



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92324** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07J 63/00
A61K 31/56
A61P 5/32 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 2-ЗАМІЩЕНІ D-ГОМОЕСТРА-1,3,5(10)-ТРИЄНИ ЯК ІНГІБІТОРИ 17 β -ГІДРОКСИСТЕРОЇДДЕГІДРОГЕНАЗИ ТИПУ 1

1

2

(21) а200701040

(22) 04.07.2005

(24) 25.10.2010

(86) РСТ/ЕР2005/007314, 04.07.2005

(31) 10 2004 032 673.8

(32) 02.07.2004

(33) DE

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) ГЕГЕ КРИСТІАН, DE, РЕГЕНХАРДТ ВІЛЬКО, DE, ПЕТЕРС ОЛАФ, DE, ХІЛЛІШ АЛЕКСАНДЕР, AT/DE, АДАМСКІ ЙЕРЦІ, DE, МЬОЛЛЕР ГАБРІЕЛЕ, DE, ДЕЛУКА ДОМІНГА, IT/DE, ЕЛЬГЕР ВАЛЬТЕР, DE, ШНАЙДЕР БІРГІТТ, DE

(73) БАЙЄР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІОНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(56) WO 03017973 A

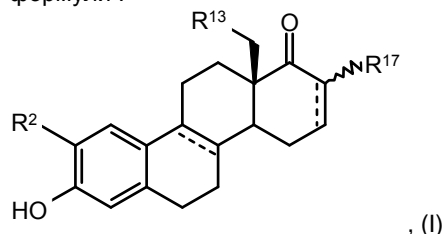
US 6541463 B1

EGOROVA, V.V. et al: "Structure and reactivity of steroids. VI. Long range effects in estra --1,3,5-(10)-triene compounds" TETRAHEDRON, 29(2), 301-7 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1973, XP002350863 page 305, colum 2, paragraph 1-5, table 4; compound 7

US 3005835 A

WO 2004074309 A

(57) 1. 2-Заміщені D-гомоестратрієни загальної формули I



у якій

R² означає насичену або ненасичену C₁-C₈-алкілну групу, аラルкільний або алкіларильний залишок, C₁-C₈-алкілоксигрупу, C₂-C₃-алкеніл або атом галогену,

R¹³ означає атом водню або метильну групу,

R¹⁷ означає атом водню або атом фтору,

причому пунктирні лінії в кільці В і D молекули стероїду можуть бути додатковими подвійними зв'язками,

або їх фармацевтично прийнятні солі.

2. 2-Заміщені D-гомоестра-1,3,5(10)-триєни за п. 1, які **відрізняються** тим, що R² являє собою C₁-C₅-алкокси, C₁-C₅-алкіл або C₂-C₃-алкеніл або бром, або хлор.

3. 2-Заміщені D-гомоестра-1,3,5(10)-триєни за п. 1, які **відрізняються** тим, що R² являє собою залишок метокси або етокси, метильний, етильний або пропільний, або алільний залишок.

4. 2-Заміщені D-гомоестра-1,3,5(10)-триєни за п. 1, які **відрізняються** тим, що R¹³ являє собою атом водню.

5. 2-Заміщені D гомоестра 1,3,5(10)-триєни за п. 1, вибрані з групи:

1) 2-метоксі-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **1**,

2) 2-етоксі-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,

3) 2-хлор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **2**,

4) 2-бром-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **3**,

5) 2-йод-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **4**,

6) 2-хлор-17 α -фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **5a**,

7) 2-хлор-17 β -фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **5b**,

8) 2-бром-17 α -фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,

9) 2-бром-17 β -фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,

10) 2-(2-фенілетил)-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **6**,

11) 2-аліл-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол **7**,

12) 2-аліл-17 α -фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,

13) 2-аліл-17 β -фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,

(13) **C2**

(11) **92324**

(19) **UA**

- 14) 2-хлор-17 α -оксо-17 α -гомоестра-1,3,5(10),16-тетраєн-3-ол,
- 15) 2-бром-17 α -оксо-17 α -гомоестра-1,3,5(10),16-тетраєн-3-ол 8,
- 16) 2-аліл-17 α -оксо-17 α -гомоестра-1,3,5(10),16-тетраєн-3-ол,
- 17) 2-пропіл-17 α -оксо-17 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 18) 2-метоксі-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 19) 2-етоксі-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 20) 2-хлор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 21) 2-бром-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 22) 2-йод-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 23) 2-хлор-17 α -фтор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 24) 2-хлор-17 β -фтор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 25) 2-бром-17 α -фтор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 26) 2-бром-17 β -фтор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 27) 2-аліл-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 28) 2-аліл-17 α -фтор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 29) 2-аліл-17 β -фтор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол,
- 30) 2-хлор-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10),16-тетраєн-3-ол,
- 31) 2-бром-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10),16-тетраєн-3-ол,
- 32) 2-аліл-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10),16-тетраєн-3-ол,
- 33) 2-пропіл-17 α -оксо-17 α -гомо-18 α -гомоестра-1,3,5(10)-триєн-3-ол.

6. 2-Заміщені D-гомоестра-1,3,5(10)-триєни за одним із пп. 1-5 для одержання лікарського засобу.
7. Застосування 2-заміщених D-гомоестра-1,3,5(10)-триєнів за будь-яким із пп. 1-5 для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування естрогенозалежних захворювань, на які можна позитивно вплинути шляхом інгібування 17 β -гідроксистероїддегідрогенази.
8. Застосування за п. 7, у якому разом з 2-заміщеними D-гомоестра-1,3,5(10)-триєнами застосовують щонайменше одну додаткову активну речовину для одержання лікарського засобу.
9. Застосування за п. 8, причому додаткова активна речовина являє собою антиандроген, антигестаген, інгібітор ароматази або антиестроген.
10. Застосування за будь-яким із пп. 7-9 для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування гормонозалежних пухлинних захворювань чоловічих і жіночих статевих залоз, чоловічих і жіночих статевих органів включаючи молочні залози.
11. Застосування за п. 10 для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування раку молочної залози.
12. Застосування за п. 10 для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування раку передміхурової залози.
13. Застосування за п. 10 для одержання лікарського засобу для лікування ендометріозу.
14. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку загальної формули I за одним із пп. 1-5 разом з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами і/або носіями.
15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка додатково містить щонайменше одну додаткову активну речовину, причому додаткова активна речовина являє собою антиандроген, антигестаген, інгібітор ароматази або антиестроген.

Даний винахід стосується нових 2-заміщених D-гомо-естра-1,3,5(10)-трієнів, їх одержання і застосування як лікарського засобу для лікування естрогенозалежних захворювань, на які можна вплинути шляхом інгібування 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1, а також фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки.

Статеві гормони контролюють проліферацію і функцію чутливої до стероїдів нормальної, а також злоякісної тканини [E. E. Baulieu, Hormones, A complex communication Network. In Hormones, eds. E. E. Baulieu and P.A. Kelly, Herman Publisher Paris and Chapman and Hall New York, 1990, ss.147-149; D.D. Thomas, Cancer 53 (1984) 595-601].

Естрадіол є самим активним жіночим статевим гормоном, який на додаток до відомих впливів на репродуктивну систему, впливає на додаткові функції при метаболізмі кісткової тканини і ліпідному метаболізмі, у кардіоваскулярній системі, а також на регулюючі дії в центральній нервовій сис-

темі. У жінок пременопаузального віку це відбувається спочатку в яєчниках. Наступна більша частина активного естрогену утворюється в периферичній тканині з неактивних попередників стероїдів, які в людини у великій кількості виділяються в кров наднирниковими залозами.

Після менопаузи рівень естрадіолу в крові знижується приблизно на 1/10 від вмісту у жінок пременопаузального віку [T.Thorsten, M. Tangen, K F. Stoa, Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 18 (1982) 333-337; A. A. van Landeghem et al., Cancer Res. 45 (1985) 2900-2906]. Починаючи із цього моменту естрогени головним чином доступні в периферичній тканині шляхом біосинтезу [F. Labrie, Intracrinology. Mol. Cell. Endo-crinol. 78 (1991) C113-C118].

Естрогени переносяться кров'ю від пухлинної тканини і стимулюють її зростання.

Проте, після менопаузи концентрація внутрішньопухлинного естрадіолу також зберігається на висо-

кому рівні, у порівнянні з жінками преклімактеричного віку [A. A. van Landeghem et al., *Cancer Res.* 45 (1985) 2900-2906]. Висока концентрація естрадіолу в пухлинній тканині в жінок постменопаузального віку викликана біосинтезом естрогенів у пухлинній тканині.

У тканині молочної залози, ураженої раком, естрадіол (E2) утворюється або шляхом ароматази або шляхом сульфатази [Y. J. Abul-Hajj, R. Iverson, D. T. Kiang, *Steroids* 33 (1979) 205-222; A. Lipton et al., *Cancer* 59 (1987), 779-782; E. Perel et al., *J. Steroid Biochem.* 29 (1988) 393-399]. Андростендіон переноситься кров'ю від пухлинної тканини, ароматизується в естрон (E1) і потім відновлюється в естрадіол (E2) (шлях ароматази). При шляху сульфатази естронсульфат за допомогою стероїдсульфатази перетворюється в E1 і знову відновлюється в E2.

Остання вирішальна стадія синтезу стероїдів каталізується 17 β -гідроксистероїддегідрогеназою (17 β -HSD), яка відноситься до сімейства 17 β -гідроксистероїддегідрогеназ/17-кетостероїдредуктаз. Ці ферменти не так активно перетворюють 17-кетостероїди в їх активні 17 β -гідроксистероїди і навпаки. Як естрогени, так і андрогени проявляють найвищу спорідненість до відповідних рецепторів у формі 17 β -гідрокси, тобто ферменти 17 β -HSD управляють біологічною активністю статевих гормонів [H. Peltoketo et al., *J. Mol. Endocrinol.* 23 (1999), 1-11; P. Vihko et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 171 (2 001) 71-76].

Деякі позагонадні тканини, такі як тканини молочної залози і передміхурової залози виділяють редукувальні 17-HSD's і в такий спосіб перетворюють попередників, які циркулюють у крові з більш низькою активністю в цільових тканинах у більш активні форми [F. Labrie et al., *Steroids* 62 (1997) 148-158; H. Peltoketo et al., *Horm.* 55 (1999) 353-398].

На сьогоднішній день відомо 11 різних 17 β -HSD's Вони відрізняються своїм тканинним розподілом, каталітичною активністю, своєю субстратною специфічністю, субклітинною локалізацією і механізмом регулювання. Для великої кількості гідроксистероїддегідрогеназ можна було показати їхню участь у патогенезі захворювань людини, наприклад, для псевдогермафродитизму [17 β -HSD 3, W. M. Geissler et al., *Nat. Genet.* 7 (1994) 34-39], біфункціонального дефіциту ферментів [17 β -HSD 4, E. G. van Grunsven et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998) 2128-2133], полікістозного захворювання нирок [17 β -HSD 8 - M. Maxwell et al., *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 25213-25219] і хвороби Альцгеймера [17 β -HSD 10, S. D. Yan et al., *Nature* 389 (1997) 689-695; X. Y. He et al., *J. Biol. Chem.* 274 (1999) 15014-15019].

Людські плацентарні 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 і типу 2 відносяться до того ж сімейства протеїнів стероїддегідрогенази-редуктази (SDR). Крім усього іншого вони відрізняються одна від іншої напрямком реакції, що каталізується ферментами.

17 β -HSD 1 управляє, насамперед, перетворенням естрона в естрадіол [T. Puranen et al., *Endocrinology* 138 (1997) 3532-3539] при участі NADPH у якості кофактора [J. Z. Jin, S. X. Lin,

Biochem. Biophys. Res. Commun. 259 (1999) 489-493] У культивованих клітинах HSD 1 частково підтримує перетворення андростендіону і андростандіону. Однак можна було однозначно виявити, що перевага надається фенольним субстратам [M. Routanen et al., *Endocrinology* 133 (1993) 2639-2644]. У порівнянні з 17 β -HSD 1, 17 β -HSD 2 навпроти каталізує зворотну реакцію, а саме перетворення естрадіолу в естрон і андростендіону і дигідротестостерону в андростандіон [L. Wu et al., *J. Biol. Chem.* 268 (1993) 12964-12969] і діє переважно в присутності не фосфорильованої форми кофактора NAD [F. Labrie et al., *Steroids* 62 (1997) 148-158].

17 β -HSD 1 і 2 виділяються в нормальній тканині молочних залоз [M. Soderqvist, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) в 1190-1193; M. Miettinen, *Breast Cancer Res. Treat.* 57 (1999) 175-182].

На противагу нормальній тканині молочної залози, у злоякісних клітинах епітелію молочної залози виявляють збільшення відбудовної активності (за допомогою 17 β -HSD 1) у порівнянні з окисною активністю (за допомогою 17 β -HSD 2) [M. M. Miettinen et al., *Biochem. J.* 314 (1996) 839-845; V. Speirs, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 67 (1998) 267-274]. Було помічено, що естрадіол накопичується в злоякісних клітинах молочної залози, що також вказує на активність 17 β -HSD 1 [A. Vermeulen et al., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22 (1986) 515-525]. Крім того, було виявлено, що в присутності 17 β -HSD 1 введення естрона так само веде до збільшення ракових клітин молочної залози, як і введення одного естрадіолу. На противагу цьому, введення одного естрона без 17 β -HSD 1 не викликає подібного ефекту [M. M. Miettinen et al., *Int. J. Cancer* 68 (1996) 600-604].

Перевага 17 β -HSD 1 у злоякісній тканині веде до посиленого естрогенозалежного зростання і прогресу пухлин, у той час як окисні 17 β -HSD 2 захищають нормальні клітини тканини молочної залози від надмірного впливу естрадіолу [P. Vihko et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 171 (2000) 71-76].

У випадку ендометріозу рівновага між 17 β -HSD 1 і 2 має особливе значення. 17 β -HSD 1 виражається в еутопічній тканині, проте, гормоноінактивуючий фермент 17 β -HSD 2 відсутній повністю [S. E. Bulun et al., *J. Mol. Endocrinol.* 25 (2 000) 35-42].

Також при карциномах передміхурової залози 17 β -HSD 2 знижується [J. P. Elo et al., *Endocrinol. Metab.* 88 (2 003) 705-712].

Серед виявлених на даний момент інгібіторів 17 β -HSD 1 розрізняють необоротні і оборотні інгібітори. Необоротні інгібітори містять реактивну функціональну групу, що за допомогою утворення ковалентного зв'язку із залишком амінокислоти ферменту інактивує останній. Відомими представниками зазначеної групи є 16-метилен-естрадіолі, ацетилен-заміщений 16-секо-естрадіол [R. J. Auchus, D. F. Covey, *Biochemistry* 25 (1983) 7295-7300; J. L. Thomas et al., *J. Biol. Chem.* 258 (1983) 11500-11504; B. Tobias et al., *J. Biol. Chem.* 257 (1982) 2783-2786] або також 16 α -галоалкіл-естрадіолі [K. M. Sam et al., *Drug Des. Discov.* 15

(1997) 157-180; M. R. Tremblay, D. Poirier, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 66 (1998) 179-191]. До оборотних інгібіторів відносяться похідні 16,17-піразол-або 16,17-ізоксазол-естронів [F. Sweet et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 180 (1991), 1057-1063], похідні естрадіолу з довгим 7 α -ундеканамідним [C. Labrie et al. Cancer Res. 52 (1992), 610-615; S. J. Santner, R. J. Santen, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 45 (1993) 383-390] або з 6 β -тіагептанамідним бічним ланцюгом [D. Poirier, P. Dionne, S. Auger, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 64 (1998), 83-90].

Особливий випадок складає, коли інгібітор 17 β -HSD 1 є 16-оксоестроном: при нейтральному значенні pH 7.2 він відноситься до оборотних інгібіторів, при основних умовах з pH 8.5 він відноситься до необоротних інгібіторів [H. Inano, B. Tamaoki, Eur. J. Biochem. 129 (1983) 691-695].

Дотепер відомі як оборотні, так і необоротні інгібітори мають тільки помірну активність як інгібітори 17 β -HSD 1.

Перший гібридний інгібітор був знайдений недавно за допомогою моделюючих досліджень [M. Tremblay, D. Poirier et al., FASEB 13 (2002) 1829-1831]. Гібридний інгібітор, у якому естрадіол пов'язаний з аденозином за допомогою спейсера, що складається з 8 метиленових груп у положенні 16, інгібує 17 β -HSD 1 як кращий на сьогоднішній день інгібітор зі значенням IC₅₀ в 52 нмоль.

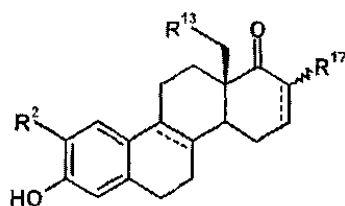
Виходячи з розміру цієї молекули така сполука може бути досить важко доступною для перорального введення. Не є малоймовірним і те, що молекула вступає в перехресну реакцію з іншими NAD(P)(H) залежними ферментами.

З відомого рівня техніки 17 β -HSD 1 є мішенню для локального інгібування біосинтезу естрадіолу. Супутні лікуванню антигормонами, які повинні перешкоджати зв'язуванню активного стероїду у відповідному рецепторі, інгібітори 17 β -HSD 1 можуть використовуватися для підтримуючої терапії естрогенозалежних захворювань.

Тому завданням даного винаходу є надати додаткові сполуки, які вибірково інгібують 17 β -HSD 1. Ці сполуки повинні бути призначені для лікування естрогенозалежних захворювань, а також гормонозалежних пухлинних захворювань, на які можна вплинути шляхом інгібування 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1.

Додатковими завданнями даного винаходу є одержання і застосування цих сполук як лікарського засобу для лікування естрогенозалежних захворювань, а також гормонозалежних пухлинних захворювань, на які можна вплинути за допомогою інгібування 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1.

Відповідно до даного винаходу завдання вирішується шляхом забезпечення нових 2-заміщених D-гомо-естра-1,3,5 (10)-трієнів загальної формули I



(I)

у якій

R² означає насичену або ненасичену C₁-C₈-алкільну групу, аралкіл або залишок алкіларилу, C₁-C₈-алкілокси групу або атом галогену,

R¹³ означає атом водню або метильну групу,

R¹⁷ означає атом водню або атом фтору,

причому пунктирні лінії в кільці B і D молекули стероїду можуть бути додатковими подвійними зв'язками, а також їх фармацевтично прийнятними солями.

Далі даний винахід охоплює нові сполуки в якості фармацевтично активних речовин, їх одержання, їх терапевтичне застосування і фармацевтичні форми застосування, які містять нові речовини.

Відповідно до винаходу сполуки загальної формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть використатися для одержання лікарського засобу, зокрема, для лікування естрогенозалежних захворювань, а також гормонозалежних пухлинних захворювань, на які можна вплинути за допомогою інгібування 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1.

Було встановлено, що відповідно до винаходу низькомолекулярні 2-заміщені D-гомо-естра-1,3,5(10)-трієни роблять вибіркоче інгібування 17 β -HSD 1-ферментної активності *in vitro* сильніше, ніж відомі на сьогоднішній день інгібітори 17 β -HSD 1.

Якщо не зазначено більш докладно, відповідно до даного винаходу мова йде про залишок арилу, що необов'язково може бути заміщений фенілом, залишком 1- або 2-нафтилу, причому переважним є залишок фенілу. Якщо категорично не обговорене інше, то також завжди арил включає залишок гетероарилу. Прикладами гетероарилу є залишок 2-, 3- або 4-піридинілу, залишок 2- або 3-фурилу, залишок 2- або 3-тієнілу, залишок 2- або 3-піролілу, залишок 2-, 4- або 5-імідазолілу, залишок піразинілу, залишок 2-, 4-, або 5-піримідинілу або залишок 3- або 4-піридазинілу.

Як замісники залишку арилу або гетероарилу можуть бути зазначені, наприклад, метил, етил, трифторметил, пентафторетил, трифторметилтіо, метокси, етокси, нітро, ціано, галоген (фтор, хлор, бром, йод), гідрокси, аміно, моно (C₁₋₈-алкіл) або ди(C₁₋₈-алкіл)аміно, причому обидві алкільні групи є ідентичними або різними, ди(аралкіл)аміно, причому обидві аралкільні групи є ідентичними або різними.

C₁-C₈-алкільні групи для R² можуть бути насиченими або ненасиченими і бути заміщеним частково або повністю. Як представників насичених або ненасичених залишків алкілу варто вказати метильну, етильну, н-пропільну, ізопропільну, н-, ізо-, або трет.-бутильну, н-, ізо- або неопентильну групу, гексил, гептил або октил. Метил, етил і пропіл є переважними.

Представниками ненасичених залишків алкілу є аліл і вініл.

Як C₁-C₅-алкокси залишку R² може бути метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-, ізо-, або трет.-бутокси, н-, ізо- або неопентокси група.

У випадку R² як галоген може бути хлор, йод або атом бром.

Згідно з даним винаходом переважними є сполуки загальної формули I, у яких R² є C₁₋₅-алкокси, C₁-C₅-алкілом або C₂-C₃-алкенілом або бромом або хлором і R¹³ є атомом водню.

Зазначені нижче сполуки, а також їхнє застосування є переважними відповідно до винаходу:

1) 2-метокси-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 1

2) 2-етокси-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

3) 2-хлор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 2

4) 2-бром-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 3

5) 2-йод-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 4

6) 2-хлор-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 5а

7) 2-хлор-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 5б

8) 2-бром-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

9) 2-бром-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

10) 2-(2-фенілетил)-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 6

11) 2-аліл-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 7

12) 2-аліл-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

13) 2-аліл-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

14) 2-хлор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10), 16-тетраєн-3-ол

15) 2-бром-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10), 16-тетраєн-3-ол 8

16) 2-аліл-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10), 16-тетраєн-3-ол

17) 2-пропіл-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

18) 2-метокси-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

19) 2-етокси-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

20) 2-хлор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

21) 2-бром-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

22) 2-йод-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

23) 2-хлор-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

24) 2-хлор-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

25) 2-бром-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

26) 2-бром-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

27) 2-аліл-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

28) 2-аліл-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

29) 2-аліл-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

30) 2-хлор-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10), 16-тетраєн-3-ол

31) 2-бром-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10), 16-тетраєн-3-ол

32) 2-аліл-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10), 16-тетраєн-3-ол

33) 2-пропіл-17а-оксо-17а-гомо-18а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол

Фармакологічні дані

Інгібування активності людської 17β-гідроксистероїддегідрогенази типу 1

Метод дослідження добре описаний у літературі [Adamski J, Sierralta WD, Jungblut PW, Acta Endocrinol (Copenh.) 121(2) (1989), 161-7] і представлений нижче.

Людські 17β-гідроксистероїддегідрогенази (17β-HSDs) виділяються надмірно в бактеріях *E. coli* у якості His-Tag протеїнів або GST-злитих протеїнів. Суспензії бактеріальних гранул в ізотопному розчині повареної солі використовуються для визначення ферментної активності 17β-HSDs і відповідно для дослідження її впливу за допомогою потенційних інгібіторів (похідних естрогену).

Виміри відбуваються в подвійному визначенні і при необхідності в різних концентраціях потенційних інгібіторів (наприклад, при визначенні значень IC₅₀). Поряд з ферментом-мішенню 17β-HSD 1, у випробування включені інші метаболізуючі стероїди ферменти, щоб досліджувати перехресну реактивність похідних естрогену.

³H-мічений субстрат, бактеріальні суспензії, ДМСО (у контрольному складі, кінцевий 1%) або потенційні інгібітори (похідні естрогену в ДМСО) а також відповідні кофактори (NADP(H) або NAD(H); 5мг/мол в H₂O) додають до певного обсягу 100ммоль буферу фосфату натрію. Інкубування зразків відбувається при 37°C на водяній бані при струшуванні, так що при перевірці (без випробування речовин) досягають перетворення приблизно в 30%.

Потім відбувається розділення радіоактивно міченого субстрату і продукту, після виймання 1мол (RP-18)-касет зворотної фази, за допомогою ВЕЖХ (високоєфективна рідинна хроматографія) на колонку RP18 з ацетонітрил:вода 1:1 (v/v) як рухомої фази. Радіоактивність виявляється за допомогою проточного сцинтиляційного лічильника. Оцінювання перетворення субстрату з і без випробування речовин проводиться за допомогою інтеграції піків субстрату і продукту.

Перетворення контролю нормалізовано до 100% перетворення.

Таблиця

Інгібування людської
17 β -гідроксистероїддегідрогенази

Структура	17 β -HSD1 IC ₅₀ [НМОЛЬ]
1	85
2	77
3	52
4	52
5a	87
5b	126
6	15
7	24
Естрон	109

Дозування

Загалом, варто очікувати задовільних результатів при лікуванні естрогенозалежних захворювань, а також гормонозалежних пухлинних захворювань, якщо добові дози знаходяться у межах від 5мкг до 50мг сполуки відповідно до винаходу на кілограм маси тіла. Для більш великих ссавців, наприклад, людини, рекомендована добова доза знаходиться в межах від 10мкг до 30мг на кілограм маси тіла.

Прийнятні дозування для сполук відповідно до винаходу становлять від 0,005 до 50мг на добу на кілограм маси тіла, залежно від віку і статури пацієнта, причому необхідна добова доза може бути введена однократно або за декілька прийомів.

Композицію фармацевтичних препаратів на основі нових сполук одержують відомим способом, який полягає в тому, що активну речовину обробляють із носіями, наповнювачами, речовинами, що сприяють розпаду, в'язучими засобами, зволожувачами, змащувачами, абсорбентами, розріджувачами, покращувачами смаку, барвниками і т.д., які звичайно використовуються в галенових препаратах, і перетворюють у бажану форму введення. При цьому робиться посилання на Remington's Pharmaceutical Science, 15-й изд-й Mack Publishing Company East Pennsylvania (1980).

Для перорального застосування підходять, зокрема, таблетки, драже, капсули, пігулки, порошки, грануляти, таблетки, пастилки, емульсії або розчини.

Для парентерального застосування можливе використання препаратів для ін'єкцій і вливань.

Для внутрісуглобних ін'єкцій можуть використатися приготвлені відповідним чином кристалічні суспензії.

Для внутрім'язових ін'єкцій можуть застосовуватися водні і масляні розчини для ін'єкцій або суспензії і відповідні препарати з ефектом депо.

Для ректального застосування нові сполуки можуть використатися у формі супозиторій, капсул, розчинів (наприклад, у вигляді клізм) і мазей, як для системної, так і для місцевої терапії.

Для пульмонального застосування нових сполук можливо їх використання у формі аерозолів і засобів для інгаляцій.

Для місцевого нанесення підходять композиції у формі гелів, мазей, жирних мазей, кремів, паст,

порошків, молочка і настоянок. Дозування сполук загальної формули I у цих композиціях повинне становити 0,01% - 20% для того, щоб досягти достатньої фармакологічної дії.

Даний винахід включає сполуки загальної формули I, а також їх застосування для виготовлення лікарського засобу, зокрема, для лікування естрогенозалежних захворювань, на які можливо вплинути шляхом інгібування 17 β -гідроксистероїддегідрогенази.

Відповідно до винаходу сполуки загальної формули I переважно використовуються для виготовлення лікарського засобу для лікування гормонозалежних пухлинних захворювань чоловічих і жіночих статевих залоз, чоловічих і жіночих статевих органів, включаючи молочні залози, особливо, раку передміхурової залози або раку молочної залози.

До того ж сполуки відповідно до винаходу є переважними для виготовлення лікарського засобу для лікування ендометріозу.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять, щонайменше, одну сполуку відповідно до винаходу, необов'язково у формі фармацевтично/фармакологічно прийнятної солі, без або разом з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами і/або носіями.

Для цих фармацевтичних композицій і лікарських засобів може бути передбачене пероральне, ректальне, вагінальне, підшкірне, кризьшкірне, внутрішньовенне або внутрім'язове введення. Поряд зі звичайними носіями і/або розріджувачами вони містять щонайменше одну сполуку відповідно до винаходу.

Лікарські засоби відповідно до винаходу виготовляють за відомою технологією у відповідному дозуванні за допомогою звичайних твердих або рідких носіїв або розріджувачів і, як правило, використовуваних фармацевтично-технічних допоміжних матеріалів відповідно до бажаної методики введення. Переважно композиції являють собою лікарські форми, призначені для перорального введення. Такими лікарськими формами є, наприклад, таблетки, таблетки із плівковим покриттям, драже, капсули, пігулки, порошки, розчини або суспензії або також форми з ефектом депо.

Фармацевтичні композиції, які містять щонайменше одну із сполук відповідно до винаходу, переважно вводяться пероральним шляхом.

Також приймаються до уваги і препарати для парентерального введення, такі як розчини для ін'єкцій. Далі можуть бути зазначені, наприклад, супозиторії і засоби для вагінального застосування.

Відповідні таблетки можуть бути отримані, наприклад, шляхом змішування активної речовини з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як декстроза, цукор, сорбіт, маніт, полівінілпіролідон, з розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зі сполучними засобами, такими як крохмаль або желатин, з речовинами, що змазують, такими як стеарат магнію або тальк і/або засобами, що забезпечують ефект депо, такими як

карбоксилполіметилен, карбоксилметилцелюлоза, ацетатфталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином також можуть вироблятися драже шляхом нанесення на отримані аналогічно таблеткам ядра покриття зі звичайно використовуваних для таких цілей речовин, наприклад, полівінілпіролідону або шелаку, аравійської камеді, тальку, оксиду титану або цукру. При цьому оболонка драже також може складатися з декількох шарів, у яких можуть використатися такі ж допоміжні речовини, що й зазначені вище для таблеток.

Розчини або суспензії сполук загальної формули I відповідно до винаходу додатково можуть містити засоби, які поліпшують смак, такі як сахарин, цикламат або цукор, а також, наприклад, ароматичні речовини, такі як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім того, вони можуть містити допоміжні речовини, які суспендують, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза або консерванти як гідроксибензоати.

Капсули, які містять сполуки загальної формули I, можуть вироблятися, наприклад, шляхом змішування сполук (и) загальної формули I з інертним носієм, таким як лактоза або сорбіт і наступного інкапсулювання в желатинові капсули.

Придатні супозиторії можна виготовляти, наприклад, шляхом змішування з передбаченими для цієї мети носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь або з їхніми похідними.

Відповідно до винаходу сполуки можуть застосовуватися для профілактики і лікування карцином молочної залози або передміхурової залози, а також ендометріозу в комбінації з одним або декількома з наступних активних речовин:

- 1) Антиандрогени, такі як ципротеронацетат, флутамід, казодекс і т.д.
- 2) Агоністи гонадотропного гормону (GnRH), такі як синарел, лупрон, бусрелін
- 3) Інгібітори ароматази, такі як анастрозол, форместан, летрозол, ексеместан
- 4) Інгібітори 5 α -редуктази, такі як фінастерід
- 5) Цитостатики, такі як вінбластин, даунорубіцин
- 6) Інгібітори VEGF кінази
- 7) Антигестагени, такі як онапристони, міфепристони
- 8) Антиестрогени, такі як тамоксифен
- 9) Антисенсові олігонуклеотиди
- 10) Антитіла EGF

Виходячи із цього, сполуки загальної формули I відповідно до винаходу не можуть призначатися для терапії і профілактики інших патологічних станів не зазначених вище. Нижченаведені приклади служать для більш детального пояснення об'єкта винаходу, але тим самим не обмежують його.

Виходячи з 17-кетопохідних, можуть бути виготовлені 17-оксирани (M. Hubner, I. Noack, J. prakt. Chem. 1972, 314, 667), і з них відповідні похідні 17 α -гомо (M. Hubner, K. Ponsold, Z. Chem. 1982, 22, 186). Вищевказані стадії реакції можуть проводитися до або після функціоналізації позиції 2.

Введення галогенів у позицію 2 відбувається за допомогою ортоталування як це описано в літе-

ратурі для похідних 17-кетопохідних (P.C. Bulman Page et al, Tetrahedron 1990, 46, 2059).

Функціоналізація С атома 2 похідного естра-1,3,5(10)-трієн-17-ону відбувається переважно за допомогою Фрідель-Крафтс ацилювання як це описано в літературі (T. Nambara et al., Chem. Pharm. Bull. 1979, 18, 474). Після зміни захисної групи в 3 позиції 2-карбокси-естра-1,3,5(10)-трієн-17-он виробляється окислюванням Байєр-Віллієр (M.B Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, 5-е видання, Wiley Sons 2001, 1417-1418). Складний ефір омилюється і перетворюється з відповідним алкілгалогенідом при основних умовах в 2-алкіл простий ефір. Розрив захисної групи в 3 позиції відбувається як описано в літературі (T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley & Sons, 1999, 249-275). Цей або інший спосіб (P.N. Rao, J.W. Cessac, Steroids 2002, 67, 1065) може бути застосований відповідно і до похідних 17 α -гомо.

Відповідні похідні 2-алкілу можуть бути отримані з похідних 2-ацил за допомогою відновлення з боргідридом натрію, гідрування і наступного окислювання по Оппенгауєру (C. Djerassi, Org. React. B 1951, 6, 207).

Введення 2-аліл групи може відбуватися за допомогою перегрупування Клайзена як це описано в літературі (L. Troisi et al., Tetrahedron Lett. 1999, 40, 1771). Надалі це може здійснюватися аналогічно методам описаним далі T. Buskas et al. (J. Org. Chem. B 2000, 65 будуть, 958).

Більш довгі, також ненасичені або функціональні залишки алкілу в позиції 2 можуть бути отримані шляхом сполучення Соногашира або переважніше, необов'язково належним чином захищених алкінів і наступного (часткового) гідрування.

17-фторування 17 α -кетону може бути проведене як це описано A.C. Stalford et al. (Steroids 1997, 62, 750) або також S. Stavber et al. (Synthesis 2002, 2609).

Синтез 16,17-дегідропохідних може також проводитися аналогічно відомим процесам (див. наприклад P.N. Rao et al., Steroids в 2002, 67, 1079).

Способи одержання

Приклад 1

2-метокси-17 α -оксо-17 α -гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 1

3,61м 17 α -азідометил-3, 17 β -дигідрокси-2-метокси-естра-1,3,5(10)-трієн і 7,5г йодиду натрію були зважені в 250мл ацетонітрилу і їх повільно перемішували при кімнатній температурі з 15мл триметилсілілхлориду. Через 4 години додали ще 4мл триметилсілілхлориду і через ще 2,5 години змішали з насиченим розчином тіосульфату натрію і водою і екстрагували з дихлорметаном (3х). Об'єднані органічні фази були промиті водяним розчином бікарбонату натрію, висушені і сконцентровані шляхом упарювання в ротаційному випарному апараті. Флеш-хроматографія (циклогексан/етилацетат = 10:1 \rightarrow 7:1 \rightarrow 5:1) дала 2,12г (67%) 2-метокси-17 α -оксо-17 α -гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-олу 1 у вигляді безбарвних кристалів.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =1.13 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.77 (dd, 2H; 6-CH₂), 3.86 (s, 3H;

2-OCH₃), 5.48 (s, 1H; 3-OH), 6.63, 6.78 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Приклад 2

2-хлор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 2

307мг (851мкмоль) 3-ацетокси-2-хлор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієну розчиняли в 24мл дихлорметан/метанол (2:1) і змішували з 45мг натрієвого метанолату. Через 1,5 години суміш нейтралізували з амберлітом IR120 (H+), відфільтровували і концентрували шляхом упарювання в ротаційному випарному апараті. Флеш-хроматографія (толуол/етилацетат =25:1) дала 173мг (64%) 2-хлор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 2 у вигляді безбарвних кристалів.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.12 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.82 (m, 2H; 17-H, 6-CH₂), 5.39 (s, 1H; 3-OH), 6.72, 7.21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Приклад 3

2-бром-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 3

3 одержували аналогічно методу, описаному для 17-кето похідних PC. Bulman Page et al., Tetrahedron 1990, 46, 2059.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.12 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.82 (m, 2H; 17-H, 6-CH₂), 5.41 (s, 1H; 3-OH), 6.73, 7.34 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Приклад 4

2-йод-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 4

4 одержували аналогічно методу, описаному для 17-кето похідних P.C. Bulman Page et al., Tetrahedron 1990, 46, 2059.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.12 (s, 3H; 18-CH₃), 2.62-2.71 (ddd, J=6.8, 14.1, 14.1Гц, 1H; 17-H), 2.77-2.81 (m, 2H; 6-CH₂), 5.29 (s, 1H; 3-OH), 6.71, 7.52 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Приклад 5

2-хлор-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 5a і

2-хлор-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 5b

60мг (188мкмоль) 2-хлор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-олу 2 нагрівали з приблизно 190мг 1-фтор-4-гідрокси-1,4-діазоніа-біцикло[2,2,2]-октан біс (тетрафторборат) на оксиді алюмінію в 10мл метанолу протягом 5 годин, охолоджували при кімнатній температурі, змішували з 1н соляною кислотою і екстрагували за допомогою дихлорметану. Органічні фази висушували і концентрували шляхом упарювання в ротаційному випарному апараті. Очищення за допомогою ВЕРХ (Chiracel OJ-H, n-гептан/2-пропанол =6:4) дало приблизно 10мг 2-хлор-17α-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-олу 5a і 2-хлор-17β-фтор-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-олу 5b кожного у вигляді безбарвної твердої речовини.

5a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.13 (s, 3H; 18-CH₃), 5.32 (ddd, J_{HF}=48.8, J_{HH}=7.4, 12.5Гц, 1H; 17β-H), 6.72, 7.21 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) - ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ=-192.20 (dd, J=48.9, 12.8Гц).

5b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.21 (d, J=3.1Гц, 3H, 18-CH₃), 4.86 (ddd, J_{HF}=49.2, J_{HH}=3.9, 6.6Гц, 1H; 17α-

H), 6.73, 7.20 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) - ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ=-183.02 - 183.28 (m).

Приклад 6

2-(2-фенілетил)-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 6

56мг (123мкмоль) 3-ацетокси-2-йод-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієну розчиняли в 8мл третиламін/ТГФ (3:1), змішували з 3мг ацетату паладію II, 5мг йодиду міді I, 6.5мг трифенілфосфіну і 26мкл фенілацетілену і перемішували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі під аргонном. Потім розбавляли етилацетатом, промивали 1н соляною кислотою, ненасиченим розчином гідрокарбонату натрію і розчином повареної солі, висушували, концентрували шляхом упарювання в ротаційному випарному апараті і очищали за допомогою флеш-хроматографії (циклогексан/етилацетат 10:1>5:1). Було отримано 42мг (80%) 3-ацетокси-2-(2-фенілетиніл)-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієну у вигляді коричнево-чорних кристалів.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.12 (s, 3H; 18-CH₃), 2.35 (s, 3H, COCH₃), 6.82, 7.50 (2 s, 2H; 1-H, 4-H), 7.31-7.48 (т, 5H; Ph) - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=16.79, 20.84, 22.87, 25.59, 25.80, 26.22, 29.75, 32.33, 37.08, 38.14, 42.89, 48.17, 50.17, 84.58, 92.92, 114.101, 121.64, 122.91, 128.12, 129.82, 131.24, 137.92, 138.52, 148.90, 168.97, 215.83.

27мг (63мкмоль) 3-ацетокси-2-(2-фенілетиніл)-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієну розчиняли в 10мл етилацетату/ТГФ (9:1), змішували з 3 краплями оцтової кислоти і 55мг палладію на активованому вугіллі (10%) і гідрували протягом 3 годин. Потім каталізатор відфільтровували, концентрували в ротаційному випарному апараті, і соконденсували декілька разів з толуолом. Залишок розчиняли в 6мл дихлорметану, змішували з 20мл метанолу і 100мг натрієвого метанолату і перемішували протягом 2 годин. Потім нейтралізували з амберлітом IR120 (H+), відфільтровували і концентрували в ротаційному випарному апараті. Флеш-хроматографія (циклогексан/етилацетат=5:1) дала 16мг (65%) 2-(2-фенілетил)-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-олу 6 у вигляді безбарвних голчастих кристалів.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.13 (s, 3H; 18-CH₃), 2.85-2.89 (m, 4H, PhCH₂), 4.46 (s, 1H; OH), 6.48, 7.02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H), 7.19-7.30 (m, 5H; Ph).

Приклад 7

2-аліл-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-ол 7

315мг (1.11ммоль) 17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-олу розчиняли в 5мл абсолютного ДМФА, змішували з 1,8г карбонату цезію і 1мл алілброміду і нагрівали протягом 3 годин до 60°C. Потім змішували з етилацетатом і промивали водою і розчином повареної солі. Органічна фаза була відділена, висушена і сконцентрована в ротаційному випарному апараті. Флеш-хроматографія (циклогексан/етилацетат=40:1>20:1>10:1) дала 322мг (89%) 3-алілокси-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієну у вигляді безбарвних кристалів.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ =1.12 (d, 3H; 18- CH_3), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.83-2.86 (m, 2H; 6-H), 4.50 (d, J =5.0 Гц, 2H; OCH_2), 5.26 (dd, J =1.2, 10.5 Гц, 1H; =CHH), 5.37 (dd, J =1.2, 17.2 Гц, 1H; =CHH), 5.99-6.07 (т, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.63 (d, J =2.3 Гц, 1H; 4-H), 6.72 (dd, J =2.3, 8.2 Гц, 1H; 2-H), 7.20 (d, J =8.6 Гц, 1H, 1-H).

315 мг (971 мкмоль) 3-алілокси-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,3(10)-трієну розчиняли в 25 мл диетиланіліну під аргоном і підігрівали протягом 8 годин. Потім змішували з етилацетатом і промивали 1 н соляною кислотою і розчином повареної солі. Органічна фаза була відділена, висушена і сконцентрована в ротаційному випарному апараті. Флеш-хроматографія (циклогексан/етилацетат=9:1) дала 312 мг (99%) суміші обох регіоізомерів у вигляді безбарвної піни. Відділення за допомогою ВЕРХ (Chirapak AD-H, н-гептан/2-

пропанол=8:2) дало 108 мг 2-аліл-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5(10)-трієн-3-олу 7 у вигляді безбарвних кристалів.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ =1.12 (d, 3H, 18- CH_3), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.78-2.82 (т, 2H; 6-H), 3.37 (d, J =6.3 Гц, 2H; $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.89 (s, 1H; OH), 5.12-5.18 (т, 2H, = CH_2), 5.94-6.05 (т, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.54, 7.02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

Приклад 8

2-бром-17а-оксо-17а-гомоестра-1,3,5 (10),16-тетраєн-3-ол 8

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ =1.05 (d, 3H; 18- CH_3), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 5.95 (dd, J =2.5, 10.0 Гц, 1H; =CH), 6.87-6.91 (m, 1H, =CH), 6.74, 7.36 (2 s, 2H; 1-H, 4-H) - $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ =15.63, 25.64, 25.85, 27.13, 29.28, 32.08, 38.81, 42.34, 44.45, 45.32, 107.42, 115.37, 127.56, 128.61, 133.76, 137.46, 147.25, 149.79, 205.04.