom (100 ml) v toluéne (1 l) v prítomnosti katalytického množstva p-toluénsulfónovej kyseliny (1 g) pod refluxom po dobu 16 hodín. Po ochladení a pridaní éteru sa organická fáza premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, suší sa a po odparení sa získa hydroxyketal 25.

Cetoketal 26

K hydroxyketalu 25 (40 g, 0,12 mólov) v suchom metylénchloride (1 l) sa pridá pyridíniumdichróman (90 g, 0,24 mólov) a zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a filtruje sa na silikagéli predbežne spracovanom 1 % trietylamiénom za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

Butynyl-adukt 27

Do plameňom vysušenej baňky sa pod atmosférou argónu dá (tetrahydro-2'H-pyrán-2'yl)oxybutín (77 g, 0,5 mólov) a bezvodý tetrahydrofurán (1 l). Roztok sa ochladí na -78°C a pridá sa 2,5 N BuLi (200 ml) a roztok sa mieša pri tejto teplote po dobu 2 hodín. Potom sa pridá cetoketal 26 (33 g, 0,1 mólov) v tetrahydrofuráne (1 l). Po 2 hodinách sa pridá voda a zmes sa zahreje na teplotu miestnosti. Roztok sa koncentruje vo vákuu a extrahuje sa éterom. Organická fáza sa premyje vodou, suší a odparí sa. Zvyšok sa čistí na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

Cetoalkohol 28

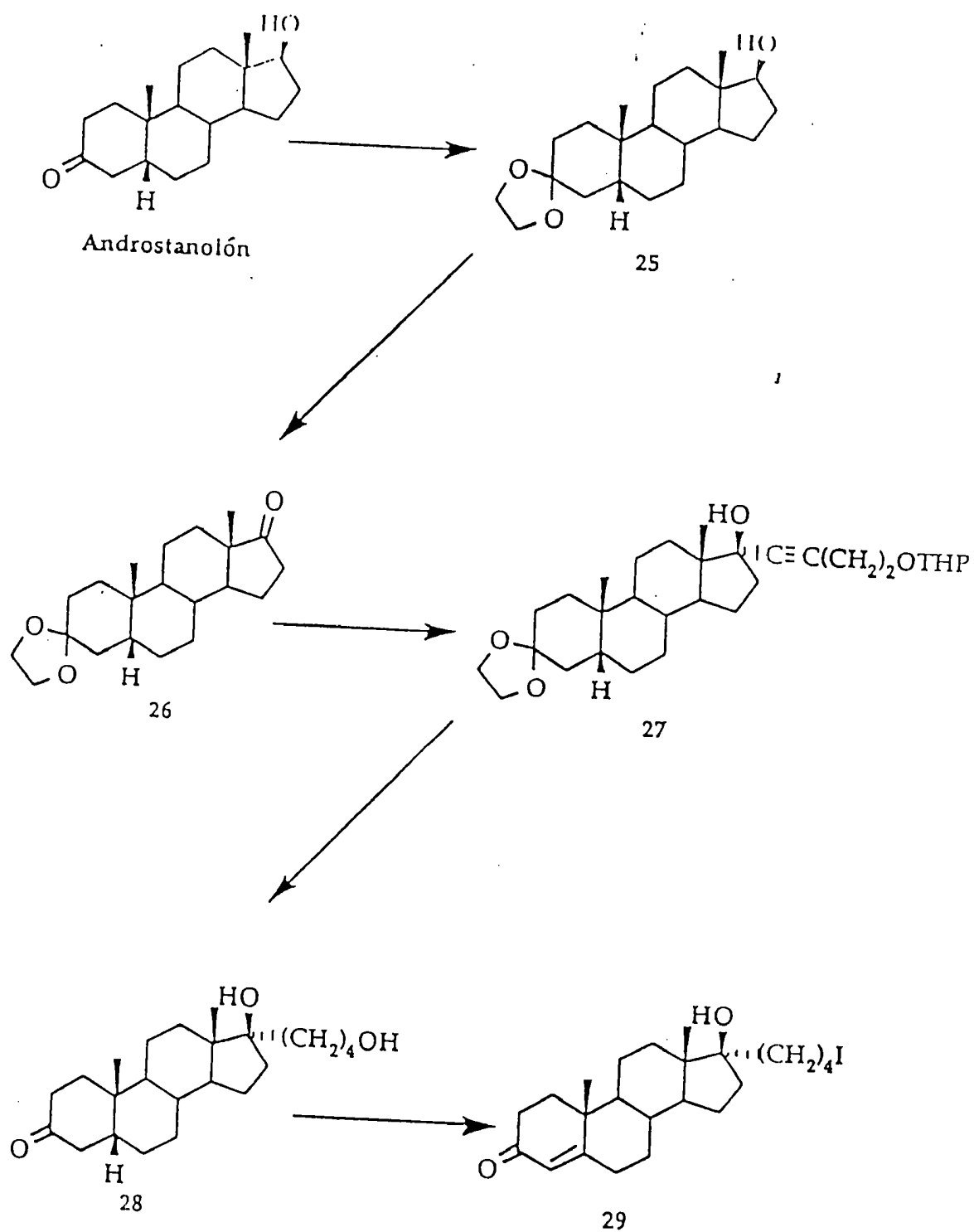
K butynyl-aduktu 27 (43,7 g, 0,09 mólov) rozpustenom v 500 ml etanolu sa pridá 5 % paládium na aktívnom uhlí. Po trojnásobnom prepláchnutí vodíkom sa zmes mieša pod vodíkom pri atmosferickom tlaku minimálne 60 minút a potom sa filtruje na celite. Pevná látka sa premyje zmesou metanolu a metylénchloridu a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v metanole a niekoľkých kvapkách koncentrovanej kyseliny chlór vodíkovej a zohrieva sa pod refluxom 1 hodinu. Po ochladení a odparení častí rozpúšťadla sa cetoalkohol 28 extrahuje etylacetátom, premyje vodou, suší sa a čistí sa na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

17 α -(4'-jódbutyl-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ón:

(29)

K miešanému roztoku cetoalkoholu 28 (1,8 g, 5 mmólov) v dymetylformamide (50 ml) obsahujúcom katalytické množstvo monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej (100 mg, 0,5 mmólov) sa pridá pri teplote miestnosti počas 8 hodín bromid (880 mg, 5,5 mmólov) v rovnakom rozpúšťadle (10 ml). Zmes sa vleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje 1 % vodným roztokom hydrogénsiričitanu sodného a vodou, suší sa a odparí. K zvyšku rozpustenom v dimetylformamide (50 ml) sa pridá uhličitan lítny (1,0 g) a bromid lítny (1,0 g) a zmes sa zahrieva pod refluxom niekoľko hodín. Po ochladení sa zmes vleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje 1 % vodným roztokom hydrogénsiričitanu sodného a vodou, suší sa a odparí. Zvyšok sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta. Takto získaný čistý enonalkohol sa pridá pri teplote miestnosti k zmesi trifenyľfosfínu (1,3 g, 5 mmólov), jódu (1,26 g, 5 mmólov) a imidazolu (0,34 g, 5 fritovej nálevke. Filtrát sa odparí a zvyšok sa spracuje chromatografiou na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

SCHEMA 7



Príklad 16

Príprava

17 α -(5'-chlórpentynyl-17 β -hydroxy-6-fluór-4-androsten-3-ónu:
(EM 649):

Táto príprava je popísaná v schéme 8.

Fluorketal 30

K α -izoméru epoxidu 20 (1 g, 2,9 mmólu) v bezvodnej zmesi éteru a benzénu (1 : 1) sa pridá pri teplote 5 až 10°C BF₃OEt₂ (1 ml) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti 3 hodiny. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, suší sa a odparí, čím sa získa biely pevný produkt (380 mg, výťažok 36 %).

Fluoralkohol 31

Roztok fluorketalu 30 (320 mg, 0,87 mmólu) v suchom dichlórmetáne (15 ml) sa po kvapkách pri teplote miestnosti a za stáleho miešania pridá k roztoku pyridíniumchlórchromanu (0,6 g, 0,7 mólov), molekulárnym sitám 3 A (0,5 g) a acetátu sodného (100 mg). Po ukončení pridávania sa zmes mieša 16 hodín a potom sa zriedi dietyléterom (100 ml) a filtruje cez silikagél na fritovej nálevke. Filtrát sa koncentruje vo vákuu a zvyšok sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli zmesou etylacetátu a hexánu a získa sa fluoralkohol 31 (270 mg, výťažok 84 %).

Fluordiol 32

2-(4-pentynyloxy)tetrahydro-2H-pyrán (4,61 g, 0,027 mólu) sa pridá po kvapkách pri teplote -78 °C pod atmosférou argónu k roztoku metyllítia (19,6 ml MeLi 1,4M v éteri, 0,028 mólu) v 100 ml bezvodého éteru v 0,5 l banke. Po skončení pridávania sa odstráni chladiaci kúpeľ a roztok sa nechá stáť 2 hodiny. Roztok sa opäť ochladí na teplotu -78 °C a po kvapkách sa pridá roztok fluoralkoholu 31 (2 g, 5,48

mmólu) v 100 ml bezvodého THF. Po skončení pridávania sa chladiaci kúpeľ odstráni a zmes sa nechá stáť pri teplote miestnosti 16 hodín. K tejto zmesi sa pridá 20 ml soľanky a roztok sa zriedi etylacetátom, premyje soľankou a suší sa bezvodým MgSO_4 .

Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí okamihovou na silikagéli a chromatografuje na tomto géli zmesou etylacetátu a hexánu (0 : 10 a 4 : 6) a získa sa fluordiol 32.

Fluortriol 33

Zmes fluordiolu 32 (410 mg, 0,776 mmólu), kyseliny octovej (40 ml), THF (20 ml), acetónu (20 ml) a vody (10 ml) sa zahrieva pod refluxom po dobu 8 hodín. Po ochladení sa zmes vleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, suší a odparí sa. Zvyšok sa spracuje na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi acetónu a hexánu ako eluentu a získa sa fluortriol 33 (181 mg, výťažok 57 %).

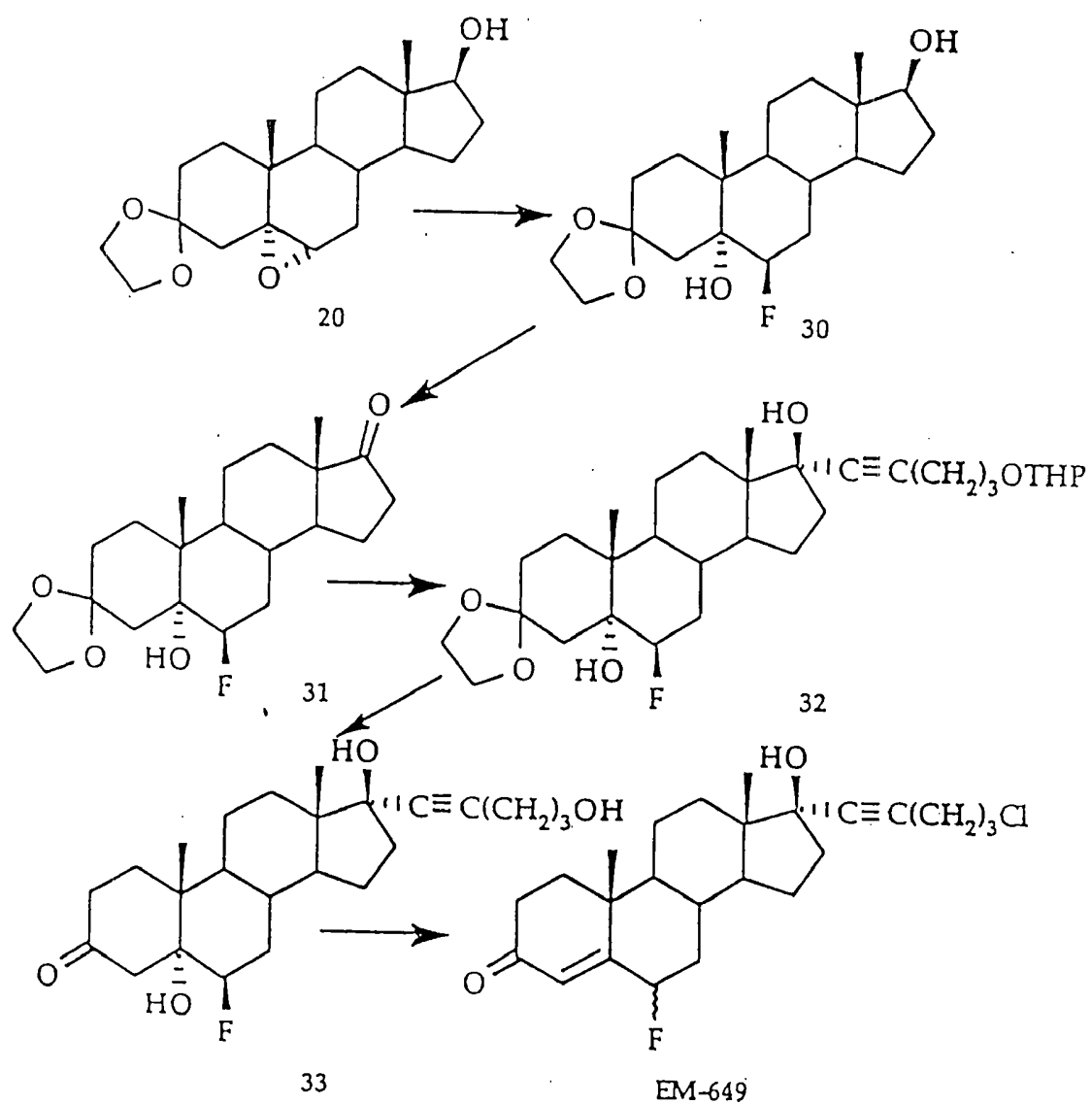
17 α -(5'-chlórpentynyl)-17 β -hydroxy--fluor-4-androston-3-ón
(EM 649)

Zmes fluortriolu 33 (100 mg, 0,246 mmólu), trifenylfosfínu (129 mg, 0,492 mmólu) a chloridu uhličitého (5 ml) sa zahrieva pod refluxom v 20 ml bezvodého dichlórmetánu po dobu 3 hodín. Po odparení rozpúšťadla sa surová zmes absorbuje na silikagéli a chromatografuje na tomto géli zmesou acetónu a hexánu (0 : 10 až 3 : 7).

$\text{I}\ddot{\text{C}}$ cm^{-1} (KBr) 170, 2943, 3433.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,91 (s, 3H, 18- CH_3), 1,32 (d, 3H, $J=1,5$ Hz, 19- CH_3), 1,9 (q, 2H, $J=6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 2,43 (t, 2H, $J=,9$ Hz, CCCH_2), 3,4 (t, 2H, $J=,5$ Hz, CH_2Cl), 4,99 (d, 1H, $J=49,1$ Hz, C-6H), 5,88 (d, 1H, $J=4,8$ Hz, C-4H).

SCHEMA 8



Príklad 17

Príprava 17 α -(4'-chlórbutynyl)-17 β -hydroxy-androsta-1,4-diénu

Zmes EM-248 (187 mg, 0,5 mmólov), DDO (170 mg, 0,75 mmólov dichlórdikyanobenzochinónu), p-nitrofenolu (5 mg) a toluénu (3 ml) sa zohrieva 12 hodín. Po ochladení sa pridá éter (150 ml) a roztok sa premyje NaHSO₃, 1N NaOH a vodou, suší sa a odparí. Zvyšok sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi éteru a hexánu (7:3) ako eluenta.

Rekryštalizáciou sa získa žiadaná zlúčenina (56 mg, 30 % výťažok).

Príklad 18

Príprava 17 α -(4'-jódbutynyl)-17 β -hydroxy-4-metyl-4-androsten-3-ónu

Táto zlúčenina sa pripraví spôsobom podobným spôsobu prípravy 17 α -(4'-jódbutynyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ónu (EM 250) popísanému v syntéze B príkladu 2 za použitia 4-metyl-4-androsten-3,17-diónu namiesto 4-androsten-3,17-diónu ako východzej látky.

Príprava 4-metyl-4-androsten-3,17-diónu sa urobí nasledovne:

Zmes testosterónacetátu (dostupný od fy Steraloids Inc. Wilton, N.H. USA) (3,3 g, 10 mmólov), vodného formaldehydu (1 ml) a tiofenolu (0,9 g, 8 mmólov) sa mieša pri teplote 110 °C pod atmosférou argónu v trietanolamíne (30 ml). Po 4 hodinách sa pridá ďalší vodný formaldehyd (0,7 ml) a tiofenol (0,5 mg). Po ochladení sa zmes vleje do soľanky a extrahuje sa metylénchloridom. Organická fáza sa premyje zriedeným roztokom hydroxidu sodného, vodou, suší sa a odparí. Zvyšok sa čistí a chromatografuje na silikagéli zvyšok v acetóne (15 ml) sa pridá k Raneyovmu niklu (35 g) v acetóne (60 ml), ktorý je zahrievaný pod refluxom 1 hodinu. Reflux pokračuje po dobu 15 minút. Horúca organická fáza sa dekantuje a kov sa premyje horúcim acetónom. Spojené

chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta. Vyčistený zvyšok sa rozpustí v metanolickej roztoku hydroxidu draselného (50 ml, 3 %) a udržiava sa pri teplote miestnosti pod atmosférou argónu po dobu 4 hodín. Po koncentrovaní sa zmes vleje do vody a extrahuje sa metylénchloridom. Organická fáza sa premyje soľankou, suší sa a odparí do sucha. Zvyšok sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta, rozpustí sa v acetóne (30 ml) a spracuje sa pri teplote 0°C slabým prebytkom Jonesovho činidla (8N oxid chromitý) (do červenej farby). Po 15 minútach sa pridá izopropanol (1 ml) a zmes sa vleje do soľanky a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje soľankou, suší sa a odparí do sucha. Čistením zvyšku na silikagéli a chromatografiou na eluenta sa získa čistý 4-metyl-4-androsten-3,17-dión.

PREKURZORY LIEČIV

Prekurzorové formy liečiv antiandrogénu podľa vynálezu sa pripravujú známymi spôsobmi pre modifikáciu substituentov zlúčenín na časti, ktoré sa premieňajú in vivo späť na nemodifikované substituenty (viď napr. H. Bundgaard, Design and application of prodrugs v A textbook of Drug Design and Development, vydané P. Krogsgaard-Larsen a H. Bundgaard, Harwood Academic Publishers GmFH, Chur, Switzerland, 1991, str. 113-191). V niektorých výhodných prevedeniach sú prekurzory liečiv pripravené napr. premenou 3-ketoskupiny antiandrogénu podľa vynálezu na oxazolidíny, tiazolidíny, dioxany, dioxolány, ditiolány alebo ditiany. Všetky sú nestabilné a menia sa na odpovedajúce 3-ketozlúčeniny.

Neobmedzujúce príklady niektorých výhodných modifikácií prekurzorov liečiv, ktoré môžu byť aplikované u antiandrogénu podľa vynálezu sú uvedené ďalej.

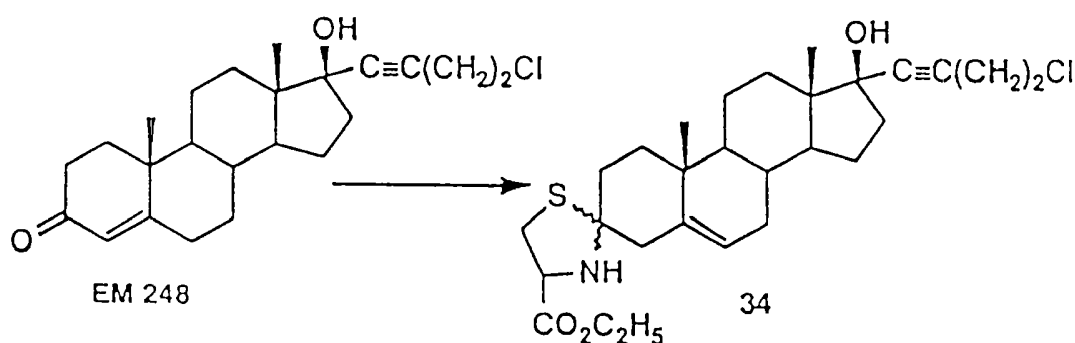
Príklad 19

Príprava 17 α -(4'-chlórbutynyl)-17 β -hydroxy-5-androstén-3-spiro-2',-(1',3'-thiazolidín-4'-etylkarboxylát) (34).

Táto príprava je popísaná v schéme 9.

17 α -(chlórbutynyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ón (EM-248) (0,37 g, 1 mmól) sa rozpustí v atmosfére argónu v pyridíne (5 ml), ku ktorému sa pridá hydrochlorid etylesteru L-cysteínu. Reakčná zmes sa zohrieva aspoň 12 hodín. Prebytok pyridínu sa odparí a zvyšok sa rozpustí v metylénchloride. Organický roztok sa premyje vodou, suší síranom sodným a odparením sa získa 17 α -(4'-chlórbutynyl)-17 β -hydroxy-5-androstén-3-spiro-2',-(1',3'-thiazolidín-4'-etylkarboxylát).

SCHÉMA 9



Príklad 20

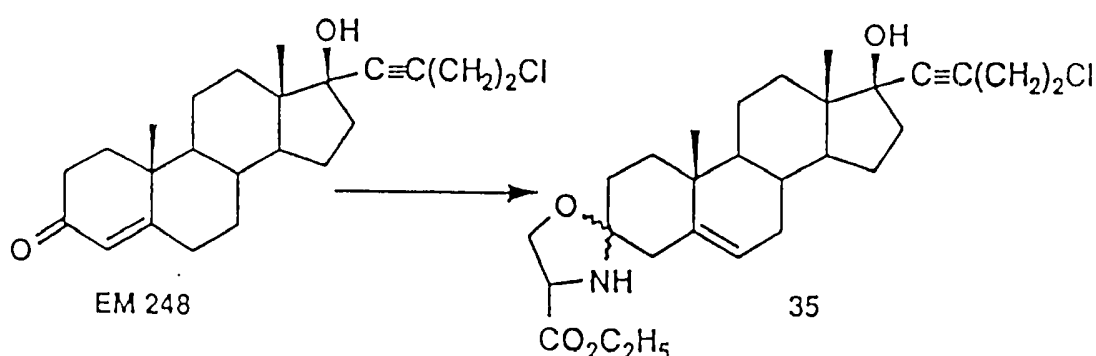
17 α -(4'-chlórbutynyl)-17 β -hydroxy-5-androstén-3-spiro-2',-(1',3'-oxazolidín-4'-etylkarboxylát) (35).

Táto príprava je popísaná v schéme 10.

EM-248 (3,7 g, 10 mmólov) sa rozpustí v bezvodom etanole, pridá sa acetát sodný a potom hydrochlorid etylesteru L-serínu (17 g, 100 mmólov) a zmes sa zohrieva cez noc pod atmosférou argónu. Reakčná zmes sa potom odparí

pod vákuom. K vyvráždianému prebytku hydrochloridu etylesteru L-serínu sa pridá metylénchlorid. Roztok sa potom filtruje, filtrát sa premyje dvakrát vodou, suší sa na sírane horečnatom, filtruje sa a odpari sa pod vákuom. Zvyšok sa rozotrie s etanolom a získajú sa kryštály.

SCHEMA 10



Príklad 21

Príprava 17 α -(4'-jódbutynyl)-17 β -hydroxy-3,3-metyletyléndioxy-5-androsténu (38).

Táto príprava je popísaná v schéme 11.

Ketaldiol 36

K alkoholu 5 (3,75 g, 10 mmólov) v benzéne (100 ml) a propylénglykole (20 ml) (výhodne sa použije racemická zmes čistých enantiomérov) sa pridá p-toluénsulfónová kyselina (189 mg, 2 mmóly) a zmes sa zohrieva pod refluxom v Dean-Starkovom zariadení počas 24 hodín. Po ochladení sa zmes zriedi éterom, premyje sa nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, suší sa a koncentruje sa do sucha vo vákuu a získa sa surový ketaldiol 36.

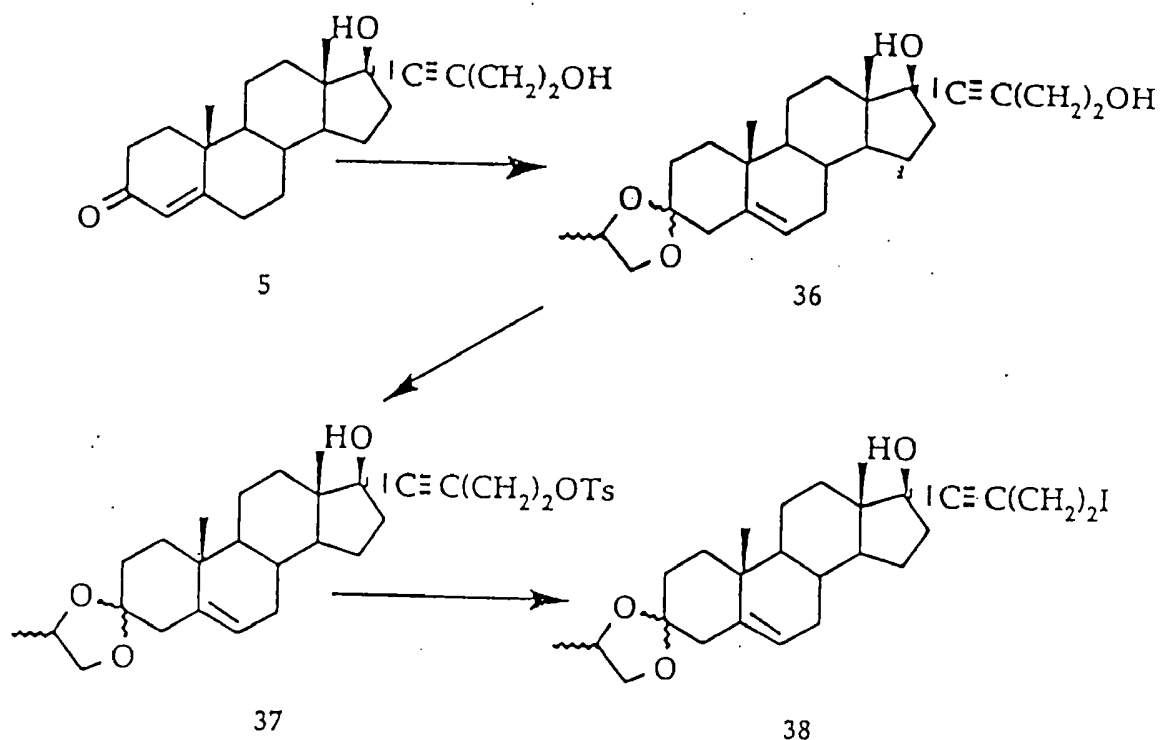
Ketaltosylát 37

Do 100 ml trojhrdlej baňky opatrenej miešadlom a teplomerom sa dá ketaldiol 36 (3,46 g, 8 mmólov) a pyridín (7,9 g, 100 mmólov). Baňka sa ochladí na 0°C. Pri tejto teplote sa pridá po častiach behom 20 až 30 minút alebo takou rýchlosťou, že teplota v žiadnom prípade neprekročí 20°C, p-toluénsulfonylchlorid (1,7 g, 9 mmólov). Zmes sa potom mieša 12 hodín pri teplote miestnosti, potom sa zriedi 20 ml kyseliny chlorovodíkovej v 70 ml ľadovej vody. Vodný roztok sa extrahuje metylénchloridom. Organická fáza sa premyje soľankou a suší sa. Odstránením rozpúšťadla pri teplote 40°C sa získa ketaltosylát 37.

17 α -(4'-jódbutynyl)-17 β -hydroxy-3,3-metyletyléndioxy-5-androsten (38).

Ketaltosylát 37 (2,62 g, 4,45 mmólov) a NaI (1,33 g, 4,45 mmólov) v 2-butanóne (12 ml) sa refluxuje 12 hodín. Odstránením rozpúšťadla sa získa zvyšok, ktorý sa rozpustí vo vode (50 ml) a extrahuje sa metylénchloridom. Organická fáza sa premyje 1 % hydrogénsiričitanom sodným (80 ml), potom soľankou a suší sa. Odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku pri 40°C sa získa surový produkt, ktorý sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli predbežne spracovanom 0,1 % trietylamínom za použitia zmesi etylacetátu a hexánu, ako eluenta.

SCHEMA 11



Príklad 22

Príprava 17 α -(4'-jódbutynyl)-17 β -hydroxy-3-etoxy-androsta-3,5-dienu (40).

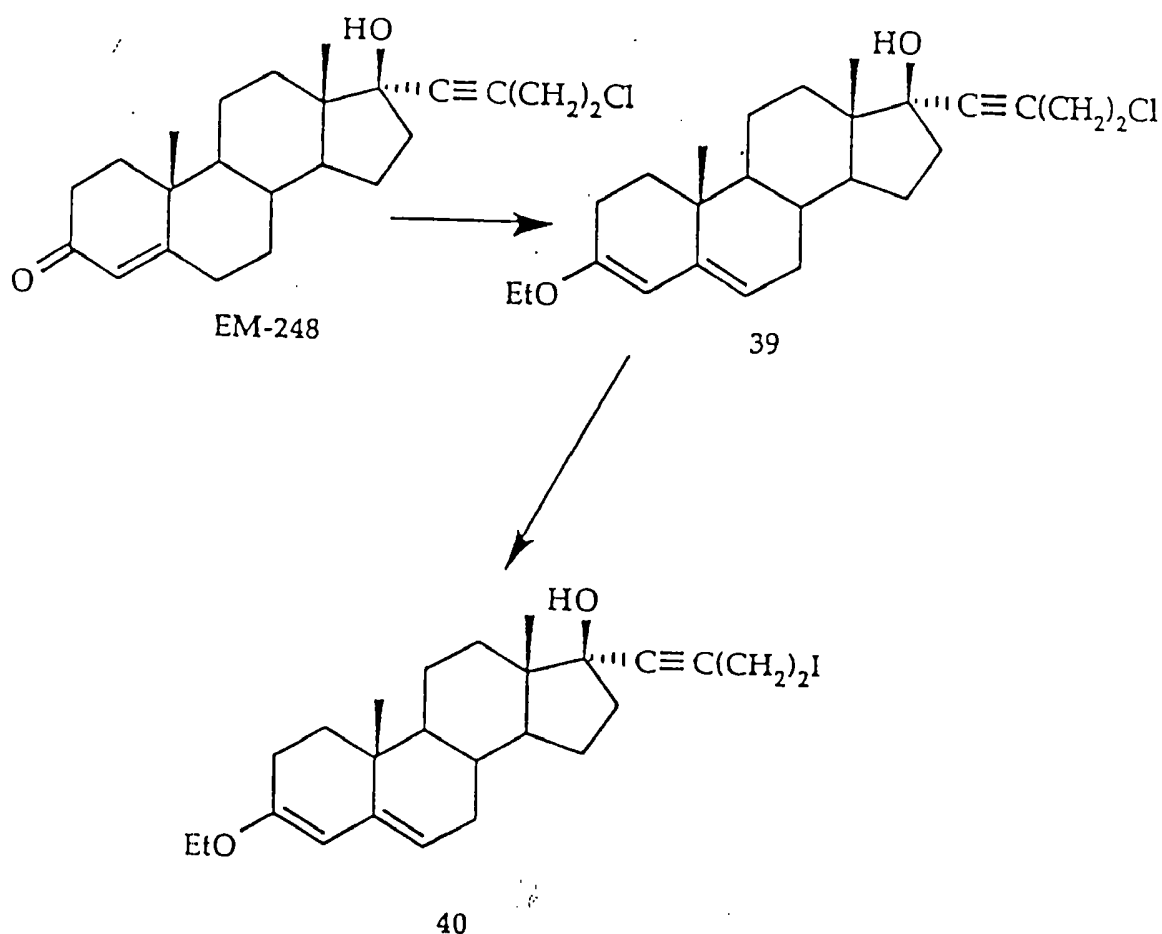
17 α -(4'-chlórbutynyl)-17 β -hydroxy-3-etoxy-androsta-3,5-dién (39).

EM-248 (1,9 g, 5 mmólov) v THF (20 ml) sa spracuje s (EtO)₃CH (1,7 g, 1,6 mmólov) a monohydrátom p-toluénosulfónovej kyseliny (45 mg, 0,24 mmólov). Zmes sa mieša 2,5 hodiny a spracuje sa Et₃N (0,2 ml, 1,6 mmólov) a potom s H₂O. Odstránením rozpúšťadla sa získa zvyšok, ktorý sa mieša s H₂O (20 ml) počas 10 minút a potom sa filtruje. Fevná látka sa premyje vodou a sušením vo vysokom vákuu pri teplote 80°C sa získa surová zlúčenina 39. Čistý produkt sa získa na silikagéli a chromatografuje na tomto géli predbežne spracovanom 0,1 % trietylaminom za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

17 α -(4'-jódbutynyl)-17 β -hydroxy-3-etoxy-androsta-3,5-dién
(40).

Zlúčenina 39 (800 mg, 2 mmóly) a NaI (580 mg, 2 mmóly) v 2-butanóne (12 ml) sa refluxujú počas 12 hodín. Odstránením rozpúšťadla sa získa zvyšok, ktorý sa rozpustí vo vode (50 ml) a extrahuje sa metylénchloridom. Organická fáza sa premyje 1 % vodným hydrogénsiričitanom sodným (80 ml), potom soľankou a vysuší sa. Odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku a pri teplote 40°C sa získa surový produkt, ktorý sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli predbežne spracovanom 0,1 % trietylamínom za použitia zmesi etylacetátu a hexánu ako eluenta.

SCHEMA 12



Antiandrogény podľa vynálezu, ktoré zahrňujú prekursorov liečiv, sú výhodne formulované s farmaceuticky použiteľnými riedidlami alebo nosičmi na farmaceutické prípravky pri koncentráciách antiandrogénu obvykle používaných v stave techniky. Ošetrojúci lekár môže prispôsobiť koncentráciu a/alebo dávku so zvláštnym zreteľom na každého pacienta. Je výhodné, keď ošetrojúci lekár, zvlášť na začiatku liečby, kontroluje odozvu u jednotlivých pacientov a úroveň antiandrogénu v sére (v porovnaní s výhodnými koncentráciami uvádzanými vyššie) a kontroluje pacientovú reakciu na liečbu a kde sú metabolizmus pacienta alebo reakcia na liečbu atypické, upraví dávky. Môžu sa použiť tiež kapsule majúce antiandrogény uvádzané vyššie. Ako sa ďalej podrobnejšie uvádza, nosiče alebo riedidlá zahrňujú pevné látky alebo kvapaliny. Keď sa prípravok pripravuje pre iné účely ako pre bezprostredné použitie, obvykle sa použije ochrana známa zo stavu techniky, napr. benzylalkohol. Nové farmaceutické prípravky podľa vynálezu sa môžu používať na liečenie chorôb súvisiacich s androgénom. Keď sa podávajú pravidelne (napr. pre liečenie rakoviny prostaty, miernej prostatickej hyperplázie a iných chorôb primárne nepôsobiacich na kožu) používajú sa riedidlá alebo nosiče známe zo stavu techniky a ktoré sú farmaceuticky použiteľné pre pravidelné používanie, napr. fyziologický roztok, voda, vodný etanol, olej a pod.. Nosič je často zmesou niekoľkých zložiek.

Keď sa formulujú pre pravidelné používanie, antiandrogény sa pripravujú pre podanie obvyklými spôsobmi, ako je orálne podanie alebo injekcie. Antiandrogén sa môže podávať napr. orálnou cestou. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť formulované s obvyklými farmaceutickými excipientami (napr. laktóza sušená rozprašovaním a stearát horečnatý) do tabliet alebo kapsulí pre orálne podávanie. V prípade foriem pre orálne podávanie môžu byť taktiež pridané látky zlepšujúce chuť. Keď sú požadované kapsule pre orálne prijímanie, môžu byť ktorékoľvek kapsule známe zo stavu techniky naplnené aktívnymi zložkami podľa vynálezu s alebo bez ďalších riedidiel a ostatných aditív tu uvedených.

Aktívne substancie môžu byť spracované do tabliet alebo dražé zmiešaním s pevnými práškovými nosičmi, ako je citrát sodný, uhličitan vápenatý alebo fosforečnan vápenatý a spojivami ako je polyvynylpyrolidón, želatina alebo deriváty celulózy. Môžu sa pridať taktiež mazadlá, ako stearát horečnatý, laurylsíran sodný "Carbovax" alebo polyetylén glykol.

Ako ďalšie formy sa môžu použiť zátkové kapsule, napr. z tvrdej želatiny, ďalej uzatvorené želatinové kapsule zahrňujúce zmäkčovadlo alebo plastifikátor, napr. glycerín. Zátkové kapsule obsahujú aktívne látky výhodne vo forme granulátu, napr. v zmesi s plnidlami, ako je laktóza, sacharóza, manitol, škroby, ako je zemiakový škrob alebo amylopektín, deriváty celulózy alebo vysoko dispergované kyseliny kremičité. V želatinových kapsuliach sú výhodne aktívne látky rozpustené alebo suspendované vo vodných kvapalinách, ako sú rastlinné oleje alebo kvapalné polyetylén glykoly.

K sušeniu sa môže použiť systém popísaný v US patentoch č. 3 742 951, 3 797 494 alebo 4 568 343.

Alternatívne môže byť aktívna zložka umiestnená do transdermálnych náplastí, ktoré majú štruktúry známe podľa doterajšieho stavu techniky, napr. ako sú štruktúry popísané v EP č. 0 279 982.

Rozpúšťadlá alebo zariadenia popísané v US patentoch č. 5 064 654, 5 071 644 alebo 5 071 657 môžu byť rovnako použité pre zlepšenie transdermálneho prieniku, keď sú požadované účinky týkajúce sa telesnej sústavy. Keď sú použité k liečeniu chorôb týkajúcich sa telesnej sústavy, malo by byť miesto aplikácie na koži menené, aby nedošlo k prebytku miestnej koncentrácie steroidov.

Vo výhodnom prevedení sú inhibítory podľa vynálezu použité k liečeniu chorôb kože súvisiacich s androgénom, ako sú akné, seborea, hirsutizmus, androgénna alopecia a predčasná plešatosť u mužov. Pri použití pre ktorýkoľvek z týchto účelov sú antiandrogény výhodne podávané lokálne, spoločne s obvyklými nosičmi alebo riedidlami. Pri lokálnom

podávaní je výhodné, keď riedidlo alebo nosič neurýchľujú transdermálne prenikanie aktívnych zložiek do krvného obehu alebo ostatných tkanív, kde by mohli spôsobiť nežiadúce účinky.

Ak sa zlúčenina podá v nosiči alebo riedidle pre kožnú alebo lokálnu aplikáciu, sú nosič alebo riedidlo vybrané z mnohých materiálov známych v kozmetike alebo medicíne, napr. akýkoľvek gél, krém, lotion, masť, kvapalný alebo nekvapalný nosič, emulgátor, rozpúšťadlo, kvapalné riedidlo alebo podobné vehikulum, ktoré nevykazuje škodlivý účinok na kožu alebo na ostatné živočíšne tkanivá. Nosič alebo riedidlo je obyčajne zmes niekoľkých zložiek zahrňujúce, ale bez obmedzenia, kvapalné alkoholy, kvapalné glykoly, kvapalné polyalkylénglykoly, vodu, kvapalné amidy, kvapalné estery, kvapalný lanolín a deriváty lanolínu a podobné materiály. Alkoholy zahrňujú mono a polyhydroxylové alkoholy, ako sú etanol, glycerol, sorbitol, izopropanol, dietylénglykol, propylénglykol, etylénglykol, hexylénglykol, mannitol a metoxyetanol. Typické nosiče môžu tiež zahrňovať étery, napr. dietyl a dipropyléter, metoxypolyoxyetylény, uhlíkaté vosky, polyetylénglyceroly, polyoxyetylény a sorbitoly. Obyčajne nosič pre miestne podanie obsahuje vodu a alkohol, čím sa dosiahne maximálnej hydrofilnej a lipofilnej rozpustnosti, napr. obsahuje zmes etanolu alebo izopropanolu s vodou.

Nosič pre lokálne podanie môže zahrňovať taktiež rad iných zložiek obyčajne používaných v mastiach a lotionoch a veľmi dobre známych v kozmetike a medicíne. Napr. voňavé látky, antioxidanty, parfémy, gelujúce činidlá, zahusťovadlá, ako sú karboxymetylcelulóza, povrchové aktívne činidlá, stabilizátory, zmäkčovadlá, sfarbovacie činidlá a ostatné podobné činidlá môžu byť prítomné.

Koncentrácia aktívnej zložky v masti, kréme, géli alebo lotione je obvykle 3 až 20 %, s výhodou 5 až 10 % a najvýhodnejšie 5 % (hmotnostných, vzťahnuté na celkovú hmotnosť lotiónu, krému, gélu alebo masti). Použitím vyšších koncentrácií v rámci vhodných rozsahov sa dosiahne vhodných

dávok, čo má za následok použitie menšieho množstva lotiónu, masti, gélu alebo krému alebo použitie týchto látok v ďalších časových frekvenciách.

Nasledujúce príklady, ktoré v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu, popisujú prípravu typických krémov, lotiónu, gélu a masti. Odborníci môžu vybrať i ďalšie vehikula za účelom dosiahnutia špecifických kožných účinkov.

Príklad 23

Lotion pre lokálne podanie

Zložka	hmot. % v prípravku
Antiandrogén (napr. EEM-250)	5,0
Etanol	47,5
Propylénglykol	47,5

Príklad 24

Krém pre lokálne podanie

Zložka	hmot. % v prípravku
Antiandrogén (napr. EEM-250)	5,0
Etanol	31,0
Emulgačný vosk N.F.	15,5
Ľahký minerálny olej N.F.	9,45
Čistená voda	34,55
Metylparabén N.F.	0,2
Kyselina citrónová	3,7
Propylparabén USP	0,2
Germal 115 (dostupný od fy Anisol Canada)	0,4

Príklad 25

Gél pre lokálne podanie

Zložka	hmot. % v prípravku
Antiandrogén (napr. EEM-250)	5,0
Etanol	50,0
Glycerín	11,0
Karbopol 940 (polyakrylová kyselina)	1,0
Trietanolamín	0,2
Čistená voda	32,0
Metylparabén USP	0,4
Propylparabén USP	0,4

Keď sú antiandrogény podávané pravidelne, sú výhodne podávané orálne alebo parenterálne. Lokálne podanie je výhodné v prípade, že žiadaným miestom je koža. Koncentrácia aktívneho prostriedku sa mení a u známeho spôsobu závisí od spôsobu podania farmaceutického prípravku. Prípravok vhodný pre orálne podanie môže výhodne obsahovať aspoň jeden inhibítor antiandrogénu, kde celková koncentrácia všetkých takýchto antiandrogénov v uvedenom farmaceutickom prípravku je od 1 do 95 % na hmotnosť prípravku, výhodne od 5 do 20 %. Keď sa použije kombinácia antiandrogénu, mal by byť celkový súčet všetkých antiandrogénov rovný rozsahu uvedenému vyššie. Hladina antiandrogénu v krvi je výhodným merítkom pre primerané dávky, ktoré berú do úvahy individuálne odchýlky v absorpcii a metabolizme. Farmaceuticky prijateľné riedidlo je obvykle škrob alebo laktóza (s tetrazínom alebo bez tetrazínu).

Keď sa pripravuje prípravok pre parentálne injekcie, antiandrogén sa výhodne pridáva v koncentrácii od 1,0 mg/ml do 100 mg/ml (výhodne 2,0 mg/ml až 10 mg/ml).

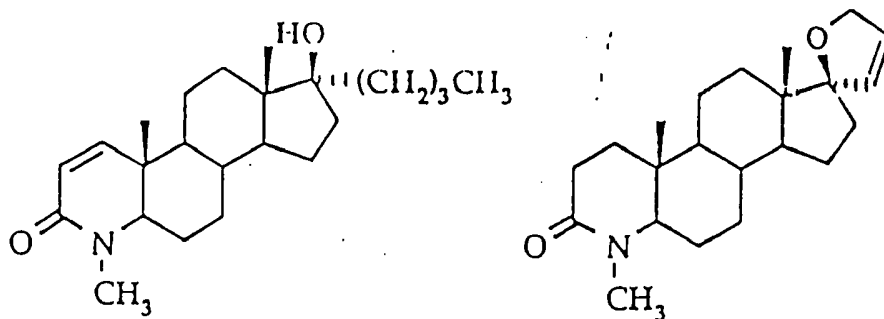
Keď sa požaduje systémová účinnosť, je nevýhnutné, aby antiandrogén bol podávaný takým spôsobom a v takom dávkovacom množstve, aby koncentrácia v krvnom sére dosiahla

požadovanú úroveň. Koncentrácia antiandrogénu v sére by mala byť udržiavaná na hodnote 10 až 2000 mikrogramov na liter, výhodne na hodnote 100 až 1000 mikrogramov na liter, najvýhodnejšie na hodnote 200 až 500 mikrogramov na liter. Primerané úrovne v sére môžu byť taktiež stanovené odozvami pacientov na liečbu.

Pre typických pacientov je pri orálnom podávaní vhodná dávka antiandrogénu k dosiahnutiu žiadanej koncentrácie v sére medzi 10 až 2000 mg aktívnej zložky za deň na 50 kg hmotnosti pacienta. Keď je prípravok podávaný injekciou, je táto dávka 1 až 2000 mg za deň na 50 kg hmotnosti pacienta, pričom doporučená dávka je 10 až 100 mg.

Pri lokálnom použití by mali byť lotiony, masti, gély alebo krémy dôkladne votreté do kože, až takmer do zmiznutia prípravku a je výhodné neumyť kožu aspoň 30 minút. Použité množstvo by malo byť aspoň 0,02 mg antiandrogénu na štvorcový centimeter (výhodne 0,1 až 1 mg/cm²) na jedno použitie. Pri lokálnom podaní je účinné prípravok aplikovať 1 až 6 krát denne, napr. 3 krát denne v pravidelných intervaloch. V niektorých prípadoch podľa vynálezu sú antiandrogény použité v kombinácii s inými aktívnymi zložkami, ktoré tvoria časť kombinačnej liečby. Napr. nový antiandrogén môže byť použitý spoločne s inhibítorom 5 α -reduktázy, ktoré môžu byť pridané do rovnakého farmaceutického prípravku ako je antiandrogén alebo môže byť podaný oddelene. Aktívna zlúčenina môže vykazovať ako antiandrogénnu účinnosť, tak i inhibičnú účinnosť voči 5 α -reduktáze a môže byť doplnená ďalšími zlúčeninami za účelom zvýšenia jednej alebo oboch účinností (napr. iný antiandrogén alebo iný inhibítor 5 α -reduktázy). Kombinačná liečba môže taktiež zahŕňať liečbu jednou alebo viacerými zlúčeninami, ktoré inhibujú tvorbu testosterónu alebo jeho prekursorov. V niektorých výhodných prevedeniach podľa vynálezu farmaceutický prípravok pre lokálne podanie ďalej zahŕňa inhibítor účinnosti steroidnej 5 α -reduktázy. Jeden tatýto inhibítor ("Proscar") je komerčne dostupný od fy Merck Sharp a Dohme. Ostatne takéto inhibítory sú EM-735 a

EM-638, ich príprava je nasledujúca:



EM-735 (pre systémové použitie) EM-638 (pre lokálne použitie)

Príprava 17β-hydroxy-17α-butyl-4-aza-5α-androst-1-en-3-ónu
(EM-735)

17β-hydroxy-5-oxo-A-nor-3,5-sekoandrost-3-ová kyselina (a).

K miešanej zmesi testosterónacetátu (dostupný od fy Steraloids inc., Wilton, NH, USA) (200 g, 0,605 mólov) v terc. butylalkohole (2 l) sa pridá roztok uhličitanu sodného (96,3 g, 0,908 mólov) v 460 ml vody. Zmes sa privedie k refluxu a postupne (behom 1 hodiny) sa pridá roztok jodistanu sodného (893,8 g, 4,17 mólov) a manganistanu draselného (70,8 g, 0,45 mólov) v horúcej vode (75°C), pričom sa udržiava teplota refluxu. Reakcia sa ochladí na 30°C a po 15 minútach sa odfiltruje pevná látka. Pevná látka sa premyje 800 ml vody a kombinované filtráty sa koncentrujú pri zníženom tlaku za účelom odstránenia väčšiny terc. butylalkoholu (konečný objem 1 l). Vodný zvyšok sa ochladí a okyslí roztokom koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej na pH 3,0. Vodný roztok sa extrahuje metylénchloridom (4 x 800

ml) a spojené organické fázy sa premyjú vodou, sušia sa a odparia do sucha. Získaná pevná látka sa podrobí acetátovej hydrolýze refluxovaním s NaOH (34,3 g, 0,857 mólov) v metanole (2 l) po dobu 12 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje na obsah 400 ml, zriedi sa vodou (600 ml) a okyseli sa na pH 3. Pevná látka sa filtruje, premyje vodou a suší. Filtrát sa extrahuje metylénchloridom (3 x 1,0 l) a spojené organické fázy sa skoncentrujú za vzniku sirupu. Obe zrazeniny a sirup sa trepú s vriacim EtOAc, ochladia sa na 0°C cez noc a získa sa 125 g (67 % výťažok) bezfarebných kryštálov, teploty topenia 205-207°C.

17 β -hydroxy-4-metyl-4-azaandroster-5-en-3ón (b).

V Schlenkovej trubke sa pri teplote miestnosti prebubláva až do nasýtenia MeNH₂ do zmesi sekokyseliny (8,0 g, 25,98 mmólov) v etylénglykole (80 ml). Čistý nažltlý roztok sa postupne zahreje (3°C/min) na teplotu 180°C a pri tejto teplote sa udržiava 1 hodinu. Reakčná zmes sa ochladí na 10°C a potom sa za miešania pridá voda (80 ml). Pevná látka sa odfiltruje, premyje vodou (20 ml) a po vysušení sa získa 6,1 g zlúčeniny b (81 %), teploty topenia 181-183°C.

17 β -hydroxy-4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3ón (c).

Roztok zlúčeniny b (6g, 20,7 mmólov) v kyseline octovej (99,9%, 130 ml) sa hydrogenuje v prítomnosti oxidu platičitého (600 mg) pri tlaku 3,164 kg/cm² tak, že sa začne pri teplote miestnosti a potom sa zohrieva na 60°C počas 12 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a filtruje. Katalyzátor sa premyje kyselinou octovou (30 ml) a spojené filtráty sa koncentrujú do vzniku pevnej látky (5,5 g, 91 %), teploty topenia 178-180°C.

4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3,17-dión (d).

K miešanému roztoku zlúčeniny c (7,3 g, 25 mmólov) v metylénchloride (260 ml) sa pridá pyridíniumchlórchroman (8,1 g, 37 mmólov) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti po

dobu 3 hodín. Obsah sa nechá prejsť cez Florisil (30 až 60 mesh), čím sa odstráni zrazenina a filtrát sa premyje vodou (2 x 200 ml) a suší sa. Vzniknutý zvyšok sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli stĺpcovou chromatografiou a získa sa dión d (4,4 g, 61 %), teploty topenia 126-128°C.

17 α -hydroxy-17 α -(1'-butynyl)-4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3-ón (EM-728)

K roztoku diizopropylamínu (8,35 g, 82,51 mmólov) v suchom n-hexáne (150 ml) sa pri -20°C pridá n-butyllítium (33 ml, 82,5 mmólov, 2,5M v hexáne) a potom sa pridá 100 ml suchého dietyléteru. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote -20°C pod atmosférou argónu. Do dietyléteru (10 ml) sa nechá pri teplote -50°C bublať 1-butín (rýchlosť asi 1,0 g/min). Ochladený roztok 1-butínu v dietyléteri (5,5 ekv.) sa pridá pri -50°C k roztoku LDA. Po 10 minútach sa pridá pri teplote -50°C roztok 1-butylnyllítia k roztoku 4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3,17-diónu d (5,0 g, 16,50 mmólov) v dietyléteri (250 ml). Po 1 hodine sa reakčná zmes ohreje na 0°C a mieša sa 12 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa ochladí nasýteným vodným chloridom amónnym (5 ml) a zriedi sa vodou (100 ml). Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (3 x 80 ml). Spojená organická fáza sa suší cez bezvodý síran horečnatý, filtruje sa a koncentruje a získa sa surová zmes, ktorá sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli stĺpcovou chromatografiou (C₆H₁₄:CH₃COCH₃:EtOAc, 75:10:15-55:30:15) a získa sa 4,20 g EM-728 v 71 % výťažku.

Teplota topenia: 155-157°C.

IČ cm⁻¹ (KBr) 3335, 2947, 2870, 1624, 1609, 1444, 1399, 1316, 1240, 1052, 1024.

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,84 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 (s, 3H, 19-CH₃), 0,78-1,01 (m, 1H), 1,15 (t, J=7,6, 7,6 Hz, 3 H, 4'-CH₃), 1,25-1,49 (m, 9H), 1,50-1,69 (m, 4H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,96 (dd, J=2,0, 2,1 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J=3,0, 7,4, 12,0 Hz, 2H), 2,21 (ddd, J=3,0, 5,1, 10,3

Hz, 1H), 2,24 (q, J=7,6 Hz, 2H, 3'-CH₂), 2,44 (dd, J=4,7, 9,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H, 4-NCH₃), 3,14 (s, 1H, OH), 3,03 (dd, J=3,6, 12,6 Hz, 1H, 5 α -H).

¹³C NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 170,8, 87,8, (2'-C), 82,9, (17-C), 79,8 (1'-C), 65,8, 51,7, 49,9, 47,0, 39,1, 36,5, 35,0, 33,0, 32,7, 31,6, 29,8, 29,1, 25,3, 23,0, 22,6, 20,9, 14,1, 12,9, 12,5.

EI-MS m/s (relatívna intenzita) 357 (M⁺, 94), 342, (100), 328, (48), 262 (94), 248 (27), 206 (22), 138 (25), 124 (63), 112 (61), 96 (33), 79 (24), 70 (85).

HRMS vypočítané pre C₂₃H₃₅O₂N : 357,2668, nájdené 357,2662.

17 β -hydroxy-17 α -butyl-4-aza-5 α -androstan-3-ón (EM-700).

K miešanému roztoku EM-728 (1,0 g, 2,80 mmólov) v etylacetáte (60 ml) sa pridá 0,10 g paládia na aktívnom uhlí (obsah paládia 10 %). Baňka sa evakuuje pri 22 mm Hg a 3x sa prepláchne vodíkom. Zmes sa mieša pod tlakom vodíka naplnenom v demižóne po dobu 3 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa filtruje ce Celit[®] 521 a premyje sa etylacetátom. Odstránením rozpúšťadla sa získa surový produkt, ktorý sa spracuje okamžite na silikagélovej kolóne eluentom C₆H₁₄:CH₃COCH₃, 7:3) a získa sa 0,96 g zlúčeniny EM-700 v 95 % výťažku.

Teplota topenia: 147-149°C.

IČ cm⁻¹ (KBr) 3417, 2948, 2866, 1628, 1457, 1429, 1395, 1305, 1237, 1112, 1026.

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,88 (s, 3H, 18-CH₃), 0,90 (s, 3H, 19-CH₃), 0,93 (t, J=7,1, 7,0 Hz, 3 H, 4'-CH₃), 0,79 (ddd, J=2,9, 4,3, 8,4 Hz, 1H), 1,14 -1,26 (m, 1H), 1,27-1,61 (m, 18H), 1,78-1,87 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 2,44 (dd, J=4,7, 9,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H, 4-NCH₃), 2,96 (dd, J=3,5, 12,6 Hz, 1H, 5 α -H).

¹³C-NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 170,8, 83,2, 65,8, 52,0, 50,1, 46,6, 36,5 (2C), 35,3, 34,4, 33,0, 31,5, 30,0, 29,1 (2C), 25,8, 25,4, 23,6 (2C), 20,8, 14,5, 14,2, 12,4.

EI-MS m/s (relatívna intenzita) 361 (M⁺, 86), 346, (18),

332, (47), 304 (66), 286 (49), 262 (85), 248 (56), 234 (57), 140 (40), 124 (65), 113 (84), 95 (31), 70 (100).

HRMS vypočítané pre $C_{23}H_{39}O_2N$: 361,2980, nájdené 361,2979.

17 β -hydroxy-17 α -butyl-4-aza-5 α -androst-1-en-3-ón (EM-735).

Do 50 ml trojhrdlej banky s guľatým dnom opatrenej prívodom argónu, spätným chladičom, nálevkou, mechanickým miešadlom a ponorným teplomerom, sa vloží 25 ml dioxánu a potom sa pridá po častiach za miešania 0,96 g (2,66 mmólov) EM-700. K tejto suspenzii sa pridá po častiach 0,73 g (3,19 mmólov) 2,3-dichlór-5,6-dikyano-1,4-benzochinónu (DDQ). Banka sa evakuuje a 3x sa premyje argónom. K tejto miešanej suspenzii sa pridá bis(trimetylsilyl)trifluoracetamid (BSTFA, 1,98 g, 7,72 mmólov) nálevkou rýchlosťou 5 ml/min. Teplota sa behom 30 minút pomaly zvýši z 22°C na 25°C, až sa väčšina pevných látok rozpustí a vytvorí číry roztok. Roztok sa ďalej mieša pri teplote 22°C po dobu 18 hodín (po tejto dobe bolo chromatografiou na tenkej vrstve pozorované tvorenie dvoch diastereomerných aduktov). Roztok sa potom zahrieva na olejovom kúpeli pri udržiavaní mierneho refluxu (teplota kúpeľa 120°C, vnútorná teplota 108°C). Po 16 hodinách sa reakčná zmes ochladí na 22°C a vleje sa do zmesi 50 ml metylénchloridu a 9,2 ml 1 % vodného roztoku hydrogénsíričitánu sodného.

Hydrogénna zmes sa mieša 15 minút a filtruje sa až do odstránenia vyzrážaného hydrochinónu. Tmavočervená organická vrstva sa oddelí a premyje 20 ml 6N roztoku chlorovodíka a potom nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa a koncentruje. Surová zmes sa rozpustí v zmesi tetrahydrofuránu (25 ml), vody (12,5 ml) a kyseliny octovej (ľadová, 25 ml) a mieša sa pri teplote 55°C po dobu 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni a získa sa zvyšok, ktorý sa zriedi 40 ml vody a extrahuje sa dichlórmetánom (3 x 50 ml). Spojená organická fáza sa premyje 50 ml nasýteného chloridu sodného, suší a koncentruje sa. Vzniknutý zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli $C_6H_{14}:CH_3COCH_3$, 95:5 až

70:30) a získa sa 0,412 g (výťažok 43 %) žiadaného produktu EM-735.

Teplota topenia: 194-196°C.

$\tilde{\nu}$ cm^{-1} (KBr) 3397, 2946, 2866, 1658, 1602, 1434, 1400, 1099, 1013, 820.

^1H NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 0,89 (s, 3H, 18- CH_3), 0,93 (s, 3H, 19- CH_3), 0,94 (t, $J=7,6, 7,9$ Hz, 3H, 4'- CH_3), 0,90-1,01 (m, 1H), 1,25 (dd, $J=2,8, 2,4$ Hz, 1H), 1,39 (dd, $J=6,7, 11,7$ Hz, 1H), 1,35-1,53 (m, 9H), 1,55-1,60 (m, 4H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,78 (dd, $J=3,3, 11,7$ Hz, 1H), 1,85 (dd, $J=3,4, 13,2$ Hz, 1H), 1,97 (t, $J=3,0, 3,3$ Hz, 1H), 1,97 (dd, $J=4,2, 8,5$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H, 4-N CH_3), 3,32 (dd, $J=3,7, 13,1$ Hz, 1H, 5 α -H), 5,84 (d, $J=9,6$ Hz, 1H, 2-H), 6,69 (d, $J=9,9$ Hz, 1H, 1-H).

^{13}C NMR δ (CDCl_3 , 300 MHz, TMS): 165,6, 148,7, 123,2, 83,2, 63,9, 50,0, 47,9, 46,7, 39,6, 36,5, 35,6, 34,4, 31,5, 29,8, 27,6, 24,4, 23,6 (2C), 21,0, 14,6, 14,2, 12,2.

EI-MS m/z (relatívna intenzita) 359 (M^+ , 86), 344, (12), 302 (32), 284 (15), 260 (81), 246 (27), 232 (26), 137 (44), 124 (100), 113 (46), 70 (53).

HRMS vypočítané pre $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}$: 359,2824, nájdené 359,2805.

Príprava 17(2',3' α)-2',5'-dihydrofurán-4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3-ónu EM(-638).

17 β -hydroxy-17 α -(3'-hydroxy-1'-propenyl-4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3-ón:

K alkínu (100 mg. 0,28 mmólov) v 10 ml bezvodého pyridínu sa pridá Pd/ CaCO_3 . Roztok sa prepláchnie 3 x vodíkom za striedania vákua a potom sa hydrogenuje behom 3 hodín pri teplote miestnosti a pri atmosférickom tlaku. Keď žiadna východzia látka nereaguje, reakčná zmes sa filtruje cez Celit a získa sa surový produkt, ktorý sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ (9.1) ako eluenta a získa sa 73 mg produktu (73 %).

17(2',3' α)-2',5'-dihydrofurán-4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3-ón
EM(-638).

K roztoku 17 β -hydroxy-17 α -(3'-hydroxy-1'-propenyl-4-metyl-4-aza-5 α -androstan-3-ónu (730 mg, 2,0 mmólov) v 30 ml bezvodého pyridínu sa pridá p-TsCl (800 g, 4,0 mmólov) a mieša sa 6 hodín pri teplote miestnosti. Pyridín sa odparí a reakčná zmes sa extrahuje CH₂Cl₂. Surová zmes sa čistí na silikagéli a chromatografuje na tomto géli za použitia CH₂Cl₂:CH₃OH (9:1) ako eluenta a získa sa 420 mg EM-638 v 88 % výťažku.

IČ cm⁻¹ (KBr) 3045, (dvojitá väzba), 1646 (amíd).

¹H NMR δ (CDCl₃, 300 MHz, TMS): 0,87 (s, 3H, 18-CH₃), 0,88 (s, 3H, 19-CH₃), 2,41 (dd, J=4,5, 9,3 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H, 4-NCH₃), 3,0 (dd, J=3,5, 12,5 Hz, 1H, 5 α -H), 4,52 (m, 2H, O-CH₂), 5,78 (m, 2H, CH=CH)..

¹³C NMR δ (CDCl₃), δ 170,8, 132,1, 124,4, 100,6, 74,4, 65,8, 52,0, 50,8, 45,8, 36,4, 35,5, 34,8, 32,9, 32,9 (2C), 29,8, 29,1, 29,0, 25,3, 23,1, 20,6, 14,2, 12,3.

HRMS vypočítané pre C₂₂H₃₃O₂N : 343,2502, nájdené 343,2524.

Inhibitor 5 α -reduktázy sa formuluje pri konvenčných koncentráciách a podáva sa v konvenčných dávkach, napr. pri rovnakých koncentráciách a rovnakých dávkach ako bolo uvedené vyššie u antiandrogénu.

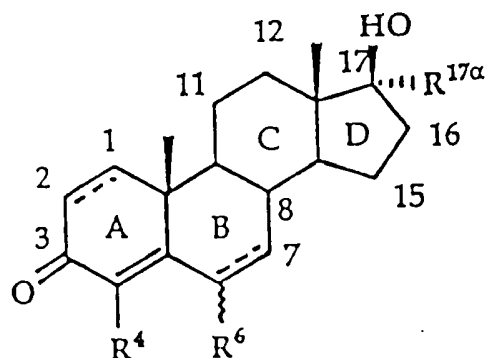
Kombinačná liečba zahrňujúca inhibitor 5 α -reduktázy a antiandrogén má prospešný účinok na inhibičnú aktiváciu receptorov androgénu dvoma rôznymi mechanizmami bez podstatného zníženia úrovne testosterónu, ktoré by mohlo spôsobiť nežiadúce účinky na niektorých pacientov. Vo vhodných prípadoch, t.j. kde rakovina prostaty alebo ostatné choroby závislé na androgéne nereagujú prijateľne na liečbu, môže sa použiť súbežná liečba za účelom zvýšenia úrovne testosterónu (napr. chirurgická alebo chemická kastrácia, napr. podaním LHRH agonistov alebo antagonistov známych zo stavu techniky).

Vynález je popísaný konkrétnymi príkladmi prevedenia a odborníkom bude zrejmé, že existuje rad modifikácií a variácií uvedených prevedení. Vynález, ako je definovaný v nárokoch, nie je obmedzený na špecifické príklady tu popísané.

upravené

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Antiandrogénna zlúčenina molekulového vzorca:



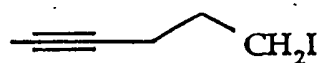
kde čiarkované čiary znamenajú prípadne väzby pí,
 R^4 znamená -H alebo $-CH_3$, R^6 znamená -H, CH_3 , $-CH_2CH_3$
 alebo halogén a $R^{17\alpha}$ je vybraný zo skupiny zahrňujúcej:

A) nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden
 atóm uhlíka, ktorý je oddelený od kruhu D molekulového
 vzorca I aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami a ktorá
 nemá žiadny atóm uhlíka, ktorý je oddelený od uvedeného
 kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

B) halogenovanú nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má
 aspoň jeden atóm halogénu, ktorý je oddelený od uvedeného
 kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá
 nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného D kruhu
 viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami a

C) halogénalkylovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm
 halogénu oddelený od uvedeného D kruhu aspoň tromi
 sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm
 uhlíka oddelený od uvedeného D kruhu viacej ako štyrmi
 sprostredkujúcimi atómami,

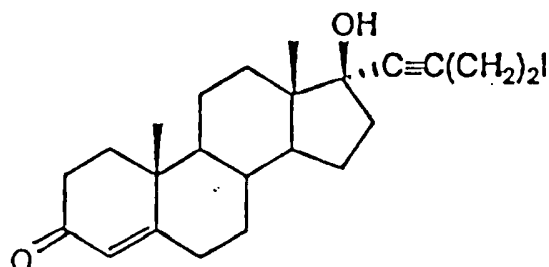
s tým, že $R^{17\alpha}$ neznamená



keď R^4 a R^6 sú oba vodíkom.

2. Antiandrogénna zlúčenina podľa nároku 1 nasledujúcej molekulovej štruktúry:

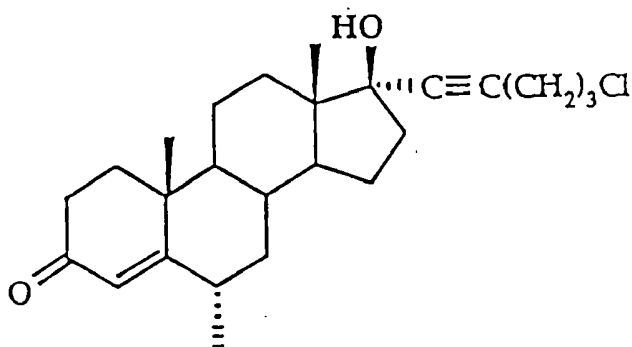
17 α -(4'-jódbutynyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ón



EM-250

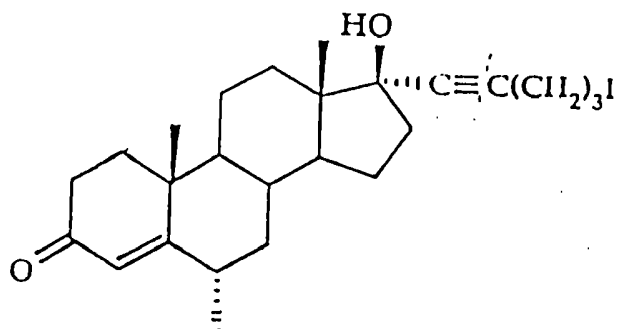
3. Antiandrogénna zlúčenina podľa nároku 1 vybraná zo skupiny obsahujúcej:

17 α -(5'-chlórpentynyl)-17 β -hydroxy-6 α -metyl-4-androsten-3-ón



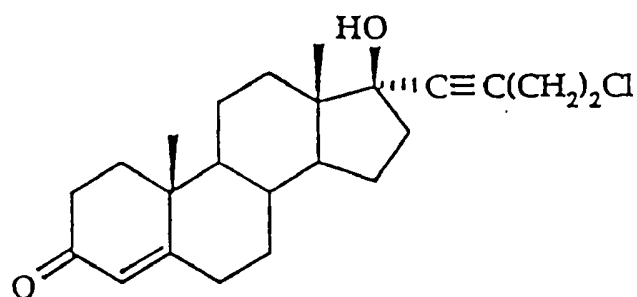
EM-339

17 α -(5'-jódpentynyl)-17 β -hydroxy-6 α -metyl-4-androsten-3-ón



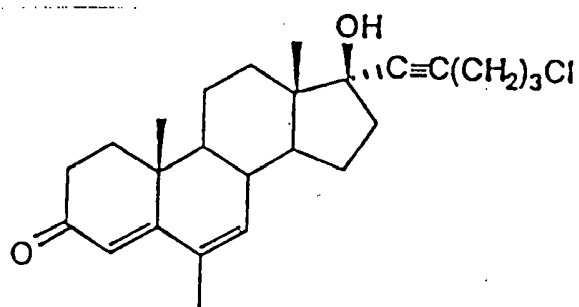
EM-371

17 α -(4'-chlórbutynyl)-17 β -hydroxy-4-androsten-3-ón



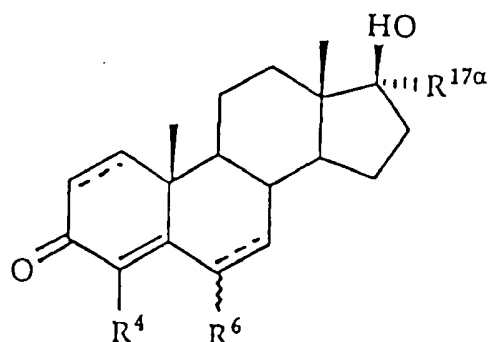
EM-248

17 α -(5'-chlórpentynyl)-17 β -hydroxy-6-metylandrosta-4,6-dién-3-ón



EM-683

4. Prekurzor liečiv, ktorý sa premení in vivo na



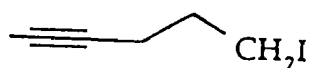
kde čiarkované čiary znamenajú prípadne väzby π , R⁴ znamená -H alebo -CH₃, R⁶ znamená -H, -CH₃, -CH₂CH₃ alebo halogén a R^{17a} je vybraný zo skupiny zahrňujúcej:

A) nenasýtenú uhľovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm uhlíka, ktorý je oddelený od kruhu D molekulového vzorca I aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

B) halogénovanú nenasýtenú uhľovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného D kruhu viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami a

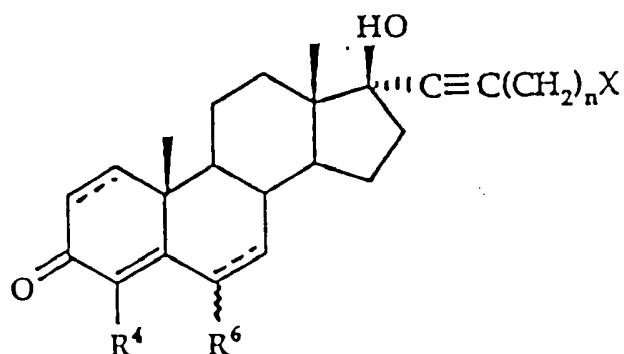
C) halogénalkylovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

s tým, že R^{17a} neznamená



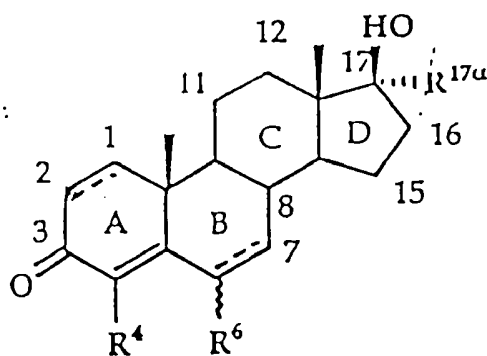
keď R⁴ a R⁶ sú oba vodíkom.

5. Antiandrogénna zlúčenina podľa nároku 1, kde uvedená zlúčenina má molekulový vzorec



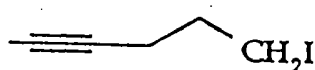
kde n znamená 2 alebo 3 a X znamená chlór, bróm alebo jód.

6. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4 alebo 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceuticky použiteľné riedidlo alebo nosič a terapeuticky účinné množstvo aspoň jednej antiandrogénnej zlúčeniny molekulového vzorca:



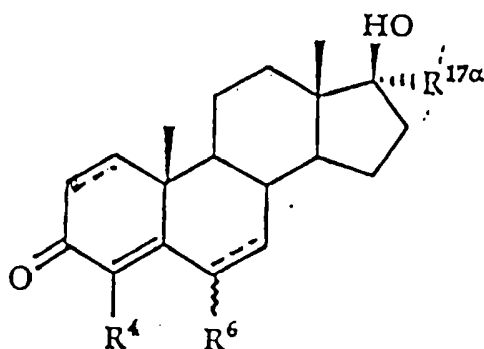
kde čiarkované čiary znamenajú prípadne väzby p1, R^4 znamená $-H$ alebo $-CH_3$, R^6 znamená $-H$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ alebo halogén a R^{17a} je vybraný zo skupiny zahrňujúcej:
A) nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm uhlíka, ktorý je oddelený od kruhu D molekulového

vzorca I aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,
 B) halogénovanú nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami a
 C) halogénalkylovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,
 s tým, že $R^{17\alpha}$ neznamená



keď R^4 a R^6 sú oba vodíkom.

7. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceuticky použiteľné riedidlo alebo nosič a terapeuticky účinné množstvo aspoň jedného prekursoru liečiv, ktorý sa premení in vivo na



kde čiarkované čiary znamenajú prípadne väzby pí, R^4 znamená -H alebo -CH₃, R^6 znamená -H, -CH₃, -CH₂CH₃ alebo halogén a $R^{17\alpha}$ je vybraný zo skupiny zahrňujúcej:
 A) nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm uhlíka, ktorý je oddelený od kruhu D molekulového

vzorca I aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

B) halogénovanú nenasýtenú uhlovodíkovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu, ktorý je oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami, a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami a

C) halogénalkylovú časť, ktorá má aspoň jeden atóm halogénu oddelený od uvedeného kruhu D aspoň tromi sprostredkujúcimi atómami a ktorá nemá žiadny atóm uhlíka oddelený od uvedeného kruhu D viacej ako štyrmi sprostredkujúcimi atómami,

s tým, že R¹⁷ neznamená



keď R⁴ a R⁶ sú oba vodíkom.

8. Spôsob liečenia alebo prevencie akné, hirsutizmu, seborrhea, alopecie a predčasnej plešatosti u mužov, vyznačujúci sa tým, že sa pacientovi v prípade potreby takejto liečby alebo prevencie podá terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2, 3, 4, alebo farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 alebo 7.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 6, kde uvedené riedidlo alebo nosič sú vhodné pre lokálne použitie a kde uvedená antiandrogénna zlúčenina je EM 250.