



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41305 (13) C2

(51) 7 A61K31/56, 31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕЗЛОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРОСТАТИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЙОГО ЗДІЙСНЕННЯ

(21) 94061635
(22) 19.03.1992
(24) 17.09.2001
(31) 672511, 846153
(32) 20.03.1991, 11.03.1992
(33) US, US
(86) PCT/US92/02285, 19.03.1992
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.
(72) Гормлей Глен Дж., US, Стонер Елізабет, US
(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US
(56) EP, A, 0155096, A61K, 18.01.1985
(57) 1. Способ лечения незлокачественной гиперплазии простаты, включающий использование ин-

гибитора 5 α -редуктазы, **отличающийся** тем, что назначают терапевтически эффективное количество ингибитора 5 α -редуктазы в комбинации с α -адренергетическим блокатором рецептора.
2. Фармацевтическая композиция для лечения незлокачественной гиперплазии простаты у пациентов с увеличенной простатой, содержащая ингибитор 5 α -редуктазы, **отличающаяся** тем, что включает терапевтически эффективное количество ингибитора 5 α -редуктазы в комбинации с α -адренергетическим блокатором рецептора.

Изобретение относится к лекарственным препаратам для терапевтических целей, содержащим органически активные ингредиенты.

Известно, что незлокачественная гиперплазия простаты (НГП) поражает значительное количество мужчин старше 50 лет и обычно требует хирургического вмешательства в прогрессирующей стадии.

Известно, что тестостерон (Т) выделяется яичками и надпочечниками, но может претерпевать 5 α -редуктазное превращение в дигидротестостерон (ДГТ) в периферических органах, включающих печень, кожу и простату. ДГТ связан преимущественно ядром клеток простаты и таким образом указывает, что ДГТ скорее, чем Т, является первичным андрогеном, требуемым простатой для роста и функционирования. Это приводит к гипотезе, что можно приостановить формирование ДГТ, подавляя 5 α -редуктазу, а значит, надеяться на регрессию простаты.

Финастерид, 17 β (N-t-бутил)карбамоид-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он, разработан в качестве соединения, которое было найдено для подавления 5 α -редуктазы и положительного воздействия на незлокачественную гиперплазию простаты. Финастерид - это 4-азастероид, являющийся ингибитором энзима, который может конкурировать с другими подобными веществами. Он не совместим с рецептором андрогена и, таким образом, не может вмешиваться в связи и действие Т, и, следовательно, не вызывает феминизирующих характеристик.

Типичные 4-азастероидные ингибиторы 5 α -редуктазы включают те, что разработаны компанией Мерк (см. патенты США № 4377584, Расмуссон и др.; № 4220735, Расмуссон и др.; № 4845104, Карлин и др.; № 4760071, Расмуссон и др., которые раскрывают финастерин, 17 β (N-t-бутил)карбамоид-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он, известный по товарному знаку как ПРОСКАР*; № 4732897, Каинелли и др.; № 4859681, Расмуссон и др., а также опубл. ЕПО 0155076, 0004946, 0314189).

Наиболее близким к изобретению является способ лечения незлокачественной гиперплазии простаты с использованием ингибитора 5 α -редуктазы (EP, A, 0155096, A61K, 18.01.1985).

Реверсирование процесса увеличения простаты часто сопровождается симптоматическим облегчением от никтурии, неустойчивости и трудностей в мочеиспускании, однако это облегчение случается не всегда. Когда ингибитор 5 α -редуктазы подавляет скорость развития увеличенной простаты без сморщивания, симптоматическое облегчение, как свидетельствуют эксперименты над больными, может не происходить.

В основу изобретения поставлена задача создания способа лечения пациентов с незлокачественной гиперплазией простаты для получением симптоматического облегчения тех, кто нуждается в таком лечении, путем комбинированной терапии на молекулярном уровне, а также создания фармацевтической композиции для осуществления этого способа лечения.

(19) UA (11) 41305 (13) C2

Поставленная задача решается тем, что в способе лечения незлокачественной гиперплазии простаты, включающем использование ингибитора 5 α -редуктазы, согласно изобретению назначают терапевтически эффективное количество ингибитора 5 α -редуктазы в комбинации с α -адренергетическим блокатором рецептора.

Поставленная задача решается также тем, что фармацевтическая композиция для лечения незлокачественной гиперплазии простаты у пациентов с увеличенной простатой, содержащая ингибитор 5 α -редуктазы, согласно изобретению включает терапевтически эффективное количество ингибитора 5 α -редуктазы в комбинации с α -адренергетическим блокатором рецептора.

Комбинированный эффект ингибитора 5 α -редуктазы и α -адренергетического блокатора рецептора приводит к усилению подавления роста и к симптоматическому облегчению увеличенной простаты, причем быстрее, чем эффект каждого агента по отдельности.

Лечение пациента с НГП производят с использованием ингибитора 4-азастероида 5 α -редуктазы. Проводились эксперименты, касающиеся неадекватного симптоматического облегчения тех, кто нуждается в таком лечении, и включающие стадию введения пациентам в сочетании с терапевтически эффективными дозами ингибитора 5 α -редуктазы, 17 β -замещенного 4-азастероида, 17 β -ацил-3-карбоксихандрост-3,5-диена, производное бензоиламинофеноксигутановой кислоты, производные расплавленного бенз(тио)амида или синнамоил амида, ароматические 1,2-диэфиры или тиоэфиры, ароматические ортоацетиламинофенокси алканойные кислоты, ортотиоацетиламинофенокси алканойные кислоты, их фармацевтически приемлемые соли и эфиры и, в частности, блокирующий агент α -адренергетического рецептора, именуемый также " α -блокатором".

Исходя из предпочтительного аспекта, настоящее изобретение обеспечивает эффективный способ лечения ДГП путем введения терапевтически эффективных доз " α -блокатора" в сочетании с ингибитором 5 α -редуктазы или их фармацевтической композиции. Активные соединения можно вводить вместе или в любом порядке.

Под термином "пациенты, нуждающиеся в лечении", имеются в виду мужчины-пациенты с функционирующими половыми железами, которые лечатся ингибитором 5 α -редуктазы по терапевтической программе борьбы с НГП и, как выяснено, нуждаются в симптоматическом облегчении.

Использование терапевтически эффективных доз ингибитора 5 α -редуктазы и " α -блокатора" в соответствии с данным изобретением эффективно лечит отрицательные симптомы ДГП, включая никтuriю, неустойчивость, ослабление мочевого потока и т.д.

Было показано, что стимуляция α -адренорецепторов способствует подавлению незлокачественной гиперплазии простаты (см. Кейн М. и др., Br. J. Urol., т. 48, с. 255-263 (1976)).

Блокаторы α_1 -адренорецепторов функционируют, в общем, как антигипертонические агенты, блокируя области α -адренергического рецептора.

Они расслабляют стромальную (гладкую) ткань в мочевом пузыре, где возникает сокращение волокнистой ткани в результате стимулирования норадреналином, благодаря чему уменьшается скорость мочеиспускания. Таким образом, эффект от α_1 -блокатора состоит в расслаблении фиброзной ткани, в результате чего увеличивается скорость мочеиспускания.

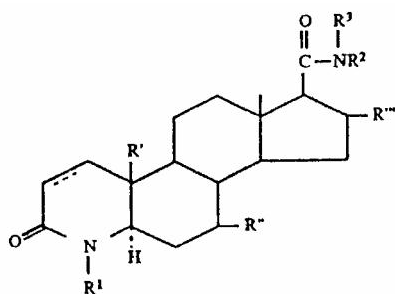
Агенты, блокирующие α -адренергический рецептор, избирательно связывают α -класс адренергических рецепторов и, таким образом, влияют на способность симпатомиметических аминов вызывать процессы в этих областях.

Существуют заметные различия в относительных способностях α -адренергических блокирующих агентов выступать антагонистами симпатомиметических аминов для двух подтипов α -рецепторов. Известно, что Празозин является гораздо более мощным для блокировки α_1 -(постсинаптических) рецепторов, чем α_2 -рецепторов, что модулирует наряду с другими эффектами невральное выделение переносчика (предположительные постсинаптические рецепторы). Феноксизамамин является умеренно избирательным α_1 -блокирующим агентом, в то время как фентоламин является только в 3-5 раз более сильным ингибитором α_1 , чем α_2 -адренергических рецепторов. Напротив, йоимбин является избирательным α -блокатором и, как показано, предотвращает антигипертензивные эффекты клонидина, α -агониста.

Предпочтительными, однако, для данного изобретения являются α -адренергические блокаторы, которые преимущественно являются α_1 -блокаторами, проявляющими слабую α_2 -блокирующую активность или вообще не проявляющими ее.

Примерами блокаторов α -адренергических рецепторов являются теразозин (Аббот-Хитрин*), чья химическая формула: 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-квиназолинил)-4-[(тетрагидро-2-фурил)карбонил]пиперазин, как описано в патенте Германии № 2646186 и в патенте США № 4026894; доксазозин (Пфизер-Кардура*), чья химическая формула: 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-квиназолинил)-4-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)карбонил]пиперазин, как описано в патенте Германии 2847623 и в патенте США 4188390; празозин (Пфизер-Минипрес*), чья химическая формула 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-квиназолинил)-4-(2-фурилкарбонил)пиперазин, как описано в патенте Великобритании № 1156973, патенте США № 3511836 и заявке на патент Нидерландов № 7206067; буназозин (Сандос-Денантол*), чья химическая формула 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-квиназолинил)гексагидро-4-(1п-оксобутил)-1Н-1,4-диазепин, как описано в заявке на патент Бельгии № 806626, патенте США № 3920636 и японском Кокаи 75140474; индорамин (Баратол-Виет*), чья химическая формула N-[1[2(1Н-индол-3-ил)этил]-пиперидин]бензамид, как описано в № 6803204 Южной Африки и патенте США № 3527761; альфузозин, чья химическая формула N-[3-[(4-амино-6,7-диметокси-2-квиназолинил)метиламино]пропил]тетрагидро-2-фуранкарбоксамид, как описано в патенте Германии № 2904445 и в патенте США № 4315007.

Предпочтительным вариантом является тот, где 4-азастероид имеет формулу



(I)

где

пунктирная линия представляет собой двойную связь, когда она присутствует, R^1 и R^3 независимо представляют водород, метил или этил,

R^2 - углеводородный радикал, выбранный из незамещенного или замещенного алкила, циклоалкила или арилкила с 1-12 атомами углерода с неразветвленной или разветвленной цепью или ионоциклического арила, содержащих один или более низших заместителей алкила с 1-2 атомами углерода и одним или более заместителями галогена,

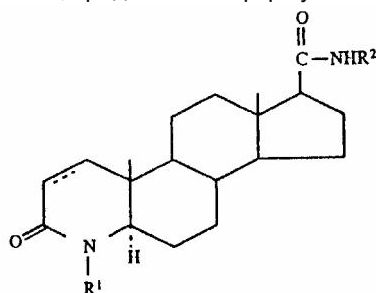
R' - водород или метил,

R'' - водород или β -метил,

R''' - водород, α -метил или β -метил, и

их фармацевтически приемлемые соли и эфиры.

Предпочтительная реализация соединения формулы (I), применительно к процессу данного изобретения, представлена формулой



(II)

где

R^1 - водород, метил или этил и

R^2 - алкил, циклоалкил или арилалкил с разветвленной цепью с 4-12 атомами углерода, фенил, при необходимости замещенный метилом, хлором или фтором, незамещенный или замещенный 1-, 2-адамантилом, 1-, 2-адамантилметилом, 1-, 2- или 7-норборнанилом, 1-, 2- или 7-норборнанилметилом.

Представленные соединения настоящего изобретения включают нижеследующие:

17 β -(N-трет-амилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-трет-гексилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-изобутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-трет-октилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-октилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-1,1-диэтилбутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-неопентилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-2-адамантилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-1-адамантилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-2-норборнилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-1-норборнилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-фенилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-бензилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-трет-амилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-трет-гексилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-изобутилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-трет-оксилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-1,1,3,3-тетраметилбутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-октилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-1,1-диэтилбутилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-неопентилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-1-адамантилкарбамоил)-4-аза-5 α -андростан-3-он,

17 β -(N-1-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-1-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-5 α -андростан-3-он,

17 β -(N-1-адамантилметилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-2-адамантилкарбамоил)-4-аза-5 α -андростан-3-он,

17 β -(N-метил-N-2-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-андростан-3-он,

17 β -(N-2-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-5 α -андростан-3-он,

17 β -(N-2-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-метил-N-2-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-(3-метил)-1-адамантилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-ен-3-он,

17 β -(N-эко-2-норборнанилкарбамоил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-эко-2-норборнанилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он,

17 β -(N-2-адамантилкарбамоил)-4-аза-4-5 α -андрост-ен-3-он,

17 β -(N-метил-N-2-адамантилкарбамоил)-4-аза-4-метил-андростан-3-он,

17 β -(N-метил-N-2-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-5 α -андростан-3-он,

17 β -(N-метил-N-2-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-андрост-1-ен-3-он.

В каждом из перечисленных соединений заместитель "4-аза-" замещен водородом, радикалами метила или этила с образованием различных N-заместителей, где двойная связь может, но необязательно, присутствовать, как показано точечной линией в позиции 1.

Составляющие алкила, циклоалкила, аралкила или моноциклического арила, 1,2-адамантила или 1,2-норборнанила могут быть замещены одним или более заместителей из следующих: C₁-C₄-алкилом с неразветвленной или разветвленной цепью, включая метил, этил, изопропил, н-бутил; нитро; оксо; C₇-C₉-аралкилом, включая бензил; (CH₂)_nCOOR, где n - это 0-2 и R - это H или C₁-C₄-алкил с неразветвленной или разветвленной цепью, включая метил, этил; галогеном, включая фтор, бром, йод; CH₂OH; OH; OR, где R - это C₁-C₄-алкил с неразветвленной или разветвленной цепью, включая метил, этил; фенолом; о, м, п-замещенным фенолом, включая п-нитро, п-амино, п-сульфо; или циано. Аминогруппа составляющей адамантила или норборнанила также может быть замещена в качестве R₁ как метилом и этилом, так и водородом.

Также в пределах сферы действия данного изобретения находятся их фармацевтически приемлемые соли и эстеры, где присутствует основная или кислотная группа в замещенной составляющей алкила, циклоалкила, аралкила, адамантила или норборнанила. Когда присутствует кислотный заместитель, т. е. -COOH, то может формироваться соль аммония, натрия, калия, кальция и т. д. для использования в качестве дозируемой формы.

Когда присутствует основная группа, т. е. амин, то кислотные соли, т. е. хлоридит, бромидит, ацетат, памоат и т. д. могут использоваться в качестве дозируемой формы.

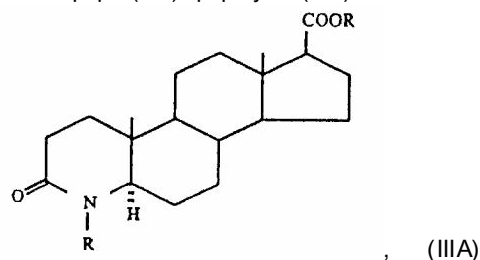
Также при наличии -COOH-группы можно использовать фармацевтически приемлемые эфиры, например, ацетат, малеат, пивалоилоксиметил и т. д., известные в технологии как модификаторы характеристик растворимости или гидролиза, которые используются в качестве обезболивающего или пропрепарата.

Иллюстративные примеры включают для R² (где АД - адавантил): 3,5,7-тринитро-1-АД; 4-оксо-1-АД; 1-бензил-1-АД; 4,4-диметил-1-АД; 3,7-диметил-5-карбоксиметил-1-АД; 3-карбоксиметил-1-АД; 3-хлоро-1-АД; 1,3-дигидрокси-6,6-диметил-2-АД; 3-хлоро-1-АД; 3-карбэтокси-2-АД; 4-карбокси-2-АД; 3-изопропил-1-АД; 3-н-бутил-1-АД; 3-пропил-1-АД; 3,5-диэтил-1-АД; 3-гидроксиметил-1-АД; 2-гидрокси-1-АД; 1-аминометил-1-гидрокси-2-АД; 2-оксо-1-АД; 2-фенил-2-АД; 1-аминометил-2-АД; 1-карбокси-2-АД; 1-аминокарбонил-2-АД; 3-гидрокси-5,7-диметил-1-АД; 4-фторо-1-АД; 3-фторо-1-АД; 4-гидрокси-2-АД; 3-фенил-1-АД; 3-(п-аминофенил)-1-АД; 3-(п-нитрофенил)-1-АД; 3-метил-5-гидроксиметил-1-АД; 3,5-диметил-4-гидрокси-1-АД; 2-гидроксиметил-2-АД; 3-(п-сульфенил)-1-АД; 3-метил-5-этил-1-АД; 2-карбокси-2-АД; 3,5,7-триметил-1-АД; 4-йодо-2-АД; 4-бromo-2-АД; 4-хлоро-2-АД; 1-ацет-

иламинометил-2-АД; 1-карбоксиметил-2-АД; 1-метил-2-АД; 1-аминокарбоксиметил-2-АД; 1-аминокарбоксиметил-1-АД; 2-циано-2-АД; 3,5-диметил-7-этил-1-АД; 4-гидрокси-1-ЛД; 1-гидрокси-2-АД; 5-карбокси-3-метил-1-АД; 3,5-диметил-7-карбокси-1-АД; 3-карбокси-1-АД; 3-гидрокси-1-АД и т. д.

Иллюстративные примеры включают для R² в качестве замещенных составляющих норборнанила (где НБ - норборнанил): 2-НБ; 1,7,7-триметил-4-фенил-2-НБ; 3-карбокси-2-НБ; 3-фенил-2-карбокси-2-НБ; 2-циано-3-фенил-2-НБ; 3-гидрокси-4,7,7-триметил-2-НБ; 6-гидроксиметил-2-НБ; 5-циано-2-НБ; 3-алкил-2-НБ; 1-НБ; 7,7-диметил-1-гидроксиметил-2-НБ; 3-метокси-4,7,7-триметил-2-НБ; 3-аминокарбонил-2-НБ; 3-этоксикарбонил-2-НБ; 3,3-диметил-2-НБ; 7-оксо-1-НБ; 3-фенил-2-НБ; 1-карбоксиметил-7,7-диметил-2-НБ; 1-этил-2-НБ; 1-метил-2-НБ; 2,2,3,3,5,5,6,6,7,7-декафторо-1-НБ; 3-гидрокси-2-НБ; 3-хлоро-2-НБ; 3-(п-метоксиметил)-2-НБ; 2,2-диметил-3-метил-7-НБ; 3-оксо-2-НБ; 1-метокси-2-НБ; 7-НБ; 3-изопропил-2-НБ; 2-бromo-1-НБ; 2-хлоро-1-НБ и т. д.

Способ получения соединений формулы (I) по данному изобретению начинается с известного стероидного эфира (IIIА) формулы (IIIА):



17β-(карбометокси)-4-аза-5α-андростан-3-оны, включает следующие стадии:

- 1) дегидрогенизацию указанного исходного материала для получения соответствующего соединения, содержащего двойную связь в 1,2-позиции А-кольца;
- 2) превращение 17-карбокси-заместителя в N-замещенный алкил, циклоалкил, аралкил, моноциклический ацил или заместитель амантилкарбомоила и, при необходимости,
- 3) алкилирование азота А-кольца для введения заместителя N-метила или N-этила в позицию А-кольца.

Для стадии дегидрогенизации предпочтительно, чтобы азот группы -4-аза- не был замещен. Альтернативные пути могут состоять из одного или более дискретных химических шагов, при необходимости, перед стадией 1 или после стадии 1 или 3.

Продукты настоящего изобретения могут быть получены следующим способом (см. диаграмму).

1) Нагревают 17β-алкоксикарбонил-4-аза-андростан-3-оны (ссылки на патент США 4377584) с дегидрогенизирующим агентом типа бензолсelenистого ангидрида в инертном растворителе с обратным охлаждением, например, в хлорбензоле, для образования 17β-алкоксикарбонил-4-аза-5α-андрост-3-он IV (альтернативно можно использовать процесс дихлородицианобензоквинона по Доллингу и др., JACS, 1988, т. 110, с. 3318-3319).

2) Полученное соединение 5α-андрост-1-ен-3-он на этапе 1 может реагировать, например, с

гидридом натрия в безводных условиях в нейтральном растворителе типа диметилфторамида.

3) Полученную в результате реакции смесь соединяют с йодидом алкила (метила или этила) с образованием 17 β -алкокси-адамантил-карбамоил-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он V.

4) Производят последующий гидролиз 17 β -алкоксикарбонил-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он сильным основанием типа водной метаноловой гидрокси калия при температуре обратного холодильника, затем - подкисление и изоляцию полученной стероидной кислоты, что дает 17 β -карбок-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он VI.

5) Производят превращение указанной стероидной кислоты в ее соответствующий 2-пиридилтиозфир посредством обратного холодильника с трифенилфосфином и 2,2'-дипиридил-дисульфидом в инертном растворителе типа толуола и в результате получают продукт 17 β -(2-пиридилтиокарбонил)-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он VII, выделяемый хроматографией, например, на силикагеле.

6) Затем проводят реакцию указанного пиридилтио эстера с 1-адамантил-, 2-адамантиламин или норборнаниламин в инертном растворителе, например, в тетрагидрофуране, для образования продукта 17 β -адамантил-карбамоил-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он VIII, который можно выделить хроматографией, например, на силикагеле. Когда предыдущая реакция протекает в отсутствии первой образующей двойную связь в позиции 1, получают соответствующий 17 β -(N-адамантил-карбамоил)-4-алкил-4-аза-5 α -андростан-3-он (или соединение N-норборнанилкарбамоил).

В соответствии с альтернативным способом данного изобретения можно получить N-незамещенный-17 β -(N-адамантил-карбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он XIV из 17 β (алкоксикарбонил)-4-аза-5 α -андростан-3-он IV, повторяя вышеуказанные этапы реакций, но пропуская алкилирование этапа 2, т. е. обработку 4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-

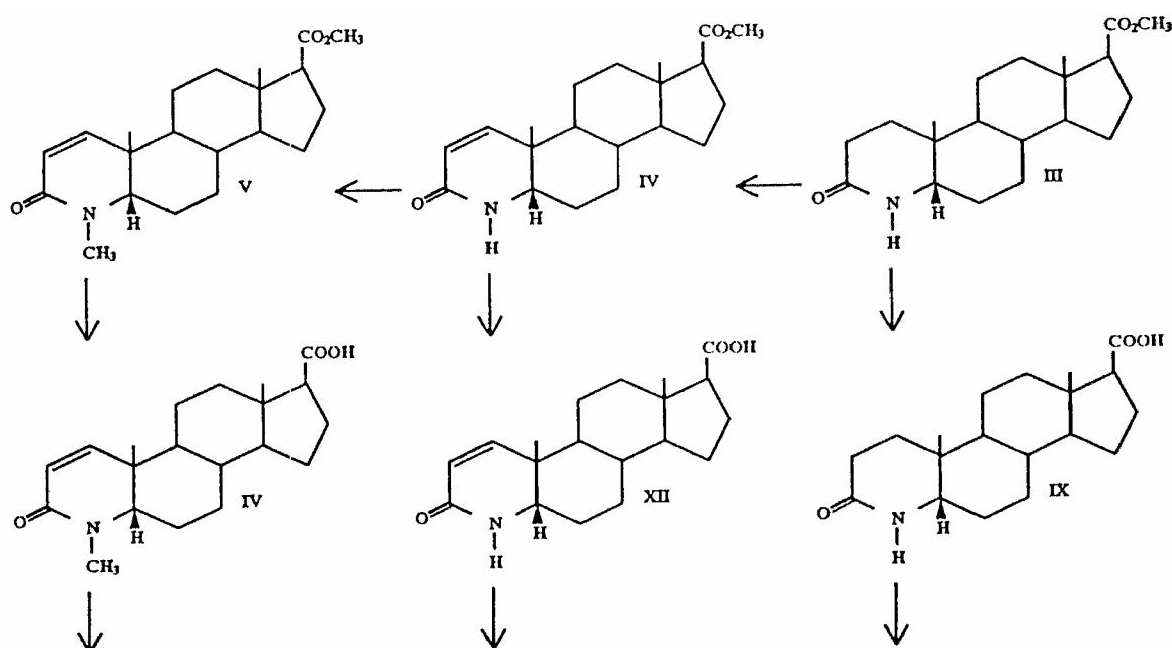
он, например, амидом натрия, а затем йодидом метила или этила через промежуточные этапы XII и XIII.

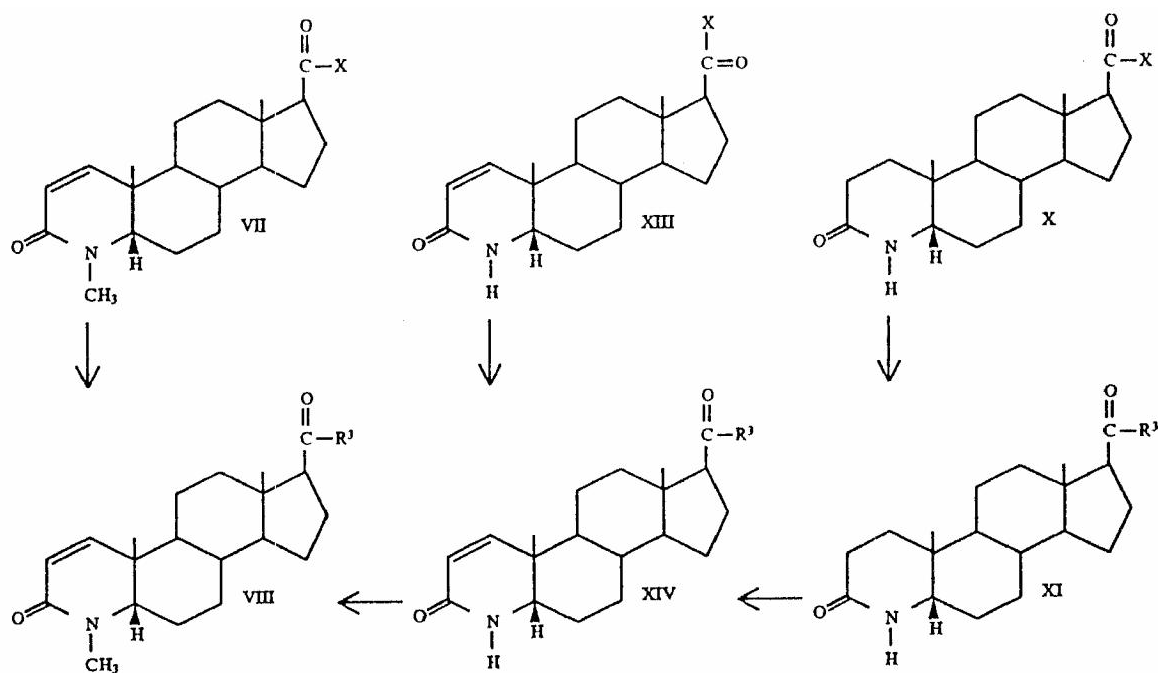
В соответствии с еще одним альтернативным способом получения соединений данного изобретения, имеющих только водород в качестве заместителя в кольце А-азота, двойную связь в кольце-А вводят как последний этап процесса. Таким образом, 17 β -алкоксикарбонил-4-аза-5 α -андростан-3-он III гидролизуют до соответствующей стероидной кислоты IX 17 β -карбок-4-аза-5 α -андростан-3-он, который, в свою очередь, превращают в соответствующий пиридилтио эстер 17 β -(2-пиридилтиокарбонил)-4-аза-5 α -андростан-3-он X, после чего следует обработка эстера амином формулы R²-NH₂, где R² - это 1- или 2-адамантил или 1-, 2- или 7-норборнанил, с образованием 17 β -(N-адамантил-карбамоил-4-аза-5 α -андростан-3-он XI, который дегидрогенизуют и получают соединение XIV 17 β -(N-адамантил-карбамоил)-4-аза-андрост-1-ен-3-он или соответствующее производное норборнанила.

В соответствии с еще одним альтернативным способом введения заместителя 17 β -(N-адамантил-карбамоил) в соединение 17 β -карбок-андростан формулы VI, XII или IX, каждое обрабатывают способом, подобно описанному в Steroid, т. 35, № 3, март 1980, с. 1-7, с дициклогексилкарбодиимидом и 1-гидроксibenзо-триазолом и получают 17 β -(1-бензотриазолоксикарбонил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он VII, XIII или соединение X, где заместитель X - это бензотриазолокси-группа.

16-метил производное, где R''' - метил, получают из известного 16-метил-17-ацил-4-метил-4-аза-5 α -андростан-3-он, например, 4,16 β -диметил-17 β -ацетил-4-аза-5 α -андростан-3-он известными способами дегидрогенизации для соединений 4-метил-4-аза, что дает соответствующий 4,16 β -диметил-17 β -ацетил-4-аза-5 α -андрост-3-он.

Вышеуказанные реакции схематически представлены на следующей диаграмме.

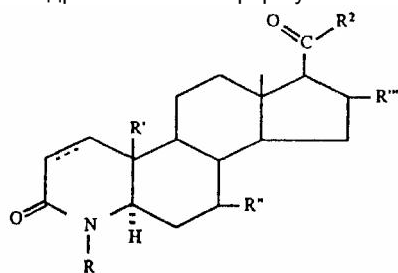




X - это 2-пиридитио или 1-бензотриазолокси.

R² - это 1- или 2-адамантил или норборнанил.

Предпочтительным является вариант, когда 4-азастероид имеет формулу: соединение 17-ацил-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-он формулы:



(IA)

где

пунктирная линия представляет двойную связь (если она присутствует);

R выбирается из водорода, метила и этила;

R² - это

а) одновалентный радикал, выбранный из алкила или циклоалкила с неразветвленной или разветвленной цепью с 1-12 атомами углерода, которые могут замещаться одним или более C₁-C₂-алкилом или галогеном;

б) радикал аралкила, выбранный из бензила или фенэтила;

с) полициклический ароматический радикал, который может замещаться одним или более из -ОН, защищенного -ОН, -OC₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкила, галогена, или нитро;

д) моноциклический ароматический радикал, который может замещаться одним или более из:

1) -ОН, -OC₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкила, -(CH₂)_mОН, -(CH₂)_n, COOH, включая защищенный гидроксильный, где m - это 1-4, n - это 1-3, при условии, что C₁-C₄-алкил только тогда присутствует, когда присутствует один из вышеуказанных кислород-содержащих радикалов;

2) -SH, -SC₁-C₄-алкила, -SOC₁-C₄-алкила, -SO₂C₁-C₄-алкила, SO₂N(C₁-C₄-алкил)₂, C₁-C₄-

алкил-(CH₂)_mSH, -S-(CH₂)_n-O-COOH₃, где m - это 1-4, n - это 1-3, при условии, что C₁-C₄-алкил только тогда присутствует, когда присутствует один из вышеуказанных серо-содержащих радикалов;

3) N(R³)₂, которые могут быть защищены, где R³ - независимо H или C₁-C₄-алкил, где моноарильное кольцо может также быть замещено C₁-C₄-алкилом; и

4) гетероциклического радикала, выбранного из 2- или 4-пиридила, 2-пирролила, 2-фурила или тиюфенила;

и R', R'', R''' выбираются из водорода, метила и их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительным вариантом изготовления соединений данного изобретения по способу данного изобретения является: соединение вышеуказанной Структуры 1A,

где

пунктирная линия представляет двойную связь;

R - водород или метил;

R² - алкил с разветвленной цепью или циклоалкил с 4-10 атомами, а

R'' и R''' - водород.

Еще одним вариантом изобретения являются соединения вышеуказанной Структуры 1, где R² - фенил или фенил, замещенный заместителями, описанными выше, включая варианты, где R² - фенил, 2-, 3- или 4-толил, ксиллил, 2-бромфенил, 2-хлорфенил, 2,6-дихлорфенил, 2,6-дибромфенил, аминофенил, N-алкиламинофенил, N-N-диалкиламинофенил, 4-бифенил, 3-бифенил, нафтил, антрацил, фенантрил, тиюфенил, метилтиюфенил, метилсульфенил, фенил, метилсульфофенил, аминоссульфофенил, тиозтилфенил, ацетоксиметилтиюфенил, 17β-(4-гидроксифенил), 17β-(3-гидроксифенил), 17β-(3,4-дигидроксифенил) или 17β-(3,5-диметил-4-гидроксифенил).

Иллюстративные соединения изобретения следующие:

17 β -(3-гидроксифенил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(3,4-дигидроксифенил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(4-гидроксиметилфенил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(2-гидроксиэтилфенилкарбонил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(4-метоксифенил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(4-карбоксиметилфенил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(4-гидроксифенил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(3-гидроксифенил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(3,4-дигидроксифенил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(4-гидроксиметилфенил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(2-гидроксиэтилфенилкарбонил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

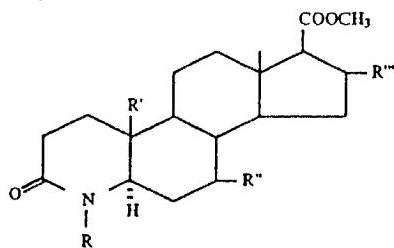
17 β -(4-метоксифенил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(4-карбоксиметилфенил)-4-аза-4-метил-5 α -андрост-1-ен-3-он;

17 β -(4-карбоксифенил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он;

и соответствующие соединения, в которых заместитель 4-водорода замещается в каждом из соединений, перечисленных выше, радикалом метила или этила.

Соединения формулы 1А получают способом, который начинается с известного стероидного эстера формулы:



именуемого 17 β -(карбометокси)-4-аза-5 α -андрост-ан-3-он.

Способ включает следующие этапы:

1) дегидрогенизацию исходного материала, вследствие чего получают соответствующее соединение, содержащее двойную связь в 1,2-позиции А-кольца;

2) преобразование заместителя 17-карбометокси в заместитель 17 β -ацил и при желании

3) алкилирование азота А-кольца для введения заместителей 4-метила или 4-этила в А-кольцо.

Для этапа дегидрогенизации предпочтительно не замещать азот 4-аза. Этап дегидрогенизации можно провести, например, по способу Доллинга и др., используя дихлородицианобензохинон JACS 1988, т. 110, с. 3318-3319. Этап 2 может содержать один или более химических шагов и, при же-

лании, может быть осуществлен до этапа 1 или вслед за этапом 1 или этапом 3.

Соединения настоящего изобретения получают в соответствии со способом данного изобретения.

1) Нагревают соединение 17 β -алкоксикарбонил-4-аза-5 α -андростан-3-он (III) с дегидрогенизирующим агентом, таким как бензоселеновый ангидрид, в кипящем хлорбензине для получения 17 β -алкоксикарбонил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (IV);

2) производят реакцию образованного соединения 5 α -андрост-1-ен-3-он с гидридом натрия и при безводных условиях в нейтральном растворителе типа диметилформамида;

3) вводят полученную реактивную смесь в контакт с йодидом алкила (метила или этила) для образования 17 β -алкоксикарбонил-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (V);

4) затем производят гидролизацию 17 β -алкоксикарбонил-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он сильным основанием типа водной метаноловой гидроокиси калия при температуре обратного холодильника, после чего подкисляют и выделяют полученную в результате стероидную кислоту, 17 β -карбокси-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (VI);

5) преобразуют стероидную кислоту в соответствующий 2-тиопиридиловый эстер нагреванием с обратным холодильником с трифенильным фосфином и 2,2-диниридилным дисульфидом в инертном растворителе и изолируют соединение 17 β -(2-пиридилтиокарбонил)-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (VII) хроматографией на силикагеле;

6) затем вводят пиридилтио эстер в реакцию с соединением R²-Li или R²MgX (X=Cl, Br), таким как хлористый сепбутилмагний в тетрагидрофуране, получая желаемое соединение, например, 17 β -(сепбутилкарбонил)-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (VIII), который изолируют хроматографией на силикагеле.

Когда проводят предыдущую реакцию, используя соединение R²-Li или R²MgX вместо хлористого сепбутилмагния, получают соответствующий 17 β -(ацил)-4-алкил-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он, где ацил - это R²-карбонил.

В соответствии со способом настоящего изобретения 17 β -(ацил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (XV) легко получить из 17 β -(алкоксикарбонил)-4-алкил-4-аза-5 α -андростен-3-он (IV) повторением вышеуказанной последовательности реакций, пропуская этап 2, например, обработкой -4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он амидом натрия, а затем - йодидом метила или этила.

В соответствии с еще одним способом получения соединений настоящего изобретения в качестве последнего этапа способа вводят 1,2-двойную связь в А-кольце, имеющем единственный заместитель азота А-кольца - водород. Таким образом, 17 β -(алкоксикарбонил)-4-аза-5 α -андростан-3-он (III) гидролизуют до соответствующей стероидной кислоты 17 β -карбокси-4-аза-5 α -андростан-3-он (IX), которую, в свою очередь, превращают в соответствующий тиопиридиловый эстер. 17 β -(2-пиридилтиокарбонил)-4-аза-5 α -андростан-

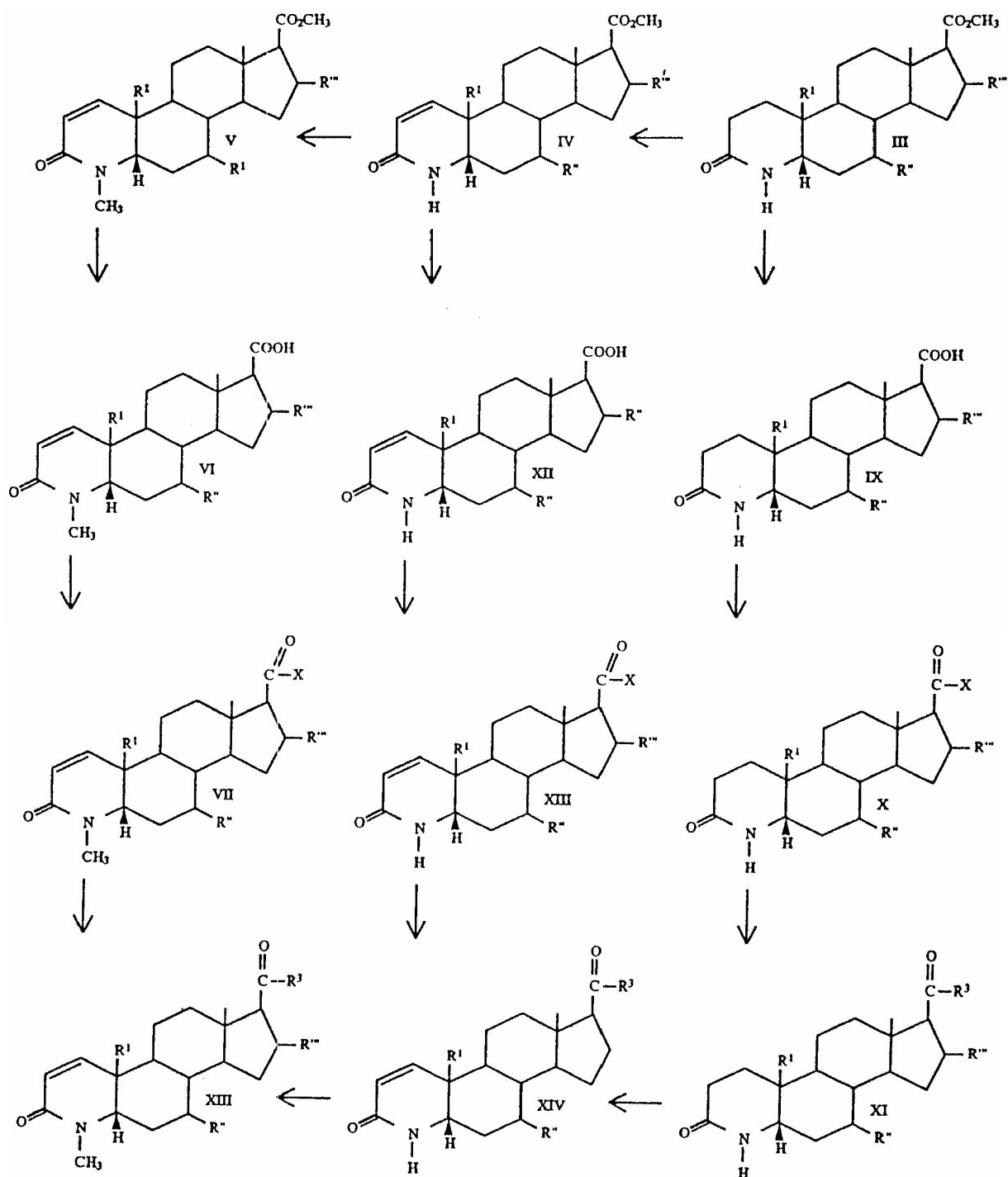
3-он (X) затем обрабатывают соединением $R^2\text{-Li}$ или $R^2\text{MgX}$, получая $17\beta\text{-(ацил)-4-аза-5}\alpha\text{-андрост-1-ен-3-он}$ (XI), который дегидрогенизируют, чтобы получить $17\beta\text{-(ацил)-4-аза-5}\alpha\text{-андрост-1-ен-3-он}$.

В соответствии с дополнительным альтернативным способом получения соединения формулы (I), когда исходный материал - эстер, в частности метиловый эстер, как показано в формуле III-V на диаграмме, реакция с реагентом Гриньяра $R^2\text{MgX}$ дает кетон, $17\beta\text{-R}^2\text{-CO}$, соответствующий

составляющей R^2 , связанной с реагентом Гриньяра.

$16\text{-метил-производное}$, где R''' - метил, получают из известного $16\text{-метил-17-ацил-4-метил-4-аза-5}\alpha\text{-андростан-3-он}$, например, $4,16\beta\text{-диметил-17}\beta\text{-ацетил-4-аза-5}\alpha\text{-андростан-3-он}$ известными способами дегидрогенизации и получают соответствующий $4,16\beta\text{-диметил-17}\beta\text{-ацетил-4-аза-5}\alpha\text{-андрост-1-ен-3-он}$.

Вышеуказанные реакции схематически представлены на соответствующей структурной схеме.



где X - это 2-пиридилтио-заместитель, а R^2 такой, как описано выше.

На вышеизображенной схеме реакции, где R^2 - это п-гидроксифенил, это можно получить, на-

чина с соответствующего бромбифенилбифенола, например, п-бромбифенилбифенола, защищая фенольную -ОН обычной блокирующей группой, например, триаганосилилом, т.е. т-бутилдиметилсилилом, осуществляя реакцию Гриньяра и затем дублируя силиловую группу при использовании, например, водного фтористого тетрабутил-аммония.

Для каждого специалиста очевидна полезность использования других галоидно-замещенных бензолов в качестве реагентов Гриньяра, полезных для данного изобретения.

Под используемым здесь термином "защищенное гидрокси" понимают спиртовые или карбоксильные группы -ОН, которые можно защитить блокирующими группами, обычными в технологии, как описано в "Защитных группах в органическом синтезе" Теодора У. Грин, Уайли-Интерсайэнс, 1981, Нью-Йорк. Предпочтительны триорганосилиловые группы, например, т-бутилдиметилсилил, фенилдиметилсилил, дифенилметилсилил и т. п.

Под используемым здесь термином "C₁-C₄" подразумевают алкил с неразветвленной или разветвленной цепью, включая метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, септутил и т-бутил.

Когда осуществляют реакции по схеме с использованием соединений R²-Li или R²MgX, содержащих тиофенил, замещенный R², например, хлорид п-метилтиофенильного магния, получают 17β-(замещенный тиобензоил)-4-алкил-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-он, где фенил - это R².

Реагент Гриньяра R²MgX, полностью вписывающийся в область рассмотрения данного изобретения, доступен или его легко можно получить специалисту в данной области. Например, там, где R² - это C₁-C₄ алкилтиофенил, его можно легко получить из соответствующего C₁-C₄-алкилтиобромбензола, например, п-метилтиобромбензола.

Образованный C₁-C₄ алкил-тиобензол можно использовать далее для получения сульфоксидов окислением, например, м-хлорбензойной кислоты. Полученный в результате сульфоксид можно окислять далее, используя реакцию м-хлорбензойной кислоты, протекающую продолжительный период времени с образованием сульфона C₁-C₄-алкила.

Далее сульфоксид можно использовать в преобразовании Пуммерера для образования соответственно тиола.

Из соответствующего бромбензола, например, п-N-N-диметиламиносульфобромбензола, образуют фенил, замещенный SO₂N(C₁-C₄ алкилом)₂ (R²), который используют непосредственно в реакции Гриньяра для получения конечного продукта.

Тиофильные группы на фенильном сольце, т.е. - (CH₂)_mSH, где m=1-4, легко формируют посредством четырехступенчатой процедуры из бромида алкокси-алкил-фенила, Br-C₆H₄-(CH₂)_mOCH₃. Прямое просоединение реагента Гриньяра, полученного из вышеуказанного производного бромалкилфенила, к тиопиридинному эстеру дает в результате производное кетона, т.е. 17β-(4-метоксикалбензоил)-4-аза-5α-андрост-3-он. Его легко можно преобразовать в тιο-аналог посредством BBr₃ при -70°C с образованием производной гидроксикала, затем следует замещение галогеном, например, атомом брома, и далее превращение

галогенизированного соединения посредством замещения NaSH, что дает окончательное соединение меркаптона. Когда по схеме реакций указанный пиридинтио эстер вводят в реакцию с аминоксифенилом, содержащим соединение R²-Li или R²-MgX (X=Cl, Br) типа хлорида п-диметиламинофенильного магния, реакцию осуществляют в тетрагидрофуране с образованием желаемого продукта 17β-(п-диметиламинофенил-карбонил)-4-алкил-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-он (VIII), который выделяют хроматографией на силикагеле.

Реагент Гриньяра, R²MgX, для всех аминоксифенильных соединений, включенных в объем действия данного изобретения, коммерчески доступен, и его легко может получить специалист.

Там, где указанный реагент Гриньяра содержит составляющую фенольного типа R², пиридинтио эстер затем вводят в реакцию с реагентом Гриньяра R²-Li или R²-MgX (X=Cl, Br) типа хлорида метоксифенильного магния в тетрагидрофуране с образованием желаемого продукта, например, 17β-(п-метоксифенил-карбонил)-4-алкил-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-он (VIII), который выделяют хроматографией на силикагеле. Когда эту реакцию проводят, используя следующее соединение R²-Li или R²-MgX вместо хлорида п-метоксифенильного магния, получают соответствующий 17β-(замещенный бензоил)-4-алкил-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-он, где фенил - это R².

Реагент Гриньяра, R²-MgX, для всех соединений, включенных в объем действия данного изобретения, коммерчески доступен, и его легко может получить специалист.

Например, когда R² - гидроксифенил, его можно получить, начиная с подходящего бромфенола, например, п-бромфенола, защищающего фенольную -ОН обычной блокирующей группой, например, триаганосилилом, т.е. т-бутилдиметилсилилом, осуществляя реакцию Гриньяра, а затем деблокируя силиловую группу, используя, например, дефлегмированный водный фторид тетрабутил-аммония.

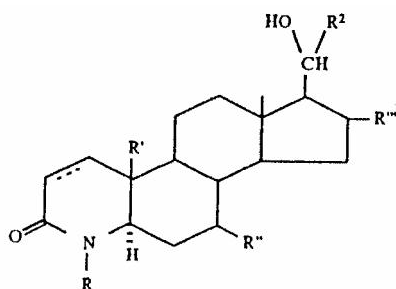
Для R², являющегося гидроксикалфенилом, могут осуществить ту же процедуру блокирования, начиная с подходящего гидроксикалфенилированного бромфенола, например, п-гидроксиметилбромбензола или п-гидроксикалбромбензола.

Когда R² - карбоксифенил, его можно получить окислением хромовой кислотой соответствующего гидроксиметилбензола, п-бромгидроксиметилбензола, полученного, как описано выше.

Когда R² - это O-C₁-C₄-алкил, для реакции Гриньяра используют соответствующий бром-O-C₁-C₄-алкил-бензол, например, п-метоксикалбромбензол.

Из изложенного для специалиста очевидны и другие галоидно-замещенные бензолы, которые полезны для данного изобретения.

Также в объем действия данного изобретения подпадает использование продуктов восстановления кетонов IA в сочетании с миноксидилом, представляющих вторичные спирты формулы:



для лечения типичного облысения, где

R выбран из водорода, метила или этила;

R² – это

a) одновалентный радикал, выбранный из алкила или циклоалкила с неразветвленной или разветвленной цепью, с 1-12 атомами углерода, которые могут замещаться одним или более C₁-C₂-алкилом или галогеном;

b) радикал аралкила, выбранный из бензила или фенэтила;

c) полициклический ароматический радикал, который может замещаться одним или более: -OH, защищенным -OH, -OC-C₁-C₄-алкилом, галогеном, нитро;

d) моноциклический ароматический радикал, который может замещаться одним или более:

1) -OH, -OC₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкил-(CH₂)_mOH, -(CH₂)_nCOOH, включая защищающий гидроксигрупп, где m - это 1-4, n - это 1-3, при условии, что C₁-C₄-алкил только тогда присутствует, когда присутствует один из вышеуказанных серо-содержащих радикалов;

2) -SH, -SC₁-C₄-алкил, -SOC₁-C₄-алкил, SO₂C₁-C₄-алкил, -SO₂N(C₁-C₄-алкил)₂, C₁-C₄-алкил-(CH₂)_mSH, -S-(CH₂)_n-O-COCH₃, где m - это 1-4, n - это 1-3, при условии, что C₁-C₄-алкил только тогда присутствует, когда присутствует один из вышеуказанных серо-содержащих радикалов;

3) N(R³)₂, которые могут быть защищены, где R³ - независимо H или C₁-C₄-алкил, где моноарилловое кольцо может быть также замещено C₁-C₄-алкилом; и

4) гетероциклический радикал, выбранный из 2- или 4-пиридила, 2-пирролила, 2-фурила или тиофенила;

R', R'', R''' выбираются из водорода или метила, где пунктирная линия изображает двойную связь, которая может присутствовать;

и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров.

Эти соединения можно получить традиционным восстановлением борогидрида натрия карбонила, присоединенного к R² без восстановления карбониламида в кольцо-A или 1,2-двойной связи, при наличии таковой. Если R² содержит карбонильную функцию, можно избирательно блокировать и затем регенерировать после восстановления борогидридом традиционными методами.

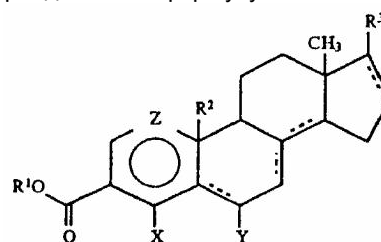
Восстановление борогидридом можно осуществить, например, в воде или водном растворе метанола при температуре от комнатной до 50°C, затем продукт отделяют и очищают традиционными способами.

Соединения также активны как ингибиторы 5α-редуктазы при лечении типичного облысения.

Соединения настоящего изобретения, полученные в соответствии со способом, описанным выше, как уже указывалось, являются мощными агентами в сочетании с блоком альфа-он-адренергического рецептора для лечения НГП.

Стероидные ингибиторы 5α-редуктазы, замещенные 17β, которые являются не-4-а-стероидами, известны специалистам и включают средства, разработанные СмитКлином Бекканом, как показано в патенте США № 4882319, Холт и др.; пат. США № 4910226, Холт и др.; ЕПВ опубл. 0289327 теперь пат. США № 4910226; ЕПВ опубл. 0277002 теперь пат. США № 4888336; ЕПВ опубл. 0343954; ЕПВ опубл. 0375344 теперь пат. США № 4937237; ЕПВ опубл. 0375347; теперь пат. США № 4970295; ЕПВ опубл. 0375349; теперь пат. США № 5026882.

В способе получения 17β-замещенные не-4-а-стероиды имеют формулу:



в которой:

A-кольцо имеет от двух двойных связей;

B, C и D-кольца имеют оптимальные двойные связи, которые показаны пунктирными линиями, при условии, что A-, B- и C-кольца не имеют смежных двойных связей, а D-кольцо не имеет двойной связи C₁₆-C₁₇, когда R₃ представляет два заместителя или двухвалентный заместитель;

Z - это (CH₂)_n и n - это 0-2, при условии, что Z - это (CH₂)_n, когда он смежный с двойной связью;

X - это H, Cl, F, Br, I, CF₃, или C₁-C₆-алкил;

Y - это H, CF₃, Cl, F, CH₃, при условии, что Y - это H, когда не имеют двойной связи C₅-C₆;

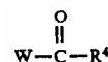
R¹ - это H или C₁-C₈-алкил;

R² отсутствует или присутствует в виде H или CH₃, при условии, что R² отсутствует, когда углерод, к которому он присоединен, ненасыщен и

R₃ - это

1) α-водород, или α-гидроксил, или α-ацетокси и/или

a)



где W - это связь или C₁-C₁₂-алкилиден, а R⁴ - это

(i) водород,

(ii) гидроксил,

(iii) C₁₋₈-алкил,

(iv) гидроксильный C₁₋₈-алкил,

(v) C₁₋₈-алкокси,

(vi) NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶, каждый независимо выбирают из водорода, C₁₋₈-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, фенила; или R⁵ и R⁶, взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляют 5-6-членное насыщенное кольцо,

(vii) OR⁷, где R⁷ - это водород, щелочной металл, C₁₋₈-алкил, бензил, или

- b) $-Alk-OR^8$, где Alk - это C_{1-12} -алкилиден, а R^8
- (i) фенил C_{1-6} -алкилкарбонил,
 - (ii) C_{5-10} -циклоалкилкарбонил,
 - (iii) бензоил,
 - (iv) C_{1-8} -алкоксикарбонил,
 - (v) аминокарбонил, C_{1-8} -алкил, замещенный аминокарбонилем,
 - (vi) водород,
 - (vii) C_{1-8} -алкил,
- 2) $=CH-W-CO-R^4$ или $=CH-W-R^8$, где C_{1-12} -алкилидена, а R^4 и R^8 имеют то же значение, что и выше, R^8 также - водород или C_{1-12} -алкилкарбонил,
- 3)



где связь штриховой линии замещает 17α -водород,

- 4) α -водород и $NHCOR^9$, где R^9 - это C_{1-12} -алкил или NR^5R^6 , где R^5 и R^6 имеют те же значения, что и выше,

5) α -водород или циано,

6) α -водород или тетразолил, или

7) кетон;

или их фармацевтически приемлемые соли, кроме соединений, в которых:

(i) В-кольцо имеет двойную связь C_5-C_6 , R^1 - это CH_3 , а R^3 - кетон, метоксикарбонил или ацетон, или

(ii) А - не кольцо имеет двойную связь C_3-C_4 -ацетокси или ацетил

(iii) R^1 - это CH_3 , а R^3 - ацетокси или ацетил; или

(iv) А - не кольцо имеет двойную связь C_3-C_4 ; R^1 - метил; или

(v) В-кольцо имеет двойную связь C_3-C_4 и R^3 - β -гидрокси.

Иллюстративные соединения, чей синтез и характеристики раскрыты в вышеуказанных патентах США, включают следующие соединения и их приемлемые соли:

4-метил-4-аза-5 α -8(14)прегнен-3-он-(20R)-20-карбоксилловая кислота;

(20R)-гидроксиметил-4-метил-4-аза-5 α -8(14)прегнен-3-он;

4-метил-4-аза-5 α -8(14)прегнен-андростен-3-он-17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид);

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-трет-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),16-тетраен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-трет-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),16-тетраен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),6,8-пентаен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),6-тетраен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-карбоксилловая кислота;

17 β -(N-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),16-тетраен-3-карбоксилловая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N-трет-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-1,3,5(10),16-тетраен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N-трет-бутилкарбоксамид)-1,3,5(10),16-тетраен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),6,8-пентаен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),6-тетраен-3-фосфиновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N-трет-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),16-тетраен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N-трет-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),16-тетраен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),6,8-пентаен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),6-тетраен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-фосфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N-трет-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10)-триен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),16-тетраен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N-трет-бутилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),16-тетраен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-эстер-1,3,5(10),6,8-пентаен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-метил-эстер-1,3,5(10)-триен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-2-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-сульфоновая кислота;

17 β -(N,N-диизопропилкарбоксамид)-4-хлор-эстер-1,3,5(10)-триен-3-сульфоновая кислота;

3-карбометокси-N-т-бутил-андрост-3,5-диен-17β-карбоксамид;

17β-N-т-бутилкарбоксамид-5α-андрост-1,3-диен-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-5α-андрост-2-ен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-андрост-2,4-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-5α-андростан-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

20α-(гидроксиметил)-А-нор-5α-прегн-1-ен-2-карбоксилловая кислота;

17β-(N-т-бутилкарбоксамид)-андрост-3,5,11-триен-3-карбоксилловая кислота;

17β-(N-т-бутилкарбоксамид)-андрост-3,5-диен-3-тиокарбоксилловая кислота;

N-т-бутил-5α-андрост-3-ен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

17β-(N-т-бутилкарбоксамид)-6-фтор-5α-андрост-3-ен-3-карбоксилловая кислота;

17β-(N-т-бутилкарбоксамид)-6-фтор-андрост-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

3-карбометокси-N-т-бутил-андрост-3,5-диен-17β-карбоксамид;

17β-(N-т-бутилкарбоксамид)-5α-андрост-1,3-диен-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-5α-андрост-2-ен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-андрост-2,4-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-5α-андростан-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-эстер-3,5(10)-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-эстер-3,5-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-эстер-3,5(10)-диен-17β-карбоксамидовая кислота-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-эстер-3,5-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

20α-(т-бутилдиметилсилоксиметил)-3-(трифторметилсульфонат)-5α-прегн-3-ен;

17β-(т-бутилдиметилсилилоксиметил)-3-(трифторметилсульфонат)-5α-андрост-3-ен;

17β-(N,N-диизопропилкарбоксамид)-3-(трифторметилсульфонат)-андрост-3,5-ен;

17β-(N,N-диизопропилкарбоксамид)-3-(трифторметилсульфонат)-4-фтор-5α-андрост-1,3-диен;

20α-(т-бутилдиметилсилоксиметил)-4-фтор-3-(трифторметилсульфонат)-5α-прегн-1,3-диен;

17β-(т-бутилдиметилсилилоксиметил)-3-(трифторметилсульфонат)-5α-андрост-1,3-ен;

17β-(N-т-бутилкарбоксамид)-3-(трифторметилсульфонат)-андрост-3,5-диен;

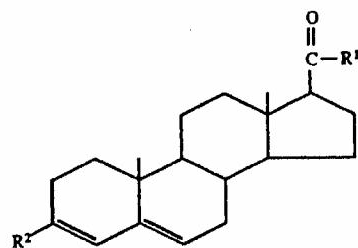
17β-(N,N-диизопропилкарбоксамид)-3-(трифторметилсульфонат)-5α-андрост-2-ен;

17β-(N,N-диизопропилкарбоксамид)-3-(трифторметилсульфонат)-андрост-2,4-диен;

N-т-бутил-андрост-3,5-диен-3-бром-17β-карбоксамид;

N,N-диизопропил-андрост-3,5-диен-3-бром-17β-карбоксамид.

Также используется 17β-ацил-3-карбокси-андрост-3,5-диен формулы:



(IB)

где

R¹ - это

а) C₁-C₆-алкил с неразветвленной или разветвленной цепью;

C₃-C₁₂-циклоалкил который можно заместить C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-алкилом с неразветвленной или разветвленной цепью;

C₆-C₁₂-арил или C₇-C₁₃-аралкил, которые можно заместить одним или более -OH, -OC₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкил, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_nCOOH, включая защищенный -OH, где m - это 1-4, n - это 1-3;

б) C₁-C₆-алкил с неразветвленной или разветвленной цепью;

C₃-C₁₂-циклоалкил, который можно заместить C₁-C₄-алкокси или C₁-C₄-алкилом с неразветвленной или разветвленной цепью;

C₆-C₁₂-арил или C₇-C₁₃-аралкил, которые можно заместить одним или более -OH, -OC₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкил, -(CH₂)_mOH, -(CH₂)_nCOOH, включая защищенный -OH, где m - это 1-4, n - это 1-3;

и R² выбран из COOH, SO₃H, PO(OH)₂, PH(O)OH.

Специфическими являются случаи, когда R¹ - это т-бутил, циклоалкил, фенил, 1-адамантил, 2-адамантил, NH-т-бутил, NH-изобутил, NH-циклогексил, NH-фенил, NH-п-гидроксифенил, NH-1-адамантил, NH-2-адамантил, а R² - это COOH.

Иллюстративные соединения включают:

17β(4-гидроксифенилкарбонил)-андроста-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

17β-бензоил-андростан-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

17β-циклогексилкарбонил-андроста-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

17β-изобутилкарбонил-андроста-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

17β(4-гидроксиметилфенилкарбонил)-андроста-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

17β(2-гидроксиэтилфенилкарбонил)-андроста-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

17β(4-метоксифенилкарбонил)-андроста-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

17β(4-карбоксиметилфенилкарбонил)-андроста-3,5-диен-3-карбоксилловая кислота;

N-т-бутил-андрост-3,5-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

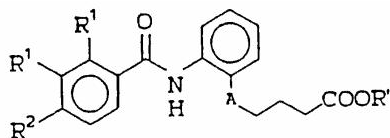
N-фенил-андрост-3,5-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

N-1-адамантил-андрост-3,5-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота;

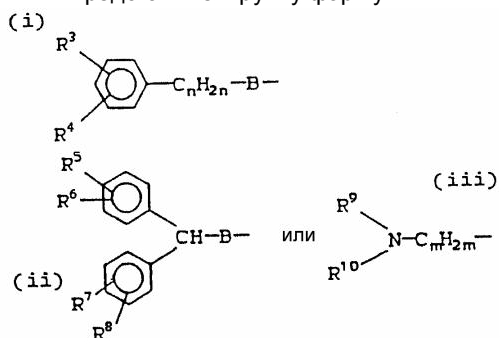
N-2-адамантил-андрост-3,5-диен-17β-карбоксамид-3-карбоксилловая кислота.

Относящиеся к данной группе известными в данной области являются нестероидные ингибиторы 5α-редуктазы, разработанные "ОНО Фарма-

цветикал Компани, Лтд", Осака, Япония и описанные в патентах США 4780469, 4847275, 4939141 и в публикациях Европейского патентного ведомства (ЕПВ) 0173516 и 0291245 и в патенте США 4980372 и в публикации ЕПВ 291247 и патенте США 5037852, где соответственно раскрываются определенные новые бензо/тио/амиды и бензил-аминофенилбутановые производные безнола-аминофеноксибутановой кислоты имеют формулу:



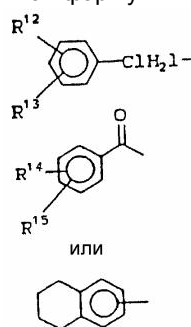
где R¹ является водородом или алкилом от 1 до 4 атомов углерода; А является атомом кислорода, атомом серы или сернистой /SO/ группы; оба R¹ являются метилом или хлором, или эти два R¹ и атомы углерода бензольного кольца, к которому эти два вместе присоединены, являются цикlopентаном, циклогексаном или бензольным кольцом и R² представляет группу формул:



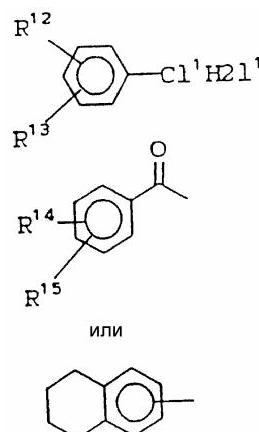
где

В является кислородом, серой или группой формул: NR¹¹ где R¹¹ - водород или алкил от 1 до 4 атомов углерода, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ являются, независимо, водородом, алкилом от 1 до 4 атомов углерода, галогеном, трифторметилом или циклобутилметилом, m - 0 или 1

n - является целым числом от 1 до 5 и R⁹ является водородом, алкилом от 1 до 5 атомов углерода или группой формулы



где R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ являются, независимо, водородом, алкилом от 1 до 4 атомов углерода, галогеном, трифторметилом или циклобутилметилом и l является целым числом от 1 до 4 и R¹⁰ является группой формулы:



где R¹², R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ являются, независимо, водородом, алкилом от 1 до 4 атомов углерода, галогеном, трифторметилом или циклобутилметилом и l является целым числом от 1 до 4 их или нетоксичными солями.

Представительные примеры каждого из этих двух классов соединений, чьи синтезы и свойства раскрыты в вышецитированных патентах США, включают следующее:

- 4-[2-(4-бензилокси-2,3-диметилбензоиламино)-фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-(4-(2-метилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(3-метилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-метилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(2,6-диметилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-этилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-пропилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-изопропилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-хлорбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-циклобутилметилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(2-фенилэтокс)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(3-фенилпротокс)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-фенилбутокс)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(5-фенилпентилокс)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(1-(4-изобутилофенил)этокс)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-пропбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;
- 4-[2-[1-(4-изобутилофенил)этокс)-2,3-диметилбензоиламино]фенилтио]бутановая кислота;
- 4-[2-[4-(4-пропилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенилсульфинил]бутановая кислота;

4-[2-[4-(N-(4-трифторметилфенилметил)амино)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-(4-изобутилбензилокси)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбониламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-(4-изобутилбензилокси)-нафталин-1-карбониламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[8-(4-изобутилбензилокси)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбониламино]фенилтио]бутановая кислота;

4-[2-[4-(бис(4-пропилфенил)метокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-дифенилметокси)метокси)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-(бис(4-пропилфенил)метиламино)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-(бис(4-пропилфенил)метилтио)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-[N,N-бис(4-пропилфенилметил)ио]-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-(N,N-бис(4-трифторметилфенилметил)амино)-2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-[4-[N-метил-N-(5,6,7,8-тетрагидронафт-1-ил)аминометил]2,3-диметилбензоиламино]фенокси]бутановая кислота;

8-(п-пентилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-пентилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)6-хлор-1,4-бензодиоксан;

8-(м-октилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(о-пентилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-бутилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-гексилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-гептилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-октилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-нонилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-децилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-ундецилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-додецилбензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-пентилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(м-пентилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(о-пентилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-бутилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-нонилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-пропилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-гексилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-гептилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-октилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(о-децилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-изопентилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-изогексилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-метилбутоксibenзоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(N-метил-(р-октинилокси)бензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-октилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота и ее метиловый эфир;

8-(п-изогептилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан;

8-(п-изооктилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;

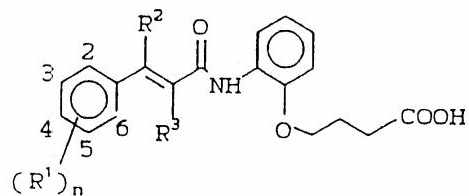
8-(п-3,7-диметилоктилокси)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;

8-(п-октилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;

8-(п-гепсилоксибензоил)амино-2-(5-тетразолил)1,4-бензодиоксан-7-карбоновая кислота и ее метиловый эфир.

«и их метиловый эфир и тому подобное».

Включенным в это изобретение также в качестве ингибитора 5 α -редуктазы является цинамоламид следующей формулы:



где R^2 и R^3 каждый независимо представляет водородную или метиловую группу с оговоркой, что

(i) когда R^2 представляет метиловую группу, R^3 представляет водород и (R^1) представляет член, выбранный из группы, состоящей из 3-группы, группы 4-пентила, группы 4-неопентила, 4-(2-этилбутиловой) группы и 4-(2-метилпентиловой) группы или

(ii) когда R^2 представляет, водород, R^3 представляет метиловую группу и (R^1) представляет 3-пентиловую группу или ее нетоксические соли.

Иллюстративные соединения включают:

4-[2-(4-бутилтио)-бета-метилциннамоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-циклобутилметил)-бета-метилциннамоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-циклогексилметил)-бета-метилциннамоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(4-фенилбутил)-бета-метилциннамоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-феноксид-бета-метилциннамоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(3-пентил-альфа-метилциннамоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-фенэтил-альфа-метилциннамоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(3-пентил-бета-метилциннамоиламино)-фенокси]бутановая кислота;

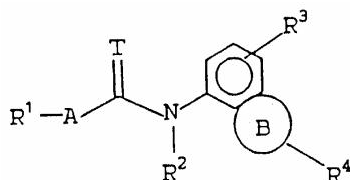
4-[2-(4-неопентил)-бета-метилциннамоиламино]фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(2-этилбутил)-бета-метилциннамоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(2-метилпентил)-бета-метилциннамоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(2-фтор-4-пентилокси)-бета-метилциннамоиламино]фенокси]бутановая кислота.

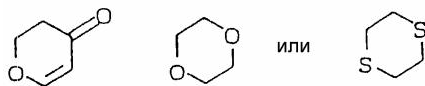
Также включенными в это изобретение являются полученные бензо/тио/амиды формулы:



где

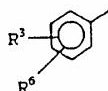
A представляет одинарную связь или группу метилена, этилена, триметилена, тетраметилена, винилена, пропенилена, бутенилена, бутадиенилена, или этилиленовую группу, выборочно замещаемую одной, двумя или тремя алкиловыми группами с неразветвленной или разветвленной цепью с 1-10 атомами углерода и/или дениловой группой;

B представляет гетероциклическое кольцо от 4 до 8 членов, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов кислорода, азота и серы, где названное кольцо может выборочно замещаться группой, выбранной из оксо, тиоксо и и/или гидроксигрупп/ы/, включая кольцо формулы:

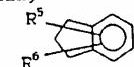


T представляет атом кислорода или серы
R¹ представляет группу общей формулы:

(i)

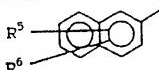


(iii)



или

(ii)



(iv) алкил прямой или разветвленной цепью, алкенил или алкиниловая группа от 1 до 20 атомов углерода, где R⁵ и R⁶ независимо представляют атом водорода или галогена, алкил с прямой или разветвленной цепью, алкенил или алкиниловую группу от 1 до 20 атомов углерода, незамещаемые или замещаемые одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью по выбору атомами углерода, атомами кислорода, атомами серы, атомами галогенов, атомами азота, бензольным кольцом (кольцами), тиофеновым кольцом (кольцами), нафталиновым кольцом(ами), карбоциклическим кольцом (коль-

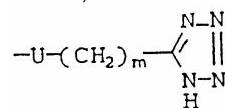
цами) от 4 до 7 атомов углерода, карбонильной группой (группами), карбонилокси группой (группами), гидроксигруппой (группами), карбоксигруппой (группами), азидогруппой (группами), и/или нитро группой (группами);

R² представляет атом водорода алкила с прямой или разветвленной цепью с 1-6 атомами углерода;

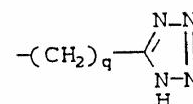
R³ представляет атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, нитро группу, группу общей формулы: -COOR⁷,

где R⁷ представляет атом водорода или алкиловую группу с прямой или разветвленной цепью от 1 до 6 атомов углерода или алкил с прямой или разветвленной цепью, алкокси- или алкилтиогруппу от 1 до 6 атомов углерода;

R⁴ представляет группу общей формулы: -U-(CH₂)ₙ-COOR⁸,



-(CH₂)ₚ-COOR⁸, или



где U представляет, атом кислорода или атом серы; R⁸ представляет атом водорода или разветвленную алкиловую группу от 1 до 6 атомов углерода; "m" и "n" представляют целое число от 1 до 10, соответственно, "p" и "q" представляют 0 или целое число от 1 до 10, соответственно, или их нетоксические соли.

Иллюстративные соединения включают:

4-[2-(4-бензилокси-2,3-диметилбензоиламино)-фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(2-метилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)]бутановая кислота;

4-[2-(4-(3-метилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-метилбензилокси-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(2,6-диметилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(4-этилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(4-пропилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(4-изопропилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(4-изобутилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(4-хлорбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(4-циклобутилметилбензилокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(2-фенилэтокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

4-[2-(4-(3-фенилпропокси)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

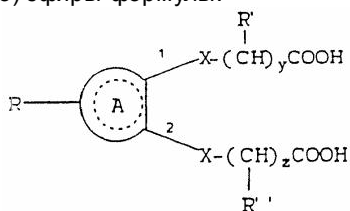
4-[2-(4-(4-фенибутокс)-2,3-диметилбензоиламино)фенокси]бутановая кислота;

8-(п-пентилокси-м-метоксibenзоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-(2Е-октенилокси-м-хлорбензоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(2-нафтилкарбонил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота и ее метиловый эфир;
8-(п-гептилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(N-метил-(N-пентилциннамоил))амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
5-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-7-хлор-1,4-бензодиоксан;
8-(п-этилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пропилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-бутилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-6-метил-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(о-октилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота и ее метиловый эфир;
5-(о-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота и ее метиловый эфир;
8-(п-гексилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-нонилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота и ее метиловый эфир;
5-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота и ее метиловый эфир;
8-(п-октилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-децилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-изопропилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-изобутилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-изопентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентил-2-метилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентил-3-метилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(м-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
8-(о-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;

[illegible]

8-(п-изопентилоксиметил-циннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-циклогексилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-циклогексилметоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(4-циклогексилбутоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(2-циклогексилэтоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-фенилметилэтоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-фенилметоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(2-фенилэтоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(4-фенилбутоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(5-фенилпентилоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(3-фенилпропоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(6-ацетилоксигексидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-(2-(2-тиенил)этоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п,м-диметоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(м-метокси-п-пентилоксидиннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-пентилокси-м-хлорциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(3-(5-инданил)акрилоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 N-(2-гексадеценил)акрилоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-пентилфенилацетил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(3-(п-пентилфенил)пропионил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-гексилфенилпропиолоил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(5-(п-пропоксифенил)пента-2Е,4Е-диеноил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(5-(п-бутилфенил)пента-2Е,4Е-диеноил)амино-2-(5-тетразолил)-1,4-бензодиоксан;
 8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-2,3-дигидро-14-дифенилафталин;
 8-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-2,3-дигидро-14-дифенилафталин;
 5-(п-пентилциннамоил)амино-2-(5-тетразолил)-2,3-дигидро-1,4-дифенилафталин и их натриевые соли.

Также включенными являются ароматические 1,2 ди (тио) эфиры формулы:



где

A является 1,2-двузамещенным ароматическим кольцом, предпочтительно бензольным кольцом;

где X является независимо O, S, SO, SO₂

R - это H

C₁-C₄ - алкил, фенил или замещенный фенил, галоген, галоалкил, гидрокси, карбокси, циан

C₁-C₄ - алкокси

C₁-C₄ - алкилтио

C₁-C₄ - алкилсульфинил

C₁-C₄ - алкилсульфонил,

нитро,

амино,

C₁-C₄ моно или диалкиламино;

R' и R'' - это независимо

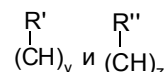
H

галоген

C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкокси, амино, или оксо, где CH-R' или CH-R'' в формуле становятся -C=O;

Y - 1-6

Z - 6-20 и где



могут независимо представлять замещенные или незамещенные радикалы алкила, или алкенила, содержащие, по меньшей мере одну алкеновую связь и фармацевтически допустимые соли и эфиры из них.

Соединения этого изобретения являются ингибиторами человеческого фермента тестостерон-5α-редуктазы.

Область действия соединений этого изобретения описана в вышеприведенной формуле.

В описании формулы применяются такие обозначения: X в общей формуле, приведенной выше, является O или S, предпочтительно одно X является O, и в частности, где оба X являются O, например, при получении в результате структуры катехола.

"C₁-C₄ алкил" включает линейные или разветвленные виды, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, м-бутил.

"C₁-C₄ алкокси" включает прямые или разветвленные виды, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, сек-бутокси, м-бутокси.

"Гало" включает фтор, бром и йод.

"Замещенный фенил" включает фенил, замещенный одним или больше C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ алкокси, или галогеном и тому подобным, как описано выше.

Иллюстративные примеры включают о, м, п-метоксифенил; 2,4-диметоксифенил; 2-хлор-4-этоксифенил; 3,5-диметоксифенил; 2,4-дихлорфенил; 2-бром-4-метилфенил, О-фторфенил и т.п.

"Галоалкил" включает C₁-C₄ алкил, описанный выше, замещенный одним или больше галогеном, как описано выше и включает: трифторметил, 2,2-дихлорэтил и тому подобное.

"C₁-C₄" алкилтио включает C₁-C₄ алкил, описанный выше, замещенный, по крайней мере, одной-двувалентной тио (-S-) группой, включающей: метилтио, этилтио, изопропилтио, н-бутилтио и тому подобное.

"C₁-C₄ алкилсульфинил" включает C₁-C₄ алкил, описанный выше, замещенный, по крайней мере, одной SO-группой, включающей метилсульфинил, этилсульфинил, изопропилсульфинил и т.п.

"С₁-С₄ алкилсульфонил" включает С₁-С₄ алкил, описанный выше, замещенный, по крайней мере, одной сульфониловой группой, -SO₂-, включающей: метилсульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил и тому подобное.

"С₁-С₄ моно или диалкиламино" включает амина, замещенное одной или больше С₁-С₄ алкиловой группой, как здесь описано выше, включающей: метиламино, этиламино, н-бутиламино, т-бутиламино, N,N-диметиламино, N,N-диэтиламино, метил-т-бутиламино и тому подобное.

R-группа или группы бензольного кольца могут вначале присутствовать в процессе в качестве исходного материала 1 в диаграмме "А", например, фенил, метил, метокси, циано, трифторметил, карбометокси, или добавленные позже обычной реакцией например, хлор, посредством хлорирования, нитро с помощью нитрования или созданные из исходного или добавленные функциональные группы в наличии, например, превращением нитро в amino-группу каталитическим восстановлением, потом алкилированием в моно или диалкиламин. Amino группа может быть подвергнута диазотозации в отношении гидроксигруппы, за чем может последовать метилирование в метокси группу. Подобно этому, гидроксигруппа может быть превращена в тиол с помощью аналогичных процедур, описанных в "Органической химии" 31, с. 3980-3984 (1966) Ноуменом и Карнсом и в "Журнале органической химии", 31, с. 410 (1966) Квартом и Эвансом. Полученный тиол может быть алкилированным в алкилтио, который может быть окислен в соответствующую окись серы или сульфон. Предпочитаемыми заместителями являются H, С₁-С₄ алкил, С₁-С₄ алкокси и фенил. Эти реакции и последовательность известны и будут очевидным специалисту в данной области как модифицировать бензольное кольцо, чтобы прийти к R-радикалу, раскрытому здесь.

Термин "фармацевтически приемлемые соли и эфиры из них" означает соли и эфиры кислотных групп в заключительной молекуле, которые могут использоваться как часть системы введения лекарства в человека и включает соли: натрия, калия, кальция, аммония и эстеров: этилового эстера, ацетурата, безилата, эдетата, фенпропионата, ацетата, памоата и эстеров, которые служат в качестве "пролекарственных" формирований, которые будут гидролизироваться в теле при физиологической pH и генерировать кислоту, включая пиволойлаты, например, пивоксетил и пивоксил и эфиры Капебо и им подобные.

$\begin{array}{c} R' \\ | \\ (CH)_y \end{array}$, где "y" 1-6, предпочтительно 3, может содержать, по крайней мере, один R' заместитель как описано выше и может быть, например, -CH₂-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH-CH_2- \end{array}$; $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH-CH_2- \end{array}$;

-CH₂-CH-; $\begin{array}{c} Cl \\ | \\ -CH_2-CH-CH_2- \end{array}$; $\begin{array}{c} OCH_3 \\ | \\ -CH_2-CH-CH_2- \end{array}$ и тому подобным.

Алкеновая связь также может присутствовать в R' (CH)_y-например, CH₂-CH=CH-; CH₂-CH=CH-CH₂-; -CH₂-CH=CH-(CH₂)₂- и тому подобное.

$\begin{array}{c} R'' \\ | \\ (CH)_z \end{array}$, где z составляет 6-20, предпочтительно 10-16, может содержать, по крайней мере, один R'' заместитель, как описано выше и может быть, например: -(CH₂)₆-; -(CH₂)₂₀-; $\begin{array}{c} (CH_2)_9-CH- \\ | \\ CH_3 \end{array}$;

-CH₂-CH-(CH₂)₉-; $\begin{array}{c} (CH_2)_5-CH-(CH_2)_4- \\ | \\ OCH_3 \end{array}$ и тому подобным.

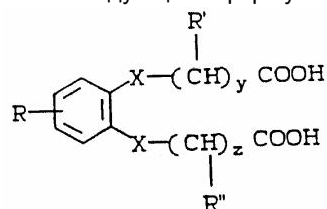
Алкеновая связь также может присутствовать в (CH)_z, например, -CH₂-CH=CH-(CH₂)₈-; -(CH₂)₈-CH=CH(CH₂)₂-; -(CH₂)₉-CH=CH-(CH₂)₉-; -(CH₂)₄-CH=CH-(CH₂)₄- и тому подобной.

R' и R'' также могут быть -NHCOCH₃, что может быть гидролизовано обычной кислотой или основным гидролизом в фенольной молекуле; R' и R'' также могут быть оксо, полученные, например, добавлением HBr к алкену, за чем следует превращение в спирт и последующие окисление в кетон.

Предпочтительным является ситуация, где один R' или R'' являются H и особенно предпочти-

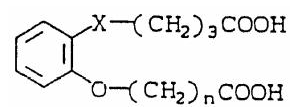
тельной та, где оба $\begin{array}{c} R' \\ | \\ (CH)_y \end{array}$ и $\begin{array}{c} R'' \\ | \\ (CH)_z \end{array}$ являются алкилами.

Предпочтительные соединения этого изобретения подаются следующими формулами:



где

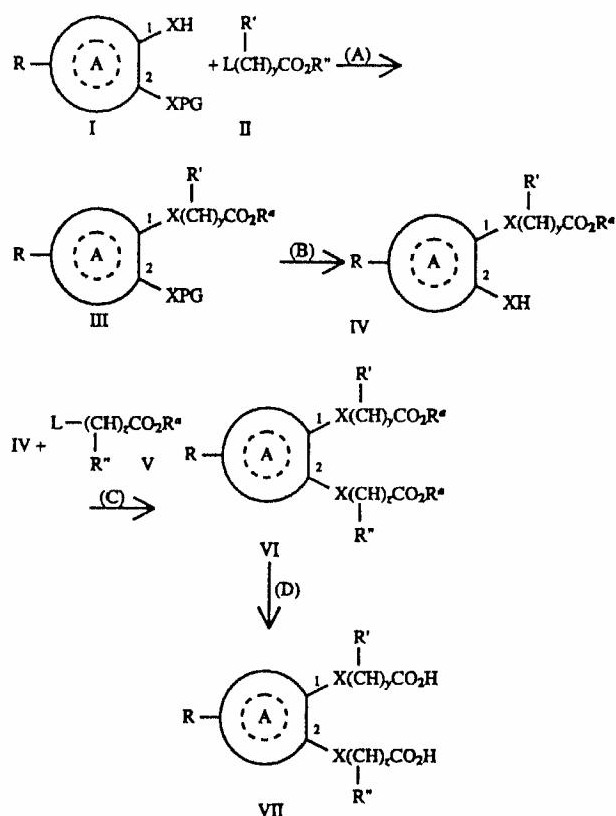
один X является O и R, R', R'', "y" и "z" описаны выше и особенно предпочтительными являются соединения



где X являются O или S и "n" составляет 10-16.

Соединения этого изобретения могут быть получены с помощью процесса, отмеченного на следующей диаграмме A-1.

Диаграмма А-1



Как видно по диаграмме А-1, соединение I является исходным субстратом процесса в соответствии с изобретением и представляет собой 1,2-замещенное бензольное кольцо. X может быть независимо О или S и "PG" представляет гидрокси или тио защитную группу, которая не является активной в течение стадии (А), но может быть впоследствии удалена с помощью, например, палладиевого или угольного катализатора в этаноле при сжатой атмосфере A_2 .

Примеры "PG" защитных групп, которые являются обычными и известными в данной области / См. "Защитные группы в органическом синтезе" Теодора В. Грина - 1981 - Джон Уили - гл. 2". Защита гидроксильной группы, включающей 1,2- и 1,3-диоли", с. 16-17 и гл. 6 "Защита тиоловой группы", с. 193-218.

Иллюстративные примеры "PG" включают: бензил, р-метокси-бензил, п-галобензил, включающий п-хлорбензил, п-фторбензил и тому подобное. Другие защитные группы, которые известны, будут очевидны специалисту в данной области как выполняющие функции стадии (А).

Иллюстративные примеры соединений полезных как I в этом изобретении, включают, но не ограничиваются следующими:

2-(бензилокси)-фенол,
2-(бензилокси)-тиофенол,
2-(бензилтио)-фенол,
2-(бензилтио)-тиофенол,
3-метокси-2-бензилоксифенол,
2-бензилокси-4-метоксифенол,
3-метил-2-бензилоксифенол,
2-бензилокси-5-метилфенол,

2-бензилокси-4-метилфенол.
2-бензилокси-5-метилфенол,
2-бензилокси-3,5-диизопропилфенол,
2-бензилокси-3,5-ди-т-бутилфенол,
2-бензилокси-4-т-бутилфенол,
2-бензилокси-3-этилфенол,
2-бензилокси-5-фенилфенол,
2-бензилокси-4-метил-1-тиофенол,
2-бензилокси-5-трифторметил-1-тиофенол,
2-бензилокси-6-метокси-1-тиофенол,
2-бензилтио-4-метил-1-тиофенол,
2-бензилтио-5-метилсульфонил-1-фенол, и т.д.

Представительными примерами II полезными для процесса по изобретению, где "L" является остаточной группой, например, группой галогенов, включающей бром, хлор или сульфонат и тому подобное, и R^a является C₁-C₄ линейной или разветвленной алкиловой частью сложного эфира, включающей метил, этил, изопропил, т-бутил, сек-бутил и т.п., и где R^1 и R^2 являются или определенными выше, включают, но не ограничиваются:

Br-CH₂-COOMe,
Cl-CH₂CH₂CH₂COOCH₂CH₃,
Br-CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe,
Br-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOEt,
Br-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOCH₂CH₂CH₂CH₃,
Br-(CH₂)₂CH(CH₃)COOMe,
Br-CH₂CH(CH₃)CH₂COOEt,
Br-CH₂CH₂CH₂COOMe,
Br-CH₂CH(OCH₃)CH₂COOCH(CH₃)₂,
Cl-CH₂CH(OCH₂CH₃)CH₂COOMe,
Br-CH₂CH(F)CH₂COOMe,
Cl-CH₂CH₂COOEt,
и т. п.

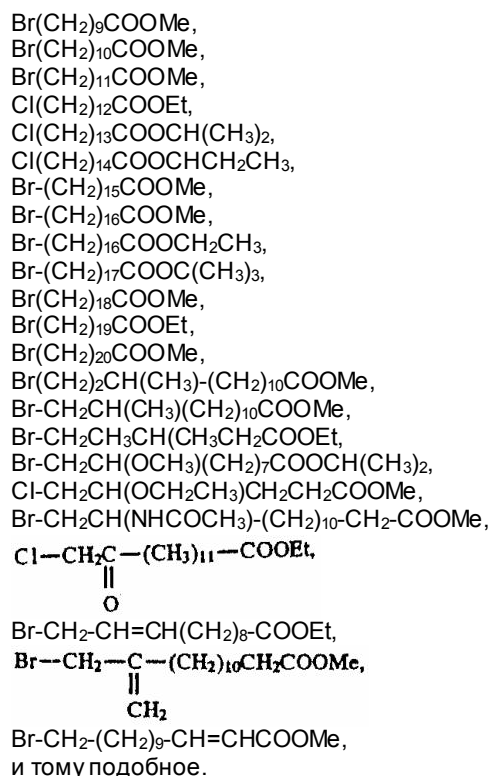
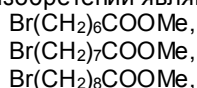
На стадии (А) конденсация I и II для производства III имеет место в негидроксированном полярном органическом растворителе, например, в ацетоне, этилацетате, метилэтилкетоне, диоксане, THF, диэтилкетоне и тому подобное. Протонный акцептор также присутствует, например, карбонат калия, бикарбонат натрия, пиридин, триэтиламин и им подобный. В общем, реакция осуществляется при инертной атмосфере, например, сухом азоте, и нагревается с обратным холодильником или ей позволяют осуществляться в течение удлиненного периода при комнатной температуре. Возбуждение - обычное.

На стадии (В) защитная группа "ЗГ" каталитически удаляется при окружающей температуре в водородной атмосфере под давлением в органическом растворителе для того, чтобы получить IV, что будет представлять фенол или тиофенол.

Действующие катализаторы включают 5% Pd/c и тому подобное. Органический растворитель должен быть инертным в условиях реакции и включать этилацетат, этанол, метанол, диоксан и тому подобное.

Стадия (С) включает реакцию IV с V для получения VI, диэфира. Условия реакции являются похожими на те, что описаны в стадии (А), используемой инертный органический растворитель для составных частей реакции и протонный акцептор.

Представительными примерами V полезными в изобретении являются:



На стадии "Д" диэфир может быть дезтеризован основным гидролизом, например, NaOH в MeOH/H₂O для получения двухосновной кислоты VII при подкислении

Диаграмма В-1

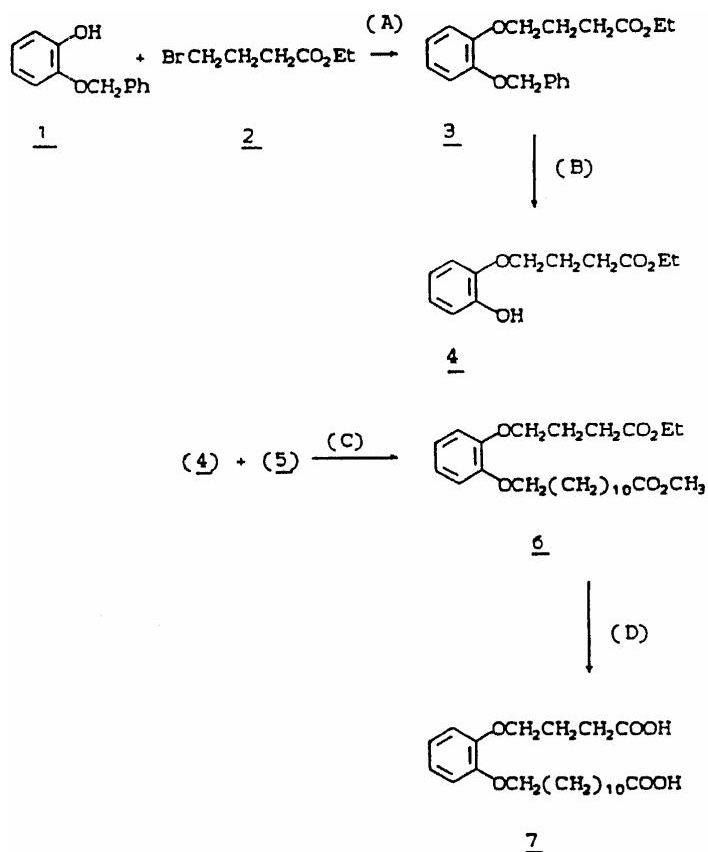
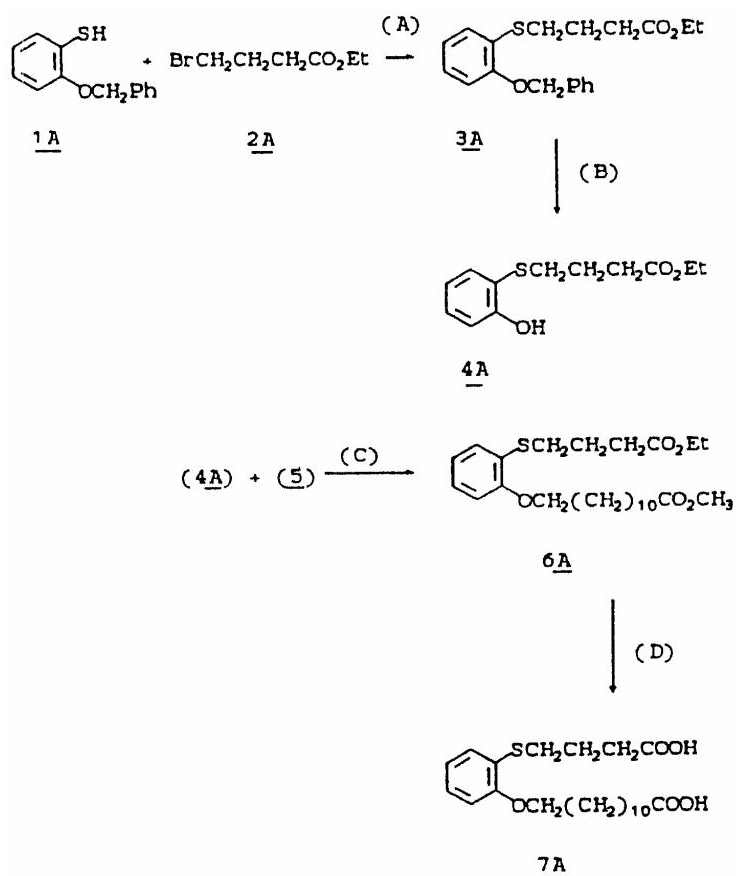


Диаграмма С-1



Процесс В-1 иллюстрирует специфический синтез 7.

Как видно, 2-бензилоксифенол 1, этил 4-бромобутират 2 и безводный K_2CO_3 , например, в сухом ацетоне нагревают с обратным холодильником или перемешивают в течение удлиненного периода при комнатной температуре в атмосфере азота для получения продукта этил 4-(2-бензилоксифенокси)бутирата 3 на стадии А.

Раствор 3, например, в этил ацетате каталитически гидрогенируют при комнатной температуре при, например, 40 фунта/кв.дюйм H_2 в присутствии 5/1 Pd/C катализатора для получения этил 4-(2-гидроксифенокси)бутирата 4 на стадии В.

Стадия (С) включает реакцию 4 и метила 12-бромододеканоата 5 с карбонатом калия в ацетоне как на стадии (А) для получения эфира монометила.

На стадии (D) диэфир 6 эстеризуют с помощью, например, 2,5 N, NaOH в MeOH/ H_2O для получения конечного продукта двухосновной кислоты 7 при подкислении.

Диаграмма С-1 иллюстрирует синтез серного аналога 7 в виде 7А. Эта аналогичная процедура использует по существу те же стадии, что и процесс В.

Из вышеназванных диаграмм также очевидно, что подходящие заместители для II и 2 с другими замещаемыми и незамещаемыми галоалкильными эфирами известны в данной области и описаны здесь и что подходящая замена V и 5 другими бромозэфирами, имеющимися в данной области и

также описанными выше, дадут все соединения в пределах формулы данного изобретения.

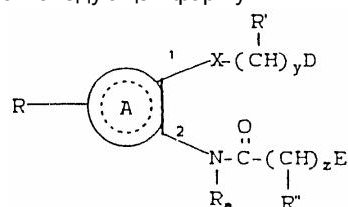
Иллюстративные примеры соединений, получаемых с помощью этого процесса, включают:

- 4-(2-(20-карбоксиэйкосилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(19-карбоксинонадецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(18-карбоксиоктадецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(17-карбоксигептадецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(16-карбоксигексадецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(15-карбоксипентадецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(14-карбокситетрадецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(13-карбокситридецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(12-карбоксидодецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(11-карбоксиундецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(10-карбоксидецилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(9-карбоксинонилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(8-карбоксиктилокси)фенокси)масляная кислота;
- 4-(2-(7-карбоксигептилокси)фенокси)масляная кислота;

3-(2-(11-карбоксиундецилокси)фенилтио)пропионовая кислота;
 3-(2-(11-карбоксиундецилокси)фенилтио)масляная кислота;
 3-(2-(11-карбоксиундецилтио)-4-метил-фенилтио)масляная кислота;
 3-(2-(12-карбоксидодецилтио)фенилтио)масляная кислота;
 5-(2-(11-карбоксидодецилтио)фенилтио)валериановая кислота;
 5-(2-(10-карбоксидецилокси)фенилтио)валериановая кислота;
 5-(2-(9-карбоксинилокси)фенилтио)капроновая кислота;
 3-(2-(12-карбоксидодецилокси)фенилтио)валериановая кислота;
 3-(2-(11-карбоксидецилокси)фенилтио)валериановая кислота;
 3-(2-(10-карбоксидецилокси)фенилтио)валериановая кислота;
 6-(2-(9-карбоксинилтио)фенилтио)капроновая кислота;
 6-(2-(12-карбоксидодецилокси)фенилтио)капроновая кислота;
 6-(2-(11-карбоксиундецилокси)фенилтио)капроновая кислота;
 6-(2-(11-карбоксиундецилокси)-3-метилфенилтио)энантовая кислота;
 7-(2-(11-карбоксиундецилокси)-4-метилфенилтио)энантовая кислота;
 7-(2-(12-карбоксидодецилтио)фенокси)энантовая кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилокси)-4-метил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(10-карбоксидецилокси)-3-метил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинилокси)-5-метил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодецилокси)-5-метил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодецилокси)-6-метил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилтио)-3-метил-тио)фенокси)валериановая кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилтио)-3-(метил-сульфонил)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилтио)-4-(метил-сульфонил)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодецилокси)-5-этил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилокси)-4-фенил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(10-карбоксидецилокси)-3,5-диметилфенокси)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинилокси)-4-фтор-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодецилокси)-5-трифторметил-фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодецилтио)-5-нитрофенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилтио)-4-метилфенокси)валериановая кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилтио)-3,5-диметилфенокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодецилтио)-4-диметиламино)фенокси)масляная кислота;

4-(2-(11-карбоксиундецилокси)-5-этиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинилокси)фенокси)пропионовая кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодецилтио)фенокси)-3-метилпропионовая кислота;
 4-(2-(10-карбоксидецилокси)фенилтио)-3-метокси-масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинилокси)фепилтио)-3-этоксималяная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилокси)фенокси)-2-бутеновая кислота;
 4-(2-(9-карбоксинилокси)фенокси)-2-бутеновая кислота;
 4-(2-(11-карбокси-2-метилундецилокси)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецил-7-ен-окси)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(13-карбокси-2-метилентри-децилокси)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилокси)фенилсульфонил)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилокси)фенилсульфинил)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилсульфинил)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилсульфонил)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилсульфинил)фенилсульфинил)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундецилсульфонил)фенилсульфонил)масляная кислота и т.д.

Также включенным в качестве ингибитора 5 α -редуктазы в этом изобретении является агент для лечения типичного облысения в комбинации с миноксидилом следующей формулы:



где

A является 1,2-двухзамещенным ароматическим кольцом, выбранным из:

а) бензола, 1,2-двухзамещенного нафталина;
 б) 5-6 членного гетероароматического кольца, содержащего 1-2 атома N, 1S или O атома или их комбинации;

D и E являются независимо -COOH, -CONH₂, CONHR_b, COOR_b, SO₂OH, SO₃(OH), SO₂NH₂, -SSO₂ONa, PH(O)(OH), P(O)(OH)₂;

X является O, S, SO, или SO₂,

R является H

C₁-C₄ алкил

фенил или замещенный фенил

гало,

галоалкил,

гидрокси,

карбокси,

циано,

C₁-C₄ алкокси

C₁-C₄ алкилтио

C₁-C₄ алкилсульфинил

C₁-C₄ алкилсульфонил

нитро,
амино,
C₁-C₄ моно или ди- алкиламино
R' и R" являются независимо
H,
гало,
C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкокси,
амино, или оксо, где CH-R' или CH-R" в формуле становятся -C=O
R_a являются H, C₁-C₄ алкил
R_b являются C₁-C₁₂ алкил, фенил или фенил
C₁-C₄ алкил
у являются 1-6
z -" 6-20 и

$$\begin{array}{c} \text{R}' \quad \text{R}'' \\ | \quad | \\ (\text{CH})_y \quad (\text{CH})_z \end{array}$$

где (CH)_y и (CH)_z могут независимо представлять замещенные или незамещенные радикалы алкила или радикалы алкенила, содержащие, по меньшей мере, одну алкеновую связь и их фармацевтически допустимые соли и эфиры.

Соединения этого изобретения являются ингибиторами 5 α -редуктазы тестостерона человека.

Область действия соединений этого изобретения описан в вышеуказанной формуле.

В описании формулы используются следующие термины, которые определены здесь таким образом:

X является предпочтительно O или серой и особенно предпочтительно O.

"C₁-C₄ алкил" включает линейные или разветвленные виды, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, циклопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, т-бутил, а "C₁-C₁₂ алкил" включает алкил до 12 атомов C, включая н-октил, т-десил, н-додесил.

"Фенил C₁-C₄ алкил" включает бензил, 2 фен-этил, и т.п.

"C₁-C₄ алкокси" включает линейные или разветвленные виды, например, метокси, этокси, н-протокси, изопротокси, н-бутокси, изобутокси, сек-бутокси, т-бутокси.

"Гало" включает фтор, хлор, бром или иод.

Выражение "гетероароматическое кольцо", используемое здесь, обозначает 5-6-членное кольцо, содержащее 1-2 атома N, IS или O атом, или их комбинацию и включает: пиридин, триофен, фуран, имидазол, 1,3-тиазол, 1,3-оксазол, 1,2,3-тиадиазол и тому подобное.

Ограничение здесь сводится к тому, что 1,2 двухчленное замещение случается только на кольцевых углеродах гетероароматического кольца. Предпочтительными гетероароматическими кольцами являются пиридин, фуран, тиофен.

"Замещенный фенил" включает фенил, замещенный одним или больше C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ алкокси, или гало и тому подобное как определено выше; представительные примеры включают O, м-, п-метоксифенил, 2,4-диметоксифенил; 2-хлоро-4-этоксифенил; 3,5-диметоксифенил; 2,4-дихлорофенил; 2-бромо-4-метилфенил, О-флуорофенил и тому подобное.

"Галоалкил" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный одним или больше "галогенами", как определено выше, и включает: трифторметил, 2,2-дихлорэтил и тому подобное.

"(C₁-C₄) алкилтио" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный, по меньшей мере, одно- двухвалентной тио (-S-) группой, вклю-

чающей: метилтио, этилтио, изопропилтио, н-бутилтио и тому подобное.

"C₁-C₄ алкилсульфины" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный, по крайней мере, одной -SO- группой, включающей: метилсульфинил, этилсульфинил, изопропилсульфинил и тому подобное.

"C₁-C₄ алкилсульфонил" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный, по крайней мере, одной сульфониловой группой, -SO₂- включающей: метилсульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил и тому подобное.

"C₁-C₄ моно или диалкил amino" включает amino, замещенный одной или больше C₁-C₄ алкиловой группой, как она определена здесь выше, включающей: метиламино, этиламино, н-бутиламино, т-бутиламино, диметиламино, диэтиламино, метил-т-бутиламино и тому подобное.

R-группа или группы на бензольном или гетероароматическом кольце могут в начале присутствовать в процессе, например, фенил, метил, метокси, циано, карбометокси, трифторметил (как в исходном о-нитрофеноле 1 в диаграмме A) или могут быть добавлены позже обычной реакцией, например, хлор в случае хлорамин, нитро- при нитрации или могут быть созданы из присутствующей стартовой или добавленной группы, например, превращением позже добавленной нитро- группы в аминогруппу каталитическим восстановлением, потом алкилированием в моно или диалкиламин. Амино группа может быть подвергнута диазотизации в гидроксигруппу, за чем может последовать метилирование в метокси группу. Подобным образом гидроксигруппа может быть превращена в тиол при помощи аналогичных процедур, описанных в "Журнале органической химии", 31, с. 3980-3984 (1966) Ньюменом и Корнсом и в "Журнале органической химии", 31, с. 410 (1966) Квартом и Эвансом. Полученный тиол может быть алкилирован в алкилтио, который может быть окислен в соответствующий сульфоксид или сульфон. Предпочитаемыми заместителями являются H, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси и фенил.

Эти реакции и последовательность являются обычными в данной области и будут очевидны квалифицированному специалисту, как модифицировать бензольное кольцо с тем, чтобы прийти к радикалу R, раскрытому здесь.

Выражение "фармацевтически приемлемые соли и их эфиры" обозначает соли и эфиры кислотных групп в конечной молекуле, которые могут быть использованы как часть системы доставки лекарств человеку, которые включают соли: натрия, калия, кальция, аммония, замещенного аммония, четвертичного аммония и эфиры: этиловый эфир, ацетат, безилат, эдетат, фенпропионат, ацетат, памоат и эфиры, которые служат как "пролекарственные" формулы, которые гидролизуются в теле при физиологической кислотности для регенерирования кислоты, включая пивалоилаты, например, пивоксетил и пивоксил, и эфиры Канебо и им подобное.

$$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ (\text{CH})_y \end{array}$$

где "y" является 1-6, предпочтительно 3, может содержать, по крайней мере, один R', замещенный, как определено выше, и может быть

алкилом, например, $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}-$; $-\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$;
 CH_3 CH_3 Cl OCH_3

$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ и тому подобное.

OCH_2CH_3

Алкеновая связь также может присутствовать

в $(\text{CH})_y$, например, $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}$; $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$; $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$; $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}-$ и тому подобное,

$(\text{CH})_z$, где z является 6-20, предпочтительно 10-14, может содержать, по крайней мере, один замещаемый R'' , как описано выше, и может быть алкилом, например: $-(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}_2)_{20}$; $-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}-$;
 CH_3

$-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_9-$; $-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-$ и тому подобное.

F

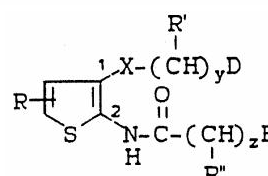
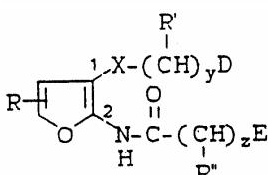
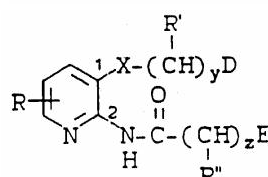
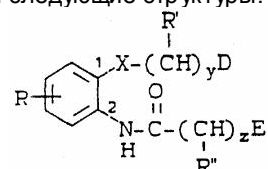
Алкеновая связь также может присутствовать

в $(\text{CH})_y$, например, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-$; $-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$; $-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_9-$; $-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-$ и тому подобное.

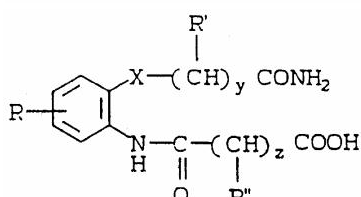
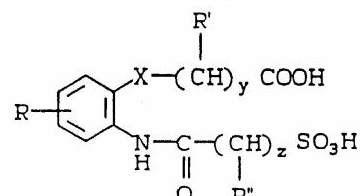
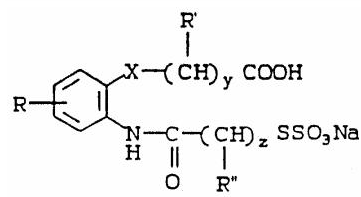
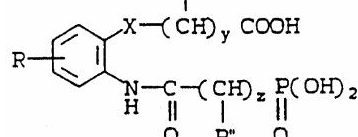
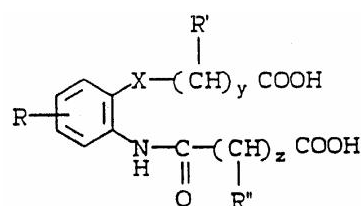
Предпочтительно, когда один R' или R'' являются H и особенно предпочтительно, когда оба

$(\text{CH})_y$ и $(\text{CH})_z$ являются алкилами.

Представительными соединениями этого изобретения в рамках вышеуказанной общей формулы являются следующие структуры:

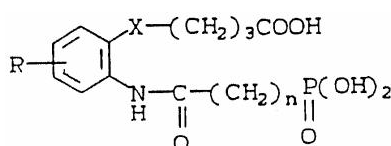
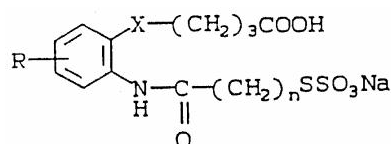
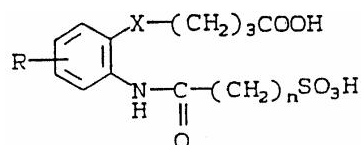
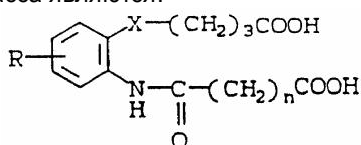


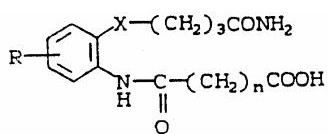
Особенно предпочтительными являются следующие соединения:



где X является O или S и R, R', R'', y и являются определенными выше.

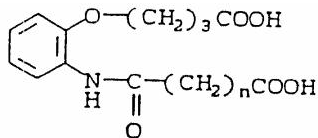
Предпочитаемыми соединениями в пределах этого класса являются:



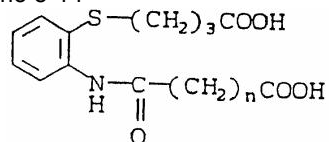


где X является O или S и "n" равно 8-14.

Предпочитаемыми составами в пределах этих классов также являются:



где "n" равно 8-14



где "n" равно 8-14.

Соединения данного изобретения могут быть получены с помощью процедур, изображенных следующих схемами потока

Диаграмма A-2

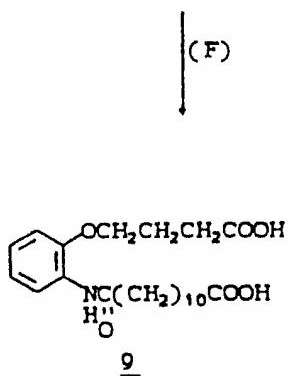
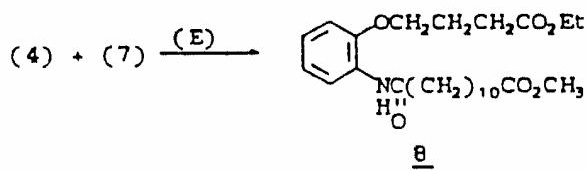
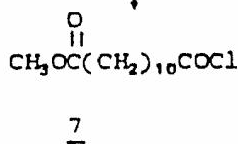
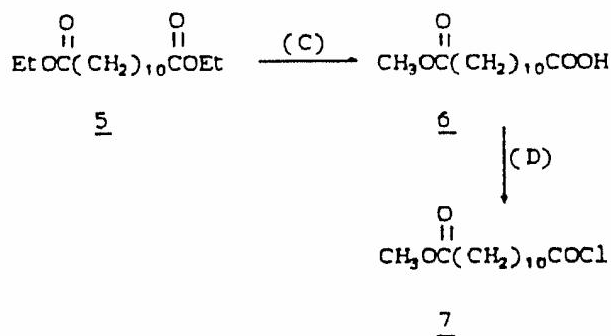
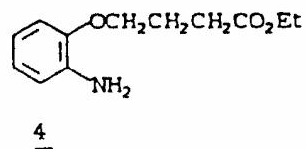
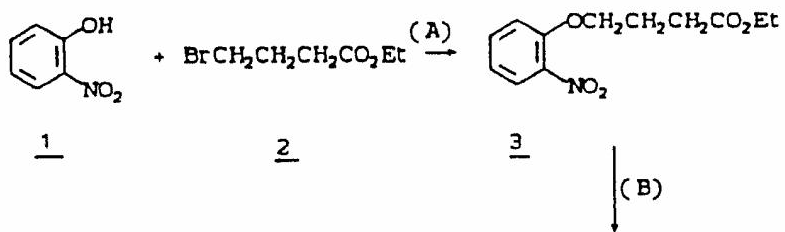


Диаграмма В-2

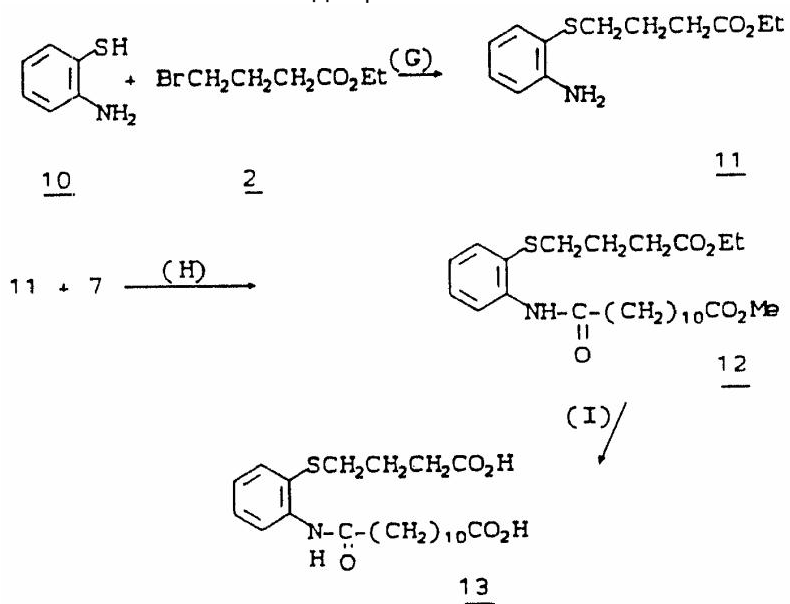


Диаграмма С-2

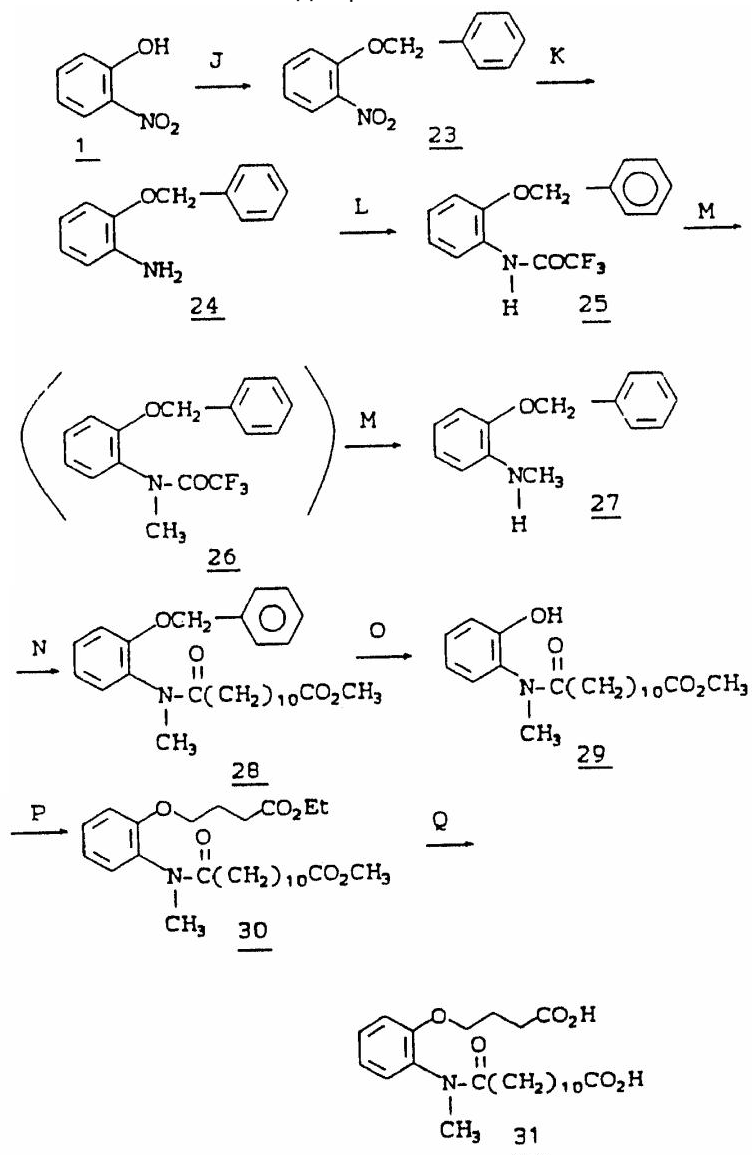


Диаграмма D-2

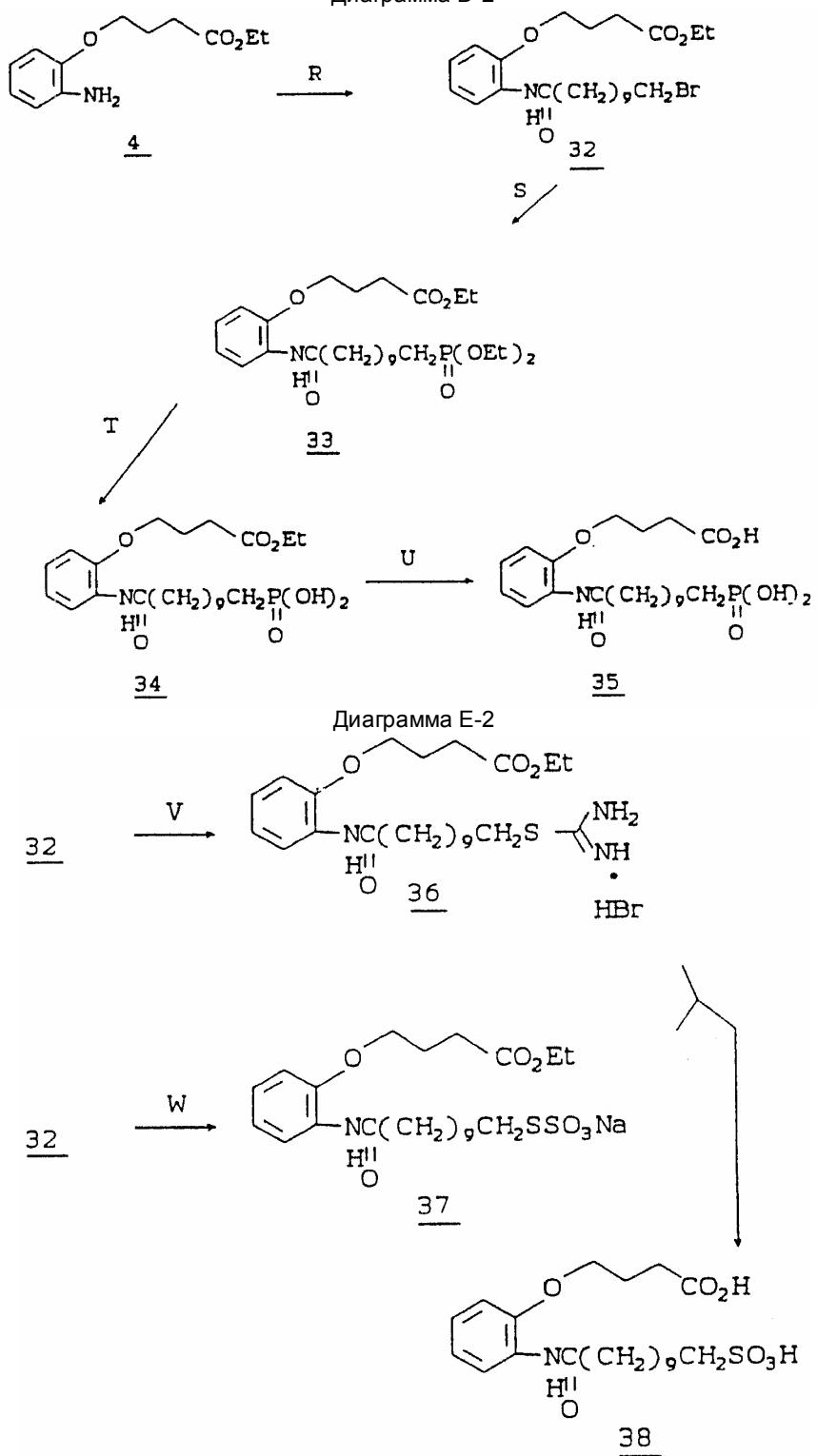


Диаграмма F-2

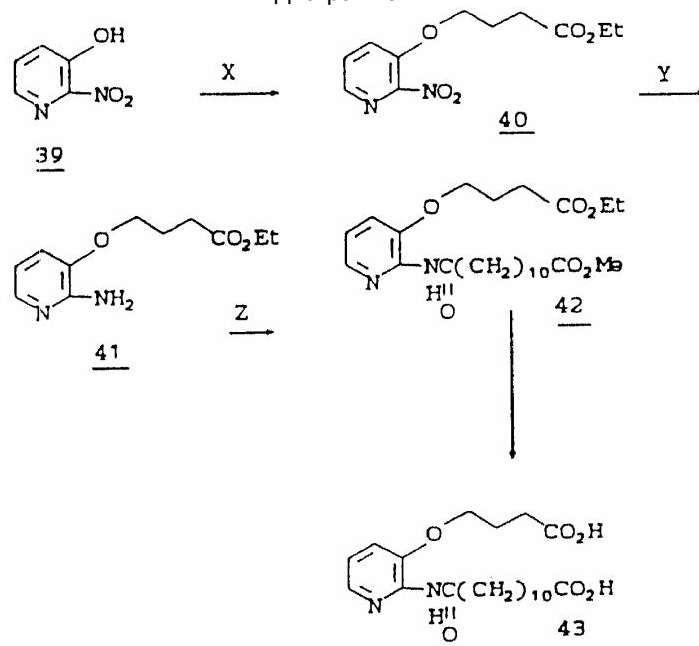
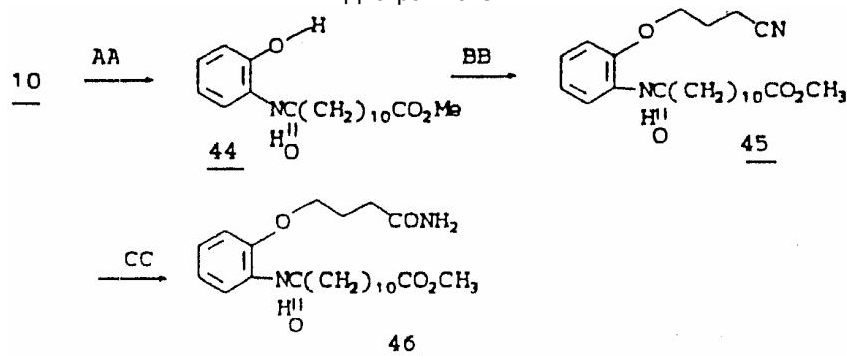


Диаграмма G-2



44 Br CH₂ CH₂ CH₂ CO₂Et (9) (альтернативный путь к 9).

Как видно по диаграмме A-2 о-нитрофенол 1 этил 4-бромобутират 2 и ангидридный K₂CO₃ в, например, сухом ацетоне, нагреваются с обратным холодильником или перемешиваются в течение удлиненного периода времени при комнатной температуре в атмосфере азота для того, чтобы получить этил 4-(2-нитрофенокси)бутират 3 на стадии (A). Раствор 3, например, в этилацетате каталитически гидрогенизуют при комнатной температуре при, например, 40 фунтов на кв. дюйм H₂ в присутствии 5%-ой Pd/c катализатора для получения этил 4-(2-аминофенокси)бутирата 4 на стадии (B).

Стадия (C) включает реакцию диэтил додеканата 5 с октагидратом гидроксида бария в метаноле при окружающей температуре для получения монометилового эфира 6.

На стадии (D) моноэфир монокислоты 6 повторно перемешивают с трионилхлоридом в течение приблизительно 5 часов для получения монокислотного хлорида, моноэтилового эфира 7.

Стадия (E) состоит из реакции монокислотного хлорида 7 с амином 4 при, например, 0-10°C в, например, сухом эфире в присутствии акцептора во-

дорода, например, триэтиламина с целью получения амида 8.

На стадии (F) эфирно-амидный диэстер 8 деэстерифицируется с помощью, например, 2,5N NaOH в MeOH/H₂O для подкисления конечного продукта двухосновной кислоты 9.

Диаграмма B-2 иллюстрирует синтез соответствующих тио соединений.

Стадия (G) иллюстрирует реакцию о-аминобензолтиола с этил-4-бромобутиратом, которая может быть осуществлена, например, в сухом диметоксиэтаноле при сухом в присутствии протонного акцептора, например, сухом, порошковом K₂CO₃ для получения 11.

Стадия (H) иллюстрирует ациляцию аминогруппы 11 с этил 11-бромондеканоатом в сухом растворителе, например, сухом эфире, при 0°C в присутствии кислотного акцептора, например, пиридина.

Шаг (1) иллюстрирует гидролиз диэфира в конечную двухосновную кислоту 13, который может быть осуществлен с, например, NaOH/MeOH.

Как видно по диаграмме C-2, о-нитрофенол бензилируется при тех же условиях как и на стадии (A).

Стадия (K) показывает восстановление нитрогрупп использованием, например, Ni Рейни в этаноле /NH₃ при 40 фунтах/кв. дюйм H₂.

Стадия (L) показывает трифторацетилирование 24, используя, например, трифторуксусный ангидрид в сухом эфире и в порошковом сухом карбонате натрия.

Стадия (M) показывает N-метилирование, которое может осуществлено использованием, например, йодистого метила в сухом ацетоне и сухом порошковом KOH, за чем следует удаление группы N-трифторацетилила MeOH/H₂O.

Стадия (N) показывает N-ацилирование 27, используя кислотный хлорид, например, 7, например, в сухом хлористом метиле и пиридине при 0°C.

Стадия (O) показывает дебензилирование 28, которое может быть осуществлено, например, 10%-ным Pd/C в MeOH в атмосфере H₂.

Стадия (P) показывает O-алкилирование 29, используя, например, этил 4-бромобутират и K₂CO₃ в безводном ацетоне.

Стадия (Q) показывает гидролиз эфира в двухосновную кислоту 3 с помощью гидролиза как, например, описанного для стадии (F).

Диаграмма D-2 показывает производство фосфоната типа эфиров и кислот.

Стадия (R) показывает конденсацию 4 с 11-бромоундекановой кислотой в ангидридовом метилхлориде, используя N,N¹-дициклогексил карбодиимид и 4-диметиламинопиридин для получения имеющего важное значение промежуточного соединения брома 32.

Стадия (S) показывает реакцию 32 с триэтилфосфитом при, например, 180°C при N₂ для производства эфира фосфоната 33.

Стадия (T) превращает 33 через бромотриметилсилан одноосновную кислоту в 34.

Стадия (U) использует похожие гидролизные условия стадии (F) для производства фосфоник-карбоксильной двуосновной кислоты 35.

Соответствующие фосфиновые кислоты могут быть аналогично получены из 32 с помощью известных в данной области процедур.

Диаграмма E-2 иллюстрирует синтез типов сульфокислот по изобретению.

Стадия (V) показывает реакцию промежуточного продукта 32 с тиомочевинной в EtOH/H₂O в атмосфере N₂ при 90°C для получения изотиомочевой соли 36.

Стадия (W) показывает реакцию 32 с тиосульфатом натрия при условиях стадии (N) для получения тиосульфатного эфира 37.

Дальнейшая оксидация эфиров 36 или 37 через процедуры Шоуэлла или Зиглера, описанное в стадии W в примерах, приносит сернистую кислоту 38.

Соответствующая сернистая кислота может быть получена из 36 с помощью процедуры Дж.М. Спрага и Т.Б. Джонсона, J AC S , 59, 2440 (1937).

Соответствующий сульфокислотный анализ может быть получен из сернистой кислоты 38 с помощью защиты, например, карбоксильной кислоты через эфир, превращения сернистой кислоты в сульфонил хлорид, воздействием сульфонилхлорида с

аммонием и потом гидролизом защищенного карбоксильного эфира в соответствующую кислоту.

Диаграмма F-2 показывает соответствующий синтез 8 и 9 аналогов пиридина.

Стадия (X), нитрогидрокси пиридин является O-алкилированным вначале, используя условия, аналогичные стадии (A) для получения 40.

Стадия (Y) показывает восстановление нитрогруппы таким же образом, как описано в стадии (B).

Стадия (Z) показывает ацилирование аминогруппы таким же образом, как описано для 8 в стадии (E) для получения эфира двухосновной кислоты 42. Гидролиз продуцирует двухосновную кислоту 43.

Диаграмма G-2 показывает производство некоторых амидов 46 изобретения.

В стадии (AA) o-аминофенол реагирует прямо с 7 при условиях стадии (E) для производства N-ацилированного фенола 44.

В стадии (BB) o-алкилирование 44, которое осуществлено с помощью использования 4-бромобутронитрила при условиях, похожих на стадию (A), дает 45.

Стадия (CC) показывает гидролиз нитрила в амид 46, используя MnO₂ в метилхлориде.

Диаграмма H-2 иллюстрирует альтернативный путь к 9, начиная с o-аминофенола, ацилированием для получения 44, потом реакцией 44 при условиях стадии (A) для получения 8, потом гидролизом, используя стадию (F) для получения 9.

Таким образом, используя вышеописанные методы на диаграммах и исходные материалы реакции и реагенты, описанные здесь, все описанные соединения и охваченные притязанием, могут быть синтезированы специалистом, сведущим в этой области техники.

Очевидно, что другие нитрофенолы могут замещать I в диаграммах A-2 и C-2 для обеспечения палитры соединений, охваченных этим изобретением, и включают следующие:

2-нитрофенол;
2-нитро-6-метилфенол;
2-нитро-5-метилфенол;
2-нитро-4-метилфенол;
2-нитро-3-метилфенол;
2-нитро-4-фенилфенол;
2-нитро-5-фенилфенол;
2-нитро-4-хлорфенол;
2-нитро-4-фторфенол;
2-нитро-4-трифторметилфенол;
2-нитро-4-гидроксифенол;
2-нитро-4-метоксифенол;
2-нитро-6-этоксифенол;
2-нитро-4-метилтио-фенол;
2-нитро-4-метилсульфинилфенол;
2-нитро-4-метилсульфонилфенол;
4-нитро-3-гидроксипиридин;
3-нитро-4-гидрокси-5-метилпиридин;
3-нитро-4-гидрокси-6-метилпиридин;
2-метил-3-нитро-4-гидроксипиридин;
2-гидрокси-3-нитро-5-фенилпиридин;
2-нитро-3-гидрокси-5-фенилпиридин;
2-гидрокси-3-нитро-5-хлорпиридин;
2-нитро-3-гидрокси-5-трифторметилпиридин;
2-метилтио-4-нитро-5-гидроксипиридин;
2-нитро-3-гидрокси-5-тиофен;

3-нитро-4-гидрокси-5-тиофен;
3-гидрокси-2-нитро-5-метил-тиофен;
3-гидрокси-2-нитро-4-метил-тиофен;
2-гидрокси-3-нитро-5-фенил-тиофен;
2-нитро-3-гидрокси-4-фенил-тиофен;
2-гидрокси-3-нитро-4-хлор-тиофен;
2-гидрокси-3-нитро-4-фтор-тиофен
и т. д.

Очевидно, что соответствующие замещенные 2 другими соединений эфирами с галоалкилов, известными в области техники, и что подходящая замена б другими диэфирами, имеющимися в области техники даст все производные эфиرو-амидов в пределах объема формулы изобретения.

Иллюстративные примеры 2 полезные для способа по изобретению, включают, но не ограничиваются следующими:

Br-CH₂-COOMe,
 Cl-CH₂-CH₂-CH₂-COOCH(CH₃)₃,
 Br-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOMe,
 Br-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOEt,
 Br-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-COOCH₂-CH₂-
 CH₂-CH₃,
 Br-CH₂-CH(CH₃)COOMe,
 Br-CH₂-CH(CH₃)CH₂-COOEt,
 Br-CH₂-CH₂-CH₂-COOMe,
 Br-CH₂-CH(OCH₃)CH₂-COOCH(CH₃)₂,
 Cl-CH₂-CH(OCH₂CH₃)CH₂-COOMe,
 Br-CH₂-CH(F)CH₂-COOMe,
 и тому подобное.

Иллюстративные примеры других соединений, заменяемые для 6 и применяемые в изобретении, включают:

$$\begin{aligned}
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_6\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_7\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_8\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_9\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{11}\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{12}\text{COOEt}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{14}\text{COOCHCH}_2\text{CH}_3, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{15}\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{16}\text{COOCH}_3, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{17}\text{COOCH}_3, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{18}\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{19}\text{COOEt}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{20}\text{COOPh}, \\
&\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOCH}_2\text{Ph}, \\
&\text{HOOCCH}(\text{CH}_3)\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC-CH}_2\text{CH-(CH}_3\text{)(CH}_2\text{)}_{10}\text{COOMe}, \\
&\text{HOOC-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{COOEt}, \\
&\text{HOOC-CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_2\text{Cl)CH}_2\text{COOEt}
\end{aligned}$$

$\text{HOOC}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_2)_7\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$, где
Ph - фенил и т. п.

Иллюстративные примеры соединений, полученных этим способом, включают следующие соединения.

Номенклатура, используемая здесь для радикалов кислот:

- P(O)(OH)₂, фосфогруппа,
- COOH, карбокси,
- CONH₂, аминокарбонил,
- SO₃H, сульфогруппа,
- SO₂H, сульфогруппа,

-SSO₃H, тиосульфаты в качестве натриевой соли.

4-(2-(20-карбоксиэйкосаноиламино)фенокси)
масляная кислота:

4-(2-(19-карбоксинонадеканоиламино)фенокси)
масляная кислота:

4-(2-(18-карбоксиоктадеканоиламино)фенокси)
масляная кислота;

4-(2-(17-карбоксигептадеканоиламино)фенок-
си)масляная кислота;

4-(2-(16-карбоксигексадеcanoиламино)фенок-
си)масляная кислота;

4-(2-(15-карбоксипентадекааноиламино)фенок-
си)масляная кислота;

4-(2-(14-карбокситетрадеcanoиламино)фенок-
си)масляная кислота:

4-(2-(13-карбокситридеканоиламино)фенокси)
масляная кислота;

4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)фенокси)
масляная кислота:

4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)фенокси)
масляная кислота;

4-(2-(10-карбоксидеканоиламино)фенокси)
масляная кислота:

4-(2-(9-карбоксихептадециламино)фенокс)мас-
ляная кислота:

4-(2-(8-карбоксооктаноиламино)фенокси)мас-
ляная кислота;

4-(2-(7-карбоксигептаноиламино)фенокс)мас-
ляная кислота:

4-(2-(6-карбоксигексаноиламино)фенокс)мас-
ляная кислота;

4-(2-(20-карбоксиэйкосаноиламино)фенилтио)
масляная кислота;

4-(2-(19-карбоксинонадеканоиламино)фенил-
тио)масляная кислота;

4-(2-(18-карбоксооктадеканоиламино)фенил-
тио)масляная кислота;

4-(2-(17-карбоксихептадеканоиламино)фенил-
тио)масляная кислота:

4-(2-(16-карбоксигексадеcanoиламино)фенил-
тио)масляная кислота;

4-(2-(15-карбокспентадеканоиламино)фенил-
тио)масляная кислота;

4-(2-(14-карбокситетрадеканоиламино)фенил-
тио)масляная кислота;

4-(2-(13-карбокситридеканоиламино)фенил-
тио)масляная кислота;

4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)фенилтио)
масляная кислота;

4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)фенилтио)
масляная кислота;

4-(2-(10-карбоксидеканоиламино)фенилтио)
масляная кислота:

4-(2-(9-карбоксинаноиламино)фенилтио)
масляная кислота:

4-(2-(8-карбоксиоктаноиламино)фенилтио)мас-
ляная кислота:

4-(2-(7-карбоксигептаноиламино)фенилтио)
масляная кислота:

4-(2-(6-карбоксигексаноиламино)фенилтио)
масляная кислота;

3-(2-(16-карбоксигексадеканоиламино)фенокси)пропионовая кислота;

4-(2-(15-карбоксиизогексадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;

4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-5-метил-сульфонил-3-пиридилтио)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-6-метил-3-пиридилтио)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-4,6-диметил-3-пиридилокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодеканоипаино)-5-метил-тио-3-пиридилокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)пиридил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(10-карбоксидеканоиламино)-5-метокси-3-пиридилокси)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинананоиламино)-4-фтор-6-метил-3-пиридилокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)-5-метил-амино-3-пиридилокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-4-фенил-3-пиридилтио)масляная кислота;
 4-(2-(10-карбоксидеканоиламино)-5-метил-3-пиридилтио)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинананоиламино)-6-метокси-3-пиридилтио)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)-6-трифтор-метил-3-пиридилокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-4-метил-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-4-метил-3-тиенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)-5-метил-амино-3-тиенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-4-метил-3-тиенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(10-карбоксидеканоиламино)-5-метил-3-тиенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинананоиламино)-4-гидрокси-5-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)-5-метил-тио-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-4-метил-тио-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(10-карбоксидеканоиламино)-5-метил-сульфонил-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинананоиламино)-4-метилсуль-фонил-3-тиенилокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)-5-трифтор-метил-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-5-хлор-3-тиенил-окси)валериановая кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-4-метил-5-фенил-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-5-метил-амино-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)-3-тиенил-окси)масляная кислота;
 4-(2-(20-фосфиноэйкозаноиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(19-фосфинонадеканоиламино)фенок-си)масляная кислота;
 4-(2-(17-сульфогептадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(16-сульфиногексадеканоиламино)фенок-си)масляная кислота;
 4-(2-(15-тиосульфатопентадеканоилами-но)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(14-фосфинотетрадеканоилами-но)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(12-сульфододеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(11-сульфоундеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(10-сульфододеканоиламино)фенокси)мас-ляная кислота;
 4-(2-(9-тиосульфатонананоиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(8-тиосульфатоктаноиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(7-сульфиногептаноиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(6-фосфиногексаноиламино)фенокси)масляная кислота;
 4-(2-(19-сульфононадеканоиламино)фе-нилтио)масляная кислота;
 4-(2-(18-сульфинооктадеканоиламино)фенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(17-тиосульфатогептадеканоил-N-этил-амино)фенилтио)масляная кислота;
 4-(2-(16-фосфиногексадеканоиламино)фенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(14-сульфотетрадеканоиламино)фенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(13-сульфинотридеканоиламино)фенил-тио)масляная кислота;
 4-(2-(12-тиосульфатододеканоиламино)фе-нилтио)масляная кислота, натриевая соль;
 4-(2-(11-фосфиноундеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
 4-(2-(10-сульфинодеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
 4-(2-(9-карбоксинананоиламино)фенилтио)бу-тан-сульфокислота;
 4-(2-(8-карбоксиоктаноиламино)фенилтио)бу-тан-сульфиновая кислота;
 4-(2-(7-карбоксигептаноиламино)фенилтио)бу-тан-тиосульфокислота;
 4-[(2-(20-карбоксиэйкосаноиламино)тио)фенок-си]бутан-фосфиновая кислота;
 4-(2-(19-карбоксинадеканоиламино)фенок-си)бутан-сульфокислота;
 4-[(2-(18-карбоксиоктадеканоил)-N-бутилами-но)-фенокси]бутан-сульфиновая кислота;
 4-(2-(17-карбоксигептадеканоиламино)фенок-си)бутан-тиосульфокислота;
 4-(2-(15-карбоксипентадеканоиламино)фенок-си)бутан-фосфиновая кислота;
 4-(2-(14-карбокситетрадеканоиламино)фенок-си)бутан-сульфокислота;
 4-(2-(13-п-карбокситридеканоиламино)фенок-си)бутан-сульфиновая кислота;
 4-(2-(12-карбоксидодеканоиламино)фенокси)бутан-тиосульфокислота;
 4-(2-(10-карбоксидеканоиламино)фенокси)бу-тан-фосфиновая кислота;
 4-(2-(9-карбоксинананоиламино)фенокси)бу-тан-сульфокислота;
 4-(2-(8-карбоксиоктаноиламино)фенокси)бутан-сульфиновая кислота;
 4-(2-(7-карбоксигептаноиламино)фенокси)бу-тан-тиосульфокислота, натриевая соль;
 4-[(2-(20-карбоксиэйкосаноиламино)тио)фенил-тио]бутан-фосфиновая кислота;
 4-[(2-(19-карбоксинадеканоил)-N-метилами-но)-фенилтио]бутан-сульфокислота;

4-[(2-(18-карбоксоиктадеканоиламино)фенилтио)-бутан-сульфо]кислота;
 4-[(2-(17-карбоксигептадеканоиламино)фенилтио)-бутан-сульфиновая кислота;
 4-[(2-(16-карбоксигексадеканоиламино)фенилтио)-бутан-тиосульфо]кислота, натриевая соль;
 4-[(2-(14-карбокситетрадеканоил-N-пропиламино)-фенилтио)]бутан-фосфиновая кислота;
 4-[(2-(13-карбокситридеканоиламино)фенилтио)-бутан-сульфо]кислота;
 4-[(2-(12-карбоксидодеканоиламино)фенилтио)-бутан-сульфиновая кислота;
 4-[(2-(11-карбоксиундеканоиламино)фенилтио)-бутан-тиосульфо]кислота, натриевая соль;
 4-[(2-(9-карбоксинаноиламино)фенилтио)]бутан-фосфиновая кислота;
 4-[(2-(8-карбоксооктаноиламино)фенилтио)-бутан-сульфо]кислота;
 4-[(2-(7-карбоксигептаноиламино)фенилтио)-бутан-сульфиновая кислота;
 4-[(2-(6-карбоксигексаноиламино)фенилтио)-бутан-тиосульфо]кислота, натриевая соль;
 3-[(2-(15-карбоксиизогексадеканоиламино)-феноксид)]изобутан-фосфиновая кислота;
 3-[(2-(14-карбокситетрадеканоиламино)-феноксид)]изобутановая кислота;
 5-[(2-(13-карбокситридеканоиламино)феноксид)]пентан-сульфиновая кислота;
 5-[(2-(12-фосфинододеканоиламино)феноксид)]валерамид;
 5-[(2-(11-сульфоундеканоиламино)феноксид)]валериановая кислота;
 5-[(2-(10-сульфогексаноил-N-метиламино)-феноксид)]валериановая кислота;
 5-[(2-(9-тиосульфатонаноиламино)феноксид)]валериановая кислота, натриевая соль;
 6-(2-(9-фосфинонаноиламино)феноксид)]капроновая кислота;
 6-(2-(7-сульфоизооктаноиламино)феноксид)]капроновая кислота;
 7-[(2-(7-сульфингептаноил-N-метиламино)-феноксид)]энантовая кислота;
 7-[(2-(6-тиосульфатогексаноиламино)феноксид)]энантамид;
 7-[(2-(5-фосфиноизогексаноиламино)феноксид)]энантовая кислота;
 2-(2-(11-сульфоундеканоиламино)феноксид)]уксусная кислота;
 2-(2-(10-сульфододеканоил-N-пропиламино)уксусная кислота;
 3-(2-(9-сульфинонаноиламино)феноксид)]пропионовая кислота;
 3-(2-(12-тиосульфатододеканоиламино)фенилтио)]пропионамид, натриевая соль;
 3-(2-(11-фосфиноундеканоиламино)фенилтио)]пропионовая кислота;
 3-(2-(11-сульфоундеканоиламино)-4-метилфенилтио)]изомасляная кислота;
 5-(2-(12-сульфинододеканоиламино)фенилтио)]изомасляный амид;
 5-[(2-(11-тиосульфатундеканоил-N-бутиламино)фенилтио)]валериановая кислота, натриевая соль;
 5-(2-(10-фосфинодеканоил-N-пропиламино)фенилтио)]валериановая кислота;
 5-(2-(12-фосфинододеканоиламино)фенилтио)-пентан-сульфо]кислота;

5-(2-(11-карбоксиундеканоиламино)фенилтио)пентан-сульфиновая кислота;
 5-(2-(10-фосфинододеканоиламино)фенилтио)пентан-тиосульфо]кислота;
 6-(2-(12-фосфинододеканоиламино)фенилтио)гексан-фосфиновая кислота;
 4-[(2-(11-сульфиноундеканоиламино)-4-метилфеноксид)]бутан-тиосульфо]кислота, натриевая соль;
 4-[(2-(12-сульфатододеканоиламино)-6-метилфеноксид)]бутан-сульфо]кислота;
 4-[(2-(11-сульфододеканоиламино)-3-хлорфенилтио)]бутан-сульфиновая кислота;
 4-[(2-(10-сульфододеканоиламино)-4-метилфеноксид)]бутан-тиосульфо]кислота, натриевая соль;
 4-[(2-(12-сульфододеканоиламино)-6-метилфеноксид)]бутан-фосфиновая кислота;
 5-[(2-(11-сульфоундеканоиламино)-3-метилфенилтио)]пентан-сульфо]кислота;
 4-[(2-(11-сульфоундеканоиламино)-3-метилсульфонил)фенилтио)]бутан-сульфиновая кислота;
 4-(2-(11-сульфоундеканоиламино)-4-метилсульфонил)фенилтио)]бутан-сульфо]кислота;
 4-[(2-(12-сульфинододеканоиламино)-5-этилфеноксид)]бутан-фосфиновая кислота;
 4-[(2-(10-сульфинододеканоиламино)-3,6-диметилфеноксид)]бутан-сульфо]кислота;
 4-[(2-(9-тиосульфатонаноиламино)-4-фторфеноксид)]бутан-сульфиновая кислота, натриевая соль;
 4-(2-(12-тиосульфатододеканоиламино)-5-фторметил-феноксид)]бутан-тиосульфо]кислота, натриевая соль;
 4-(2-(10-тиосульфатододеканоиламино)-4-гидроксид-фенилтио)]бутан-фосфиновая кислота, натриевая соль;
 4-(2-(9-фосфиноноиламино)-3,5-диметоксидфенилтио)]масляная кислота;
 5-(2-(11-сульфоундеканоиламино)-4-нитрофеноксид)]валериановая кислота;
 4-(2-(11-сульфиноундеканоиламино)-5-амино-3-метил-феноксид)]масляная кислота;
 4-(2-(11-тиосульфатундеканоиламино)-5-амино-4-метил-фенилтио)]масляная кислота, натриевая соль;
 4-(2-(12-фосфинододеканоиламино)-4-диметил-амино-феноксид)]масляная кислота;
 4-(2-(10-сульфододеканоиламино)феноксид)]масляная кислота;
 3-(2-(9-сульфинонаноиламино)феноксид)]пропионовая кислота;
 3-(2-(12-тиосульфатододеканоиламино)феноксид)-3-метил-пропионовая кислота, натриевая соль;
 3-(2-(11-фосфинодеканоиламино)тиенилоксид)-2-хлор-пропионовая кислота;
 4-(2-(9-сульфононаноиламино)тиенилоксид)-3-этоксид-масляная кислота;
 4-(2-(12-сульфинододеканоиламино)феноксид)-2-фтор-масляная кислота;
 7-(2-(11-тиосульфатундеканоиламино)феноксид)-6-амино-энантовая кислота, натриевая соль;
 5-(2-(11-фосфиноундеканоиламино)-3-метилфеноксид)]оксо-валериановая кислота;
 4-(2-(12-сульфододеканоиламино)феноксид)-бут-2-еновая кислота;

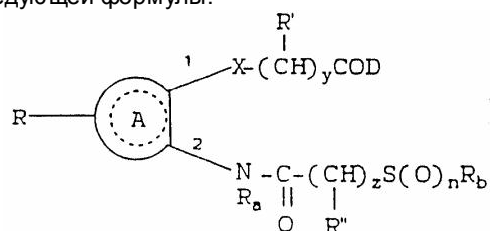
4-(2-(11-сульфинодеcanoиламино)феноксид)-бут-2-еновая кислота;
 4-(2-(10-тиосульфатодеканоиламино)феноксид)-4-метил-ен-валериановая кислота, натриевая соль;
 3-(2-(9-фосфинононаноиламино)феноксид)-4-фтор-бутеновая кислота;
 4-(2-(11-сульфо-3-метилбутаноиламино)тиенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(4-сульфино-3-хлорбутаноиламино)тиенилокси)-масляная кислота;
 3-(2-(9-тиосульфато-3-метоксинаноиламино)тиенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(4-фосфино-2-этоксидибутаноиламино)-феноксид)-масляная кислота;
 4-(2-(14-сульфо-14-фтор-2-ацетамидотетрадеканоиламино)-3-метилфеноксид)-масляная кислота;
 4-(2-(13-сульфино-2-оксотридеканоиламино)-4-метилтио)фенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(12-тиосульфатододеканоил-3-ен-амино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2-(11-фосфиноундеканоил-7-ен-амино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2-(4-сульфо-2-фтор-бутаноиламино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2-(12-сульфинододеканоиламино)-4-метил-3-пиридилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(11-тиосульфатондеканоиламино)-4-метил-3-пиридилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(10-фосфинодеcanoиламино)-5-метил-3-пиридилокси)-масляная кислота;
 4-[(2-(11-сульфинодеcanoиламино)-4-нитро)-3-пиридилтио]-масляная кислота;
 4-(2-(10-тиосульфатодеканоиламино)-6-метил-сульфонил-3-пиридилокси)-масляная кислота, натриевая соль;
 3-[(2-(9-фосфинононаноиламино)феноксид)-5-хлор-3-пиридилтио]-масляная кислота;
 4-[2-(11-сульфоундеканоиламино)-5-метил-сульфонил-3-пиридилтио]-масляная кислота;
 4-[2-(11-сульфиноундеканоиламино)-6-метил-3-пиридилтио]-масляная кислота;
 4-[2-(11-тиосульфатондеканоиламино)-4,6-диметилсульфонил-3-пиридилокси]-масляная кислота, натриевая соль;
 4-[2-(12-фосфинододеканоиламино)-5-(метилтио)-3-пиридилокси]-масляная кислота;
 4-[2-(10-сульфодеканоиламино)-5-метокси-3-пиридилокси]-масляная кислота;
 3-(2-(9-сульфинононаноиламино)-4-фтор-6-метил-3-пиридилокси)-масляная кислота;
 4-[2-(12-тиосульфатододеканоиламино)-5-метиламино-3-пиридилокси]-масляная кислота;
 4-(2-(11-фосфиноундеканоиламино)-4-фенил-3-пиридилтио)-масляная кислота;
 4-(2-(9-сульфонаноиламино)-6-метокси-3-пиридилтио)-масляная кислота;
 4-[2-(12-сульфинододеканоиламино)-6-трифторметил-3-пиридилокси]-масляная кислота;
 4-[2-(11-тиосульфатондеканоиламино)-4-метил-3-тиофенилокси]-валериановая кислота, натриевая соль;
 4-(2-(11-фосфиноундеканоиламино)-4-метил-3-тиофенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(12-сульфододеканоиламино)-5-метил-3-тиофенилтио)-масляная кислота;

4-(2-(11-сульфиноундеканоиламино)-4-метил-3-тиофенилтио)-масляная кислота;
 4-(2-(10-тиосульфатодеканоиламино)-5-метил-3-тиенилтио)-масляная кислота, натриевая соль;
 4-(2-(9-фосфинононаноиламино)-4-гидрокси-3-тиенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(11-сульфодеканоиламино)-4-метилтио-3-тиофенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(10-сульфинодеcanoиламино)-4-метил-сульфонил-3-тиенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(9-тиосульфатонаноиламино)-4-метил-сульфонил-3-тиенилокси)-масляная кислота, натриевая соль;
 4-(2-(12-фосфинододеканоиламино)-5-трифторметил-3-тиенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(11-сульфоундеканоиламино)-4-метил-5-фенил-3-тиенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(11-сульфиноундеканоиламино)-5-метиламино-3-тиенилокси)-масляная кислота;
 4-(2-(12-тиосульфатододеканоиламино)-5-диметиламино-3-тиенилокси)-масляная кислота, натриевая соль;
 4-(2-(11-фосфиноундеканоиламино)-4-амино-3-тиенилокси)-масляная кислота.

Предпочтительными соединениями изобретения являются:

4-(2(11-карбоксиундеканоиламино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2(11-карбоксиундеканоиламино)фенилтио)-масляная кислота;
 4-(2(9-карбоксинаноиламино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2(10-карбоксидеканоиламино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2(12-карбоксидодеканоиламино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2(13-карбокситридеканоиламино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2(15-карбоксипентадеканоиламино)феноксид)-масляная кислота;
 4-(2(11-карбоксиундеканоиламино)-4-метилфеноксид)-масляная кислота;
 4-(2(11-карбоксиундеканоиламино)-5-метилфеноксид)-масляная кислота.

Также включенным в качестве ингибитора 5 α -редуктазы в этом изобретении является агент следующей формулы:



где

A - является 1,2-двухзамещенным ароматическим кольцом, предпочтительно бензольным кольцом;

D - является OH, NH₂, NHR_c, OR_c;

X - является O, S, SO или SO₂;

R - является H;

C₁-C₄ алкил, фенил или замещенный фенил,

гало,

галоалкил,

гидрокси
карбоксии
пиано
C₁-C₄ алкокси
C₁-C₄ алкилтио
C₁-C₄ алкилсульфинил
C₁-C₄ алкилсульфонил
нитро,
амино,
C₁-C₄ моно или ддалкиламино
R' и R" является независимо
H
гало
C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ алкокси,
амино или оксо, где CH-R' или CH-R" в формуле становится -C=O
R_a является C₁-C₄ алкил
R_b, R_c являются независимо C₁-C₁₂ алкил,
фенил,
фенил - C₁-C₄ алкил
n является 0-2
y является 1-6
z является 6-20 и

$$\begin{array}{c} R' \quad R'' \\ | \quad | \\ (CH)_y \quad (CH)_z \end{array}$$
 где (CH)_y и (CH)_z могут независимо представлять замещенный или незамещенный радикалы алкил или радикалы алкенила, содержащие, по крайней мере, одну алкеновую связь, и фармацевтически приемлемые соли и эфиры из них.

Соединения данного изобретения являются ингибиторами человеческого тестостерона 5α-редуктазы.

Палитра соединений данного изобретения описана с помощью вышеописанной формулы.

В описании формулы следующие выражения используются, которые ниже расшифровываются следующим образом:

X может быть O или S, предпочтительно один X является O и особенно предпочтительно где оба X являются O, т.е. катехинная структура.

"C₁-C₄" включает линейные или разветвленные виды, например, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, циклопропил, н-бутил, изо-бутил, сек-бутил, т-бутил и "C₁-C₄ алкил" включает алкил до R корбонов, включающий н-октил, т-денил н-доденил.

"Фенил C₁-C₄ алкил" включает бензил, z фен-этил и им подобные; "C₁-C₄ алкокси" включает линейные или разветвленные виды, например, метоксид, этоксид, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, сек-бутокси, т-бутокси. "Гало" включает фтор, хлор, бром, или иод.

"Замещенный фенил" включает фенил, замещенный одним или больше C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ алкокси, или гало и им подобными, как определено выше; представительные примеры включают о-, м-, п-метокси фенил; 2,4-диметоксифенил; 2-хлоро-4-этоксифенил; 3,5-диметоксифенил; 2,4-дихлорфенил; 2-бром-4-метилфенил, о-фторфенил и им подобные.

"Галоалкил" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный одним или больше "гало", как определено выше и включает: трифторметил, 2,2-дихлорэтил и им подобные.

"C₁-C₄ алкилтио" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный, по крайней мере, одним двухвалентной тио (-S-) группировкой,

включающей: метилтио, этилтио, изопропилтио, н-бутилтио и им подобные.

"C₁-C₄ алкилсульфинил" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный, по крайней мере, одной -SO- группировкой, включающей: метилсульфинил, этилсульфинил, изопропилсульфинил и им подобные.

"C₁-C₄ алкилсульфонил" включает C₁-C₄ алкил, определенный выше, замещенный, по крайней мере, одной сульфониловой группой, -SO₂-, включающей: метилсульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил, н-бутилсульфонил и им подобные.

"C₁-C₄ моно или диалкил amino" включает amino, замещенные одним или больше C₁-C₄ алкиловой группой как определено здесь выше, включающей: метиламино, этиламино, н-бутиламино, т-бутиламино, диметиламино, N,N-диэтиламино, метил-т-бутиламино и им подобные.

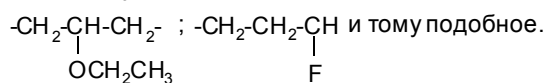
Группа R или группы на бензольном кольце могут присутствовать в начале процесса, например, фенил, метил, метокси, пиано, карбометокси, трифторметил (присутствующий как в исходном 6-нитрофеноле I на диаграмме A) или приданный позже с помощью обычной реакции, например, хлором при хлорировании, нитро как при нитровании или созданные из исходной или добавленной присутствующей группы, например, превращением позже добавленным нитро в аминную группу с помощью каталитического восстановления, затем алкилированием в моно или диалкиламин. Аминная группа может быть подвергнута диазотизации в гидроксидную группу, за которой может последовать метилирование в метокси группу.

Подобным образом, гидроксидная группа может быть превращена в тиол с помощью аналогичных процедур, описанных в "Журнале органической химии", 31, с. 3980-3984 (1966) Ньюменом и Карнсом и в "Журнале органической химии", 31, с. 410 (1966) Квартом X. и Эвансом Э. Полученный в результате тиол может быть алкилированный в алкилтио, который может быть окислен соответственно в сульфоксид или сульфон. Предпочтительными заместителями являются H, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси и фенил. Эти реакции и очередность являются обычными в данной области и будут очевидными специалисту, знающему, как модифицировать бензольное кольцо, чтобы прийти к R-радикалу, раскрытому здесь.

Под термином "фармацевтически приемлемые соли и эфиры из них" понимаются соли и эфиры кислотных групп в конечной молекуле, которая может быть использована как часть системы жизнеобеспечения человека лекарствами и включает соли: натрия, калия, кальция, аммония, замещенного аммония, промежуточного аммония и эфиров: этилового эфира, ацетата бензилата, эдетата, фенпропионата, ацетата, памоата и эфиров, которые служат в качестве "пролекарственных" соединений, которые будут гидролизироваться в теле в качестве физиологической кислоты для регенерирования кислоты, включающей пивалопяты: например, пивоксеты и пивоксил, и эфиры Канебо и им подобные.

$$\begin{array}{c} R' \\ | \\ (CH)_y \end{array}$$
 где "y" является 1-6, предпочтительно 3, может содержать, по крайней мере, одно за-

мещенное, как определено выше, и может быть алкилом, например, $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}-$; $-\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2-$;



Алкеновая связь также может присутствовать

в $(\text{CH})_y$, например, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$; $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$; $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}-$ и им подобным.

$(\text{CH})_z$, где "z" равно 6-20, предпочтительно 8-14, может содержать, по крайней мере, одно R'' , замещенное как определено выше, и может быть полностью алкилом; например, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, где "n" является 8-14 предпочтительно и подобно этому.

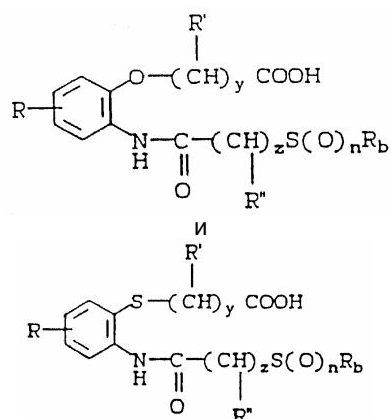
Алкеновая связь может также присутствовать

в $(\text{CH})_y$, например, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-$, и подобно этому.

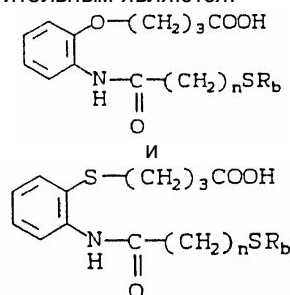
Предпочтительно, когда одно R' или R'' является H и особенно предпочтительным является то,

когда оба $(\text{CH})_y$ и $(\text{CH})_z$ являются алкилом.

Предпочтительными соединениями по данному изобретению представлены следующими формулами:



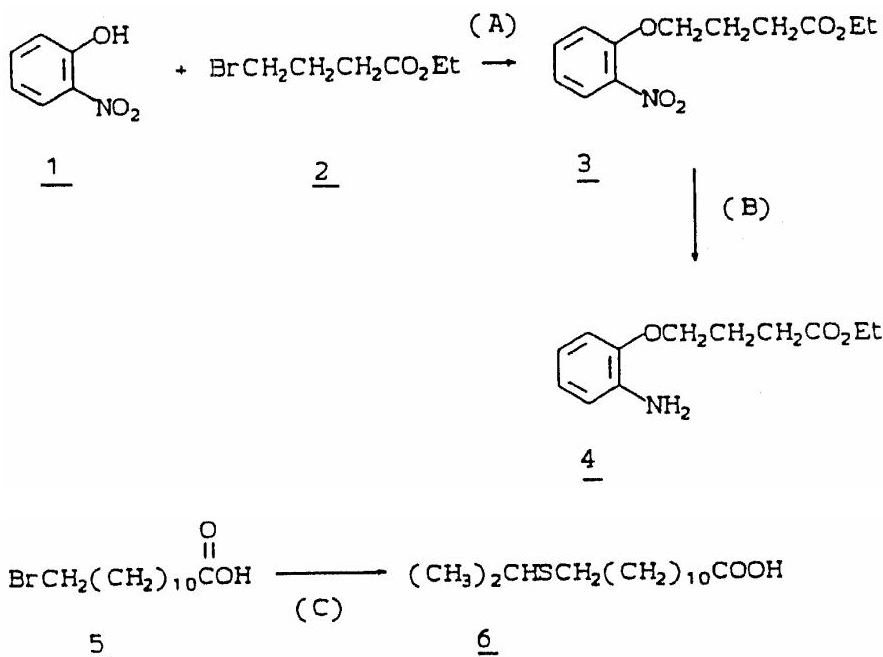
где R , R' , R'' , y , z , R_b определены выше и особенно предпочтительным являются:



где "n" равно 8-14, и R_b является метилом, этилом, циклопропилом, изопропилом, н-пропилом, т-бутилом, фенилом или бензилом.

Соединения данного изобретения могут быть получены с помощью процедур, отмеченных в следующих диаграммах.

Диаграмма А-3



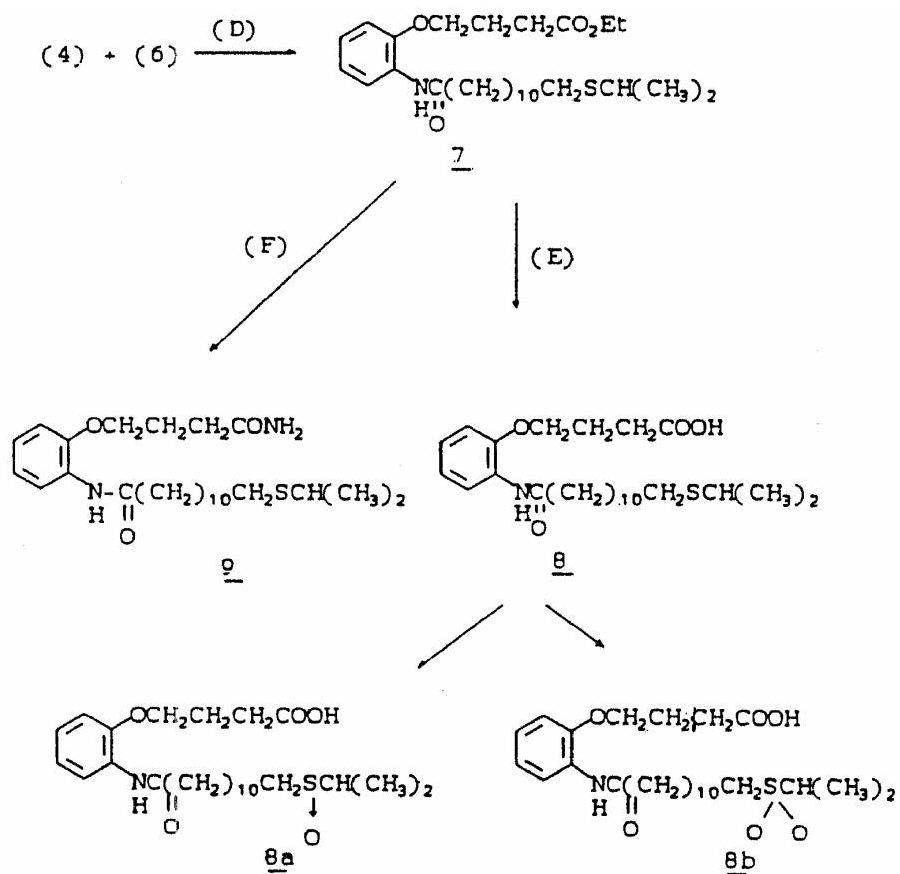


Диаграмма В-3

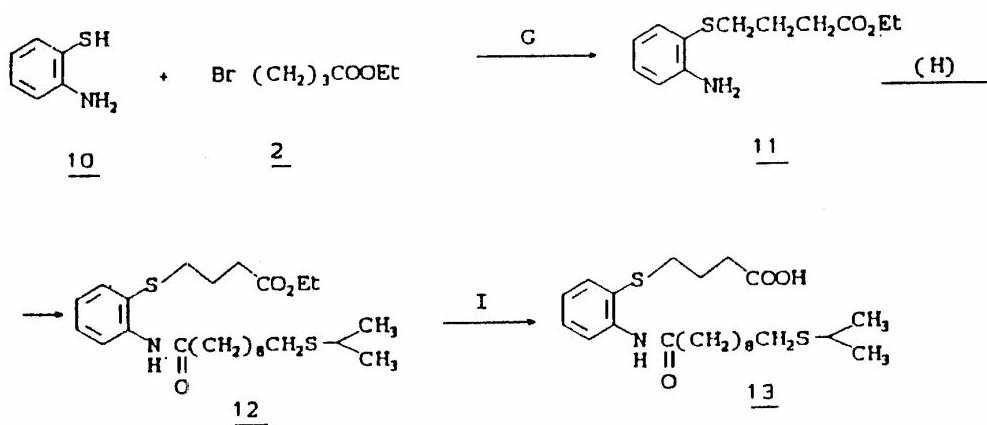
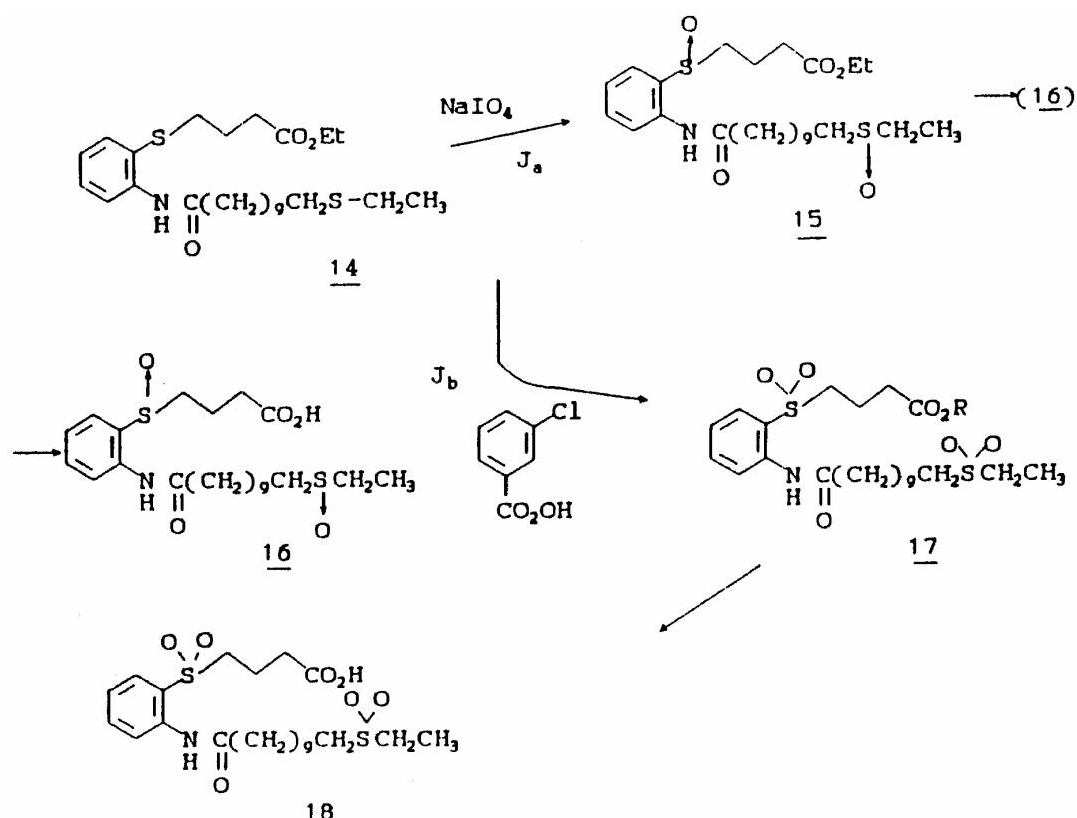


Диаграмма С-3



Как видно по диаграмме А-3, о-нитрофенол 1, этил 4-бромобутират 2 и безводный K_2CO_3 нагревают, например, в сухом ацетоне с обратным холодильником, например, в течение 12-100 часов, или перемешивают в течение удлиненного периода времени при комнатной температуре в атмосфере азота с тем, чтобы получить этил 4-(2-нитрофенокси)бутирата 3 на стадии (А).

Раствор 3, например, в этилацетате каталитически гидрогенизуют при комнатной температуре, например, 40 фунтов/кв. дюйм H_2 в присутствии 5% Pd/C катализатора для получения этил 4-(2-аминофенокси)бутирата 4 на стадии (В).

Стадия (С) включает реакцию 12-бромлауриновой кислоты 5 с изопропилом меркаптана в подходящем растворителе, например, диметоксиэтане, приблизительно при $80-85^\circ\text{C}$ для получения кислоты 6.

На стадии (Д) одноосновную кислоту 6 вводят в реакцию с амином 4 и N^1N^1 -дициклогексилкарбодиимидом (ДСС) при, например, комнатной температуре в, например, сухом метилхлориде, лучшим образом, в присутствии 4-диметиламинопириде, для получения амида 7.

На стадии (Е) эфиромид 7 деэтерификут с помощью, например, 2,5 N NaOH в $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ для получения конечного продукта, одноосновной кислоты 8.

Одноосновную кислоту можно обрабатывать с помощью NaIO_4 в (ацетоне/воде) при комнатной температуре (в течение 4-24 часов) для производства соответствующей окиси сернистого алкила 8а.

В дополнение, 8 можно обрабатывать с помощью мета-хлорбензойной кислоты в (CH_2Cl) при температуре около $0-25^\circ\text{C}$ в течение (1-24 часов) для производства соответствующего сульфена 8b.

На стадии (F) эфир 7 обрабатывают аммонием в (метаноле) при комнатной температуре в течение, например, 1-7 дней для того, чтобы получить амид 9.

Диаграмма В-3 иллюстрирует синтез аналогов серы для соединений по изобретению.

На стадии (G) ортоаминотиофенол вводят в реакцию с бромэфиром 2 при условиях, сходных стадии А для производства тиоэфира 11.

На стадии (H), тиоэфир 11 реагирует с алкилтиоалканойной кислотой при сходных условиях, используя ДСС аналогично, как на стадии Д для производства ацилированного эфира 12.

На стадии I, эфир 12- гидролизуют с целью получения свободной тиокислоты 13, которая проявляет по отношению к 5α-редуктазе активность, описанную здесь.

Как видно по диаграмме С-3, соединение 13 можно дальше окислять в окись сернистого алкила на стадии J_a, начиная с тио соединения 14 для производства окиси сернистого этила 15, которую можно гидролизовать, аналогично условиям стадии I для того, чтобы получить активную кислоту 16.

Подобным образом, 14, можно превратить в сульфен эфир 17, который можно потом гидролизовать в условиях стадии I в соответствующую кислоту 18.

Альтернативным образом, сера в о-нитробензолтиоле, как отдельный материал, исходный,

аналогичный I, можно сочетать, чтобы дать эфир-оалкилтио соединение, соответствующее 3, которое может быть окислено в соответствующий окисел сернистого алкила или сульфон, за чем следует восстановление нитрогруппы в амина и затем сочетание с подходящим реагентом, например, 6, чтобы получить линейный амид, содержащий не-окисленную серу, аналогичную 7. Дальнейшая модификация имеет место, когда сероалкилированный агент сначала окисляют в соответствующий окисел сернистого алкила или сульфон, затем сочетают с аминогруппой, например, 11, для получения, например, 13, содержащей только окисленную серу в амидной цепи.

Очевидно, что другие нитрофенолы могут быть замещены на I на диаграмме А-3 для обеспечения области соединений, охватываемых этим изобретением и содержащих:

2-нитрофенол
2-нитро-6-метилфенол
2-нитро-5-метилфенол
2-нитро-4-метилфенол
2-нитро-3-метилфенол
2-нитро-4-фенилфенол
2-нитро-5-фенилфенол
2-нитро-4-хлорофенол
2-нитро-4-(трифторметил)фенол
2-нитро-4-метоксифенол
2-нитро-6-этоксифенол и т.п.

Исходные материалы для диаграммы В-3 и С-3 в дополнение к 10 являются коммерчески доступными и легко изготавливаемыми с помощью процедур, описанных ранее и включают все из перечисленных выше соединений, где - Н является замещенным на -ОН, а орто- на нитрогруппу.

Другие исходные материалы для 2 в обеих диаграммах А-3 и В-3 включают:

Br-CH₂-COOMe,
Cl-CH₂CH₂CH₂COOCH(CH₃)₃,
Br-CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe,
Br-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOEt,
Br-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOCH₂CH₂CH₃,
Br-CH₂CH(CH₃)COOMe,
Br-CH₂CH(CH₃)CH₂COOEt,
Br-CH₂CH₂CH₂COOMe,
Br-CH₂CH(OCH₃)CH₂COOCH(CH₃)₂,
Cl-CH₂CH(OCH₂CH₃)CH₂COOMe,
Br-CH₂CH(F)CH₂COOMe,
и тому подобные.

Другие исходные материалы для кислоты 6 при производстве кислоты для ацилирования аминогруппы в 4 или 11, включают следующие:

MeS-(CH₂)₆COOH,
MeS-(CH₂)₇COOH,
(CH₃)₂CHS-(CH₂)₈COOH,
EtS-(CH₂)₉COOH,
CH₃CH₂CH₂S-(CH₂)₁₀COOH,
(CH₃)₂CHS-(CH₂)₁₁COOH,
MeS-(CH₂)₁₂COOH,
EtS-(CH₂)₁₃COOH,
CH₃CH₂CH₂S-(CH₂)₁₄COOH,
(CH₃)₂CHS-(CH₂)₁₅COOH,
CH₃(CH₂)₃S-(CH₂)₁₆COOH,
(CH₃)₂CH-CH₂S-(CH₂)₁₇COOH,
CH₃-CH₂-CH₂-S-(CH₂)₁₈COOH,
(CH₃)₂CHS-(CH₂)₁₉COOH,
EtS-(CH₂)₂₀COOH,

MeS-CH(CH₃)-(CH₂)₁₀COOH,
(CH₃)₂CHS-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂COOH,
MeS — CH₂CH₂CH — CH₂COOH,



EtS-CH₂CH(OCH₃)(CH₂)₇COOH,
CH₃CH₂CH₂S-CH₂CH(OCH₂CH₃)CH₂CH₂COOH,
CH₃(CH₂)₇-S-CH₂-COOH,
(CH₃)₂CH(CH₂)₅-S-CH₂-COOH,
CH₃(CH₂)₉-S-CH₂-COOH,
CH₃(CH₂)₁₁S-CH₂COOH и т. п.

Иллюстративные соединения данного изобретения включают, но не ограничиваются следующими:

4-(2-(20-изопропилтиозекоаноиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(19-метилтиононадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(18-этилтиолоктадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(17-изопропилтиогептадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(16-метилтиогексадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(15-метилсульфинилпентадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(14-метилсульфинилтетрадеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(13-н-пропилтиотридеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(12-н-бутилсульфинилдодеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(11-сек-бутилтиоундеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(10-фенилтиодеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(10-бензилтиодеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(10-изо-бутилсульфонилдеканоиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(9-т-бутилтиононаноиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(8-этилсульфониллоктаноиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(7-изопропилтиогептаноиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(6-метилтиогексаноиламино)фенокси)масляная кислота;
4-(2-(20-этилсульфонилэкоаноиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(19-изопропилтиононадеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(18-метилтиооктадеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(17-этилтиогептадеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(16-изопропилгексаноиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(15-метилтиопентадеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(14-метилсульфинилтетрадеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(13-метилсульфонилтридеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(12-н-пропилтиододеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;

4-(2-(11-н-бутилсульфонил)ундеcanoиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(10-окс-бутилтио)деcanoиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(10-фенилтио)деcanoиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(10-бензилтио)деcanoиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(9-изобутилсульфонил)ноноаноиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(8-т-бутилтио)октаноиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(7-этилсульфонил)гептаноиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(6-изопропилтио)гексаноиламино)фенилтио)масляная кислота;
3-(2-(16-метилсульфонил)гексадеcanoиламино)фенокси)пропионовая кислота;
4-(2-(15-метилсульфонил)изогексадеcanoил-амино)фенокси)масляная кислота;
3-(2-(14-н-пропилтио)тетрадеcanoиламино)фенокси)изомасляная кислота;
5-(2-(13-н-бутилсульфонил)тридеcanoиламино)фенокси)валериановая кислота;
5-(2-(12-окс-бутилтио)додеcanoиламино)фен-окси)валериановая кислота;
5-(2-(11-изобутилсульфонил)изодеcanoил-амино)фенокси)валериановая кислота;
5-(2-(11-т-бутилтио)ундеcanoиламино)фенокси)валериановая кислота;
5-(2-(10-этилсульфонил)деcanoиламино)фен-окси)валериановая кислота;
5-(2-(9-изопропилтио)ноноаноиламино)фенокси)валериановая кислота;
6-(2-(9-метилтио)ноноаноиламино)фенокси)капроновая кислота;
6-(2-(8-этилтио)октаноиламино)фенокси)капроновая кислота;
6-(2-(7-изопропилтио)изооктаноиламино)фен-окси)капроновая кислота;
7-(2-(7-метилгептаноиламино)фенокси)энанто-вая кислота;
7-(2-(6-метилсульфонил)гексаноиламино)фен-окси)энантовая кислота;
7-(2-(5-метилсульфонил)изогексаноиламино)фенокси)энантовая кислота;
2-(2-(12-н-пропилтио)додеcanoиламино)фен-окси)уксусная кислота;
2-(2-(11-н-бутилсульфонил)ундеcanoиламино)фенокси)уксусная кислота;
2-(2-(10-окс-бутилтио)деcanoиламино)фенокси)уксусная кислота;
3-(2-(9-изобутилсульфонил)ноноаноиламино)пропионовая кислота;
3-(2-(12-т-бутилтио)додеcanoиламино)фенилтио)пропионовая кислота;
3-(2-(11-этилсульфонил)ундеcanoиламино)фе-нилтио)пропионовая кислота;
4-(2-(11-изопропилтио)ундеcanoиламино)фе-нилтио)пропионовая кислота;
4-(2-(11-метилтио)ундеcanoиламино)-4-метил-тио-фенокси)масляная кислота;
4-(2-(12-этилтио)додеcanoиламино)фенилтио)уксусная кислота;
5-(2-(11-изопропилтио)ундеcanoиламино)фе-нилтио)валериановая кислота;

5-(2-(10-метилсульфонилдодеканоиламино)фенилтио)валериановая кислота;
5-(2-(9-метилсульфонилнонаноиламино)фенилтио)валериановая кислота;
5-(2-(12-метилсульфонилдодеканоиламино)фенилтио)валериановая кислота;
5-(2-(11-н-пропилтиоундеканоиламино)фенилтио)валериановая кислота;
5-(2-(10-н-бутилсульфонилдеканоиламино)фенилтио)валериановая кислота;
6-(2-(9-сек-бутилтиононаноиламино)феноксикапроновая кислота;
6-(2-(12-изо-бутилсульфонилдодеканоиламино)фенилтио)капроновая кислота;
6-(2-(11-т-бутилтиоундеканоиламино)фенилтио)капроновая кислота;
7-(2-(11-т-этилсульфонилундеканоиламино)-3-метил фенилтио)энантовая кислота;
7-(2-(11-изопропилтиоундеканоиламино)-4-метил-фенилтио)энантовая кислота;
7-(2-(12-метилтиододеканоиламино)феноксикапроновая кислота;
4-(2-(11-фенилтиоундеканоиламино)-4-метил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(10-бензилтиододеканоиламино)-3-метил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(9-метилтиононаноиламино)-5-метил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(12-метилсульфонилдодеканоиламино)-6-метил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(11-метилсульфонилундеканоиламино)-3-фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(10-н-пропилтиододеканоиламино)-4-метил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(9-н-бутилсульфонилнонаноиламино)-5-фторметил-фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(12-сек-бутилтиододеканоиламино)-6-метил-феноксикапроновая кислота;
5-(2-(11-изо-бутилсульфонилундеканоиламино)-3-метил-фенилтио)валериановая кислота;
4-(2-(11-т-бутилтиоундеканоиламино)-3-метил-сульфонил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(11-этилсульфонилундеканоиламино)-4-метилсульфонил-фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(12-изопропилтиододеканоиламино)-5-этил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(11-метилтиоундеканоиламино)-4-фенил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(10-этилтиододеканоиламино)-3,5-диметил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(9-изопропилтиононаноиламино)-4-фторметил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(12-метилтиододеканоиламино)-5-трифторметил-феноксикапроновая кислота;
4-(2-(11-изопропилтиоундеканоиламино)феноксикапроновая кислота;
4-(2-(11-этилтиоундеканоиламино)фенилтио)масляная кислота;
4-(2-(9-изопропилтиононаноиламино)феноксикапроновая кислота;
4-(2-(10-изопропилтиододеканоиламино)феноксикапроновая кислота;
4-(2-(12-изопропилтиододеканоиламино)феноксикапроновая кислота;
4-(2-(13-бутилтиододеканоиламино)феноксикапроновая кислота;

4-(2-(15-т-бутилтилопентадеcanoиламино)фен-окси)масляная кислота;

4-(2-(11-изопропилтиоундеcanoиламино)фен-окси)масляная кислота;

4-(2-(11-этилсульфинилундеcanoиламино)фен-окси)масляная кислота;

4-(2-(11-изопропилсульфонилундеcanoил-амино)-4-метил-фенокси)масляная кислота;

4-(2-(11-этилсульфинилундеcanoиламино)-5-метил-фенокси)масляная кислота.

Все соединения данного изобретения, описанное выше и приготовленные в соответствии с описанными выше методами, как уже описано, могут быть использованы для лечения РН в комбинации с альфа адренергическим блокатором с помощью орального, парентерального или местного введения.

В этом изобретении, α_1 -адренергический рецепторный блокатор и ингибитор 5α -редуктазы в комбинации вводятся отдельно или как одна единая фармацевтическая композиция парентерально или орально. Предпочтительно, когда α -блокатор и ингибитор 5α -редуктазы вводят орально как отдельные композиции.

Количество каждого вводимого компонента определяется лечащими врачами, принимающими во внимание этиологию и остроту болезни, состояние пациента и возраст, потенциал каждого компонента и другие факторы.

Композиции α -блокатора в общем вводят в соответствии с действующим "Справочником врача" (РДР), публикуемым "Корпорацией медицинской экономики", г. Ораделл, штат Нью-Джерси 07649. Дозы приводятся по изданию РДР 44, издание 1990 г. Например, terazолин назначают дозами в диапазоне от около 1 до 10 мг один раз в день на человека, в то время как празозин назначают дважды в день.

Композиции ингибиторов 5α -редуктазы в общем назначают дозами в диапазоне около 5 мг в день на человека.

В предпочитаемом аспекте данного изобретения, α -блокатор является terazолином, который назначается орально больному мужчине одной дневной дозой около 5-10 мг и ингибитор α -редуктазы является финастеридом, который назначается орально одной дневной дозой около 5 мг.

α -блокатор и ингибитор 5α -редуктазы могут быть в составе одной дозы, удобной для орального или парентерального назначения. Таблетка или капсула или капли являются особенно удобными формами для орального назначения. Такие композиции, полезные для данного изобретения, обычно объединяют с традиционными фармацевтическими наполнителями, например, распыленной высушенной лактозой и стеаратом магния в виде таблеток или капсул для орального назначения. Одним или больше активным веществом, с дополнительными типами активных агентов, могут быть приготовлены в виде таблеток или драже, будучи смешанными с твердым порошкообразным носителем, таким как цитрат натрия, карбонат кальция или дикальций фосфат и связывающие вещества, такие как поливинил пирролидон, желатин или производные целлюлозы, возможно, с помощью добавления также смазок, таких как стеарат магния, лаурил-сульфат натрия, "Карбовакс"

или полиэтиленгликоли. Конечно, вещества, улучшающие вкус, могут добавляться в случае орального назначения.

При дальнейших формах назначения можно использовать глотаемые капсулы, например, твердый желатин, а также закрытые капсулы из мягкого желатина, включающие смягчитель или пластификатор, например, глицерин. Пробочные капсулы содержат активное вещество, предпочтительно в гранулированной форме, например, в смесях с наполнителями, такими как лактоза, сахароза, маннит, крахмалы такие как, картофельный крахмал или амилопектин, производные целлюлозы или сильно-дисперсные кремниевые кислоты. В мягких желатиновых капсулах, активное вещество предпочтительно растворяют или суспензируют в подходящих жидкостях, таких как растительные масла или жидкие полиэтиленгликоли.

Активные ингредиенты, используемые в данном изобретении, могут быть также скомпонованы в композицию однодневного или даже более длительного пользования с помощью обычной технологии, хорошо известной в данной области.

Вместо орального назначения, активные соединения могут быть назначены парентерально. В таком случае, можно использовать раствор активного вещества, например, в сезамовом масле или оливковом масле.

Используя приведенную обработку с использованием описанного режима, симптомы НТП, включая увеличенный размер простаты, никтурию, повышенную нестабильность, уменьшенный поток мочи, подавляются, в некоторых случаях устраняются при лечении в соответствии с этим изобретением андроген зависимых болезней, таких как незлокачественная гипертрофия простаты.

Для облегчения определения эффекта лечения простаты измеряются концентрации тестостерона (Т), дигидротестостерона (ДНТ) и кислотной фосфатазы (АР) в кровяной плазме и простаты, а также размер простаты.

Пониженные концентрации ДНТ и АР простаты, снижение размера простаты являются по показателям успешного лечения.

Концентрация вышеперечисленных компонентов в плазме может быть измерена стандартными методами, хорошо известными специалистам /см. например, Р. Нери и М. Монехена. "Урологические исследования для АР простаты", 1972, 10, 123-130 и Е. Нисчли и Д.Л. Лория "Журнал клинической химии и клинической биохимии", 1972, 4, 164 для оценки Т средствами радиоиммунологии.

Объем простаты измеряется обследованием прямой кишки и/или с помощью трансректальной ультразвукографии.

Объективная оценка эффекта лечения также измеряется физическими методами, хорошо известными специалистам в области моделирования ядерным магнитным резонансом, а также с помощью физического обследования.

Используя протокол, подобный тому, который описан выше, клинические испытания эффекта комбинации финастерида и terazолина будут показывать еще больший эффект смягчения симптомов НТП у пациентов, который может быть больше, чем от отдельно взятого агента.

Метод приготовления соединений по данному изобретению, уже описанных выше, в общих понятиях, может быть дополнительно проиллюстрирован следующими примерами, которые не следует истолковывать в качестве ограничительного объема или духа данного изобретения.

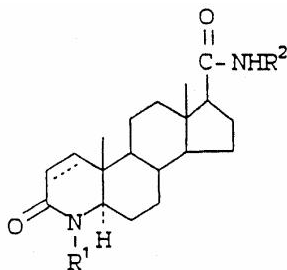
Глава 1

Пример 1

Метил 1 3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -карбоксилат

Суспензия из 83,7 г метил 1 3-оксо-4-аза-5 α -андростан-17-карбоксилата и 126,5 г ангидрида бензилселениновой кислоты в 2,09 л хлорбензола нагревали с обратным холодильником в течение двух часов. Конденсатор обратного холодильника подключали к дистилляционной головке и смесь медленно дистиллировали с тем, чтобы удалить воду, которая образовалась при реакции (2 часа). Раствор выпаривали и получали в остатке 198 г влажного остатка. Остаток раствора в дихлорметане вымывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенного раствора NaCl . Затем осушали и выпаривали, получая в остатке 172,4 г.

Этот материал хроматографировали на 2,56 кг силикагеля, вымывали вначале дихлорметаном (5 л) и затем дихлорметаном/ацетоном в пропорции (4:1). Исходный продукт, вымытый после 8 л, составлял 53,4 г. Его вымывали диэтиловым эфиром и высушивали так, что оставалось 49,5 г соединения с точкой плавления 278-280°C. Сходным образом следующие соединения превращали в их соответствующие 1,2 ненасыщенные производные:



II

	m.p
1a $\text{R}=\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$	252-254°C
1b $=\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	224-226°C

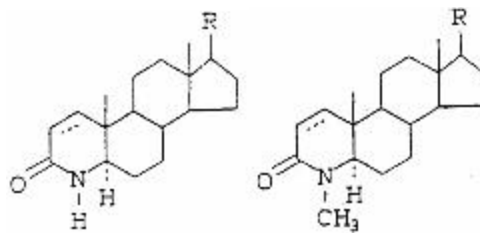
Рассмуссон Джонсон и Арт, патент США 4377584 Март 22, 1983.

Пример 2

Метил 4-метил-3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -карбоксилат

Суспензия из 25 г продукта из примера 1 и 2,25 г гидроксида натрия в 500 мл сухого диметилформалида перемешивали в атмосфере азота в течение 15 минут. Метиловый йодид (15 мл) добавляли каплями и смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Дополнительные (5 мл) метилиодида добавляли и смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. После охлаждения смесь разбавляли водой в объеме 2 литров. Твердое вещество выделяли после охлаждения в количестве 25,4 г, точка плавления 159-161°C.

Подобным образом следующие составы были превращены в их соответствующие производные 4-метила.



	m.p
2a $\text{R}=\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
androstane	148-150°C
2b $=\text{CONHC}(\text{CH}_3)_3$;	
Δ -1-androstene	153-155°C
2c $=\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
Δ -1-androstene	168-170°C

Пример 3

S-(2-пиридил)-4-метил-3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -тиокарбоксилат

Суспензия 25 г продукта из примера 2 в 125 мл метанола обработали раствором КОН (*12,5 г) в 12,5 мл воды. После перемешивания в течение 4 часов, раствор подкисляли с помощью 6 NHCl и потом разбавляли водой. Неочищенную кислоту (23,32 г) выделяли, высушивали и получали точку плавления 300°C.

Неочищенная, сухая кислота (23 г), трифенилфосфин (36,45 г) и 2,2-дипиридилдисульфид (30,4 г) суспензировали в 138 мл толуола с перемешиванием в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь по реакции непосредственно хроматографировали в колонне из 4,5 кг силикагеля, вымывали в этилацетатом/ацетоном в пропорции 9:1, чтобы получить 20,4 г искомого продукта, т.р. 218-220°C.

Непрерывное вымывание ацетоном дало 5,2 г продукта соединения метанола, S-(2-пиридил)-1 α -метокси-4-метил-3-оксо-4-аза-5 α -андростан-17 β -тиокарбоксилат, т. р. 221-223°C в качестве побочного продукта.

3А. Подобным образом продукт из примера 1 был превращен в S-(2-пиридил)-3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -тиокарбоксилат, т. р. 230-232°C.

3В. Подобным образом метил 3-оксо-4-аза-5 α -андростан-17-карбоксилат был превращен в S-(2-пиридил)-3-оксо-4-аза-5 α -андрост-17 β -тиокарбоксилат, т. р. 232-234°C.

Пример 4

N-t-бутил-4-метил-3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -карбоксамид

Безводный t-бутиламин был добавлен в суспензию, состоящую из 2,5 г пиридилтиозефира по примеру 3 в 70 мл тетрагидрофурана. После 60-минутной выдержки, полученный раствор выпаривали и остаток хроматографировали на 125 г силикагеля. Вымывание этилацетатом/дихлорметаном в пропорции 20:1 позволила получить 1,5 г продукта, точка плавления 152-154°C.

Когда пример повторяли, используя подходящий амин и подходящий пиридилтиозефир, получали следующие продукты:

4b: N-t-бутил-3-оксо-4-аза-5 α -андростан-17 β -карбоксамид, т. р. 275-276°C.

4с: N-(2,4,4-триметил-2-пентил)-4-метил-3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ен-17 β -карбоксамид, т. р. 168-170°C.

Пример 5

5-оксо-3,6-сесокетан-3,20-диовая кислота

К раствору 200 грамм 3-оксо-4-этилен-17β-овая кислота в 3,5 л t-бутанола при температуре 80°C, добавляли раствор 198,4 г карбоната натрия в 474 мл воды. Теплый (65°C) раствор 948,5 г метанола натрия и 6,95 г перманганата в 3,5 л воды добавляли с такой скоростью, что реакцию смеси поддерживали при 80°C. После добавления смесь нагревали, перемешивали в течение одного часа. Смесь держали ночь при комнатной температуре. Неорганические соли удаляли с помощью фильтрации и лепешку вымывали с помощью 225 мл воды. Раствор 5%-ного бисульфита натрия добавляли для снижения содержания наличного иода.

t-бутанол удаляли при пониженном давлении и водный остаток подкисляли с помощью соляной кислоты. Выделяемую смолу экстрагировали в дихлорметан и вымывали 5%-ным водным бисульфитом натрия, насыщенным раствором хлорида натрия, потом высушивали и сконцентрировали в виде беловатого остатка /214 г/.

Кристаллический материал получали суспензированием остатка в эфире и разбавлением в гексане для получения 152 г, точка плавления 189-192°C.

Пример 5B

3-оксо-4-аза-5-этилен-20-овая кислота

Суспензия 64,7 г диокислоты стадии 5 в 350 мл этиленгликоля обрабатывали 80 мл жидкого аммиака. Полученный раствор нагревали при скорости 3° в минуту до 180°C и держали при этой температуре в течение 15 мин. После охлаждения, 1 л воды добавляли и смесь подкисляли с помощью 10%-ной соляной кислоты до pH 1,5. Продукт удаляли и вымывали водой, потом высушивали воздухом с тем, чтобы получить в остатке 57,5 г продукта, точка плавления 310°C.

Пример 5C

3-оксо-4-аза-5α-этилен-20-овая кислота

Раствор 136 г кислоты 5 из примера 5B в 16,32 мл уксусной кислоты гидрогенизировали при 60°C в присутствии платинового катализатора (из 16,32 г PtO₂) при 40 фунтах/кв.дюйм в течение 3 часов. Катализатор удаляли и раствор сконцентрировали для получения 128,2 г неочищенного продукта. Материал хорошо вымывали 3 литрами воды, потом фильтровали, сушим воздухом для того, чтобы осталось 125 г белого твердого вещества, точка плавления 310°.

Этот материал также получают с помощью омыления метил 3-оксо-4-аза-5α-андростан-17β-карбоксилат (метил 3-оксо-4-аза-5α-этилен-17β-оате) в 7%-ном растворе гидроксида натрия в метаноле, за чем следует обработка кислотой.

Пример 5Д

N-2,4,4-триметил-2-пентил-3-оксо-4-аза-5-андростан-17-карбоксамид

Раствор 5 г продукта по примеру 5C, 3,35 г дициклогексилкарбодиимида и 3,18 г 1-гидроксибензотриазола в 500 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отделяли с помощью фильтрации и фильтрат обрабатывали 2,4,4-триметил-2-пентиламин (t-октиламин).

Этот раствор держали при комнатной температуре в течение 64 часов. Небольшое количество твердого вещества удаляли и раствор вымывали последовательно с помощью 10%-ного водного гидроксида натрия, воды, 10%-й соляной кислоты и насыщенного водного хлорида натрия. После высушивания и концентрации неочищенный продукт вымывали через 240 г силикагеля через ацетон-дихлорметан в пропорции 3:7 для получения 5,5 г продукта, точка плавления 250-251°C.

Пример 5Е

Пример 5Д повторяется использованием t-бутиламина вместо 2,2,4-триметил-2-пентиламин для получения N-t-бутил-3-оксо-4-аза-5α-андростан-17β-карбоксамид, т.р. 274-276°C.

Пример 6

Синтез 17β(N-1-адамантил-карбамоил)-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-один

100 мг 17-метилового эфира (0,305 ммоль) из примера 1 суспензировали в 3,0 мл THF (высушенных через молекулярное решетки 3A) и потом добавляли 183,0 мг 1-адамантина (1,2 ммоль). Суспензию охлаждали до 5-10°C и потом добавляли 590 мкл 2,0 м раствора Et MgBr в THF добавлено. Полученную смесь размешивали в 4 течение 10 минут и потом пропускали через обратный холодильник в течение 1-2 часов при N₂. Смесь охлаждали до 0°C, а потом гасили насыщенным раствором NH₄Cl (около 10 мл). Органический слой выделяли, а водный слой экстрагировали тремя объемами CH₂Cl₂.

Органический слой объединяли, два раза вымывали водой, дважды - насыщенным хлоридом натрия и высушивали MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали до сухого состояния в вакууме. Кристаллизация из EtOAc позволила получить 75,0 мг продукта. Рекристаллизация из MeOH и высушивание при 110°C в течение 2 часов /0,1 мм дала продукт, точка плавления 305-306°C. Молекулярный вес (с помощью FAB) показал M=451;

Рассчитанный = 451

Аналогично рассчитанный для C₂₉H₄₄N₂O₂;

C, 77,28; H, 9,40; N, 6,21

Обнаружено C 76,84; H 9,73; N 5,93

Пример 7

Синтез 17β(N-2-адамантил-карбамоил)-4-аза-5α-Андрост-1-ен-один

Вслед за вышеописанной общей процедурой из примера 6 и используя 2-адамантин (приготовленный водной нейтрализацией гидрохлорида, а также экстракцией и выделением EtOAc) вместо 1-адамантина и выполняя смешивание в течение 7 часов, а не в течение 1-2 часов, готовится названное соединение, точка плавления 284-285°C.

Пример 8

Синтез 17β(N-1-адамантилкарбамоил)-4-аза-5-андростан-3-один

100 мл производного адамантила, полученного в примере 6, было растворено в 5 мл сухого THF. 300 мг 5%-ого Pd/c добавлено и смесь гидрогенизировали в течение 6 часов при комнатной температуре и 40 фунтах/кв.дюйм. Смесь фильтровали через целит, лепешку три раза вымывали THF, растворитель выпаривали в вакууме и получили 97 мг неочищенного вышеназванного про-

дукта. ЯМР показал отсутствие олефинов. Неочищенный материал помещали на колонну из 15 г силикагеля и вымывали CH_2Cl_2 :ацетоном в соотношении 1:1. Из собранных фракций образовали материал, измеряемый взвешиванием TLC в количестве 77,98 мг. ЯМР дал прекрасное согласование с предложенной структурой. Рекристаллизацией из EtOAc получали 65,59 мг вышеназванного продукта, точка плавления 323-324°C.

Аналитически вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$

C, 76,18; H 9,81; N 6,13

Обнаружено: C 75,91; H 9,97; N 6,96

Пример 9

Синтез 17β-(N-1-адамантилкарбамоил)-4-метил-4аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

120 мг тиопиридинового эфира по примеру 3 суспензировали в 20 мл сухого THF, и суспензии было добавлено 175 г 1-адалсантамина № 2 в атмосфере. Реакция проходила при комнатной температуре 16 часов в атмосфере N_2 . Реакцию контролировали колонной жидкостной хроматографии (КЖХ) на силикагеле и продукт вымывали ацетоном:гексаном в соотношении 1:1. Продукт выделяли на КЖХ размером 20×20 см, 1000 МКМ пластине из силикагеля, вымывали ацетоном и гексаном в соотношении 1:1.

Продукт кристаллизировали из этилацетата и получали 50 г чистого материала, точка плавления 202-205°C. Молекулярный вес (FAB) показал 465; расчетный - 465. Рекристаллизацией получили 19,14 мг вышеназванного продукта, точка плавления 202-202,5°C. Аналитическое вычисление для $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

C 74,64; H 9,60; N 5,80

Обнаружено: C 74,32; H 9,47; N 5,89

Пример 10

Гидролиз Метил-3-оксо-4-аза-5-альфа-андростан-17-бета-карбоксилата

Исходный материал 17β-андростан карбоксилата пример 1 гидролизovali 7% КОН в изопропанол или водном метаноле, за чем последовала обработка кислотой для получения соответствующей 17β карбоновой кислоты, которая была использована в примере 11.

Пример 11

N-(1-адомантил)-3-оксо-4-аза-5-альфа-андростан-17-бета-карбоксамида

Раствор 5,0 продукта по примеру 10, 3,35 г дициклогексилкарбодиимида и 3,18 г 1-гидроксибензотриазола в 500 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество выделяли с помощью фильтрации и фильтрат обрабатывали 1-адамантамином. Этот раствор держали при комнатной температуре в течение 64 часов, потом фильтровали и раствор последовательно 10%-ой соляной кислотой вымывали и насыщенным водным хлоридом натрия. После высушивания MgSO_4 , его отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт вымывали через 240 г силикагеля (ацетон-дихлорметан) в соотношении 3:7 для получения 5,5 г вышеназванного продукта, точка плавления 323-324°C.

Пример 12

Синтез бензотриазол-1-ил-3-оксо-4-метил-4-аза-5-альфа-17-бета-карбоксилата

Суспензию 83,7 г метил-3-оксо-4-метил-4-аза-5-альфа-17-бета-карбоксилата (см. Расмуссон и др., "Журнал медицинской химии", 29, 2298-2315, 1986 г). Гидролизovali 7%-ой КОН в водном метаноле, за чем последовала кислотная обработка для получения соответствующей 17β-карбоновой кислоты.

Кислоту легко превращали в бензо-триазил-1-ил-3-оксо-4-метил-5-альфа-андростан-17-бета-карбоксилат, как описано в примере 13. Активированный эфир (производное бензотриазоила) очищали на КЖХ /4 пластины, 20 см × 20 см × 20 см × 1000 мк силикагеля вымывали 4:96 (MeOH - CHCl_3).

Изолированный продукт вымывали эфиром для получения активного эфира, точка плавления 198-200°C при декомпозиции.

Пример 13

Синтез 17-бета (N-1-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-5-альфа-андростан-3-один

100 мг производного 4-метил-4-аза-бензотриазола, приготовленного как описано в примере 12, растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 . К чистому раствору добавляли 127 мг 1-адамантамина. Реагируемая смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре / N_2 .

Кристаллизация из EtOAc после фильтрования раствора через тефлоновый CR предоставила 26,32 мг, точка плавления 210-217°C. Продукт в дальнейшем очищали на колонне из 1 гр силикагеля (ЕМ силикагель), используя в качестве вымывающего агента 1:1 (ацетон:гексан), что дало после рекристаллизации 21,75 мл белых иголок вышеназванного продукта, точка плавления 203-205°C.

Аналитическое вычисление для $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

C 73,58; H 9,68; N 5,62

Обнаружено: C 73,15; H 9,30; N 5,67

Пример 14

Диастереомерический синтез 17-бета-(N-эко-2-норборнанилкарбамоил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

100 мг соответствующего 4-Н тиопиридинового эфира по примеру 3, приготовленного по процедуре примера 3, но использующего 4-Н продукт тепилового эфира по примеру 1 (см. Расмуссон и др. "Журнал медицинской химии", 29, с. 2298-2315, 1986 г.), растворяли в 3 мл сухого THF под N_2 . К этому чистому раствору добавляли 477 ил (±) рацемического эко-аминонорборнана. Реакцию проводили в течение 16 часов при комнатной температуре / N_2 . Реакционная смесь выпаривалась в вакууме до сухого состояния. Остаток растворяли в хлороформе. Органический слой вымывали три раза 2,5 NHCl кислотой, 3 раза - водой, 3 раза - насыщенным раствором NaCl , высушивали на MgSO_4 , отфильтровывали и испаряли в вакууме до сухого состояния для получения 56,3 мг рацемической диастереомерической смеси.

Неочищенный продукт был хроматографирован на TLC (2 пластины, 20 см × 20 см × 20 см × 500 мк) КЖХ вымывали CHCl_3 силикагеля аистонм в соотношении 70:30 для получения 43,4 мг вышеназванного продукта. Рекристаллизация из EtOAc принесла 30 мг продукта, точка плавления

243-245°C. ЯМР (CDCl_3) подтвердил вышеуказанную структуру.

FAB рассчитанный масс-спектр для $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_2$: m/e 411.

Обнаружено: 411.

Аналитическое вычисление для $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_2$
 H_2O

C 72,82; H 9,40; N 6,58

Обнаружено: C 73,21; H 9,20; N 6,25

Пример 15

Синтез 17-бета-(N-1-адамантилкарбамоил)-4-аза-5-альфа-1-ен-3-один

200 мг 4-Н тиопиридил-аза-стероида, использованного в примере 14, суспензировали в 2,0 мл сухого THF.

К суспензии добавляли 400 мл 1-адамантила аминометилена через шприц при комнатной температуре / N_2 . По истечении нескольких минут получали желтый, чистый раствор и по истечении пол-часа, получали выпадение осадка. Реакцию продолжали в течение ночи / N_2 . Разбавляли CH_2Cl_2 , вымывали два раза 10%-м NaOH, затем дважды H_2O , за чем последовало 10%-й HCl (два раза), и наконец, два раза насыщенным раствором NaCl.

Органический слой высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали, концентрировали в вакууме для получения продукта, как показано ЯМР, рекристаллизовали из EtOAc для получения 149,0 г продукта, точка плавления 255-257°C с разложением.

FAB масс-спектр. Рассчитанный: m/e 464+1=465

Обнаруженный: 465

Пример 16

Синтез 17-бета-(N-2-адамантилкарбамоил)-4-аза-5-альфа-андростан-3-один

Смесь 1,09 г 17-бета-(N-2-адамантил Карбамоил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один (см. пример 10 для получения) 150 мл этанола и 1,0 г 30%-й Pd/C гидрогенизировали в течение ночи со взбалтыванием при давлении водорода 45 фунтов/кв. дюйм. Суспензию фильтровали для удаления катализатора и испаряли до сухого состояния для получения серого остатка. Его хроматографировали с помощью вымывания на 200 мл колонне силикагеля при помощи элюента ацетон-метилентхерида в соотношении 40:60 для получения 1,0 г твердого вещества, т.р. 294-296°C.

Аналитическое вычисление для $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$

Вычислено: C 76,33; H 9,8P; N 6,14

Обнаружено: C 76,23; H 9,86; N 5,92

Масс-спектральный анализ с помощью электронного удара показал молекулярный вес 452.

Пример 17

Синтез 17-бета-(N-2-адамантакарбамоил)-4-аза-4-метил-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

Суспензия 500 мг 17-бета-(N-2-адамантиокарбамоил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один как приготовлено в примере 16, 10 мл просушенного на решетке DMF, 140 мг NaN нагревали и перемешивали при 70°C атмосфере азота в течение 18 часов. Потом охлаждали до комнатной температуры и потом добавляли каплями 0,4 мл иодистого метила при перемешивании, что продолжалось при 50°C в течение 3 часов. Реакционную

смесь затем обрабатывали охлаждением до комнатной температуры, за чем последовало добавление 15 мл воды. Смесь экстрагировали при помощи 320 мл CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли, вымывали рассолом, высушивали и выпаривали для получения белого кристаллического осадка. Рекристаллизация из этилацетата/ CH_2Cl_2 принесла чистое белое твердое вещество, точка плавления 246-248°C.

Аналитическое вычисление для $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$

Рассчитано: C 76,65; H 9,56; N 5,95

Обнаружено: C 76,50; H 9,75; N 5,84

Масс-спектрометрия показала молекулярный вес 464.

Пример 18

Синтез 17-бета-(N-2-адамантил карбамоил)-3-оксо-4-метил-4-аза-5-альфа-андростан

17-бета-(N-2-адамантилкарбамоил)-4-метил-4-аза-андростен-1-ен-3-один (200 мг) как приготовлено в примере 17, помещали в 25 мл абсолютного этанола с 200 мг 30% - Pd/C гидрогенизующего катализатора. Суспензию взбалтывали в течение ночи при 40 фунтах/кв. дюйм давления водорода. Суспензию отфильтровывали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток рекристаллизовали из горячего этилацетата для получения белого кристаллинового твердого вещества, точка плавления 113-115°C.

Расчеты для $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{EtOAc}$

Рассчитано: C 75,25; H 9,86; N 5,48

Обнаружено: C 75,07; H 9,52; N 5,28

Масс-спектрометрия показала молекулярный вес 466 для несольватированной молекулы.

Пример 19

Синтез 17-бета-/N-метил-N-2-адамантил-/карбамоил-4-метил-4-аза-андрост-1-ен-3-один

17-бета-(N-2-адамантил)-карбамоил-4-аза-андрост-1-ен-3-один (5,0 г) и 1,5 г гидроксида натрия в 100 мл сухого DMF перемешивались в атмосфере сухого азота в течение 3 часов при 40°C. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, около 4 мл иодистого метила, добавляли каплями и перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакцию охлаждали в ледяной ванне и добавляли большой избыток воды, около 250 мл. Водную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл), органические экстракты объединяли, вымывали водой, рассолом, и затем выпаривали до сухого состояния для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт вымывали на колонне HPLC (силикагель) при помощи 10/1 ацетон CH_2Cl_2 для получения 2 пиков, имеющих время удержания 3CU (B) и 3,8CU (A). Пик A анализировали в отношении продукта названной в примере 15 4-метилазой, Второй продукт (B) анализировали в качестве аналога 4-метилаза-17-бета-(N-метил-N-2-адамантил) карбамоил, то есть заглавного соединения, точка плавления 163-165°C.

Расчеты для $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$

Рассчитано: C 77,77; H 9,68; N 5,85

Обнаружено: C 77,29; H 9,79; N 5,77

Масс-спектрометрия показала молекулярный вес 478.

Пример 20

Синтез 17-бета-(N-метил-N-2-адамантилкарбамоил)-4-аза-4-метил-андростан-3-один

Неочищенную реакционную смесь примера 19 (4,6 г) растворяли в 200 мл этанола и вместе с 1,0 г 30%-й Pd/C гидрогенизировали при 40-45 водородной атмосферы в течение ночи при комнатной температуре. Смесь отфильтровали, остаток вымывали этанолом. Этаноловый раствор испаряли до сухого состояния для получения неочищенной смеси. Рекристаллизовали из CH_2Cl_2 /диэтилэфира/гексана для получения 800 нг чистого монометилового андростана соединения по примеру 16, точка плавления 113-115°C. Второй и третий сбор скомбинировали с маточной жидкостью и обработали КЖХ, как в примере 17 для получения диметиллированного названного вещества, точка плавления 180-182°C.

Аналитические расчеты для $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2$

Рассчитано: C 77,45; H 10,06; N 5,83

Обнаружено: C 77,26; H 9,87; N 5,82

Масс-спектрометрия показала молекулярный вес 480.

Пример 21

N-t-бутил-андрост-3,5-диен-17-бета-карбоксамид-3-карбоновая кислота

а) N-t-бутил-андрост-3,5-диен-17-бета-карбоксамида

К раствору щавелевой кислоты (0,0011 мол, 0,1 г) и бромида щавелевой кислоты (0,0211 мол, 3 мл) в 15 г высушенного на решетке толуола добавляли в течение периода в 1 час 1 г (0,003 мол) андрост-4-ен-3-один.

Реакцию перемешивали при комнатной температуре и потом сконцентрировали в вакууме. Избыточный бромид щавелевой кислоты удаляли с помощью азеотропии с толуолом. Полученное коричневое масло снова растворяли в толуоле, охлаждали до 0°C и потом 10 мл t-бутиламина (70 г) в 30 мл толуола в течение 15 минут добавляли каплями. Когда добавление закончилось, реакция активизировали при 0°C в течение 15 мин и потом удерживали при -20°C в течение 19 часов.

Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и потом поддерживали при температуре 25°C в течение одного часа. Летучие вещества удаляли в вакууме. Осадок разделяли на хлороформ и воду, слои взбалтывали вместе и разделили и потом водяную фазу дважды снова экстрагировали хлороформом. Комбинированные органические экстракты вымывали водой /два раза, и потом высушивали безводным сульфатом магния. Неочищенный продукт очищали однократно хроматографией на силикагеле, вымывали 20%-м этилацетатом в гексане для получения 1,06 г названного соединения, белого твердого вещества.

в) N-t-бутил-андрост-3,5-диен-17-бета-карбоксамид-3-карбоновая кислота

К раствору N-t-бутил-андрост-3,5-диен-3-бромо-17-бета-карбоксамида (0,5 г, 0,0015 моль) в 5 мл тетрагидрофурана, охлажденного до -78°C /сухой лед/ацетоновая ванна/ в атмосфере аргона, каплями добавляли 1,5 мл (0,00375 моль) 2,5 м раствора n-бутила лития в гексане. Реакционную смесь возбуждали при этой температуре в течение 1 часа и потом углекислый газ пропускали в реакцию в течение 45 минут через башню с концентрированной серной кислотой. Реакционную

смесь доводили до комнатной температуры и потом разбавляли водой, водным раствором соляной кислоты и хлороформом. Слои взбалтывали вместе и разделили, при этом водную фазу обратно дважды экстрагировали хлороформом. Комбинированные органические экстракты дважды вымывали водой, один раз - рассолом и потом высушивали безводным сульфатом магния. Растворители удаляли при пониженном давлении для получения 0,6 г твердого вещества. Этот материал превращали в пасту гексаном и выделяли белое твердое вещество (0,43 г). Названное соединение рекристаллизовали из ацетоннитрила, точка плавления 247-250°C.

Глава 2

Пример 1

Метил-3-оксо-4-аза-5-альфа-1-ен-17-бета-карбоксилат

Суспензия из 83,7 г метил-3-оксо-аза-5-альфа-андростан-17-бета-карбоксилата и 126,5 г ангидрида фенилселениновой кислоты в 2,09 л хлоробензола нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Конденсатор обратного холодильника подключали к дистилляционной головке и смесь медленно дистиллировали для удаления воды, которая образовалась при реакции (2 часа). Раствор выпаривали и получали 198 г влажного осадка. Осадок в виде раствора в дихлотане вымывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщали раствором NaCl , потом высушивали, выпаривали и получали в остатке 172,4 г. Этот материал хроматографировали на 2,56 кг силикагеля, вымывали сначала дихлорметаном (5 литр) и потом дихлорметан-ацетоном в соотношении 4:1. Искомый продукт вымывали 8 литрами растворителя, подготовленного ранее, а выпаривали до сухого состояния в вакууме и получали 53,4 г твердого вещества. Его вымывали диэтилэфиром и высушивали, так что получали 49,5 г выше-названного продукта, точка плавления 278-280°C.

* Расмуссон Джонстон и Артур

Патент США 4377584, март 22, 1983.

Пример 2

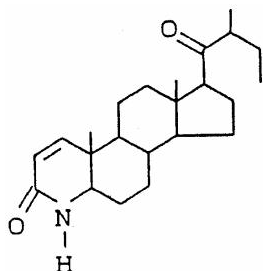
S-/2-пиридин-3-оксо-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-17-бета-тиокарбоксилат

Суспензию из 250 г выше-названного продукта по примеру 1 омыляли 12,5 г КОН в 150 мл CH_3OH - H_2O в соотношении 5:1 при условиях обратного холодильника в течение 4 часов/ N_2 . Смесь охлаждали до 25°C и подкисляли до pH меньше 2. Воду (175 мл) постепенно добавляли при взбалтывании и остался кристаллический осадок, который собирали и вымывали водой.

После высушивания, продукт составлял 25 г, точка плавления 313-315°C с разложением.

Неочищенную сухую кислоту (23,0 г) суспензировали в 210 мл толуола и к суспензии добавляли трифенилфосфин (56,0 г) и 2,2-дипиридин дисульфида (48,3 г) и смесь взбалтывали при 24°C в течение ночи в N_2 . Реакционную смесь помещали на силикагелевую колонну (1,3 кг) и вымывали ацетоном и CH_2Cl_2 в соотношении 1:1. Искомый тиозфир вымывали медленно и после полоскания эфиром, получили 36,8 г выше-названного продукта, точка плавления 232-235°C.

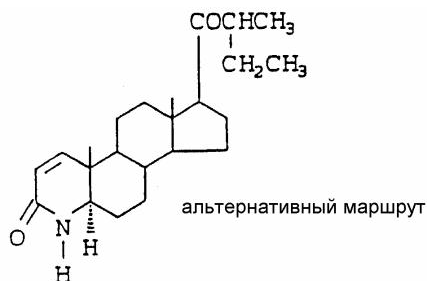
Пример 3
22-метил-4-аза-21-нор-5-альфа-хол-1-ен-3,20-дион



К раствору из 7,2 г S-(2-пиридил)-3-оксо-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-17-бета-тиокарбоксилата в 288 мл тетрагидрофурана добавляли при темпе-

Исходный материал	Реагент	Продукт
S-(2-пиридил)-3-оксо-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-17-бета-тиокарбоксилат	2-пирролил хлорид магния	17-бета-пирролил-карбонил-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-он т.плавл. 294-296°C
S-(2-пиридил)-3-оксо-4-метил-5-альфа-андрост-1-ен-17-бета-тиокарбоксилат	сек-бутил-хлорид магния	4,22-диметил 4-аза-21-нор-5-альфа-хол-1-ен-3,20-дион т.плавл. 134-136°C
S-(2-пиридил)-3-оксо-4-метил-4-аза-5-альфа-андрост-17-бета-тиокарбоксилат	2-пирролил хлорид натрия	4-метил-17-бета-(2-пирролил-карбонил) 4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-он т.плавл. 234-238°C
S-(2-пиридил)-3-оксо-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-17-бета-тиокарбоксилат	изобутил хлорид натрия	23-метил-4-аза-21-нор-5-альфа-холан-3,20-дион т.плавл. 220-222°C

Пример 4
22-метил-4-аза-21-нор-5-альфа-хол-1-ен-3,20-дион



Раствор из 21 г 22-метил-4-аза-21-нор-5-альфа-холан-3,20-дион и 29,49 г ангидрида фенолселиеновой кислоты в 552 мл хлорбензола нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь сконцентрировали и осадок снова разбавляли в дихлорметане. После промывания 10%-м водной содовой гидроокисью натрия потом 10%-ой соляной кислотой и насыщенным водным хлоридом натрия раствор высушивали и сконцентрировали до 45 г желтого осадка. Его хроматографировали на 1,5 кг силикагеля, упакованного в дихлорметане и вымывали этилацетатом для получения 10,6 г продукта, точка плавления 248-251°C.

Когда процедуру повторяли, используя 23-метил-4-аза-21-нор-5-альфа-холан-3,20-дион в качестве исходного материала, полученный продукт является 23-метил-4-аза-21-нор-5-альфа-хол-1-ен-3,20-дион, точка плавления 283-286°C.

Пример 5
17-бета-фенилкарбонил-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-дин

К перемешиваемой суспензии из 43 г S-(2-пиридил)-3-оксо-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-17-

растворе -78°C 33,6 мл 1,3 м хлорида S-бутилмагния. По истечении 30 мин при -78°C, раствор достигал комнатной температуры и его обрабатывали насыщенным водным раствором NaCl. Продукт экстрагировали в дихлорметане и вымывали насыщенным водным раствором NaCl и 10%-м водным раствором NaOH, высушивали и сконцентрировали. Осадок вымывали через 430 г силикагеля дихлорметаном-ацетоном в соотношении 9:1 для получения 4,5 г продукта, точка плавления 246-249°C.

Когда процедуру повторяли с использованием следующих реагентов, получали указанный продукт.

бета-тиокарбоксилата в 500 мл безводного тетрагидрофурана /THF/ добавляли в течение 60 минут при -78°C раствор из 157 мл 2N хлоридом фенолселиеновой кислоты, смесь доводила до -30°C и охлаждали добавлением 10% HCl, поддерживая температуры ниже -20°C. После нагревания до 0°C, смесь разбавляли 2000 мл воды и экстрагировали 4000 мл дихлорметана порциями. Органический слой вымывали последовательно водой, 1N гидроокисью натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия.

Высушивание с MgSO₄ и концентрирование позволили получить 37,5 г неочищенного продукта. Рекристаллизацией из дихлорметанэтилового ацетата дала указанный фенолкетон (30,4 г, 77% сбора), точка плавления 290-291°C.

	Рассчитано	Обнаружено
N	3,61	3,56
C	77,48	77,16
H	8,26	8,19

Пример 6
17-бета-4-фторофенилкарбонил-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-дин

Процедуру по примеру 5 повторяли за исключением использования бромида p-фтор-фенилмагния в реагенте Гриньяра и указанные соединения получали, точка плавления 315-315,5°C.

Пример 7
17-бета-(циклогексилкарбонил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-дин

К суспензии из 34,8 г тиопиридинового эфира по примеру 2 в 700 мл безводного THF добавляли при температуре -65°C 130 мл 2 М раствора в эфире хлорида циклогексилмагния в течение периода в 20 мин. После перемешивания при -70°C в течение 60 мин, раствор нагревали и перемешивали.

вали при -10°C в течение 60 мин. Смесь разбавляли 500 мл дихлорметана и затем каплями дихлорметана фазы разделяли и органический слой последовательно обрабатывали водой, 1N гидроокисью натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический раствор обесцвечивали древесным углем, отфильтровывали и сконцентрировали до осадка, который кристаллизовался из этилацетата для получения 28,2 г названного соединения, точка плавления $271,5-277^{\circ}\text{C}$.

Пример 8

Заглавное соединение примера 7 было также приготовлено следующей процедурой.

К смеси из 150 г метил 3-оксо-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-17-бета-карбоксилата в 2800 мл безводного THF добавляли со взбалтыванием при внутренней температуре меньше чем 0°C , 678 мл 2N эфирного раствора хлорида циклогексилмагния. Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Охлажденную (менее чем 10°C) реакционную смесь подкисляли 10%-м раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой последовательно вымывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором NaCl. Высушиванием MgSO_4 и выпариванием получили 163 г неочищенного циклогексигетона. Раскристаллизация из дихлорметана/этилацетата дала 13 г чистого материала, точка плавления $269-270^{\circ}\text{C}$.

	% Рассчитанный	Обнаруженный
N	3,61	3,61
C	77,37	77,37
H	9,74	10,13

Пример 9

17-бета-(циклопентилкарбонил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

Когда процедуру по примеру 7 или 8 повторяли при использовании хлорида циклопентилмагния, получали заглавное соединение: т.р. $272-273^{\circ}\text{C}$.

	Рассчитано	Обнаружено
N	3,66	3,78
C	75,25	74,89
H	9,60	9,54

Пример 10

17-бета-(циклобутилкарбонил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

Когда процедуру по примеру 7 или 8 повторяли, при использовании хлорида циклобутилмагния, заглавное соединение было получено: т.р. $288-289^{\circ}\text{C}$.

	% Рассчитанный	Полученный
N	3,94	3,87
C	77,71	78,06
H	9,36	9,61

Пример 11

Синтез 17-бета-(4-фенилбензоил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

К суспензии из 258,0 мг сухих активированных магниевых стружек в 5,0 мл сухого THF добавляли 932,0 мг 4-бромобифенила в 5,0 мл сухого THF в N_2 . Реакция происходила в ультразвуковой ванне при температуре от 24 до 30°C . К хорошо взболтанной смеси каплями добавляли 30 мл 1,2-дибромэтана/ N_2 . Реакции проводили в течение 1,0-1,5 часов при температуре $28^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. Концентрация реа-

гента Гриньяра была 4,0 ммоль в 10,0 мл сухого THF.

Стероид по примеру 2 (205,0 мг, 0,5 ммоль тиопиридинового эфира) суспензировали в 2,0 мл сухого THF, охлаждали до -80°C и вышеуказанный реагент Гриньяра 3,80 мл добавляли с помощью шприца в стероидную суспензию в течение 5-10 минут/ N_2 . Реакцию проводили в течение 1 часа при $-80^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$ и потом при -10°C в течение дополнительного часа/ N_2 . Раствор разбавляли 10 мл метилхлорида и охлаждали насыщенным водным раствором NH_4HCl до $\text{pH}=4$. Органические слои выделяли, вымывали 3 раза водой, 3 раза - насыщенным хлоридом натрия, высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали в вакууме для получения 156,2 мг неочищенного продукта. Кристаллизация из Et OAc дала вышеуказанный продукт в объеме 98,58 мг, т.р. $290-290,5^{\circ}\text{C}$.

Аналитическое вычисление для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_2$

C 82,08 H 9,78 N 3,09

Обнаружено: C 81,84 H 8,01 N 3,06

FAB: Рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_2$: 453;

Обнаружено 453

Пример 12

17-бета-/3-фенилбензоил-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

К суспензии из 258,0 мл сухих активированных магниевых стружек в 8,0 мл сухого THF было доставлено 9320 мг 3-бromo-бифенила в 2,0 мл сухого THF при N_2 .

Реакцию проводили в ультразвуковой ванне при диапазоне температур $24-30^{\circ}\text{C}$. К хорошо перемешанной смеси каплями добавляли 30 микролитров 1,2-дибромметана / N_2 . Концентрация реагента Гриньяра была 4 ммоль в 10,0 мл сухого THF.

Стероид по примеру 2, 205,0 мг (0,5 ммоль) суспензировали в 2,0 мл сухого THF, охлаждали до -80°C и опять приготовленный реагент Гриньяра, 3,80 мл, добавляли с помощью шприца в суспензию стероида в течение 5-10 минут/ N_2 . Реакцию проводили в течение 1 часа при $-80^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$ и потом при -10°C в течение дополнительного часа/ N_2 . Раствор разбавляли 10,0 мл метилхлорида и охлаждали насыщенным водным раствором NH_4Cl до pH 4. Органические слои выделяли, 3 раза вымывали водой, 3 раза - насыщенным хлоридом натрия, высушивали над MgSO_4 и выпаривали в вакууме. Кристаллизация из этилацетата позволила получить 122,84 мг продукта. Материал очищали на 20,0 граммовой колонне силикагеля, используя в качестве элюанта CHCl_3 и ацетон в соотношении 70:30 для получения в виде одной капли 117,0 мг вышеуказанного соединения, т. плавления $184-185^{\circ}\text{C}$.

Аналитическое вычисление для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_2$

C 82,08 H 7,78 N 3,09

Обнаружено: C 82,28 H 8,04 N 2,95

FAB рассчитанный для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_2$: 453;

Обнаружено: 453

Пример 13

Синтез 17-бета-(4-метилюбензоил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

К суспензии из 250,0 мг сухих активированных магниевых стружек в 8,0 мл сухого THF добавляли 812,0 мг p-бромфенил-сернистого метила в 3,0 мл сухого THF при N_2 . Реакция происходила в

ультразвуковой ванне в диапазоне температур 24-30°C. К хорошо взболтанной смеси каплями добавляли 40 мл 1,2 дибромозтана N₂. Реакции проводили в течение 1-1,5 часов при 28°C/N₂. Концентрация реагента Гриньяра составляла 4,0 ммоль в 10 мл сухого THF.

Стероид по примеру 2, то есть пиридилтиоэфир, 205 мг, суспензировали в 2,0 мл сухого THF, охлаждали до -80°C и вышеприготовленный реагент Гриньяра добавляли с помощью шприца в суспензию стероида в течение 5-10 минут/N₂. Реакцию проводили в течение часа при -80°C/N₂ и потом при -10°C в течение дополнительного часа/N₂. Раствор разбавляли 10,0 мл метилен хлорида и доводили насыщенным водным раствором NH₄Cl до pH 4. Органические слои разделяли, вымывали 3 раза водой, 3 раза - насыщенным хлоридом натрия, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали в вакууме для получения 105,0 мг неочищенного продукта.

Неочищенный продукт хроматографировали на КЖК (одна пластина), 20 см × 20 см × 20 см × 1000 мм, силикагель вымывали CH₂Cl₂ и ацетоном в соотношении 80:20 для получения 66,0 мг материала в виде капли. Кристаллизация из EtOAc позволила получить 45,0 мг вышеназванного соединения, т. плавления 286-287°C.

FAB для C₂₆H₃₃NO₂S /рассчитано/ 424.

Обнаружено 424.

Пример 14

Синтез 17-бета-(4-метилсульфинил-бензоил) и (4-метилсульфонил-бензоил)-4-аза-5-альфа-андрост-1-ен-3-один

А. Окисление 19,91 мг метилтиопродукта по примеру 13 растворяли в 2,5 мл CH₂Cl₂, охлаждали до 0-(-2)°C и обрабатывали раствором 9,6 мг m-гидроперекиси бензоила в 1,0 мл CH₂Cl₂ в течение периода в 4 минуты. После перемешивания в течение одного часа при 0-(-2)°C, реакцию разбавляли 10 мл CH₂Cl₂. Слои вымывали последовательно 2,5% NaHCO₃, H₂O и насыщенными растворами NaCl. Органический слой высушивали над MgSO₄ в течение ночи, отфильтровали и выпаривали в вакууме для получения 17 мг продукта. Кристаллизация из EtOAc дала 11,8 мг вышеназванного продукта, твердое вещество, т.плавления 313-313,5°C.

Аналитическое вычисление для C₂₆H₃₃NO₃S·1/4H₂O

C 70,31 H 7,60 N 3,15

Обнаружено C 70,47 H 7,70 N 3,0

FAB для C₂₆H₃₃NO₃S (Рассчитано 440)

Обнаружено 440.

Сульфон. 15% соответствующего сульфона, производного 17-бета-(4-метилсульфонилбензоила) выделяли хроматографией из реакции как побочный продукт, рекристаллизованный из EtOAc для получения твердого вещества, т. плавления 279-279,5°C. Молекулярный вес с помощью FAB показал 456. Рассчитанный 456.

Аналитически для C₂₆H₃₃NO₄S·0,25H₂O

Рассчитано C 67,87 H 7,28 N 3,04

Обнаружено C 67,96 H 6,72 N 2,95.

Пример 15

Синтез 17β-(4-ацетоксиметилтиобензоил)-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-один

Трифторуксусный ангидрид (165 μл) был растворен в 780 μл уксусного ангидрида и хранился в течение 5 часов при комнатной температуре (КТ).

В 300 μл раствора, состоящего из вышеназванной смеси ангидридов, было добавлено при перемешивании 34,15 мг чистой окиси серы из примера 14. Через несколько минут было добавлено 54,0 μл 2,6-лүтидина и реагент перемешивался в течение 17 часов в условиях КТ/N₂.

Жидкие ангидриды были удалены при пониженном давлении, а оставшийся осадок – экстрагирован (4 раза с помощью CHCl₃). Экстракты CHCl₃ были последовательно промыты разведенной HCl, 5% раствором NaHCO₃ (3 раза); трижды - H₂O; и наконец - насыщенным раствором NaCl. После этого они были высушены с помощью MgSO₄, профильтрованы, а потом раствор был выпарен в вакууме до сухости, и мы получали 42,1 мг неочищенного продукта.

Необработанный продукт, полученный на этапе А, был счищен с помощью хроматографии на силикатном геле с помощью 95:5 (CHCl₃-ацетона) в качестве элюанта, а после этого в результате кристаллизации из EtOAc твердого вещества было получено 17,8 мг вышеназванного соединения в виде кристаллов, т.пл. 235-236°C (дек.).

Анал. вычисл. для C₂₈H₃₅O₄NS·1/4H₂O:

C 68,57 H 7,40 N 2,86

Получено: C 69,02 H 7,39 N 2,73

ФАБ для C₂₈H₃₅O₄NS выч.: 482; Получ. 482.

ЯМР (протон) не выявил расхождения с намеченной структурой продукта.

Пример 16

Синтез 17β(4-меркаптобензоил)-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-один

40,0 мг ацетокси-метил-тио производной из примера 15 было помещено в 3,0 мл изопропанола. Реагирующая смесь была несколько раз продута с помощью N₂, а также с помощью вакуума; вся система находилась в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси с помощью шприца было добавлено 40,0 мг K₂CO₃ в 2,0 мл воды (свободной от кислорода); температура реагирующей смеси в условиях орошения и при небольшом вакууме была в течение 10 минут повышена до 80°C, а потом в течение одного часа выдерживалась в N₂. После 1 часа реагирующая смесь представляла собой чистый раствор желтого цвета. Он был доведен до КТ, охлажден до 0-5°C, после чего реакция была прекращена с помощью 2,5N HCl кислота/N₂. Реагирующая смесь была 4 раза экстрагирована с помощью CH₂Cl₂. Органический слой был 4 раза промыт с помощью H₂O, 3 раза - с помощью насыщенного соляного раствора, и, наконец высушен с помощью MgSO₄. После фильтрации и выпаривания в вакууме до сухого состояния мы получаем 36,9 мг необработанного продукта. Этот неочищенный продукт был растворен в 2,0 мл CHCl₃, отфильтрован через тефлон (Акродиск CR) и затем очищен препаратом HPLC на силикатном геле и отмыт с помощью 60:40 (CH₂Cl₂ – ацетона). В результате кристаллизации из EtOAc было получено 20,7 мг вышеназванной смеси, т.пл. 285-286°C.

Анал. вычисл. для $C_{25}H_{31}O_4NS \cdot 1/2H_2O$:

C 72,19 H 7,69 N 3,24

Получено: C 71,82 H 7,43 N 3,26

ФАБ для $C_{25}H_{31}O_4NS$: 410; Получено: 410.

Пример 17

Синтез 17β-(4-Диметиламинобензоил)-4-аза-5-α-андрост-1-ен-3-один

В суспензию, состоящую из 291,0 мг сухой активированной магниевой стружки в 8,0 мл сухого THF, было добавлено 800,0 мг 4-бromo-N,N-диметиланилина в 2,0 мл сухого THF в присутствии N_2 . Реакция протекала в ультразвуковой ванне в диапазоне температур 24-30°C. В хорошо перемешанную смесь было по каплям добавлено 30 мл 1,2-дибромэтана/ N_2 . Реакция протекала от 1 до 1 1/2 часов при 28°C/ N_2 . Концентрация реагента Гриньяра составила 4,0 ммоль в 10,0 мл сухого THF.

Стероид из примера 2 (205 мг пиридилового сложного тиозфира) был суспендирован в 2,0 мл сухого THF, охлажден до -80°C, а затем в эту стероидальную суспензию в течение 5-10 минут/ N_2 было с помощью шприца добавлено 3,8 мл (3 эквивалента) вышеуказанного реагента Гриньяра. Реакция протекала в течение 1 часа при -80°C/ N_2 , а затем в течение еще одного часа при -10°C/ N_2 . Раствор был разбавлен 10,0 мл хлористого метилена, и с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl был доведен до pH=4. Органические слои были отделены, трижды промыты водой, трижды - насыщенным хлористым натрием, и затем высушены с помощью $MgSO_4$, профильтрованы и выпарены в условиях вакуума, что дало 151,3 мг необработанного продукта. Кристаллизация под воздействием этилацетата дала 124,5 мг вышеуказанной смеси, т. пл. 268,5-269°C.

ФАБ: Вычисл. $C_{27}H_{36}N_2O_2$: 421; Получено: 421.

ЯМР (протон в $CDCl_3$) подтвердил полученную структуру.

Пример 18

Общая процедура для приготовления защищенных силиловых производных

1,0 моль фенола или его производных, или 1,0 моль спирта обрабатываются с помощью 1,5 литров сухого хлористого метилена. В прозрачный раствор добавляются 3,0 моли сухого имидазола/ N_2 . Прозрачный раствор охлаждается до 0°C/ N_2 , после чего по каплям добавляется 2,0 моли t-бутил диметил хлорсилана в 300,0 мл сухого хлористого метилена. Ближе к концу этой добавки происходит выпадение осадка. После извлечения из ледяной ванны реакция продолжалась всю ночь при КТ/ N_2 . Затем после фильтрации, промывки осадка в холодном растворе CH_2Cl_2 раствор выпаривается в условиях вакуума, и мы получаем необработанный продукт. Этот необработанный продукт легко очищается посредством фильтрации через колонку силикатного геля. (1 г необработанного продукта на 100 г силикатного геля, при использовании CH_2Cl_2 в качестве элюанта). Этот метод позволяет получить около 99% чистых силиловых производных фенолов и спиртов.

Пример 19

Синтез 17β-(4-гидроксibenзоил)-4-аза-5-α-андрост-1-ен-3-один

А. Реакция Гриньяра

В суспензию, состоящую из 1,22 г сухой активированной магниевой стружки в 20,0 мл сухого THF, было добавлено 5,6 г 1-бromo-4-(третичного бутил диметил силилокси)бензола (приготовленного из p-бromoфенола с помощью описанной выше общей процедуры) в 10,0 мл THF в присутствии N_2 . Реакция протекала в ультразвуковой ванне при температуре 24-30°C. В хорошо перемешанную смесь были по каплям добавлены 150-200 μл 1,2-дибромэтана/ N_2 .

Реакция протекала в течение 1-1,5 часов при 28°C/ N_2 . Концентрация образовавшегося реагента Гриньяра составила 19,5 ммоль в 30,0 мл сухого THF.

Стероид из примера 2 (1,02 г, 2,49 ммоль) был суспендирован в 20,0 мл сухого THF, охлажден до -80°C, после чего в эту стероидную суспензию в течение 5-10 минут/ N_2 с помощью шприца был добавлен приготовленный выше реагент Гриньяра (11,5 мл). Реакция протекала в течение 1 часа при температуре -80°C/ N_2 , а затем еще один час при температуре -10°C/ N_2 . После этого реагирующий раствор был разжижен 10,0 мл хлористого метилена и с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl доведен до pH=4. Затем органические слои были отделены, трижды промыты водой, трижды - насыщенным хлористым натрием, высушены с помощью $MgSO_4$, профильтрованы и выпарены в условиях вакуума, в результате чего было получено твердое вещество желтого цвета.

Кристаллизация под воздействием этилацетата дала 607 мг продукта, т. пл. 248-249°C.

Анал. выч. для $C_{31}H_{45}O_3NSi$:

C, 73,27 H, 8,93 N, 2,75

Получено: C, 73,27 H, 8,99 N, 2,75

ФАБ: Получ.: 508; Вычисл. 508.

В. Десилиляция

1,3 г продукта, полученного на этапе А, растворяется в 20,0 мл сухого THF, охлаждается до -5°C и в него добавляется 437 μл ледяной уксусной кислоты/ N_2 . В холодный раствор при температуре -5°C с помощью шприца по каплям добавляется (в атмосфере N_2) 3,0 мл тетра-n-бутил фтористого аммония.

Реакция протекала при перемешивании в течение 1-1,5 часов при температурах от 0°C до -5°C/ N_2 . Реагирующая смесь была при 0°C влита в насыщенный раствор, состоящий из 2-слойной смеси этилацетата и бикарбоната натрия. Водный слой был отделен и в дальнейшем извлечен (трижды с помощью EtOAc и трижды с помощью CH_2Cl_2).

Органические слои были соединены друг с другом, трижды промыты водой, 1 раз - насыщенным раствором хлористого натрия, высушены с помощью $MgSO_4$, отфильтрованы и выпарены до сухого состояния в условиях вакуума. Неочищенный продукт был выкристаллизован из этилацетата и дал 977,9 мг, последующая рекристаллизация из метанола дала 842,3 мг вышеуказанного продукта, т. пл. 296-297°C.

Анал. выч. для $C_{25}H_{31}NO_3 \cdot 1/3H_2O$:

C, 75,15 H, 7,98 N, 3,51.

Получено: C, 75,13 H, 7,96 N, 3,54.

(Масс. спектр.) ФАБ: Получено 394; Вычисл. 394.

Пример 20

17-β-(3,5-диметил-4-гидроксibenзоил)-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-дин

А. Приготовление реагента Гриньяра

В суспензию, состоящую из 260,0 мг сухих активированных магниевых стружек в 6,0 мл сухого THF, было добавлено 628,0 мг 1-бromo-3,5-диметил-4-третичного-бутил-диметил-силилоксибензола (приготовленного из 4-бromo-2,6-диметилфенола с помощью описанной выше общей процедуры) в 4,0 мл THF/N₂. Реакция протекала в ультразвуковой ванне в диапазоне температур 24-30°C. В хорошо перемешанную смесь было по каплям добавлено 40 μл 1,2-дibромэтана/N₂. Реакция протекала в течение 2 часов/N₂. Концентрация образовавшегося таким способом реагента Гриньяра составила 2 ммоль в 10,0 мл сухого THF.

Стероид из примера 2 (205,0 мг, 0,5 ммоль) был суспендирован в 3,0 мл сухого THF, охлажден до -80°C, после чего в эту стероидную суспензию в течение 5-10 минут/N₂ с помощью шприца было введено 7,5 мл (1,50 миллиж) приготовленного выше реагента Гриньяра. Реакция протекала в течение 1 часа при -80°C/N₂, а затем еще час при -10°C/N₂. Реакция была доведена с помощью 1N HCl, а затем реагент был разжижен хлороформом. Органические слои были объединены, трижды промыты водой, трижды - насыщенным раствором хлористого натрия, высушены с помощью MgSO₄, профильтрованы и обогатены в вакууме. Неочищенный остаток был промыт с помощью эфира, и мы получили 121,7 мг продукта.

Неочищенный продукт был растворен в 70:30 (CHCl₃-ацетоне), профильтрован через Тефлон (Акродиск CR) и очищен с помощью препарата HPLC (Уотерс Преппак) на силикатном геле, после чего был промыт с помощью 70:30 (CHCl₃-ацетона).

Основной компонент был перекристаллизован из этилацетата и дал 52,0 мг продукта, т.пл. 245-245,5°C.

Анал. вычисл. для $C_{33}H_{49}O_3NSi$:

C, 73,96 H, 9,23 N, 2,61

Получено: C, 74,06 H, 9,33 N, 2,64

(Масс. спектр.) ФАБ: Получено: 536; Вычисл.: 536.

В. Разблокирование силиловой производной

54,0 мг продукта, полученного на этапе А, были растворены в 1,3 мл сухого THF. Прозрачный раствор был охлажден до 0°C и в него с помощью шприца было добавлено 29 μл ледяной HOAc (при N₂). В полученный раствор с помощью шприца по каплям было добавлено 172 μл тетра-н-фтористого бутиламмония при 0°C/N₂. Реакция протекала в течение полутора часов при 0°C/N₂. Реагирующая смесь была влита в ледяной насыщенный раствор NaHCO₃ и EtOAc. После нескольких минут перемешивания слои раздели и слой воды был трижды извлечен с помощью EtAc и еще три раза - с помощью CHCl₃. Объединенные органические слои были трижды промыты водой и трижды - с помощью насыщенного раствора NaCl, после чего

был высушен с помощью MgSO₄, профильтрован и выпарен в вакууме до сухого состояния, что дало 52,2 мг продукта.

Выкристаллизация продукта из EtOAc дала 22,5 мг названного продукта, т. пл. 305-306°C.

Вычисл. для $C_{27}H_{35}O_3 \cdot NH_2O$:

C, 73,77 H, 8,49 N, 3,10.

Получено: C, 73,62 H, 7,90 N, 3,44.

(Масс. спектр.) ФАБ: вычисл.: 422; Получено: 422.

Пример 21

Синтез 17β-(4-метоксибензоила)-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-дин

А. Реакция Гриньяра

В суспензию, состоящую из 258,0 мг сухих активированных Mg стружек в 8,0 мл THF/N₂, было добавлено 748,0 мг p-броманизола в 2,0 мл сухого THF. Реакция протекала в ультразвуковой ванне при 24-30°C/N₂. В хорошо перемешанную смесь в качестве катализатора добавили по каплям 30,0 μл 1,2-дibромэтана. Реакция длилась в течение 1-2 часов при 28°C. Образовавшийся реагент Гриньяра имел концентрацию 4 ммоль в 10,0 μл сухого THF.

Стероид из примера 2 (205,0 мг (0,50 ммоль)) был помещен в 2,0 мл THF, охлажден до -78°C, и в эту стероидную суспензию в течение 5-10 минут/N₂ был по каплям добавлен приготовленный выше реагент Гриньяра (3,35 мл; 14 миллижвивалентов). После этого реакция длилась в течение еще одного часа при -10°C/N₂. Полученная в результате смесь представляла собой прозрачный раствор, который был охлажден до 0-5°C, разбавлен хлороформом и доведен с помощью 1N HCl кислоты. Органические слои были отделены, дважды промыты водой, после чего были насыщены раствором NaCl, высушены MgSO₄, профильтрованы и выпарены в вакууме. Неочищенный продукт был промыт в эфире, выкристаллизован из EtOAc, что дало в результате 110 мг продукта, т.пл. 305-306°C.

Дальнейшая очистка осуществлялась с помощью хроматографической изоляции на пластине TLC (20 см × 20 см × 1000 μм), используя в качестве элюанта 70:30 (CHCl₃-ацетон). Перекристаллизация из EtOAc дала 78,56 мг обозначенного в заглавии продукта, т.пл. 305-306°C (дек.).

(Масс. Спектр) ФАБ: вычисл., 408; Получено 408.

Пример 22

Синтез 17β-(3-гидроксibenзоил)-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-дин

А. Реакция Гриньяра

В суспензию, состоящую из 230,0 мг сухих активированных магниевых стружек в 2,0 мл THF/N₂, было добавлено 722,4 мг 1-бromo-3-третичного-бутил-диметил-силилоксибензола (приготовленного из 3-бромфенола с помощью описанной выше общей процедуры) в 8,0 мл сухого THF/N₂. Реакция протекала в ультразвуковой ванне при 24-30°C/N₂. В хорошо перемешанную смесь было затем по каплям добавлено 20,0 μл 1,2-дibромэтана/N₂. После этого реакция протекала в течение 2,5 часов при 28°C/N₂. Образовавшийся реагент Гриньяра имел концентрацию 2,52 ммоль в 10,0 мл сухого THF.

Стероид из примера 2 (205,0 мг (0,50 ммл)) был помещен в 2,0 мл THF, охлажден до -78°C , после чего в эту стероидную суспензию с помощью шприца в течение 5-10 минут/ N_2 добавлялся приготовленный выше реагент Гриньяра (6,0 мл; 1,5 миллиэквивалента)). После этого реагенты еще в течение часа перемешивались при $-10^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. Прозрачная смесь была в течение 10 минут подвержена воздействию 1N HCl кислоты при температуре от 0 до -5°C , а затем разбавлена CHCl_3 . Объединенные органические слои были трижды промыты водой, трижды – насыщенным раствором NaCl, профильтрованы, высушены MgSO_4 , и после концентрации в вакууме был получен неочищенный продукт. Этот продукт был очищен в колонке силикатного геля и промыт с помощью 70:30 (CHCl_3 -аcetона). Искомый продукт в количестве 58,0 мг представлял собой силиловую производную, 17 β -(3-третичный-бутил-диметилсилилоксибензоил)-4-метил-4-аза-5- α -андрост-1-ен-3-один.

Б. Разблокирование

57,6 мг полученной выше силиловой производной были растворены в 3,0 мл сухого THF. Раствор охладили до 0°C , и с помощью шприца ввели 20 $\mu\text{л}$ ледяной уксусной кислоты. В прозрачный раствор с помощью шприца были добавлены 130,0 $\mu\text{л}$ (n-бутил) $_4\text{NF}$, после чего реакция продолжалась в течение часа при $0^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. Затем реагирующая смесь была влита в насыщенный раствор $\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3$ при 0°C . Водный слой был отделен, трижды извлечен с помощью EtOAc , а потом еще трижды – с помощью хлороформа. Органические слои были объединены и трижды промыты водой, трижды – насыщенным раствором NaCl, высушены с помощью MgSO_4 , профильтрованы и выпарены в вакууме, что дало в результате 57,11 мг необработанного продукта. Этот неочищенный продукт был хроматографирован с помощью TLC (одна пластинка, 20 см \times 20 см \times 250 $\mu\text{м}$ силикатного геля), и элюирован с помощью 70:30 (CHCl_3 -аcetона), что дало 44,5 мг обозначенного в заглавии продукта. Перекристаллизация из EtOAc дала 29,30 мг, т.пл. $279-280^{\circ}\text{C}$.

Анал. выч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

C, 73,60 H, 8,06 N, 3,43.

Получено: C, 73,26 H, 8,22 N, 3,28.

(Масс. спектр.) ФАБ: Вычисл.: 394; Получено: 394.

Пример 23

Синтез 17 β -(4-гидроксиметил-бензоил)-4-аза-5- α -андрост-1-ен-3-один

А. Приготовление раствора Гриньяра

В суспензию, состоящую из 100,0 мг (4 ммоль) сухих активированных магниевых стружек в 5,0 мл THF/ N_2 , было добавлено 753,0 мг (2,5 ммоль) 1-бromo-4-третичного-бутил диметил силилокси метилового бензола (приготовленного из 4-бромобензилового спирта с помощью описанной выше общей процедуры). Реакция протекала в ультразвуковой ванне в диапазоне температур $24-30^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. В хорошо перемешанную смесь было добавлено 20,0 $\mu\text{л}$ 1,2-дибромэтана/ N_2 . Реакция продолжалась в течение двух часов при $28^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. Концентрация образовавшегося реагента Гриньяра составила 2,5 ммоль в 5,0 мл сухого THF.

В. Реакция Гриньяра

Стероид из примера 2 (205 мг (0,5 ммл)) был помещен в 2,0 мл THF, охлажден до -78°C , и в эту стероидную суспензию с помощью шприца в течение 5-10 минут/ N_2 добавлялся приготовленный выше реагент Гриньяра (3,0 мл; 3,75 миллиэквивалента). Реакция протекала в течение 1 часа при $-80^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$, а затем еще один час при $-10^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. Прозрачный раствор в диапазоне температур от 0° до -5°C был соединен с насыщенным NH_4Cl , а затем разбавлен CH_2Cl_2 . Органические слои были отделены и трижды промыты водой, трижды – насыщенным раствором NaCl, высушены MgSO_4 , профильтрованы и выпарены в вакууме до сухого состояния. Неочищенный продукт был выкристаллизован из EtOAc , что дало 137,8 мг силилового продукта.

(Масс. спектр.) ФАБ: Вычисл. для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{NSi}$: 521,75; Получено: 522,0.

С. Разблокирование силиловой производной

23,67 мг продукта, полученного на этапе В, были растворены в 0,5 мл THF и 0,5 мл MeOH, а затем охлаждены до $0^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. В холодный раствор было добавлено 10 мл концентрированной серной кислоты (98%). Реактив перемешивали в течение 45 минут при $0^{\circ}\text{C}/\text{N}_2$. В холодный раствор при 0°C был медленно добавлен насыщенный раствор NaHCO_3 и хлороформ. Троекратное извлечение с помощью CHCl_3 . Органические слои были трижды промыты водой, трижды – насыщенным раствором NaCl, высушены с помощью MgSO_4 , профильтрованы и выпарены в вакууме до сухого состояния, что дало 10,18 мг продукта. После хроматографии на пластинке TLC (элюирование с помощью 1:1 CHCl_3 -аcetона) необработанный продукт был выкристаллизован из EtOAc , что дало 6,0 мг названного в заглавии продукта; т.пл. $318-320^{\circ}\text{C}$.

Анал. выч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$:

C, 75,41 H, 7,94 N, 3,38.

Получено: C, 75,61 H, 7,84 N, 3,12.

(Масс. спектр.) ФАБ: Вычисл.: 408; Получено: 408.

Пример 24

Синтез 17- β -(4-карбоксибензоил)-4-аза-5- α -андрост-1-ен-3-один

А. Окисление

90,2 мг продукта из примера 23 были растворены в 2,63 мл ледяной уксусной кислоты и в прозрачный раствор было добавлено 69,9 мг CrO_3 (предварительно высушенного в течение 2 дней в вакууме при КТ с помощью P_2O_5). После перемешивания в течение ночи реагирующая смесь была разбавлена водой и выдерживалась в течение ночи в холодильнике. Реагирующая смесь была профильтрована, а затем маточный раствор и промывка были в течение ночи извлечены с помощью экстракта жидкость-жидкость (H_2O - EtOAc) в режиме орошения. Органический слой был высушен с помощью MgSO_4 , профильтрован и выпарен в вакууме. Остаток был растворен в горячем MeOH, профильтрован и выпарен в вакууме, что дало продукт весом 32,0 мг.

ФАБ: Вычисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$: 422,0

Получено: 422.

В. Очистка

Вышеуказанная свободная кислота была очищена путем растворения вышеуказанного продук-

та в растворе 1N гидроокиси натрия. Прозрачный раствор был трижды экстрагирован с помощью EtOAc. Основной водный раствор был охлажден и по каплям, при перемешивании, в него добавили 1N HCl кислоту, в результате чего он подкислился до pH=4. Реагирующая смесь выдерживалась в течение 1 часа при 0°C. Она была профильтрована, а осадок - промыт холодной водой. В течение ночи сушился при 100°C в вакууме <0,2 мм давления.

Вышеназванная свободная кислота была получена в количестве 9,85 мг.

ФАБ: Вычисл. для $C_{25}H_{31}O_4N$: 422; Получено 422.

Анализ с помощью ЯМР показал, что полученный продукт – кислота.

С. Натриевая соль вышеуказанной кислоты

4,9 мг полученной на этапе В кислоты были растворены в 2,0 мл горячего метанола. В прозрачный раствор было добавлено 11,6 μ л 1N NaOH (водн.). После выпаривания метанола в вакууме в раствор добавлялась вода до достижения pH=7,21. Водный раствор был высушен с помощью вымораживания, в результате чего мы получили 6,3 мг натриевой соли вышеназванного продукта.

Пример 25

Синтез 17- β -(4-гидроксиэтилбензоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-дин

А. Реагент Гриньяра

В суспензию, состоящую из 252 мг сухих активированных магниевых стружек в 10,0 мл сухого THF, было добавлено 1,26 г (4 ммоль) 1-бromo-4-третичного-бутил диметил силилоксиэтилового бензола (приготовленного из 2-(p-бромфенилового) этанола с помощью описанной выше общей процедуры). Реагирующая смесь была энергично перемешана с помощью ультразвукового вибратора/ N_2 . В хорошо перемешанную смесь было добавлено 40 μ л 1,2-дибромэтана, с целью катализировать вышеуказанную реакцию. Реакция продолжалась в течение 3,5-4 часов при N_2 . Концентрация образовавшегося реагента Гриньяра составила 4 ммоль в 10 мл THF.

В. Реакция Гриньяра

Суспензия, состоящая из 205,0 мг (0,5 ммоль) аза-стероида из примера 2 в 2,0 мл сухого THF/ N_2 , была охлаждена до -80°C, а затем в эту стероидную суспензию с помощью шприца в течение 5-10 минут/ N_2 был введен приготовленный выше реагент Гриньяра (3,75 мл 1,5 миллиэквивалента). Реакция протекала в течение 1 часа при -80°C/ N_2 , а потом в течение еще одного часа при -10°C. Реагент был доведен с помощью насыщенного раствора NH_4Cl при 0-5°C, а затем разжижен 10,0 мл CH_2Cl_2 . Органические слои были трижды промыты водой, трижды - насыщенным раствором NaCl, высушены с помощью $MgSO_4$, профильтрованы и выпарены в вакууме до сухого состояния. Необработанный продукт был выкристаллизован из EtOAc в течение ночи, что дало 152,0 мг продукта, т.пл. 233-234°C.

Анал. вычисл. для $C_{33}H_{49}O_3NSi$: 1/4 H_2O :

С, 73,55 H, 9,18 N, 2,59
Получено: С, 73,45 H, 8,94 N, 3,21

ФАБ: Вычисл. 536; Получено: 536.

С. Десилиляция

70,8 мг продукта, полученного на этапе В, было растворено в 1,45 мл метанола и 1,45 мл THF. Раствор был охлажден до 0-5°C, и в него с помощью шприца (в условиях N_2) добавили 29 μ л концентрированной H_2SO_4 . Реакция длилась 45 минут/ N_2 . Затем при 0°C раствор был тщательно доведен с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, трижды экстрагирован с помощью CH_2Cl_2 . Органические слои были разделены, трижды промыты водой, затем - насыщенным раствором NaCl, высушены с помощью $MgSO_4$, профильтрованы и выпарены в вакууме, что дало 43,0 мг необработанного продукта. Необработанный продукт был помещен в колонку силикатного геля, а затем элюирован с помощью 1:1 CH_2Cl_2 -аcetона. Изолированный продукт был выкристаллизован из безводного метанола, что дало 20,0 мг вышеназванного продукта, т. пл. 292-293°C (с дек.).

Анал. вычисл. для $C_{27}H_{35}O_3N$: 1/4 H_2 :

С, 75,31 H, 8,25 N, 3,25
Получено: С, 75,49 H, 8,29 N, 3,45

ФАБ: Вычисл. 422; Получено 422.

Пример 26

Синтез 17- β -(4-карбоксиметилбензоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-дин

А. Окисление

13,0 мг продукта, полученного в примере 25, было растворено в 1 мл ледяной уксусной кислоты. В прозрачный раствор было добавлено 10,0 мг CrO_3 (ранее высушенной с помощью P_2O_5 в вакууме при КТ).

Реакция длилась в течение ночи при КТ, а затем еще 48 часов при 0°C. Добавление 7,0 мл воды привело к тому, что в течение ночи, проведенной в холодильнике, продукт выкристаллизовался. Неочищенный продукт был изолирован, промыт холодной водой и высушен в вакууме при 110°C, меньше 1 мм давления.

Высушенный необработанный продукт был растворен в 1N гидроокиси натрия, а основной раствор был трижды извлечен с помощью хлористого метилена (органические слои были отделены, а основной водный раствор был охлажден и подкислен с помощью 1,5N соляной кислоты). Затем осадок был профильтрован, промыт водой, высушен при 110°C в условиях вакуума при давлении 0,1 мм.

Выход вышеназванного продукта = 7,0 мг.

ФАБ Вычисл. $C_{27}H_{33}O_4N$: 436; Получено 436.

Пример 27

Синтез 17- β -(3,4-дигидроксибензоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-дин

А. Гриньяр

В суспензию, состоящую из 258 мг сухих активированных магниевых стружек в 10,0 мл сухого THF, было добавлено 482 мг 4-бromo-1,2-метилendioксибензола/ N_2 . (Исходный материал в промышленных количествах выпускается компанией "Олдрич Кемикл"). Реакция проходила в ультразвуковой водной ванне в диапазоне температур 24-30°C. В хорошо перемешанную смесь в качестве катализатора было добавлено 40 μ л 1,2-дибромэтана (в условиях N_2), и реакция продолжалась в течение 1,5-2 часов при 28°C/ N_2 . Концентрация образовавшегося реагента Гриньяра составила 3,75 ммоль в 10 мл сухого THF.

Стероид из примера 2 (410 мг, 1 ммоль) был помещен в 4,0 мл сухого THF/N₂ и охлажден до -80°C, после чего в эту стероидную суспензию в течение 5-10 минут с помощью шприца было добавлено 8,0 мл приготовленного выше реагента Гриньяра (3,04 миллиэквивалента). Реакция продолжалась в течение 1 часа при -80°C, а затем еще один час при -10°C/N₂. Реагирующая смесь была разжижена CH₂Cl₂, а затем доведена с помощью 1N HCl при -5°C.

Органические слои были объединены, трижды промыты водой, трижды - насыщенным раствором NaCl, высушены MgSO₄, профильтрованы и выпарены в вакууме до сухого состояния. Очистка необработанного продукта осуществлялась с помощью 50,0 г силикатного геля, а в качестве элюанта использовался 1:1 (CH₂Cl₂-ацетон); получено 347,0 мг.

ФАБ показал 422; Вычисл.: 422.

62,4 вышеуказанного продукта были выкристаллизованы из EtOAc, что дало 11,39 мг продукта с т.пл. 324-325°C.

Анал. вычисл для C₂₆H₃₁O₄N·3/4 H₂O: C, 71,78; H, 7,58; N, 3,22.

Получено: C, 71,90; H, 7,54; N, 3,25.

ФАБ для C₂₆H₃₁O₄N показал 422; вычисл. 422.

В. Расщепление группы диоксиана метилена 76,0 мг продукта, полученного на этапе А, были растворены в 25,0 мл сухого 1,2-дихлорэтана при КТ/N₂. Раствор был охлажден до -10°C и в него по каплям (в атмосфере азота) было добавлено 1,03 мл BBr₃ (1,0 М раствор в дихлорметане). Реакция протекала в течение 3,5-4 часов при КТ/N₂. После 4 часов/N₂ реагент был охлажден до -10°C, затем в течение 10 минут гасился при 0°C с помощью 10,0 мл метанола, а потом температуру постепенно повысили до КТ/N₂. Реагирующая смесь выпарена в вакууме до сухого состояния. Осадок был трижды извлечен с помощью EtOAc. Органические слои были трижды промыты водой, дважды - насыщенным раствором NaHCO₃, трижды - водой и, наконец, - насыщенным раствором NaCl. Органические слои были высушены сернокислым магнием, профильтрованы и сконцентрированы в вакууме. Необработанный материал был хроматографирован на двух пластинках силикатного геля (20 см × 20 см × 20 см × 250 μM), а затем элюирован посредством 1:1 (ацетон-хлористый метилен). Перекристаллизация из EtOAc дала 5,0 мг вышеуказанного продукта, т. пл. 222-222,5°C.

Анал. вычисл. для C₂₅H₃₁O₄N·1/2 H₂O: C, 71,78; H, 7,66; N, 3,35.

Получено: C, 71,71; H, 7,71; N, 3,33.

ФАБ для C₂₅H₃₁O₄N показал 410; вычисл. 410.

Пример 28

Синтез 17-β-(2-метоксибензоил)-4-аза-5α-андрост-1-ене-3 он

А. Гриньяр

В суспензию, состоящую из 258,0 мг сухих активированных магниевых стружек в 8,0 мл сухого THF, было добавлено 771,0 мг о-броманизола в 2,0 мл сухого THF/N₂. Реакция протекала в ультразвуковой водной ванне в диапазоне температур 24-30°C. В хорошо перемешанную смесь было добавлено 30 μл 1,2-дибромэтана/N₂, и реакция протекала в течение 2 часов при 28°C/N₂. Концентра-

ция образовавшегося реагента Гриньяра составила 4 ммоль в 10,0 мл сухого THF. Стероид, полученный в примере 2 (205 мг, 0,5 ммоль), был помещен в 2,0 мл сухого THF/N₂, охлажден до -79°C, а затем в эту стероидную суспензию в течение 5-10 минут/N₂ с помощью шприца добавлено 4,0 мл приготовленного выше реагента Гриньяра (1,6 миллиэквивалента). Реагирующая смесь выдерживалась в течение 1 часа при температуре -80°C, а затем еще один час при 0-2°C/N₂. Реагирующая смесь была разжижена с помощью CH₂Cl₂, а затем гасилась с помощью раствора 1N HCl при 0°C.

Органические слои были объединены, трижды промыты водой, трижды - насыщенным раствором NaCl и высушены с помощью сернокислого магния, профильтрованы и выпарены в вакууме до сухого состояния. Неочищенный материал выкристаллизовывался из EtOAc, что дало 124,5 мг продукта, т. пл. 228-230°C. Очистка на колонке силикатного геля с помощью 70:30 (CHCl₃-ацетона) дала единый материал в количестве 83,0 мг с т.пл. 241-241,5°C

Анал. вычисл. для C₂₅H₃₃O₃N: C, 76,91; H, 8,19; N, 3,45.

Получено: C, 76,36; H, 8,26; N, 3,35.

ФАБ для C₂₅H₃₃O₃N показал 406; вычисл. 406.

В. Расщепление метоксидной группы

12,7 мг (0,03 ммоль) продукта, полученного на этапе А, были растворены в 5,0 мл сухого хлористого метилена/N₂. В прозрачный раствор при -79°C/N₂ с помощью шприца по каплям было добавлено 50 μл (1 ммоль/мл) BBr₃ в CHCl₂. Реакция протекала при быстром перемешивании в течение ночи при КТ/N₂. На следующий день был получен прозрачный желтый раствор. Реагирующая смесь была охлаждена до 0-2°C и доведена с помощью воды (чтобы гидролизировать избыток BBr₃). Органическая фаза была трижды промыта разведенной гидроксида натрия, трижды - водой, трижды - разведенной HCl, трижды - насыщенным раствором NaCl, а затем органические слои были высушены с помощью MgSO₄, профильтрованы и сконцентрированы в вакууме до сухости. Неочищенный продукт выкристаллизовывался из EtOAc, что дало 7,0 мг чистого материала, который был 17-β-(2-гидроксиметил-бензоил)-4-аза-5α-андрост-1-ене-3-он. ФАБ для C₂₅H₃₁NO₂: вычисл. 395; получено 394.

Пример 29

17-β-(2-гидроксibenзил)-4-аза-5α-андрост-1-ене-3 он

570 мг 17-β-бензоил-4-аза-5α-андрост-1-ене-3 он, приготовленного из тиопиридинового сложного эфира, как это показано в примере 2, и промышленно выпускающийся бромистомagneвий фенил, аналогично процедуре, описанной в примере 5 для получения производной 17-бензоила с т. пл. 295-296°C и кристаллизацией из EtOAc, были помещены в 80 мл безводного изопропанола. Затем в эту суспензию было добавлено 500,0 мг NaBH₄ (долями из 5 пропорций). Когда весь гидрид был уже разбавлен, осторожно добавили 20,0 мл сухого THF, в результате чего реагирующая смесь превратилась в прозрачный раствор. Реакция протекала всю ночь при КТ/N₂.

Реакция была осторожно завершена с помощью 1N HCl, а перемешивание в условиях N_2 продолжалось еще один час при КТ. Затем следовало разбавление водой и извлечение (3 раза) с помощью $CHCl_3$. Органические слои были объединены, трижды промыты водой, трижды - насыщенным раствором NaCl, а затем органические слои были высушены с помощью $MgSO_4$, отфильтрованы и высушены до получения твердого белого вещества весом 495,0 мг. Необработанный материал был выкристаллизован из EtOAc, что дало 349,5 мг материала. Дальнейшая очистка на колонке силикатного геля при использовании в качестве элюанта 70:30 ($CHCl_3$ -ацетон) дала 221,0 мг вышеуказанной смеси с т.пл. 296-297,5°C.

Анал. вычисл. для $C_{25}H_{33}NO_2$: C, 79,17; H, 8,78; N, 3,70.

Получено: C, 79,24; H, 8,85; N, 3,48. ФАБ для $C_{25}H_{33}NO_2$ показал 380; выч. 380.

Пример 30

500,0 мг S-2-пиридил-3-оксо-4-аза-5 α -андрост-1-ене-3-он (см. пример 2) были растворены в 40,0 мл сухого THF при КТ/ N_2 . Раствор был охлажден до -78°C/ N_2 и в него с помощью шприца при быстром перемешивании было медленно добавлено 5,5 мл IM гибрида дибутила алюминия. Реакция протекала в течение получаса при температуре от -76 до -78°C (в условиях N_2). Затем температура была постепенно повышена до комнатной, и реагирующая смесь выдерживалась в ней в течение 2,5 часов/ N_2 . Затем при температуре от 0 до 5°C реагент был доведен с помощью 2N HCl кислоты, а потом разбавлен в $CHCl_3$. Органические слои были отделены, трижды промыты водой, а затем - насыщенным раствором NaCl, после чего высушены с помощью $MgSO_4$, профильтрованы, и органическая фаза выпарена в условиях вакуума, что дало 216,0 мг неочищенного продукта.

Этот необработанный продукт был хроматографирован на 20,0 г Е.М. колонке силикатного геля, используя 70:30 ($CHCl_3$ -ацетон) в качестве элюанта.

В результате был получен материал, содержащий 126,3 мг вышеуказанной смеси с т. пл. 271-271,5°C.

Выч. для $C_{19}H_{29}O_2N$: ФАБ 304; Получено 304.

ЯМР в $CDCl_3$ подтвердил получение вышеуказанной структуры.

Пример 31

17 β -формил-4-аза-5 α -андрост-1-ене-3-один

В сухую колбу объемом 100,0 мл было помещено 1,3 мл хлористого оксалила (2 M в CH_2Cl_2) с 50,0 мл сухого CH_2Cl_2/N_2 . Этот раствор был охлажден до -73°C и в него по каплям с помощью шприца было добавлено 338 μ л DMSO (в условиях N_2). Смесь перемешивалась в течение 30 минут при -78°C/ N_2 , а затем в него с помощью шприца был добавлен раствор спирта, приготовленного в примере 17, т.е. 17 β -гидрокси-метил-4-аза-5 α -андрост-1-ене-3-один (256,9 мг в 15,0 мл сухого CH_2Cl_2/N_2). Реакция длилась в течение 1 часа при -78°C/ N_2 . Через час при -78°C было быстро добавлено 1 мл сухого триэтиламина. При перемешивании, реакция медленно доводилась до КТ/ N_2 , после чего полученный желтый раствор был влит в 50,0 мл холодной воды. Органические слои были промыты насыщенным раствором $NaHCO_3$, а по-

том - насыщенным раствором NaCl. Просушивание с помощью $MgSO_4$ и выпаривание в условиях вакуума дало 172,4 мг неочищенного продукта. Этот неочищенный продукт был хроматографирован на 60,0 г колонке силикатного геля с помощью 70:30 ($CHCl_3$ -ацетона), что привело к обособлению материала. Кристаллизация из EtOAc дала 37,7 мг вышеуказанной смеси при т. пл 253-259°C.

Пример 32

Синтез диастереоизомерического 17 β -(α -гидроксibenзила)-4-аза-5 α -андрост-1-ене-3-единицы

26,3 приготовленной выше производной формула (из примера 31) были растворены в 7,0 мл сухого THF/ N_2 . Раствор был охлажден до -78°C/ N_2 и в него по каплям с помощью шприца было введено 131 μ л бромистомagneиевого фенила (реагент Олдрича) 0,393 миллиэквивалента/ с сухом THF. Реакция длилась в течение 1 часа при -78°C/ N_2 , а затем еще 1 час при КТ/ N_2 .

Реагент был доведен с помощью 2,5N HCl при температуре 0-5°C, а затем разбавлен $CHCl_3$. Органические слои были отделены, трижды промыты водой, трижды - насыщенным раствором NaCl, а затем высушены с помощью $MgSO_4$, профильтрованы и выпарены в вакууме до сухости, что дало 28,6 мг неочищенного продукта. Анализ с помощью спектров ЯМР, а также высота пиков на HPLC засвидетельствовали, что этот продукт представляет собой 1:1 смесь диастереоизомеров. Неочищенный продукт был профильтрован с помощью 1 μ м тефлонового фильтра и очищен с помощью HPLC на колонке "Уитмен Портисил 10" при использовании 70:30 ($CHCl_3$ -ацетона). Масс-спектр ФАБ показал одинаковое $M^+ + 1$ для обоих изомеров, составляющих 380 единиц, массы. Более быстро элюирующий изомер с т.пл. 289-283,5°C был выкристаллизован из EtOAc и TLC показал, что это единый материал.

Анал. выч. для $C_{25}H_{35}NO_2 \cdot 1/4H_2O$:

C, 78,39 H, 8,81 N, 3,65.

Получено: C, 78,11 H, 8,65 N, 3,58.

Более медленно элюирующий изомер с т. пл. 300-301°C показал на TLC, что является единым материалом. Более быстрый изомер с помощью ЯМР ($CDCl_3$ -) показал: CH_3 при C-18 был разблокирован при (0,89 δ), в то время, как медленный изомер CH_3 при C-18 был разблокирован при (0,69 δ). Бензиловый протон более быстрого изомера был также разблокирован при (4,5 δ), а медленного - при (4,95 δ). Олефиновый протон при C-1 показал разблокировку для более быстрого изомера при (6,81 δ), в сравнении с (6,62 δ) для более медленного. Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что эти два изомера проявляют отчетливо отличающиеся физические свойства.

Глава 3

Пример 1

Получение 4-(2-(11-карбоксиандеканоиламино)-фенокси) масляной кислоты

Этап А: Этил 4-(2-нитрофенокси)бутират (3)

В размешанный раствор, состоящий из 2-нитрофенола (1,4 г, 10 мМ) и этил 4-бромобутирата (2,1 г, 1,57 мл, 11 мМ) в 35 мл сухого ацетона, добавлено 2 г (14,5 мМ) безводного измельченного углекислого калия. После этого полученная разноцветная смесь нагревается в атмосфере азота

при слабом оттоке до тех пор, пока не диссипируют цвета, обусловленные анионом фенола, и не останется желтая смесь. Концентрация охлажденной и отфильтрованной смеси дает масло, которое при быстрой хроматографии/ силикатный гель, этилацетат/ гексахлорид или хлористый метилен в качестве элюанта/ показывает 2,4 г (выход 96%) титульной смеси (3) в виде маслянистой жидкости. Если в приведенном выше примере вместо 2-нитрофенола использовать орто-нитрофенолы, то мы получим, соответственно, 2-нитрофеноксibuтират. Сходным образом, когда этил 4-бромобутират замещается другими сложными галозфирами, мы, соответственно, получаем 2-нитрофеноксиканоат.

Этап В: Этил 4-(2-аминофенокси)бутират (4)

Раствор (3) (1,27 г, 5,0 мМ) в 15 мл этилацетата, содержащий 200 мг 5% палладия на углеороде, вступает в реакции при комнатной температуре в атмосфере водорода (при избыточном давлении 40 фунтов на квадратный дюйм), которая длится до тех пор, пока не прекратится потребление водорода. После этого смесь фильтруется и концентрируется в вакууме, что дает 1,04 г препарата (4) в виде маслянистого легкоплавкого твердого вещества.

Этап С: 12-(изопропилтио)додеканойная кислота (6)

Смесь, состоящая из 12-бромододеканойной кислоты (5) (0,558 г, 2,0 мМ) и изопропилтиолат натрия (1,1 г, 11,2 мМ) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл), была деаэрирована (N_2), нагрета до 85°C (температура ванны) и удерживалась при этой температуре в течение 72 часов. Затем охлажденная смесь была профильтрована, а полученное твердое вещество - растворено в воде и профильтровано. Перемешанный раствор был подкислен разбавленной соляной кислотой, и, после вызревания, профильтрован; полученное твердое вещество было хорошо промыто водой и высушено. Продукт 6 был получен, в виде твердого белого вещества (0,54 г).

Если в приведенном выше примере вместо 12-бромододеканойной кислоты использовать другие галоакислоты, то мы получим соответствующую (изопропилтио)-кислоту.

Сходным образом, если в приведенном выше примере вместо изопропилтиолат натрия использовать другие меркаптановые соли, то мы получим соответствующие (алкилтио) алканойдные кислоты.

С помощью этого метода были получены (но ими метод не ограничивается) нижеследующие кислоты:

- 8-(изопропилтио)октаноидная кислота
- 10-(изопропилтио)деканойная кислота
- 10-(этилтио)деканойная кислота
- 11-(бутилтио)ундеканойная кислота
- 14-(пропилтио)тетрадеканойная кислота
- 9-(метилтио)нонаноидная кислота.

Этап D: Этил 4-2-12-изопропилтио/додеканойламино-фенокси-бутират (7)

В раствор, состоящий из (4) (0,25 г, 1,14 мМ) и (6) (0,274 г, 1,0 мМ) в сухом хлористом метиле (10 мл), при комнатной температуре был добавлен 4-диметиламинопиридин (0,122 г, 1,0 мМ), а через минуту - раствор N,N'-дициклогексилкарбодиими-

да (0,22 г, 1,06 мМ) в хлористом метиле (1 мл), 3x1 мл полоскания с помощью хлористого метилена. Через 2 дня отфильтрованная смесь была сконцентрирована в вакууме, а осадок был быстро хроматографирован на силикатном геле, используя в качестве элюанта 15-20% этилацетат в гексане, что дало в результате продукт 7 (0,22 г) в виде масла, которое в короткое время легко затвердевает.

Этап E: 4-2-12-изопропилтио/додеканойламино-фенокси-масляная кислота (8)

Перемешанный раствор сложного эфира (7) (0,124 г, 0,258 мМ) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота был обработан раствором 2,5N гидроокиси натрия (0,6 мл). Для очистки смеси был использован метанол (2x2 мл); реакция продолжалась до тех пор, пока TLC анализ не показал, что эфира уже не осталось. Отфильтрованная смесь была сконцентрирована в вакууме, а полученный осадок был размешан в воде (30 мл). После дисперсионного твердения смесь была профильтрована. Затвердевшее вещество представляло собой натриевую соль этого продукта (100 мг). После этого перемешанный фильтрат был подкислен разбавленной соляной кислотой, затвердел, был профильтрован и промыт водой, высушен, что в результате дало продукт 8 (0,02 г) в виде твердою белого вещества. Т.пл. 82-84°C; размягчение начинается с 66°C. Обработка 8 $NaJO_4$, как на этапе J_a позволяет получить соответствующую окись серы, а обработка m-хлоропербензойной кислотой, как на этапе J_b, даст соответствующий сульфоксид.

Этап F: 4-[2-(12-(изопропилтио)додеканойламино)фенокси]-бутирамид (9)

В перемешанный раствор (7) (20 мг, 0,041 мМ) в метаноле (10 мл) добавлен метанол, насыщенный аммиаком (5 мл), и закупоренная смесь перемешивалась при температуре окружающей среды, пока анализ TLC не показал незначительное количество или полное отсутствие остатков (D). Концентрация реагирующей смеси, за которой следовала подготовительная хроматография тонкого слоя (силикатный гель; 3% метанол) хлористый метилен в качестве элюанта), дала продукт 9 (11 мг) в виде воскообразного твердого вещества.

Этап G: этил-4-(2-амино-фенилтио)бутират (11)

В перемешанную смесь, состоящую из 2-аминотиофенола (10) (1,25, 10 мМ) и этил-4-бромобутирата (2,14, 11 мМ) в 40 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола, было добавлено 8,3 г твердого измельченного безводного углекислого калия. Полученная в результате этого смесь трижды деаэрировалась в условиях азота и перемешивалась при комнатной температуре до тех пор, пока TLC анализ не показал, что реакция завершена. После этого профильтрованная смесь была сконцентрирована, а осадок подвергся быстрому хроматографированию на силиконовом геле (85 г) при использовании 5% этилацетат (гексан в качестве элюанта, что дало 1,8 г (11) в виде масла тусклого рыжевато-коричневого цвета.

Этап H: этил-4-[2-(10-изопропилтио)деканойламино)фенилтио]-бутират (12)

В перемешанный раствор, состоящий из 2-нитрофенола (1) (1,4 г, 10 мМ) и этил 4-бромбутирата (2,1 г, 1,57 мл, 11 мМ) в 35 мл сухого ацетона, добавляется 2 г (14,5 мМ) безводного измельченного карбоната натрия. Полученная разноцветная смесь после этого нагревается в атмосфере азота при слабом оттоке до тех пор, пока не диссипирует цвет, обусловленный наличием аниона фенола, и останется только желтая смесь. Концентрация охлажденной и отфильтрованной смеси дает масло, которое на мгновенной хроматографии /силикатный гель, этилацетат/ гексан или хлористый метилен в качестве элюанта/ дает 2,4 г (выход 96%) названной смеси (3) в виде маслянистой жидкости.

Этап В: Этил 4-2-аминофенокси/бутират (4)

Раствор (3) (1,27 г, 5,0 мМ) в 15 мл этилацетата, содержащий 200 мг 5% палладия на углеороде, при комнатной температуре в атмосфере водорода (избыточное давление 40 фунтов/дюйм²) продолжает реакцию до тех пор, пока не прекратится потребление водорода. После этого смесь фильтруется и концентрируется в вакууме, что дает 1,0+ г (4) в виде масла/легкоплавкого твердого вещества.

Этап С: Додеканедиоикная кислота, сложный монометилловый эфир (6)

Диэтил додеканедиоат (5) (34,4 г, 0,12 мМ) реагирует с октагидратом гидроокиси бария (19,2 г, 0,06 М) в метаноле (240 мл), как это описывается в "Орг. Син. Колл. том III с. 635", что дает 24,8 г (6) в виде твердого белого вещества.

Этап Д: Додекандиридная кислота, монометил сложный эфира монохлорида

Смесь, состоящая из моноокислоты (6) (10,0 г, 0,041 М) и хлористого тионила (12,1 мл, 0,166 М), реагировала в течение 5 часов; избыточный хлористый тионил удалялся в условиях вакуума, а оставшийся хлорангидрид был вновь растворен в сухом бензоле и концентрировался до тех пор, пока не осталось тионила хлорида, что дало 10,8 г названной смеси (7) в виде воскообразного твердого вещества.

Этап Е: Этил 4-2-/11-карбометоксиундеканоиламино-/фенокси/бутират (8)

В смесь, состоящую из ледяного раствора 0,89 г (4,0 мМ) амина (4) и высушенного триэтиламина (1,2 мл) в сухом эфире (40 мл), по каплям в течение 4 минут добавлялся раствор хлорангидрида (7) (1,04 г, 4,6 мМ) в 20 мл сухого эфира. Полученная смесь в течение 20 минут перемешивалась в холодных условиях, а затем в течение ночи - при комнатной температуре. После того как был отфильтрован хлористоводородный триэтиламин, фильтрат эфира сконцентрировали в условиях вакуума, а полученный остаток хроматографировали на 82 г колонке силикатного геля, используя в качестве элюанта 20% этилацетат/гексан, что дало в результате 1,49 г (85%) искомого вещества (8) в виде воскообразного твердого материала.

В вышеприведенной реакции эфир/триэтиламин можно заменить хлористым метилом/пиридином и получить сходные результаты. Эту же смесь можно также приготовить с помощью связывания кислоты (6) с тем же амином, используя при этом такие общие связующие реагенты как

дициклогексилкарбодиимид/Н,Н-диметиламинопиридин, и т. п.

Этап F: 4-2-/11-карбоксиундеканоиламино/фенокси-/масляная кислота (9)

В перемешанный раствор (8) (1,0 г, 2,22 мМ) в метаноле (100 мл) добавляется 1 мл воды, а потом по каплям раствор 2,5 гидроокиси натрия (4,0 мл); стенки колбы, в которой протекает реакция, были промыты 10 мл метанола, после чего смесь перемешивалась в атмосфере азота до тех пор, пока анализ TLC не установил полное отсутствие сложного /моно- или ди- / эфира. Метанол был удален в условиях вакуума, остаток был помещен в 100 мл воды, перемешан для получения раствора, отфильтрован (промывка с помощью 20 мл воды), а потом перемешанный фильтрат был подкислен (по каплям) 2N соляной кислоты. После фильтрации, полученный осадок был обильно промыт водой и высушен, что дало в результате 0,87 г (96%) вещества (9) в виде мелоподобного твердого вещества белого цвета. Мы получили однокомпонентное соединение, что и подтверждено TLC /силикатный гель, а в качестве элюанта - 10 мл 2% метанола в хлористом метиле, содержащем 4 капли ледяной уксусной кислоты/; т.пл. 128,5-130°C (некорр.).

Микроанализ:

Вычисл.: С, 64,84; Н, 8,16; N, 3,44

Получ.: С, 64,90; Н, 8,34; N, 3,33

Этап G: Этил 4-2-амино-3-метилфенилтио/бутират (11)

В деаэрированную смесь, состоящую из 2-аминотиофенола (10) (1,25 г, 10 мМ) и этил 4-бромбутирата (2,14 г, 11 мМ) в 40 мл сухого 1,2-диметоксиэтана, добавлено 8,3 г твердого измельченного безводного углекислого калия; полученная в результате этого смесь трижды была деаэрирована в условиях азота и перемешивалась при комнатной температуре до тех пор, пока TLC анализ не показал, что реакция завершена. После этого отфильтрованная смесь была сконцентрирована, а остаток подвергся быстрой хроматографии на силикатном геле (85 г), используя в качестве элюанта 15% этилацетат/гексан, что дало в результате 1,8 г вещества (11) в виде масла тусклого рыжеватого-коричневатого цвета.

Этап H: 4-2-/11-карбоксиундеканоиламино/фенилтио/масляная кислота (13)

Когда в амин (11) добавляется хлорангидрид, как это имело место на этапе Е, и полученный в результате этого сложный диэфир /этил 4-2-/11-карбометоксиундеканоиламино/фенилтио/бутират 12 подвергается гидролизу на этапе 1, как это имело место при процедуре (F), мы получаем названный компонент 13; т.пл. 113,5-115°C.

Нижеследующие смеси этой серии были дополнительно получены с помощью описанных выше процедур:

14) 4-2-/9-Карбоксинонанойламино/фенокси-/масляная кислота, т.пл. 121,5-124,5°C

15) 4-2-/10-Карбоксидеканоиламино/фенокси-/масляная кислота, т.пл. 110-111,5°C

16) 4-2-/12-Карбоксидодеканоиламино/фенокси-/масляная кислота, т.пл. 116-119°C

17) 4-2-/13-Карбокситридеканоиламино/фенокси-/масляная кислота, т.пл. 128-129,5°C

18) 4-/2-/15-Карбоксипентадеканойламино/фенокси/масляная кислота, т.пл. 121-125°C

19) 4-/2-/11-Карбоксиундеканойламино/фенокси/валериановая кислота, т.пл. т.пл. 112-113,5°C

20) 4-/2-/11-Карбоксиундеканойламино-/3-метилфенокси/масляная кислота, т.пл. 134,5-136,5°C

21) 4-/2-/11-Карбоксиундеканойламино-/4-метилфенокси/масляная кислота, т.пл. 99,5-100,5°C

22) 4-/2-/11-Карбоксиундеканойламино-/5-метилфенокси/масляная кислота, т.пл. 109,5-113°C

Этап J: Бензил 2-нитрофенил эфир (23)

Когда 2-нитрофенол (1) вступает в реакцию с бензилбромидом при условиях, соответствующих этапу А, мы получаем вышеназванный эфир (23) в виде масла золотистого цвета.

Этап К: Бензил 2-аминофенил эфир (24)

Раствор бензил 2-нитрофенил эфира (23) (1,15 г, 5,0 мМ) в этаноле (25 мл), насыщенный безводным аммиаком, перемешивается в атмосфере водорода (40 фунтов/дюйм²) с Никелем Рейни (2 г) до тех пор, пока TLC анализ не установит полного отсутствия исходного нитросоединения. Профильтрованная смесь освобождается от избыточного аммиака посредством барботирования в безводном азоте. Удаление этанола посредством перегонки под вакуумом при комнатной температуре дает 1,0 г вышеназванного соединения (24) в виде весьма расцвеченной корки, которая в этом же состоянии использовалась в следующей реакции. Эта смесь может быть также получена с помощью осторожного уменьшения содержания этанола или этилацетата, при использовании в качестве катализатора палладия на углепоре, однако можно получить несколько завышенное восстановление.

Этап L: N-трифлюороацетил-2-бензилоксианилин (25)

В смесь, близкую к раствору амина (24) (5,0 мМ) в сухом диэтиловом эфире (30 мл), добавляется безводный углекислый натрий (6,0 г, 57 мМ), и полученная в результате этого смесь охлаждается в ванне с ледяной водой. В эту охлажденную смесь в течение двух минут добавляется по каплям трифторуксусный ангидрид (1,5 мл, 16,6 мМ); цвет изменяется на желтовато-красный. Через два часа смесь из охлаждающей ванны вынимается и перемешивается в течение ночи в условиях окружающей среды. После фильтрации полученный фильтрат концентрируется в вакууме, а затем откачивается, что дает в результате вышеуказанное соединение (25) в виде тусклого рыжевато-коричневого цвета (с некоторым красновато-коричневым оттенком по краям).

Этап M: N-метил-2-бензилоксианилин (27)

Хорошо перемешанный раствор, состоящий из (25) (0,295 г, 1,0 мМ), помещается в масляную ванну, предварительно нагретую до 59°C, и выдерживается там в течение 2 минут. После этого сразу одним приемом добавляется измельченная безводная гидроокись калия (0,225 г, 4,0 мМ), и температуру ванны повышают до 65°C. При этом наблюдается, что некоторые KOH образуют комочки. Еще через 15 минут реагирующая смесь вынимается из ванны, охлаждается и из нее удаляются летучие вещества. В полученный остаток N-метил-N-трифторацетил-2-бензилоксианилина (26) добавляется метанол (7 мл) при перемешивании, за ним - вода (1 мл) и метанол (2 мл), чтобы смыть стенки сосуда. После перемешивания в течение ночи в условиях окружающей среды метанол удаляется в условиях вакуума, а остаток распределяется между эфиром и водой, отделяется, органический слой промывается дополнительным количеством воды, насыщенным раствором хлористого натрия и высушивается с помощью сернистого натрия. После концентрации отфильтрованного раствора эфира мы получаем вышеназванное соединение (27) (0,212 г) в виде масла. ЯМР, МС и TLC указывают на незначительное присутствие или полное отсутствие диметилловых соединений.

Этап N: N-(11-(карбометокси)ундеканойл)-N-метил-бензилоксианилин (28)

В перемешанный ледяной раствор (27) (0,21, 1,0 мМ) в сухом хлористом метиле (10 мл) по каплям в течение 1 минуты добавляется (7) (0,27 г, 1,03 мМ), растворенное в 5 хлористом метиле (5 мл), при этом некоторое количество хлористого метилена используется для промывки. После перемешивания в условиях холода в течение 30 минут смесь продолжают перемешивать при температуре окружающей среды - для завершения реакции. Реагирующая смесь один раз промывается 1N HCl, высушивается (Na₂SO₄) и фильтруется. Быстрая хроматография (силикатный гель, 20% этилацетат/гексан в качестве элюанта) показала, что полученный осадок представляет собой вышеназванное соединение (28) в виде бесцветного масла.

Этап O: N-/11-Карбометокси/ундеканойл/-N-Метил-2-Гидрокси анилин (29)

Раствор (28) (0,11 г, 0,25 мМ) в метаноле (11 мл), содержащий 10% палладий на углепоре (30 мг), встряхивался в атмосфере водорода (40 фунтов/дюйм²) до тех пор, пока TLC анализ не установил полное отсутствие (V). После этого профильтрованный раствор был сконцентрирован в условиях вакуума, и было получено вышеназванное соединение (29), которое незамедлительно было использовано на этапе P.

Этап P: Этил4-/2-N-/11-/Карбометоксиундеканойл/-N-/метил-/амино/феноксibuтират (30)

В перемешанный раствор (29) (0,087 г, 0,25 мМ) и этил 4-бромобутирата (0,115 мл, 0,80 мМ) в безводном ацетоне (10 мл) добавляется безводный измельченный углекислый калий (0,45 г, 3,2 мМ); полученная смесь нагревается при слабом оттоке в атмосфере азота в течение 24 часов. Затем смесь была охлаждена, профильтрована и сконцентрирована, после чего с помощью быстрой хроматографии (силикатный гель, 20% этилацетат/гексан в качестве элюанта) было выявлено наличие 80 мг вышеназванного соединения (30) в виде бесцветного масла.

Этап Q: 4-/2-N-/11-Карбоксиундеканойл/-N-/метил-/амино/-фенокси-/масляная кислота (31)

При гидролизации соединения (30) (0,055 г, 0,118 мМ), как это происходит с его N-десметилловым аналогом (этап F, выше), полученное после подкисления масло извлекается с помощью хлористого метилена, и мы получаем вышеназванное соединение (31), (51 мг), в виде бесцветного масла.

Этап R: Этил 4-/2-/11-Бромоундеканоил-амино/фенокси-бутират (32)

В раствор, состоящий из соединения (4) (2,60 г, 11 мМ) и 11-бромоундеканоидной кислоты (2,65 г, 10 мМ) в безводном хлористом метиле (90 мл), добавляется 4-/диметиламино/пиридин (1,22 г, 10 мМ), а за ним - N,N'-дициклогексилкарбодиимид (2,3 г, 11 мМ) (4×5 мл промывка хлористым метиленом). Осаждение дициклогексилкарбонида начинается через 4 минуты. Когда TLC анализ показывает, что реакция завершена, смесь фильтруется, фильтрат концентрируется в условиях вакуума и остаток извлекается с помощью эфира. Объединенные экстракты эфира однократно промываются 1N соляной кислотой, один раз - насыщенным раствором хлористого натрия, высушиваются (Na_2SO_4) и концентрируются в остаток, который перемешивается, фильтруется и поочередно концентрируется с эфиром и хлористым метиленом до тех пор, пока не будет удален дициклогексилкарбонид. Концентрация конечного раствора дает вышеназванный продукт (32) (2,35 г) в виде масла, которое легко превращается в воскообразное твердое вещество.

Попытка очистки вышеназванной серии с помощью хроматографической колонки (силикатный гель, 20% этилацетат/гексан в качестве элюанта) привела к получению нечистого продукта при сильно уменьшившемся выходе.

Этап S: Диэтил 10-/N-/2-/3-Карбоэтоксипропилокси/фенил/карбоксамидо/децилфосфонат (33)

Перемешанная смесь, состоящая из (32) (0,235 г, 0,5 мМ) и триэтил фосфита (ТЭФ) (0,3 мл), нагревается при температуре 180°C (температура ванны) в атмосфере азота в течение 8 часов, охлаждается, избыточный ТЭФ удаляется в условиях вакуума, а к остатку применяется быстрая хроматография (силикатный гель, этилацетат в качестве элюанта), что дает в результате продукт 33 (0,13 г) в виде бесцветного прозрачного масла.

Этап T

Расщепление фосфоната сложного эфира (33) с помощью бромотриметилсилана (процедура, описанная в J.C.S. Кем, Комм., с. 739 (1979) дает 10-/N-/2-/3-Карбоэтоксипропилокси/фенил/карбоксамидо/децилфосфониновую кислоту (34).

Этап U:

Дальнейший гидролиз соединения (34) с помощью процедуры, описанной выше, в примере F, приводит к получению соответствующей двойной кислоты, 10-/N-/2-/3-Карбоксипропилокси/фенил/карбоксамидо-децилфосфониновая кислота (35).

Этап V: 10-/N-/2-/3-Карбоэтоксипропилокси/фенил/карбоксамидо/деканейсотиоуроний бромид (36)

Перемешанный раствор (32) (0,047 г, 0,1 мМ) в этаноле (2 мл) вступает в реакцию с тиокарбонидом (0,010 г, 0,13 мМ) при тех же условиях, что и на этапе W. Концентрация реагирующей смеси дает вышеназванное соединение (36) (загрязненное небольшим количеством тиокарбонида), которое медленно затвердевает на стенде в виде кристаллических кругов. Перемешивание с сухим хлороформом, за которым следует фильтрация и концентрация, дает продукт в виде густого воска.

Этап W: Натрий 10-/N-/2-/3-Карбоэтоксипропилокси-фенил/карбоксамидо/деканейсотиосульфат (37)

В перемешанный раствор (32) (0,047 г, 0,1 мМ) в этаноле (2,0 мл) добавляется вода (10 капель, медленно), а затем - тиосульфат натрия (0,035 г, 0,14 мМ), и реагирующая смесь нагревается в масляной ванне (температура ванны 90°C) в атмосфере азота до тех пор, пока TLC анализ не засвидетельствует полное отсутствие исходной смеси брома. Затем охлажденная смесь концентрируется, чтобы удалить этанол и воду, и мы получаем корку белого цвета. Извлечение этой корки с помощью хлороформа, за которым следует фильтрация неорганических соединений, дает в результате продукт (37) (49 г) в виде желе, которое со временем превращается в воскообразное твердое вещество. Этот продукт заметно растворяется в воде.

Окисление (36) или (37), как при аналогичных процедурах, описанных Дж.С. Шоуэлом и др. в Журн. Орг. Хим. 27 (1962) 2853 или К. Зиглером и др. в Журн. Орг. Хим. (1951) 621/, дает соответствующую сульфокислоту (38).

Этап X: Этил 4-/2-Нитропирид-3-илокси/бутират (40)

Эта смесь была приготовлена из этил 4-бромобутирата 2 и 2-нитро-3-пиридинола (39), с помощью процедуры этапа A (см. выше). После быстрой хроматографии (силикатный гель, 1,5% метанол /хлористый метилен в качестве элюанта) последовала промывка разбавленным бикарбонатом натрия; она необходима, чтобы из раствора продукта в эфире удалить следы исходного фенола. Продукт (40) был получен в виде бледно-желтого масла (выход 76%).

Этап Y: Этил 4-/2-Аминопирид-3-илокси/бутират (41)

Это соединение было получено посредством восстановления соединения (40) с помощью процедуры, описанной выше для этапа B. Амин (41) был получен в виде воскообразного твердого вещества.

Этап Z: Этил 4-/2-/11-Карбометоксиундеканоиламино/пирид-3-илокси/бутират (42)

Когда соединения (41) и (7) вступает в реакцию, как при процедуре, описанной выше для этапа E, мы получаем вышеназванное соединение (42). Гидролиз позволит получить соответствующую двойную кислоту, 4-/2-/11-Карбоксиундеканоиламино/пирид-3-илокси/масляная кислота (43).

Этап AA: N-/2-/11-Карбометоксиундеканоил-/2-гидроксианилин (44)

В практически перемешанный раствор, состоящий из 2-аминофенола (0,24 г, 2,2 мМ) в безводном хлористом метиле (25 мл), был добавлен сухой пиридин (0,66 мл), после чего смесь охлаждалась в ледяной ванне. Раствор (Z) (0,525 г, 2,0 мМ) в хлористом метиле (2 мл) был добавлен в течение 1 минуты (промывки: 2×1,5 мл хлористого метилена), после чего смесь перемешивалась в условиях холода. Через 30 минут она была извлечена из ванны. После перевешивания в течение ночи при температуре окружающей среды смесь была профильтрована, растворители были извлечены в условиях вакуума, а остаток - откачан насосом, чтобы удалить все следы пиридина. В

таким виде продукт (44) был использован на последующих этапах.

Этап ВВ: 4-/2-/11-Карбометоксиундеканоил-амино/фенокси-/бутиронитрил (45)

Когда (44) и 4-бромобутиронитрил вступает в реакцию при условиях, описанных выше для этапа А, мы получаем (45) в виде воскообразного твердого вещества. И наоборот, взаимодействие (44) с этил 4-бромобутиратом (как на этапе А) дает (8).

Этап СС: 4-/2-/11-Карбометоксиундеканоил-амино/фенокси-/бутирамид (46)

В перемешанный раствор (45) (11 мг, 0,027 мМ) в хлористом метиле (3 мл) была добавлена активированная двуокись марганца (100 мг), и полученная суспензия перемешивалась в закупоренном состоянии при комнатной температуре. Через несколько дней было добавлено некоторое количество хлористого метилена и диоксида марганца (100 мг), и реакция была продолжена. Все это было повторено еще один раз. Когда TLC анализ показал полное отсутствие остатков нитрила, смесь профильтровали, а катализатор хорошо промыли свежим хлористым метилом, после чего фильтрат был сконцентрирован и мы получили вышеназванный продукт (46) в виде воскообразного твердого вещества.

Представленные выше новые изолированные, очищенные смеси имеют ЯМР и масс-спектры, согласующиеся с приписываемыми им химическими структурами. Все точки плавления взяты из стадий нагрева А.О.Спенсера и не корректировались.

Глава 4

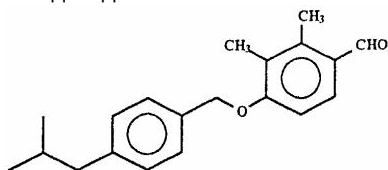
Пример 1

17-бензойл-андрост-3.5-диене-3-карбоновая кислота

Названная смесь получена в результате реакции 17 β -карбометокси-андрост-3,5-диене-3-защищенная карбоновая кислота в THF с бромистом магниевым фенилом при стандартных условиях Гриньяра. Стандартная процедура дает вышеназванный состав с т. пл. 222-225°C.

Стандартный пример 1

Синтез 4-(4-изобутилбензилокси)-2,3-диметил-бензальдегид

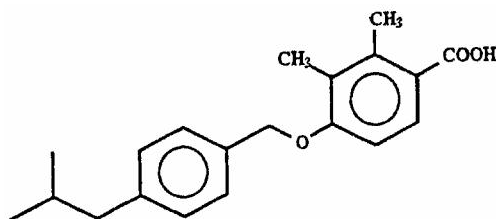


Смесь, состоящая из 4-гидрокси-2,3 диметил-бензальдегида (220 мг), 4-изобутилбензил бромид (341 мг) и этил метил кетона (10 мл), находилась в состоянии оттока в течение 6 часов. После охлаждения реагирующая смесь была разбавлена этилацетатом, раствор был промыт разбавленной соляной кислотой, потом водой, высушен и выпарен. Остаток был очищен с помощью хроматографической колонки на силикатном геле (гексан EtOAc=10:1), в результате чего было получено вышеназванное соединение (383 мг), имеющее следующие физические данные:

TLC: RF 0,48 (гексан: EtOAc=5:1); ЯМР: δ 7,64 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,16 (1H, d), 5,12 (2H, s), 2,60 (3H, s), 2,48 (2H, d), 2,24 (3H, s), 1,94-1,80 (1H, m), 0,90 (6H, d).

Стандартный пример 2

Синтез 4-(4-изобутилбензилокси)-2,3-диметил-бензойная кислота

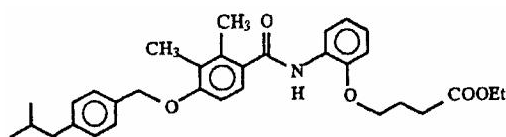


Раствор альдегида (380 мг) в ацетоне (5 мл), приготовленный в стандартном примере 1, был охлажден с помощью льда. В раствор был по каплям введен реагент Джоунса, и ему дали отстояться. Раствор затем перемешивался в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Реакция была прекращена посредством добавления изопропилового спирта. Осажденные кристаллы были промыты гексаном, высушены и очищены в хроматографической колонке на силикатном геле (гексан-EtOAc), что дало в результате вышеназванный состав (328 мг), имеющий следующие физические данные:

TLC: RF 0,36 (гексан: EtOAc=2:1); ЯМР: δ 7,80 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,90 (1H, d), 5,09 (2H, s), 2,58 (3H, s), 2,48 (2H, d), 2,26 (3H, s), 0,91 (6H, d).

Стандартный пример 3

Синтез 4-[2-(4-(4-изобутилбензилокси)-2,3-диметилбензойламино)фенокси]этиловый эфир бутановой кислоты

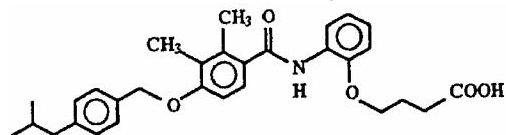


Хлористый оксалил (2 мл) был по каплям введен в раствор карбоновой кислоты (325 мг) в хлористом метиле (2 мл), приготовленный в стандартном примере 2. Раствор перемешивался в течение 1 часа, после чего был выпарен. В охлажденную на льду смесь, состоящую из этил-4-(2-аминофенокси)бутаноата (232 г), пиридина (1 мл) и хлористого метилена (15 мл), был по каплям введен вышеприведенный раствор. Смесь перемешивалась в течение 30 минут при той же температуре, а потом - в течение 1 часа при комнатной температуре. Реагирующий раствор был промыт водой, высушен и выпарен. Остаток был очищен в хроматографической колонке на силикатном геле (гексан: EtOAc=5:1), что дало в результате вышеназванное соединение (383 мг), имеющее следующие физические данные:

TLC: RF 0,5 (гексан: EtOAc=3:1); ЯМР: δ 8,58-8,48 (1H, m), 8,05 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,08-6,96 (2H, m), 6,90-6,80 (2H, m), 5,07 (2H, s), 4,14-3,96 (4H, m), 2,49 (2H, d), 2,44 (3H, s), 1,18 (3H, t), 0,91 (6H, d).

Стандартный пример 4

Синтез 4-[2-(4-(4-изобутилбензилокси)-2,3-диметилбензойламино)фенокси]бутановая кислота

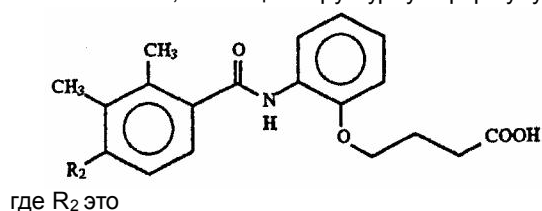


1N водный раствор гидроксида лития (3 мл) был добавлен в раствор приготовленного в стандартном примере 3 сложного эфира в диметоксиэтане (8 мл). Смесь перемешивалась в течение 30 минут при 50°C. После реакции раствор был нейтрализован разбавленной соляной кислотой и экстрагирован с помощью этилацетата. Экстракт был высушен и выпарен. Полученный остаток был перекристаллизован из гексана и дал вышеназванное соединение (317 мг), имеющее следующие физические данные:

TLC: RF 0,26 (гексан: EtOAc=1:1); т. пл. 143°C.

Стандартный пример 5

С помощью той же процедуры, что и в стандартных примерах 1, 2, 3 и 4, было получено следующее соединение, 4-[2-(4-(1-(4-изобутилфенил)этокси)-2,3-диметилбензойламино)фенокси]бутановая кислота, имеющее структурную формулу:



в которой значение RF равно 0,37 (гексан: EtOAc=1:1), а масс-спектральный анализ дал значения m/z, равные 503, 345.

Стандартный пример 6

(-)-4-[2-(4-(1-(4-изобутилфенил)этокси)-2,3-диметилбензойламино)фенокси]бутановая кислота

Соединение, приготовленное в стандартном примере 5 (403 мг), и хиноидин (2,36 г) были рас-

творены в ацетоне (70 мл) при нагреве. Раствор отстаивался до появления белых кристаллов. Кристаллы были собраны с помощью фильтрации и четырежды очищены посредством перекристаллизации из ацетона. Полученные белые кристаллы были растворены в хлороформе. Раствор был промыт разбавленной соляной кислотой. Маслянистый слой был промыт водой, высушен и выпарен, что дало в результате вышеназванное соединение, имеющее следующие физические данные:

Внешний вид - белый кристалл;

Оптический угол поворота - [α]_D-39,6° (c=1, CHCl₃)

Стандартный пример 7

Натриевая соль (-)-4-[2-(4-(1-(4-изобутилфенил)этокси)-2,3-диметилбензойламино)фенокси]бутановой кислоты

Соединение, приготовленное в стандартном примере 6, было растворено в метаноле. Молярный эквивалент водного раствора гидроксида натрия был добавлен и выпарен, что дало вышеназванное соединение, имеющее следующие данные:

IR: ν₃₀₅₀, 1750, 1580, 1560, 1510, 1445, 1260, 1090, 1020, 740 см⁻¹.

Пример формулирования

Нижеследующие компоненты были смешаны обычным способом и отштампованы, в результате чего было получено 100 таблеток, каждая из которых содержала 50 мг активного ингредиента.

4-[2-[4-[1(4-изобутилфенил)этокси]-2,3-диметилбензоиламино]фенокси] бутановая кислота

5 г

Глюконаткальцевая целлюлоза

(дезинтегрирующий агент)

0,2 г

Стеарат магния (смазывающий агент)

0,1 г

Микрокристаллическая целлюлоза

4,7 г

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22