

Винахід відноситься до 11β -галогеностероїдів, їх одержання і застосування для одержання фармацевтичних агентів, фармацевтичних препаратів, що містять 11β -галогеностероїди, а також до застосування деяких похідних 11β -стероїдів в якості складової частини сполук, що мають андрогенну дію.

Андрогени, насамперед тестостерон, використовуються при терапії чоловічої менопаузи і для розвитку чоловічих статевих органів, а також для регулювання репродуктивної функції у чоловіків. Крім того, ці гормони частково включають анаболічно активні компоненти, що стимулюють, поряд з іншим, ріст м'язової маси.

Для чоловічої менопаузи характерно залежне від віку зниження продукування ендогенного андрогену, для лікування якого використовують гормон-замісну терапію (ГЗТ).

Введення рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону (РФ-ЛГ) з метою регулювання репродуктивної функції у чоловіків приводить, поряд зі зниженням сперматогенезу, до вивільнення ЛГ, зниження рівня тестостерону і лібідо, що компенсується введенням фармацевтичних агентів, що містять тестостерон [D.E.Cummings і ін., Prostate-Sparing Effects of the Potent Androgen 7 α -Methyl-19-Nortestosterone: A Potential Alternative to Testosterone for Androgen Replacement and Male Contraception, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, т.83, №12, с.4212-4219(1998)].

Композиції, що включають андроген і прогестерон, можна використовувати для регулювання репродуктивної функції у чоловіків [див., наприклад, WO 01/60376 і джерела, цитовані в тексті заявки].

Встановлено, що лікування тестостероном супроводжується побічними діями, насамперед гіпертрофією передміхурової залози за рахунок росту чисельності клітин і залоз стромы (доброякісна гіперплазія передміхурової залози, ДГПЗ). У процесі метаболізму тестостерону за участі 5α -редуктази може утворюватися дигідротестостерон (ДГТ), що дійсно спостерігається при ДГПЗ [Cummings і ін., WO 99/13883 A1]. У зв'язку з цим у клінічній практиці для лікування ДГПЗ застосовують інгібування 5α -редуктази (фінастериди).

Крім того, висока швидкість метаболічної трансформації андрогенного стероїду тестостерону в організмі людини з утворенням небажаного ДГТ викликає необхідність перорального введення більш високих доз з метою досягнення необхідного рівня тестостерону. Тому доводиться використовувати альтернативні форми введення, такі, як внутрішньом'язові ін'єкції або пластири великого розміру.

При вищевказаних показаннях замість тестостерону пропонується використовувати 7 α -метил-19-нортестостерон (MeHT), що має більш високу ефективність у порівнянні з тестостероном завдяки більш високій спорідненості до андрогенних рецепторів. Разом з тим передбачається, що завдяки стеричному інгібуванню за рахунок 7 α -метильної групи MeHT більш стійкий до метаболічної трансформації під дією 5α -редуктази [Cummings і ін., WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5342834].

У процесі метаболізму тестостерону незначна частина цієї сполуки трансформується за рахунок ароматизації кільця А стероїдної системи з утворенням естрадіолу, насамперед у тканині мозку, печінки і жировій тканині. З погляду загальної дії тестостерону і його метаболітів, естрадіол в основному відповідає за поведінку, залежну від статі, і регуляцію гонадотропіну. Отже, його дію, як і дію тестостерону на дорослих чоловічих індивідів, прийнято вважати сприятливою (Cummings і ін., див. вище).

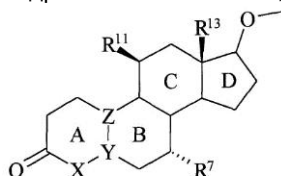
Однак встановлено, що тестостерон характеризується незадовільною фармакокінетикою. Тестостерон, насамперед при пероральному введенні, швидко виводиться з організму, і, отже, ефективність і тривалість дії отриманих у такий спосіб фармацевтичних агентів є незадовільною. Отже, були синтезовані інші похідні тестостерону. Такі похідні, описані, [наприклад, у US-A-5952319], насамперед включають 7 α ,11 β -диметилпохідні 19-нортестостерону, а саме, 7 α ,11 β -диметил-17 β -гідроксиестер-4-ен-3-он, 7 α , 11 β -диметил-17 β -гептаноїлоксиестер-4-ен-3-он, 7 α , 11 β -диметил-17 β -[(2-циклопентилетил)карбоніл]оксиестер-4-ен-3-он, 7 α , 11 β -диметил-17 β -(фенілацетокси)естер-4-ен-3-он і 7 α , 11 β -диметил-17 β -[(транс-4-[н-бутил]циклогексил)карбоніл]оксиестер-4-ен-3-он.

Вказані 7 α ,11 β -диметилпохідні мають ті ж переваги, що і MeHT, включаючи поліпшену фармакокінетику, тобто мають більш високу ефективність і тривалість дії в порівнянні з тестостероном. Однак синтез вказаних похідних коштує дорого.

Об'єктом винаходу є похідні тестостерону, які стійкі до відновлення 5α -редуктазою, що мають поліпшені фармакокінетичні властивості в порівнянні з 7 α -метил-19-нортестостероном і які можна синтезувати більш простим способом у порівнянні з 7 α ,11 β -диметилпохідними. Ціль винаходу досягається завдяки одержанню 11β -галогеностероїдів за пунктом 1, застосуванню 11β -галогеностероїдів як складової частини сполук, що мають андрогенну дію за пунктом 9, а також завдяки способу одержання цих сполук за пунктом 10 і застосуванню зазначених стероїдів для одержання фармацевтичних засобів за пунктом 11 і фармацевтичних препаратів за пунктом 12.

Кращі варіанти здійснення винаходу представлені в залежних пунктах формули винаходу.

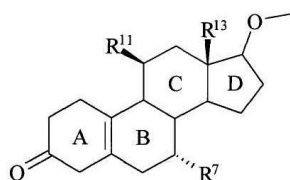
11β -Галогеностероїди згідно дійсному винаходу, що пропонується як складові частини сполук з андрогенною активністю, мають наступну основну структуру:



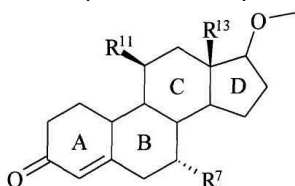
де X-Y-Z означає групу $\text{CH}=\text{C}-\text{C}$ або $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$, інші зв'язки в кільці А є насиченими, R^7 і R^{13} не означають водень, а R^{11} означає галоген.

В інших положеннях стероїдної циклічної системи можуть відповідно знаходитися інші замісники, включаючи водень.

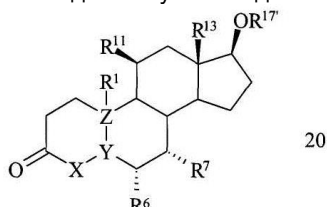
Крім того, винахід власне кажучи відноситься до наступних двох основних структур, а саме 11β -галогеноестер-5(10)-ен-3-ону формули:



і 11β-галогеноестр-4-ен-3-ону формули:



У дійсному винаході насамперед пропонуються андрогенні стероїди загальної формули I



де X-Y-Z означає групу $\text{CH}=\text{C}-\text{C}$ або $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$,

R^1 може знаходитися в α - або в β -положенні і означає водень, R або групу P-Q-R, що зв'язана зі стероїдною циклічною системою через групу P, причому P і Q означають прямі або розгалужені, необов'язково частково або повністю фторовані групи C_1-C_{18} алкілен, C_1-C_{18} алкенілен, C_1-C_{18} алкінілен, причому вказані групи можуть бути однаковими або різними, а R означає радикал CH_3 або CF_3 , за умови, що Z не містить замісник R^1 , якщо X-Y-Z означає групу $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$,

R^6 означає водень або може мати значення, вказані для R^7 ,

R^7 означає R або групу P-Q-R, зв'язану зі стероїдною циклічною системою через групу P, причому ці групи мають значення, вказані вище,

R^{11} означає галоген,

R^{13} означає метил або етил,

R^{17} означає водень або $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{18}$, де R^{18} означає прямий або розгалужений радикал C_1-C_{18} алкіл, C_1-C_{18} алкеніл, C_1-C_{18} алкініл або радикал арил, або групу T-U-V, зв'язану з C(O) через групу T, де T і U означають прямі або розгалужені групи C_1-C_{18} алкілен, C_1-C_{18} алкенілен, C_1-C_{18} алкінілен, C_3-C_{12} аліциклічні групи або групи арил, і є однаковими або різними, а V означає прямий або розгалужений радикал C_1-C_{18} алкіл, C_1-C_{18} алкеніл, C_1-C_{18} алкініл або радикал арил, або

R^{18} має одне із значень, вказаних вище, і, крім того, заміщений однією або більше групами $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ або однією або більше групами SO_xR^{21} , де x дорівнює 0, 1 або 2, а R^{19} , R^{20} і R^{21} у кожному випадку означають водень або групу T-U-V, зв'язану з N, S через групу T, що має значення, вказане вище,

і їх фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі органічних і неорганічних кислот.

Група R^{11} переважно означає фтор, однак в іншому варіанті може означати хлор, бром або йод.

Група R^6 насамперед означає водень, метил, етил або фторметил, переважно водень.

Група R^7 насамперед означає метил, етил або фторметил, переважно метил.

R^1 насамперед означає водень, наприклад, в похідному 19-нортестостерона. Однак R^1 може також означати метил, етил, пропіл або бутил або фтор- або насамперед перфторпохідні вказаних радикалів.

R^{13} означає метил або етил, насамперед метил.

R^{17} переважно означає водень або $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{18}$, де R^{18} означає радикал алкіл з прямим або розгалуженим ланцюгом. Коли R^{18} у складі групи $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{18}$ (одного зі значень R^{17}) означає алкіл, приклади радикала алкіл включають метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, октил, ноніл, децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил і октадецил, а також радикали з прямим або розгалуженим ланцюгом, такі, як ізопропіл, ізобутил, трет-бутил, ізопентил, трет-пентил і неопентил, насамперед переважно гексил, гептил, октил, ноніл та децил.

Якщо R^{18} означає алкеніл, то насамперед R означає етеніл, а також 1- або 2-пропеніл. Якщо R^{18} означає алкініл, то передусім R^{18} означає етиніл, а також 1- або 2-пропініл.

Якщо R^{18} означає групу T-U-V, то насамперед R^{18} означає метиленциклогексил, зв'язаний з групою CO через метиленову групу, або етиленциклогексил, зв'язаний з групою CO через етиленову групу в 1 або 2 положенні.

Прямий вуглецевий ланцюг у групах P-Q-R і T-U-V може включати до 22 атомів вуглецю.

Арильні радикали в складі групи $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{18}$ насамперед можуть означати феніл, 1-нафтил або 2-нафтил. Аналогічним чином, аралкільні радикали в групі T-U-V можуть означати бензил, фенілетил, фенілпропіл, нафтилметил і нафтилетил.

Аналогічним чином, арил в складі групи $\text{C}(\text{O})-\text{R}$ може означати гетероарил. Приклади радикалів гетероарил включають 2-, 3- і 4-піридиніл, 2- і 3-фурил, 2- і 3-тієніл, 2- і 3-піроліл, 2-, 4- і 5-імідазоліл, піридазиніл, 2-, 4- і 5-піримідиніл, а також 2- і 4-піридазиніл.

Крім того, якщо R^{18} заміщений групою $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, то R^{18} може означати метиламіно, диметиламіно, етиламіно, диетиламіно, циклогексиламіно, дициклогексиламіно, феніламіно, дифеніламіно, бензиламіно або

дибензиламіно.

У цьому випадку об'єкт винаходу включає також фізіологічно прийнятні кислотно-адитивні солі органічних і неорганічних кислот. Придатними фізіологічно прийнятними кислотно-адитивними солями є солі неорганічних кислот, такі, як гідрохлориди, гідроброміди, і органічних кислот, такі, як ацетати, цитрати, оксалати, тартрати і метансульфонати.

Кращими 11 β -галогеностероїдами є наступні сполуки:

11 β -фтор-17 β -гідрокси-7 α -метилестр-4-ен-3-он,
11 β -хлор-17 β -гідрокси-7 α -метилестр-4-ен-3-он,
11 β -бром-17 β -гідрокси-7 α -метилестр-4-ен-3-он,
11 β -гідрокси-11 β -йод-7 α -метилестр-4-ен-3-он,
7 α -етил-11 β -фтор-17 β -гідроксиестр-4-ен-3-он,
11 β -фтор-7 α -(фторметил)-17 β -гідроксиестр-4-ен-3-он,
11 β -фтор-17 β -гептаноїлокси-7 α -метилестр-4-ен-3-он,
11 β -фтор-7 α -метил-17 β -ундеканоїлоксиестр-4-ен-3-он,
11 β -фтор-17 β -гідрокси-7 α -метилестр-5(10)-ен-3-он.

Для одержання фармацевтичних агентів насамперед придатні вказані 11 β -галогеностероїди загальної формули I.

Крім того, винахід відноситься до фармацевтичних препаратів, які містять щонайменше один фармацевтично прийнятний носій у суміші з щонайменше одним вказаним 11 β -галогеностероїдом.

11 β -Галогеностероїди загальної формули I згідно винаходу представляють собою сполуки, що мають сильну андрогенну дію і не викликають вказаної побічної дії, такої наприклад, як стимуляція передміхурової залози (насамперед доброякісної гіперплазії передміхурової залози). Крім того, ці сполуки можна легко синтезувати. Встановлено, що 11 β -галогеностероїди можна використовувати не тільки для гормон-замісної терапії чоловічих захворювань, але й у якості ефективних чоловічих контрацептивів у відсутності інших активних інгредієнтів, причому при тому дозуванні, яке є достатнім для зниження в крові рівнів ЛГ (лютеїнізуючого гормону), тестостерону і ФСГ (фолікулостимулюючого гормону), які у достатній кількості продукуються в організмі. Рівні зазначених гормонів залежать від 11 β -галогеностероїдів згідно винаходу, що інгібують вивільнення ЛГ і ФСГ. ЛГ стимулює клітини Лейдіга, що секретують тестостерон. При низькому рівні ЛГ знижується також вивільнення ендогенного тестостерону. Тестостерон необхідний для сперматогенезу, у той час як ФСГ стимулює статеві клітини. Отже, для ефективного сперматогенезу необхідний високий рівень у крові ФСГ і ЛГ, причому досить високий рівень ЛГ викликає вивільнення тестостерону, який необхідний для сперматогенезу.

Оскільки терапія одними 11 β -галогеностероїдами у відсутності додаткових активних інгредієнтів з метою стерилізації може забезпечити ефективну контрацепцію у чоловіків, процедуру введення придатного фармацевтичного агента можна зробити істотно більш простою і при цьому значно знизити вартість лікування.

11 β -Галогеностероїди згідно даного винаходу можна також застосовувати для регулювання репродуктивної функції у чоловіків в комбінації з прогестероном.

Крім того, 11 β -галогеностероїди згідно винаходу ефективно інгібують 5 α -редуктазу і стероїд-11-гідроксилазу (CYP11B (P450c11), G.Zhang, W.L.Miller, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, т.81, с.3254-3256 (1996)), що дозволяє, наприклад, вибірково виключити стимуляцію передміхурової залози. Крім того, ці сполуки мають покращені фармакокінетичні властивості. Інгібування стероїд-11-гідроксилази приводить до гальмування інактивації андрогенних сполук і зниження їх виведення з організму. У результаті підвищується ефективність і тривалість дії цих сполук у порівнянні з відомими сполуками, насамперед при пероральному введенні.

У зв'язку з вищевикладеним ці сполуки насамперед придатні для регулювання репродуктивної функції у чоловіків, а також для андроген-замісної терапії при одночасному зниженні тенденції відновлення в 5 α -положенні, при одночасному утворенні ароматичного циклу з одержанням естрогенних стероїдів і при сприятливому впливі на сироваткові ліпіди і центральну нервову систему.

Андрогенна дія і відсутність зазначеної вище побічної дії підтверджується в експериментах in vivo на щурах.

Анаболічна і андрогенна активність в організмі статевонезрілих самців щурів

Як метод аналізу андрогенних властивостей сполук згідно винаходу використовували метод Hershberger та ін. (1953).

Принцип методу. Функція і розміри вторинних репродуктивних залоз (сім'яних пухирців, передміхурової залози) і м'язів (наприклад, м'яза, що піднімає анус) є андроген-залежними. Кастрація приводить до атрофії цих органів, заміщення андрогенними сполуками стимулює їх ріст і функцію дозо-залежним чином.

Опис методу. У кастрованих статевонезрілих самців щура фармакологічно активні агоністи андрогенів стимулюють ріст передміхурової залози, сім'яних пухирців (андрогенні властивості) і м'яза, що піднімає анус (анаболічні властивості). Для визначення андрогенних і анаболічних властивостей eF-MENT статевонезрілим кастрованим самцям щура протягом семи днів один раз на добу вводили сполуку А (11 β -фтор-17 β -гідрокси-7 α -метилестр-4-ен-3-он, різні дози), сполуку Б (Та-метил-і^ннортестостерон, різні дози), пропіонат тестостерону (контрольна сполука) і бензилбензоат/рицинова олія (розчинник і контрольна сполука), відповідно. Потім визначали відносну масу передміхурової залози, сім'яних пухирців і м'яза, що піднімає анус.

(Hershberger, LG, Shipley, EG, Meyer, RK (1953). Міотрофну активність 19-нортестостерона та інших стероїдів визначали модифікованим методом на м'язі, що піднімає анус. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83, 175-180).

Порівняння активності сполуки А (11 β -фтор-17 β -гідрокси-7 α -метилестр-4-ен-3-она) і сполуки Б (7 α -метил-19-нортестостерона).

Передміхурова заліза:

Доза	Сполука А		Сполука Б	
мг·кг ⁻¹ ·добу ⁻¹	Відносна маса [мг/100г]	Стимуляція [середнє]	Відносна маса [мг/100г]	Стимуляція [середнє]
0,005			8,9	4,3
0,015	19,7/18,5	30,0	14,6/20,0	24,0
0,03	25,2	40,1		
0,05	34,1	76,6	24,7/31,7	51,3
0,15	44,9/47,5/41,7	93,8	40,6	90,2
0,3	59,5	125,1		
1,5	64,6	137,3		

Тварини: статевонезрілі щури ORX, тривалість терапії: 7 діб

Сім'яні пухирці:

Доза	Сполука А		Сполука Б	
мг·кг ⁻¹ ·добу ⁻¹	Відносна маса [мг/100г]	Стимуляція [середнє]	Відносна маса [мг/100г]	Стимуляція [середнє]
0,005			9,2	4,6
0,015	18,6/15,5	18,6	13,6/19,20	17,0
0,03	26,8	35,6		
0,05	43,6	59,2	36,8/39,0	51,8
0,15	57,9/64,4/49,3	85,5	65,5	87,8
0,3	93,4	144,8		
1,5	120,0	189,3		

Тварини: статевонезрілі щури ORX, тривалість терапії: 7 діб

М'яз, що піднімає анус:

Доза	Сполука А		Сполука Б	
мг·кг ⁻¹ ·добу ⁻¹	Відносна маса [мг/100г]	Стимуляція [середнє]	Відносна маса [мг/100г]	Стимуляція [середнє]
0,005			36,6	71,3
0,015	54,9 / 50,8	79,5	38,1 / 53,7	92,6
0,03	56,5	93,3		
0,05	59,4	118,0	48,1/59,4	150,7
0,15	64,7 / 63,67 1,7	154,5	59,4	283,4
0,3	69,8	180,4		
1,5	69,9	181,0		

Тварини: статевонезрілі щури ORX, тривалість терапії: 7 діб

При аналізі зазначеним методом сполука А, представник сполук згідно винаходу, має профіль активності, сумірний зі сполукою Б, відомою з рівня техніки, що свідчить про те, що сполуки згідно винаходу можна використовувати аналогічно відомим сполукам.

Стабільність у мікросомах печінки

Метаболічну стабільність сполук випробували в мікросомах печінки різних видів комерційних тварин. При використанні біологічного матеріалу з організму людини можна прогнозувати першу стадію метаболізму в організмі людини. Швидка деградація матеріалу, який аналізують, свідчить про низку біодоступність сполук, які аналізують, при пероральному введенні.

Мікросоми, виділені з різних видів, інкубували в присутності сполук, які аналізують, щонайменше при двох концентраціях протягом двох проміжків часу при сумірній метаболічній активності (ферменти комплексу цитохром Р450). Проміжки часу відповідають часу деградації контрольних сполук. Кількість сполуки, що залишилися, розраховували при порівнянні з вихідною кількістю (на час 0хв.)

При відповідному проведенні експерименту можна одержати дані про першу фазу метаболізму і про ізоферменти СYP, що приймають участь у цьому процесі. Якщо до мікросомів печінки додати додаткові речовини, то поряд з першою фазою метаболізму можна спостерігати стадію гліколізації глюкуроновою кислотою (глюкуронідування), тобто другу фазу метаболічної трансформації.

Видоспецифічна стабільність сполук, які аналізують, у печінці при концентрації 3мкМ

Види тварин	Сполука А (залишок у %)		Сполука Б (залишок у %)	
	Через 30хв.	Через 60хв.	Через 30хв.	Через 60хв.
Людина	37	19	59	41
Миша	4	4	20	11
щур	4	6	5	7

Метаболічна стабільність сполуки А, представника сполук згідно даному винаходу, є більш високою у порівнянні із сполуками, відомими з рівня техніки.

Сполуки згідно винаходу або фармацевтичні препарати згідно винаходу, що містять ці сполуки, найкраще придатні для терапії повноцінних (не стерильних) пацієнтів чоловічої статі, а також самців інших ссавців. Терапія з метою контрацепції приводить до того, що чоловіки стають стерильними тільки тимчасово. Після завершення терапії активними інгредієнтами згідно винаходу або фармацевтичними препаратами, відновлюється початковий стан організму, тобто пацієнт, що пройшов терапію, більше не є стерильним і сперматогенез відновлюється до колишнього рівня. Для підтримання тимчасової стерильності на постійному рівні протягом необхідного періоду часу активний інгредієнт або препарат вводять у безперервному режимі,

причому введення в залежності від форми введення здійснюють щодня через короткі інтервали або ж періодично через більш тривалі інтервали. Після завершення одноразового або повторного введення активного інгредієнта або препарату повноцінний стан пацієнта необов'язково відновлюється не відразу, а тільки поступово, причому час реабілітації залежить від ряду факторів, наприклад, від дозування, статури пацієнта й одночасного введення інших фармацевтичних препаратів.

Якщо метою терапії є контрацепція, то 11 β -галогеностероїди вводять у більш високій дозі, щоб рівень у крові ЛГ і ФСГ у кожному випадку складав максимально 2,5МО/мл (МО означає міжнародну одиницю), насамперед максимально 1,0МО/мл, а рівень у крові тестостерону складав максимально 10нмоль/л, насамперед 3нмоль/л.

Якщо сполуки згідно винаходу використовують з метою гормон-замісної терапії без стимуляції контрацепції, дози є більш низькими. У цьому випадку прагнуть створити такий рівень (активного агента) у крові, щоб можливі рівні в крові ЛГ і ФСГ складали, відповідно, більше 2,5МО/мл, а тестостерону більше 10нмоль/л.

Дози 11 β -галогеностероїдів згідно винаходу, необхідні для підтримання в крові відповідного рівня ЛГ, ФСГ і тестостерону, залежать від ряду факторів і, отже, повинні визначатися в залежності від способу введення. По-перше, доза природним чином залежить від типу терапії. Якщо сполуки використовують для чоловічої контрацепції, то варто призначати більш високі дози, ніж у випадку гормон-замісної терапії. Крім того, дози залежать від типу 11 β -галогеностероїда і його біодоступності. Спосіб застосування залежить також від кількості агента, що вводиться. Нарешті, доза також залежить від статури пацієнта, що підлягає лікуванню, і інших факторів, наприклад, від одночасного застосування інших фармацевтичних препаратів.

Сполуки можна вводити пероральним або парентеральним способом, наприклад, внутрішньочеревинним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або черезшкірним способом. Крім того, сполуки можна імплантувати у тканини. Кількість сполук, що підлягають введенню, якщо їх вводять в ефективній кількості, може змінюватися в широких межах. Кількість сполуки, що підлягає введенню, може змінюватися в широких межах у залежності від стану хворого, необхідного результату лікування і способу введення. Для людини добова доза складає від 0,1мг до 100мг, краща добова доза складає від 0,1мг до 10мг. Тривалість лікування залежить від цілі лікування.

Придатними лікарськими формами є капсули, пігулки, таблетки, таблетки в оболонці, креми, мазі, лосьйони, рідини, такі, як сиропи, гелі, ін'єкційні розчини, наприклад, для внутрішньочеревинної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції і т.п., включаючи лікарські форми, що вивільняють сполуки згідно винаходу в організмі пацієнта поступово або відразу за короткий час у залежності від типу лікарської форми.

Як фармацевтичні препарати для перорального введення використовують капсули, пігулки, таблетки, таблетки в оболонці і рідини або інші відомі форми для доставки пероральним способом. У цьому випадку фармацевтичні препарати можна приготувати таким чином, щоб вивільнення і доставка в організм активних інгредієнтів відбувалися за короткий час, або щоб вони спричиняли депонуючу, тобто пролонговану дію завдяки повільному вивільненню активного інгредієнта в організмі пацієнта. Разом з 11 β -галогеностероїдом стандартні форми можуть містити один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, наприклад, речовин, що регулюють реологічні властивості фармацевтичного препарату, ПАР, солюбілізуючих агентів, мікрокапсул, мікрочастинок, гранулятив, розріджувачів, зв'язуючих речовин, таких, як крохмаль, сахароза, сорбіт і желатин, а також наповнювачів, таких, як кремнієва кислота і тальк, змащуючих речовин, барвників, ароматизаторів та інших речовин.

11 β -Галогеностероїди згідно винаходу насамперед можна приготувати у вигляді розчину, що призначений для перорального введення і який разом з активним 11 β -галогеностероїдом містить фармацевтично прийнятну олію і/або фармацевтично прийнятну ліпофільну ПАР і/або фармацевтично прийнятну гідрофільну ПАР і/або фармацевтично прийнятний розчинник, що змішується з водою. Подібні композиції [описані в WO-A-97/21440].

Для покращення біодоступності стероїду можна також приготувати клатрати сполук з циклодекстрином. Для цього сполуки вводять у реакцію з α -, β - або γ -циклодекстрином або його похідними (PCT/EP95/02656).

Необхідні креми, мазі, лосьйони і рідини для введення місцевим способом готують таким чином, щоб сполуки згідно винаходу надходили в організм у достатній кількості. Ці форми доставки містять ад'юванти, наприклад, сполуки, що регулюють реологічні властивості фармацевтичних препаратів, ПАР, консерванти, солюбілізуючі агенти, розріджувачі, речовини, що сприяють усмоктуванню стероїдів згідно винаходу через шкіру, барвники, ароматизатори і засоби захисту шкіри, такі, як кондиționери і зволожувачі. Разом із стероїдами згідно винаходу фармацевтичний препарат може містити інші активні інгредієнти.

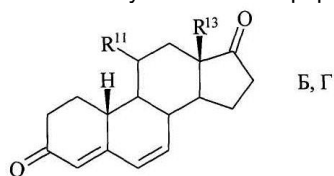
Для парентерального введення активні інгредієнти розчиняють або суспендують у фізіологічно прийнятному розріджувачі. Як розріджувач часто використовують масла без добавок або в суміші із солюбілізуючим агентом, ПАР, суспендуючим агентом або емульгатором. Приклади масел, які застосовують включають маслинову олію, арахісове масло, бавовняну олію, соєву олію, касторову олію і кунжутну олію. Для виготовлення ін'єкційного препарату можна використовувати будь-який рідкий носій, у якому сполуки згідно винаходу розчиняються або утворюють емульсії. Такі рідини часто містять речовини, що регулюють в'язкість, ПАР, консерванти, солюбілізуючі агенти, розріджувачі та інші добавки, що додають розчинові ізотонічні властивості. Разом з 11 β -галогеностероїдами розчин може також містити інші активні інгредієнти.

11 β -Галогеностероїди можна вводити у формі ін'єкції для уповільненого усмоктування або імплантованого препарату, наприклад, підшкірним способом, причому препарат можна приготувати таким чином, що він буде забезпечувати повільне вивільнення активних інгредієнтів. Нарешті, можна використовувати відомі способи, наприклад, створення депо, що розчиняється або взаємодіє з мембраною. Як інертні матеріали імплантати можуть містити біодеградуємі полімери або синтетичні кремнійорганічні сполуки, наприклад кремнійорганічну смолу. 11 β -Галогеностероїди можна також включити, наприклад, у пластр для черезшкірної доставки.

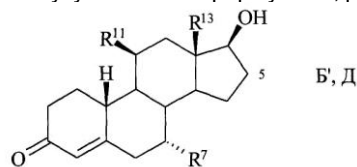
11 β -Галогеностероїди згідно винаходу синтезують різними методами. Два таких методи проілюстровані

нижче на конкретних прикладах.

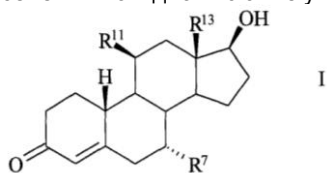
Із сполуки загальної формули Б, Г,



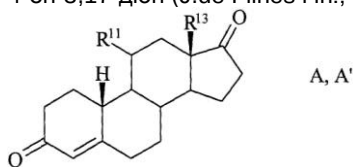
де R^{11} означає гідроксил, галоген або нуклеофільну групу, що відходить, а R^{13} має значення, вказані вище, за реакцією 1,6-приєднання з металюваним алкілом формули R^7-M або $R^7-M'X$, де M означає лужний метал, M' означає лужноземельний метал, X означає галоген, а R^7 має значення, вказані вище, спочатку одержують сполуку загальної формули Б', Д



а потім цю сполуку або селективно відновлюють з утворенням сполуки загальної формули І, або, якщо R^{11} не є галогеном, вводять в реакцію нуклеофільного заміщення в 11-положенні з галогенуючим агентом, а потім селективно відновлюють з утворенням сполуки загальної формули І:



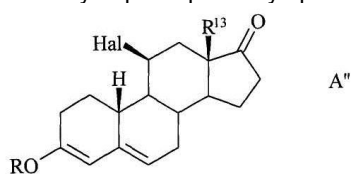
У цьому синтезі вихідною сполукою є перший варіант сполуки А, наприклад, 11 β -гідрокси- 19-норандрост-4-ен-3,17-діон (J.de Flines і ін., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, т.82, с.129 ff. (1963)):



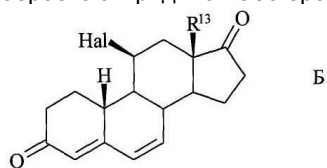
У 11 α -гідрокси- 19-норандрост-4-ен-3,17-діоні R^{11} означає OH , а R^{13} означає метил.

На першій стадії сполука А (де R^{11} означає OH) спочатку взаємодіє з галогенгідроксилюючим реагентом, наприклад, фтористоводневою кислотою, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою або йодистоводневою кислотою, тіонілхлоридом або тіонілбромідом, пентахлоридом фосфору, оксихлоридом фосфору, N-хлорсукцинімідом, трифенілфосфіном/чотирихлористим вуглецем, HF /піридином або трифторидом діетиламіносірки, або переважно з нонафлілфторидом/1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундеценом, з утворенням галогенонорандростендіону, а саме 11 β -гідрокси-19-норандрост-4-ен-3,17-діону загальної формули А', зазначеної вище (R^{11} означає галоген).

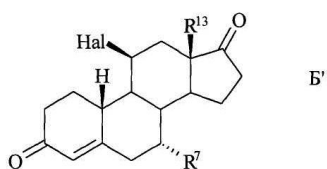
Потім у сполуку вводять Δ^6 -подвійний зв'язок, наприклад, систему 3-кето- Δ^4 спочатку в умовах протонного каталізу перетворюють у простий ефір 3,5-дієн-3-ола А''



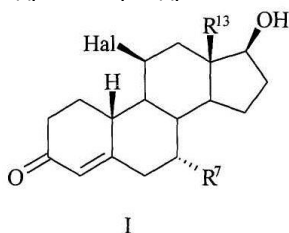
де Hal означає F, Cl, Br, I, а потім зі сполуки А'', наприклад, бромуванням/дегідробромуванням, насамперед при взаємодії з N-бромсукцинімідом або 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїном з наступною обробкою піридином або бромідом літію/карбонатом літію, одержують $\Delta^{4,6}$ -кетон загальної формули Б.



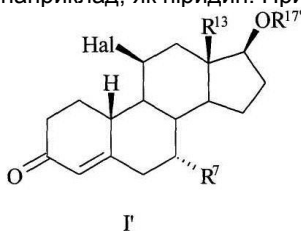
Потім сполуку Б алкілюють у положенні 7 за реакцією 1,6-приєднання металюваного алкілу, наприклад, метилмагнійброміду або метиллітію, при каталізі міддю, з утворенням сполуки Б'.



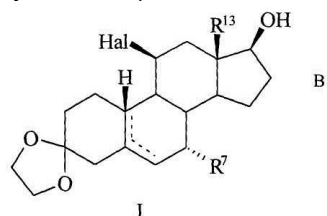
На наступній стадії отриманий 7 α -алкіл-11 β -галогеннорандрост-4-ен-3,17-діон Б' обробляють боргідридом натрію при низьких температурах, наприклад, у ТГФ або діетиловому ефірі, з метою вибіркового відновлення 17-кетона. При цьому одержують сполуку згідно винаходу формули І, 7 Δ -алкіл-11 β -галоген-17 β -гідроксинорандрост-4-ен-3-он.



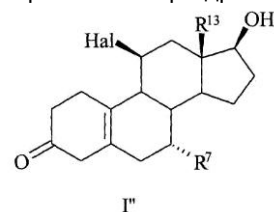
Потім 17-гідроксигрупу необов'язково етерифікують ацилангітридами або ацилхлоридами, наприклад, ацетилхлоридом, бутаноїлхлоридом або енантоїлхлоридом, в присутності відповідної основи, такої, наприклад, як піридин. При цьому одержують відповідні складні ефіри формули І' згідно винаходу.



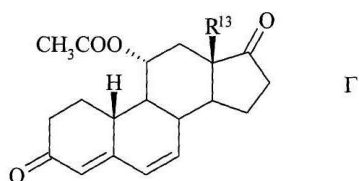
Для одержання інших 11 β -галогеностероїдів формули І'', а саме 7 α -алкіл-11 β -галоген-17 β -гідроксинорандрост-5(10)-ен-3-онів, Δ^4 -3-кетогрупу в сполуці І спочатку перетворюють у кеталь з одержанням суміші ізомерних кеталей В з подвійним зв'язком Δ^5 - і $\Delta^{5(10)}$ -.



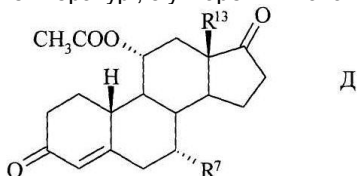
Отриману суміш обережно декеталізують і розділяють отримані ізомери, при цьому одержують 7 α -алкіл-11 β -галоген-17 β -гідроксинорандрост-5(10)-ен-3-они формули І'' згідно винаходу.



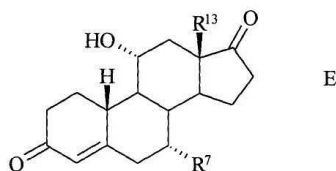
В іншому способі синтезу сполук формули І вихідну сполуку, 11 α -ацетокси-19-норандрост-4,6-дієн-3,17-діон формули Г (CAS: 228570-21-6)



де R¹³ означає метил, вводять у реакцію 1,6-приєднання, що каталізується міддю, з металалкілом, таким, наприклад, як метилмагнійбромід або метиллітій, наприклад, у ТГФ або діетиловому ефірі, при низькій температурі, з утворенням сполук загальної формули Д.



Потім сполуку Д гідролізують, наприклад, розчином КОН в метанолі, з одержанням 11β-гідроксипохідних формули Е.



Отримані сполуки вводять в реакцію з галогенгідроксилуючими реагентами, наприклад, фтористоводневою кислотою, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою або йодистоводневою кислотою, тіонілхлоридом або тіонілбромідом, пентахлоридом фосфору, оксихлоридом фосфору, N-хлорсукцинімідом, трифенілфосфіном/чотирьохлористим вуглецем, HF/піридином або трифторидом діетиламіносірки або переважно з нонафтілхлоридом/1,5-діазабіцикло[5.4.0]ундеценом, з утворенням 7α-алкіл-11β-галоген-17β-гідроксинорандрост-4-ен-3,17-діону, який потім селективно відновлюють у положенні 17 боргідридом натрію при низькій температурі, наприклад у ТГФ або діетиловому ефірі, з утворенням 7α-алкіл-11β-галоген-17β-гідроксинандрост-4-ен-3-ону формули І.

Нижче винахід пояснюється на прикладах.

Приклад 1

Одержання 11β-фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-она (сполука формули І)

(Схема А, Фіг.1)

а) 11β-Фторестр-4-ен-3,17-діон (А')

До 5,0г 11β-гідроксиестр-4-ен-3,17-діону (А) (J. de Flines і ін., Reel. Trav. Chim. Pays-Bas, т.82, с. 129 ff. (1963)) у 100мл толуолу і 7,3мл 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ена при 0°C додавали по краплях 4,6мл фторангїдриду перфторбутан-1-сульфокислоти. Через 30хв. розчин розбавляли етилацетатом, промивали сольовим розчином, сушили і концентрували упарюванням у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: градієнт гексан/етилацетат), при цьому одержували 3,8 г 11β-фторестр-4-ен-3,17-діону (А'). $t_{пл}$. 173-174°C.

б) 11β-Фтор-3-метоксиестр-4-ен-3,17-он (А'')

7,8г 11β-фторестр-4-ен-3,17-діона (А') і 780мг толуол-4-сульфоната піридинію в 40мл 2,2-диметоксипропану перемішували при 80°C протягом 5 годин, а потім додавали 1,5мл триетиламіну. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали сольовим розчином. Продукт кристалізували з метанолу, при цьому одержували 5,3г 11β-фтор-3-метоксиестр-4-ен-3,17-ону (А''). $t_{пл}$. 173°C.

в) 11β-Фторестра-4,6-дієн-3,17-діон (Б)

До 5,0г 11β-фтор-3-метоксиестра-3,5-дієн-17-она (А'') у 50мл ДМФА при 0°C додавали 5мл 10мас.% розчину ацетату натрію, а потім порціями додавали 2,5г 1,3-дибром-5,5-диметилгдантоїну. Через 30 хвилин додавали 2,3г сульфату натрію, а потім 2,5г броміду літію і 2,0г карбонату літію і перемішували при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш перемішували в крижаній воді. Осад відокремлювали фільтруванням у вакуумі, розчиняли в етилацетаті, отриманий розчин промивали водою, сушили і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт перекристалізували з етилацетату, при цьому одержували 3,6г 11β-фторестра-4,6-дієн-3,17-діона (Б). $t_{пл}$. 198°C.

г) 11β-Фтор-7α-метилестр-4-ен-3,17-діон (Б')

До розчину 2г 11β-фторестра-4,6-дієн-3,17-діона (Б) у 36мл тетрагідрофурану при кімнатній температурі додавали 68,7мг хлориду міді (І). Реакційну суміш охолоджували до -15°C, перемішували протягом 10хв., додавали 427г хлориду алюмінію, перемішували при вказаній температурі протягом 30хв., додавали по краплях 4,63мл розчину метилмагнійброміду і перемішували при -10°C протягом ще 5ч.

Потім у реакційну суміш при -10°C додавали 4н. хлористоводневу кислоту, перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, виливали у воду, тричі екстрагували етилацетатом, екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 1,0г очищеного 11β-фтор-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Б'), $t_{пл}$. 101,4°C, $[\alpha]_D^{20} + 135,8^\circ$ (с=0,525%, хлороформ). З останньої фракції одержували 0,17г ізомеру 11β-фтор-7β-метилестр-4-ен-3,17-діону, $t_{пл}$. 84,8°C, $[\alpha]_D^{20} + 93,7^\circ$ (с 0,525%, хлороформ).

д) 11β-Фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-он (І)

Розчин 500мг 11β-фтор-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Б') у 10мл тетрагідрофурану, 5,8мл етанолу і 1,15мл води перемішували при -55°C протягом 2,5 годин у присутності 175,6мг боргїдриду натрію. Потім додавали ще 351,2мг боргїдриду натрію, перемішували при -55°C протягом ще 1,5 годин, виливали в крижану воду, тричі екстрагували етилацетатом, екстракт промивали до нейтральної реакції, сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 230мг очищеного 11β-фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-она (І). $t_{пл}$. 126,7°C, $[\alpha]_D^{20} + 79,9^\circ$ (с=0,53%, хлороформ).

Вказаний синтез можна модифікувати з метою введення в стероїдну циклічну систему вищих гомологів 7α-метильної групи та їх похідних. Модифікація полягає у використанні на стадії г) замість метилмагнійброміду відповідного алкілмагнійброміду або відповідних похідних. У такий спосіб можна одержати, наприклад, 7α-етил-11β-фтор-17β-гідроксиестр-4-ен-3-он і 11β-фтор-7α-(фторметил)-17β-гідроксиестр-4-ен-3-он.

Приклад 2

Одержання 11β-фтор-17β-гептаноїлокси-7α-метилестр-4-ен-3-она (сполука формули І')

(Схема В, Фіг.2)

До розчину 220мг 11β-фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-ону (І) у 5мл тетрагідрофурану і 1,09мл піридину при 0°C додавали по краплях 1,09мл гептаноїлхлориду і перемішували протягом 1 години. Потім додавали розчин бікарбонату натрію, тричі екстрагували етилацетатом, екстракт промивали до нейтральної

реакції, сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 210мг очищеного 11β-фтор-17β-гептаноїлокси-7α-метилестр-4-ен-3-она (I') у вигляді піни. $[\alpha]_D^{20} + 40,8^\circ$ (с=0,56%, хлороформ).

Вищенаведений синтез можна модифікувати з метою введення в стероїдну циклічну систему вищих гомологів 17β-гептаноїльної групи. Модифікація полягає у використанні замість гептаноїлхлориду відповідного алканоїлхлориду. У такий спосіб можна одержати 11β-фтор-7α-метил-17β-ундеканоїлоксиестр-4-ен-3-он.

Приклад 3

Одержання 11β-фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-5(10)-ен-3-она (сполука формули I'')

(Схема С, Фіг.3)

а) 3-етилендіокси-11β-фтор-7α-метилестр-5(10)-ен-17β-ол (В)

До розчину 500мг 11β-фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-ону (I) у 6,35мл дихлорметану додавали 3,63мл етиленгліколю, 1,82мл триметилортоформіату і 23,6 мл гідрату пара-толуолсульфокислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додавали розчин бікарбонату натрію, розбавляли етилацетатом, екстракт промивали до нейтральної реакції, сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 170мг 3-етилендіокси-11β-фтор-7α-метилестр-5(10)-ен-17β-олу (В), який містив деяку кількість ізомерного за подвійним зв'язком 3-етилендіокси-11β-фтор-7α-метилестр-5-ен-17β-олу (В).

б) 11β-Фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-5(10')-ен-3-он (I'')

Розчин 170мг продукту (В), отриманого на стадії 3а), у 22,5мл метанолу перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин в присутності 300мг щавлевої кислоти і 3мл води. Потім додавали розчин бікарбонату натрію, тричі екстрагували етилацетатом, екстракт промивали до нейтральної реакції, сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 62,7мг очищеного 11β-фтор-17β-гідрокси-7α-метилестр-5(10)-ен-3-ону (I''). Після кристалізації з гексану одержували 47,6мг сполуки формули I''. $t_{пл.}$ 169,9°C, $[\alpha]_D^{20} + 134,4^\circ$ (с=0,56%, хлороформ).

Приклад 4

Одержання 11β-хлор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-она (I)

(Схема D, Фіг.4)

а) 11α-Ацетокси-7α-метилестр-4-ен-3,17-діон (Д)

До попередньо приготовленого розчину 20г йодиду міді (I) у 200мл тетрагідрофурану і 70мл метилмагнійброміду при -30°C протягом 1 години додавали по краплях розчин 20мг 11α-ацетоксиестра-4,6-дієн-3,17-діону (Г) у 500мл тетрагідрофурану, 20мл 1,3-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинону і 20мл триметилхлорсилану і отриману суміш перемішували при -20°C протягом 1 години. Потім до реакційної суміші при -20°C додавали 20мл крижаної оцтової кислоти, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, виливали у воду, тричі екстрагували етилацетатом, екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 12,8г очищеного 11β-ацетокси-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Д). $t_{пл.}$ 182,7°C, $[\alpha]_D^{20} + 24,7^\circ$ (с=0,525%, хлороформ).

б) 11α-Гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3,17-діон (Е)

Розчин 1г 11α-ацетокси-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Д) у 20мл 0,2г розчину гідроксиду калію в метанолі перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім суміш виливали у воду, тричі екстрагували етилацетатом, екстракт промивали до нейтральної реакції, сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт перекристалізували з діетилового ефіру/ацетону, при цьому одержували 878 мг очищеного 11α-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Е). $t_{пл.}$ 202,3°C, $[\alpha]_D^{20} + 44,8^\circ$ (с=0,5%, хлороформ).

в) 11β-Хлор-7α-метилестр-4-ен-3,17-діон (Е')

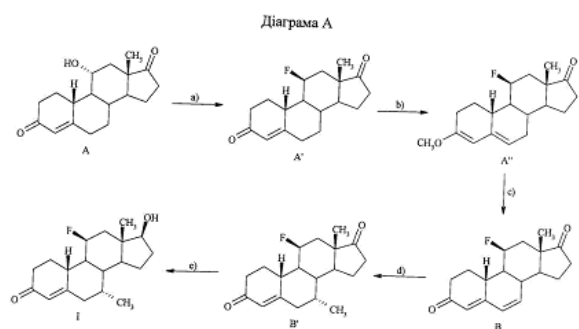
Розчин 800мг 11α-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Е) у 8мл дихлорметану при 0°C змішували з 1,21мл гексахлорацетону і 764мг трифенілфосфіну і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, екстракт промивали до нейтральної реакції, сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 430мг очищеного 11β-хлор-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Е'). $t_{пл.}$ 215,1°C, $[\alpha]_D^{20} + 182,7^\circ$ (с=0,5%, хлороформ).

г) 11β-Хлор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-он (I)

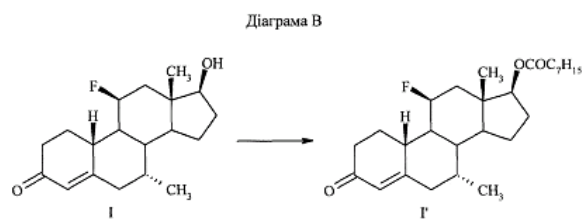
До розчину 380мг 11β-хлор-7α-метилестр-4-ен-3,17-діону (Е') у 7,6мл тетрагідрофурану, 4,4мл етанолу і 1,15мл води при -55°C порціями додавали 596мг боргїдриду натрію і отриману суміш перемішували при -55°C протягом 7 годин. Потім реакційну суміш виливали в крижану воду, тричі екстрагували етилацетатом, екстракт промивали до нейтральної реакції, сушили над сульфатом натрію і концентрували упарюванням у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат), при цьому одержували 130мг очищеного 11β-хлор-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-ону (I). $t_{пл.}$ 183,2°C, $[\alpha]_D^{20} + 136,9^\circ$ (хлороформ).

Вказаний синтез можна модифікувати з метою одержання 11β-бром- і 11β-йодпохідних, використовуючи бромуючі і йодуючі агенти. У такий спосіб можна одержати, наприклад, 11β-бром-17β-гідрокси-7α-метилестр-4-ен-3-он і 17β-гідрокси-11β-йод-7α-метилестр-4-ен-3-он.

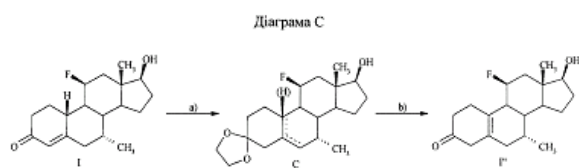
7α-Етил-11β-фтор-17β-гідроксиестр-4-ен-3-он, $t_{пл.}$ 115,1°C, $[\alpha]_D^{20} + 62,1^\circ$ (хлороформ) отримували з проміжної сполуки 7α-етил-11β-фторестр-4-ен-3,17-діону, $t_{пл.}$ 174,9°C, $[\alpha]_D^{20} + 107,1^\circ$ (хлороформ) і етилмагнійброміду (замість метилмагнійброміду) аналогічно тому, як описано в прикладі 1. Інші сполуки згідно винаходу можна одержати відповідно до відомих методик, описаних в даній області техніки.



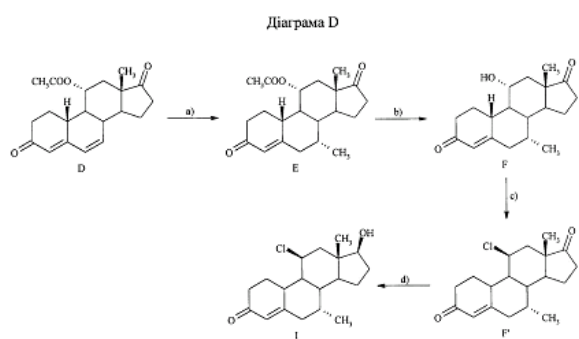
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4