

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

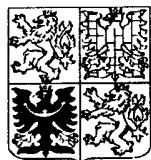
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 3941-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 06. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/467404**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**  
**(Věstník č. 6/98)**

(86) PCT číslo: **PCT/US96/10115**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/40043**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

C 07 J	1/00
C 07 J	43/00
C 07 J	41/00
C 07 J	31/00
C 07 J	21/00
C 07 J	17/00
A 61 K	31/56
A 61 K	31/58

(71) Přihlášovatel:

COCENSYS, INC., Irvine, CA, US;

(72) Původce:

Upasani Ravindra B., Foothill Ranch, CA,  
US;

Fick David B., Foothill Ranch, CA, US;

Hogenkamp Derk J., Carlsbad, CA, US;

Lan Nancy C., South Pasadena, CA, US;

(74) Zástupce:

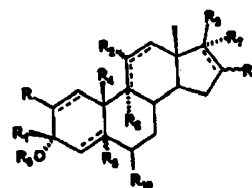
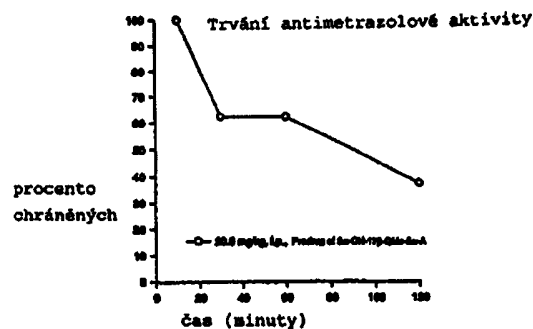
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha  
7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Neuroaktivní steroidy androstanové a  
pregnanové řady**

(57) Anotace:

Vynález se týká 3.alfa.-hydroxy, 17-  
/ne/substituovaných derivátů androstanové  
řady a 3.alfa.-hydroxy, 21-substituovaných  
derivátů pregnanové řady. Tyto deriváty jsou  
schopné účinkovat na nově identifikovaném  
místě na GRC, což moduluje mozkovou excita-  
bilitu způsobem, který zmírňuje stres, úzkost,  
nespavost, poruchy nálady, které reagují na  
GRC-aktivní agens /jako je deprese/ a zá-  
chvatovou aktivitu. Deriváty steroidů podle  
předkládaného vynálezu mají obecný  
strukturní vzorec /I/, kde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>,  
R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> jsou zde definovány a  
tečkované linie jsou jednoduché nebo dvojné  
vazby. Struktura zahrnuje androstany,  
pregnany /R<sub>4</sub>=methyl/, 19-norandrostany a  
noepregnany /R<sub>4</sub>=H/.



CZ 3941-97 A3

17.03.98

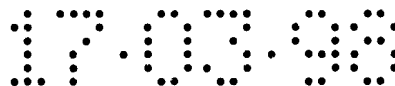
Neuroaktivní steroidy androstanové a pregnanové řady

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových steroidových derivátů androstanové a pregnanové řady, stejně jako farmaceutických kompozic a metod pro modulaci mozkové excitability. Přesněji, vynález se týká 3 $\alpha$ -hydroxy, 17-(ne)substituovaných derivátů androstanové serie a 21-substituovaných derivátů pregnanové serie.

### Dosavadní stav techniky

Mozková excitabilita je definována jako hladina probuzení zvířete, která je v rozmezí od komatu do křečí a která je regulována různými neurotransmitery. Obecně, neurotransmitery odpovídají za vedení iontů přes membrány neuronů. V klidu má neuronální membrána potenciál (nebo membránové napětí) přibližně -80 mV, kdy vnitřek buňky je negativní vzhledem k okolí buňky. Potenciál (napětí) je výsledkem iontové ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ , organické anionty) rovnováhy na semipermeabilní neuronální membráně. Neurotransmitery jsou skladovány v presynaptických vesikulích a jsou uvolňovány vlivem neuronálních akčních potenciálů. Pokud jsou uvolňovány do synaptické štěrbin, způsobí excitační chemické transmitery jako je acetylcholin depolarizaci membrány (změnu potenciálu z -80 mV na -50 mV). Tento účinek je zprostředkován postsynaptickými nikotinovými receptory, které jsou acetylcholinem stimulovány ke zvýšení membránové permeability pro  $Na^+$  ionty. Redukovaný membránový potenciál stimuluje neuronální excitabilitu ve formě postsynaptického akčního potenciálu.



V případě GABA receptorového komplexu (GRC) je účinek na mozkovou excitabilitu zprostředkován neurotransmiterem GABA. GABA má značný vliv na celkovou mozkovou excitabilitu, jelikož 40% neuronů v mozku využívá GABA jako neurotransmiter. GABA reguluje excitabilitu jednotlivých neuronů regulováním průchodu chloridových iontů přes neuronální membránu. GABA interaguje s rozpoznávacím místem na GRC za usnadnění toku chloridových iontů podle elektrochemického gradientu GRC do buňky. Intracelulární zvýšení hladin tohoto iontu způsobuje hyperpolarizaci transmembránového potenciálu, což činí neurony méně citlivými na excitační vstupy (t.j., redukuje neuronální excitabilitu). Jinými slovy, vyšší koncentrace chloridových iontů v neuronu znamená nižší mozkovou excitabilitu (hladinu vybuzení).

Je dobře dokumentováno, že GRC odpovídá za zprostředkování úzkosti, záchvatové reakce a sedace. Proto GABA a léky, které účinkují podobně jako GABA nebo usnadňují účinky GABA (např. terapeuticky užívané barbituráty a benzodiazepiny (BZ), jako je Valium) produkují své terapeuticky užitečné účinky interakcí se specifickými regulačními místy na GRC.

Shromážděné důkazy nyní naznačují, že kromě vazebného místa pro barbituráty a benzodiazepiny obsahuje GRC jiné místo pro neuroaktivní steroidy (Lan, N.C. et al., Neurochem. Res. 16: 347 - 356 (1991)). Neuroaktivní steroidy se mohou vyskytovat endogenně. Nejsilnějšími endogenními neuroaktivními steroidy jsou 3 $\alpha$ -hydroxy-5-redukovaný pregnan-20-on a 3 $\alpha$ ,21-dihydroxy-5-redukovaný pregnan-20-on, metabolity hormonálních steroidů progesteronu, resp. deoxykortikosteronu. Schopnost těchto steroidových metabolitů alterovat mozkovou excitabilitu byla objevena v roce 1986 (Majewska, M.D. et al.,

Science, 232: 1004 - 1007 (1986); Harrison, N.L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 241: 346 - 353 (1987)). Nicméně, terapeutické použití těchto steroidových metabolitů a jejich derivátů (neuroaktivních steroidů) nebylo pracovníky v oboru rozpoznáno vzhledem k neúplnému pochopení účinku a místa působení těchto neuroaktivních steroidů. Tento vynález se částečně týká farmaceutických aplikací znalostí získaných z lepšího pochopení účinku a místa působení jistých steroidových sloučenin.

U ovariálního hormonu progesteronu a jeho metabolitů bylo ukázáno, že má významné účinky na mozkovou excitabilitu (Backstrom, T. et al., Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 130: 19 - 24, (1985); Pfaff, D.W. a McEwen, B.S., Science 219: 808 - 814 (1983); Gyermek et al., J. Med. Chem., 11: 117 (1968); Lambert, J. et al., Trends Pharmacol. Sci., 8: 224 - 227 (1987)). Hladiny progesteronu a jeho derivátů se liší podle fáze menstruačního cyklu. Bylo dobře dokumentováno, že hladiny progesteronu a jeho derivátů se snižují před nástupem menses. Měsíční výskyt určitých fyzických příznaků před nástupem menses je také dobře dokumentován. Tyto příznaky, které jsou asociovány s premenstruačním syndromem (PMS), zahrnují stres, úzkost a migrenosní bolesti hlavy (Dalton, K. Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2. vydání, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Pacientky s PMS mají příznaky opakující se jednou za měsíc, které jsou přítomny před menses a nejsou přítomny po menses.

Obdobně, redukce progesteronu byla dříve korelována se zvýšením frekvence záchvatů u žen s epilepsií, t.j. menstruační epilepsií (Laidlaw, J. Lancet, 1235 - 1237 (1956)). Prímějši

korelace byla pozorována s redukcí progesteronových metabolitů (Rosciszewska et al., J.Neurol. Neurosurg. Psych., 49: 47 - 51 (1986)). Kromě toho, pro pacienty s primárně generalizovanou petit mal epilepsií byla časová incidence záchvatů korelována s incidencí příznaků premenstruálního syndromu (Backstrom, T. et al., Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2: 8 - 20 (1983)). Steroid deoxykortikosteron byl sledován účinným při léčbě pacientek s epileptickými záchvaty korelovanými s jejich menstruačními cykly (Aird, R.B. a Gordan, G., J. Amer. Med. Soc., 145: 715 - 719 (1951)).

Syndromem, který také souvisí s nízkými hladinami progesteronu, je postnatální deprese (PND). Ihned po porodu se hladiny progesteronu dramaticky snižují, což vede k nástupu PND. Symptomy PND jsou v rozsahu lehké deprese až do psychosy vyžadující hospitalisaci. PND je také asociován s těžkou úzkostí a dráždivostí. Deprese asociovaná s PND není vhodná pro léčbu klasickými antidepresivy a ženy mající PND vykazují zvýšenou incidenci PMS (Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2. vydání, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

Dohromady tato pozorování naznačují zásadní roli progesteronu a deoxykortikosteronu a přesněji jejich metabolitů v homeostatické regulaci mozkové excitability, což je manifestováno zvýšením záchvatové pohotovosti nebo příznaků asociovaných s menstruační epilepsií, PMS a PND. Korelace mezi redukovanými hladinami progesteronu a příznaky asociovanými s PMS, PND a menstruační epilepsií (Backstrom, T. et al., Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2: 8 - 20 (1983); Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2. vydání,

Chicago Yearbook, Chicago (1984)) přiměla k použití progesteronu v jejich léčbě (Mattson et al., "Medroxyprogesterone Therapy of menstruační epilepsie", v Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium, Raven Press, New York (1984), str. 279 - 282, a Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2. vydání, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Nicméně, progesteron není důsledně účinný při léčbě výše uvedených syndromů. Například, žádné vztahy dávka-odpověď neexistují pro progesteron při léčbě PMS (Maddocks et al., Obstet. Gynecol., 154: 573 - 581 (1986); Dennerstein, et al., Brit. Med. J., 290: 16 - 17 (1986)).

Templeton et al, Steroids 48: 339 - 346 (1986) popisuje stereoselektivní a regioselektivní redukci steroidových ketonů za tvorby axiálních alkoholů v C-3. Sloučenina 17 $\beta$ -methoxy-2 $\beta$ methyl-5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ -ol je tvořena z 17 $\beta$ -methoxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxy-5 $\alpha$ -androstanu.

Grieco et al., J. Am. Chem. Soc. 11: 7799 - 7801 (1990) popisuje použití 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ -olu jako výchozí látky pro tvorbu konjugátů obsahujících metaloporfyriny připojené na steroidové substráty.

Babcock et al., U.S. patent č. 4297350, udělený 27.10.1991, zešíroka popisuje steroidní androstan a androsten 17-ethery a jejich použití jako mužských kontraceptiv.

Neef et al., Tetrahedron Letters 21: 903 - 906 (1980) popisuje sloučeninu 17 $\beta$ -methoxymethoxy-3 $\beta$ -(1-propinyl)-5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ -ol jako meziprodukt pro tvorbu steroidových

derivátů.

FR 1437361, publikovaná 6.5.1966 a U.S. patent č. 3135744 udělený 2.6.1964, popisují 17-(2-methyl-2-butenyl) a cykloalkenylové ethery 5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diolu a jeho 3-nižší alkanoyl estery. O sloučeninách se uvádí, že mají androgenní a/nebo anabolickou aktivitu.

Phillips et al., U.S. patent č. 4197296, udělený 8.5.1980, popisuje steroidy androstanové řady, které mají 3 $\alpha$ -hydroxy skupinu, 5 $\alpha$ - nebo 5 $\beta$ - atom vodíku a 11 $\alpha$ -substituovanou amino skupinu, kde 17 pozice může být nesubstituována. Je popsána sloučenina 11 $\alpha$ -N,N-dimethylamino-2 $\beta$ -ethoxy-5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ -ol. Patent popisuje, že tato sloučenina má anestetickou aktivitu.

Phillips et al., U.S. patent č. 3882151, udělený 6.5.1975, a Phillips et al., U.S. patent č. 3969345, udělený 13.7.1976, popisuje 3 $\alpha$ -oxygenované pregnan 21-ethery mající 3 $\alpha$ -hydroxy skupinu nebo její ester, keto skupinu v 20-pozici a etherifikovanou hydroxylovou skupinu ve 21-pozici. 21-etherový substituent je preferovaně alkoxy, cykloalkoxy, aralkoxy nebo aryloxy skupina, která může nést další substituenty. Patenty popisují, že tyto sloučeniny mají anestetickou aktivitu.

Phillips et al., U.S. patent č. 3959260, udělený 25.5.1976, popisuje steroidní anestetika pregnanové a 19-norpregnanové řady, která mají 3 $\alpha$ -hydroxy skupinu, 20-oxo skupinu a ve 21 pozici zbytek síru obsahující nukleofilní nebo sulfonové nebo sulfoxidové skupiny. 3 $\beta$ -substituent může být buď vodík, nebo alkyl.

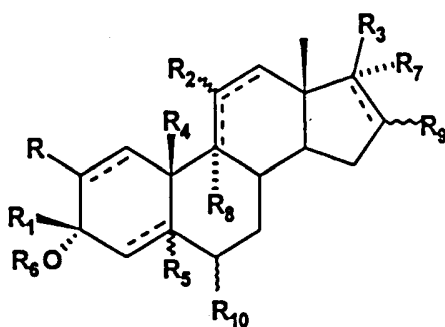
Clayton et al., U.S. patent č. 3822298, udělený 2.6.1974,

popisuje proces pro přípravu 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -steroidů. Patent popisuje přípravu 21-benzyloxy-3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-dionu.

### Podstata vynálezu

Předkládaný vynález je zaměřen na nové deriváty steroidů androstanové a pregnanové řady, stejně jako na farmaceutické kompozice a metody pro modulování mozkové excitability. Přesněji, vynález se týká 3 $\alpha$ -hydroxy, 17-(ne)substituovaných derivátů androstanové řady a 21-substituovaných derivátů pregnanové řady. Tyto deriváty jsou schopné účinkovat v nově identifikovaném místě na GRC, což moduluje mozkovou excitabilitu tak, že zmírňují stres, úzkost, nespavost, poruchy nálady, které jsou reagující na GRC-aktivní agens (jako je deprese) a záchvatovou aktivitu.

Steroidní deriváty podle předkládaného vynálezu mají obecný strukturní vzorec I



kde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> jsou zde definovány dále a čárkované linie jsou jednoduché nebo dvojně vazby. Struktury mající vzorec I zahrnují androstany, pregnany



(R<sub>4</sub> = methyl), 19-norandrostany a norpregnany (R<sub>4</sub> = H).

Předkládaný vynález také zahrnuje farmaceuticky akceptovatelné estery a soli sloučenin podle vzorce I, včetně adičních solí s kyselinami. Soudí se, že 3 $\alpha$ -hydroxyl může být také maskován jako farmaceuticky akceptovatelný ester díky skutečnosti, že ester bude rozštěpen, jak bude pro léčivo konvertováno na léčivo. Tyto jsou zde označovány jako štěpitelné estery.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou modulátory excitability centrálního nervového systému, což je zprostředkováno jejich schopností regulovat chloridové iontové kanály asociované s GABA receptorovým komplexem. Pokusy, které vynálezci provedli, stanovily, že tyto sloučeniny mají antikonvulsivní, anxiolytickou a sedativně hypnotickou aktivitu podobnou účinku známých agens jako jsou BZ, ale účinkující na jiném místě na GRC.

Vztahy endogenních metabolitů progesteronu k procesům asociovaným s reprodukcí (menstruačním cyklem a těhotenstvím) jsou dobře známy (Marker, R.E. et al., J. Am. Chem. Soc. 59: 616 - 618 (1937)). Nicméně, teprve nedávno bylo rozpoznáno, jak léčit onemocnění modulováním mozkové excitability za použití steroidových metabolitů a jejich derivátů. Viz U.S. patent č. 5208227 udělený 4.5.1993; U.S. patent č. 5120723 udělený 9.6.1992; a U.S. patent č. 5232917 udělený 3.8.1993.

Požadovanými předměty farmaceutických kompozic a metod podle předkládaného vynálezu jsou léčba stresu, úzkosti, PMS, PND, a záchvatů, jako jsou ty, které jsou způsobeny epilepsií, pro

zmírnění nebo prevenci ataků úzkosti, svalového napětí a deprese běžné u pacientů trpících těmito abnormalitami centrálního nervového systému. Dalším žádoucím objektem pro kompozice a metody je léčba insomnie a produkce hypnotické aktivity. Jiným žádoucím objektem kompozic a metod je indukce anestezie, zejména intravenosním podáním. Předkládaný vynález je zaměřen na nové sloučeniny a jejich použití ve farmaceutických kompozicích a metodách pro léčbu takových onemocnění modulováním mozkové excitability.

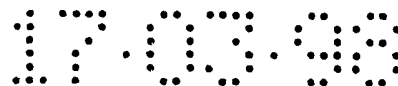
Jiný aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu indukce spánku a udržování v podstatě té úrovně REM spánku, která se vyskytuje při normálním spánku, kdy v podstatě není indukována zpětná nespavost, jak je zde definována. Tento způsob zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou schopné zvýšit NREM spánek a celkovou dobu spánku, bez významného ovlivnění množství REM spánku.

#### Popis obrázků na přiložených výkresech

Předkládaný vynález může být lépe pochopen a je lépe doceněn s odkazem na doprovodné obrázky, kde:

Obrázek 1 je křivka časového průběhu anti-metrazolové aktivity proléčiva 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu (podaného i.p. v dávce 20,0 mg/kg).

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou deriváty různých 3 $\alpha$ -hydroxylovaných pregnanů a 3 $\alpha$ -hydroxylovaných



androstanů, a jejich estery, ethery, sulfonáty, sulfáty, fosfonáty, fosfáty, oximy, thiosulfáty, heterocyklické a heteroarylové deriváty a deriváty označované jako proléčiva. Výraz "proléčivo" označuje derivát známého přímo účinkujícího léčiva, kde tento derivát má lepší charakteristiky dostupnosti a terapeutickou hodnotu ve srovnání s léčivem a je transformován do aktivního léčiva enzymatickými nebo chemickými procesy; viz Notari, R.E., *Methods in Enzymology*, 112: 309 - 323 (1985); Bodor, N., *Drugs in the Future*, 6(3): 165 - 182 (1981); a Bundgaard, H., "Design of Prodrugs: Bioreversible Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities", v *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, vyd., Elsevier, New York (1985). Mělo by být uvedeno, že některé ze syntetických derivátů tvořících část předkládaného vynálezu nemusí být pravými proléčivy, protože, kromě výše uvedených charakteristik, mají také vlastní vnitřní aktivitu. Nicméně, pro účely této přihlášky budou tyto označovány jako proléčiva.

Dřívější studie (Gee, K.W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136: 419 - 423 (1987)) ukázaly, že jisté 3 $\alpha$ -hydroxylované steroidy jsou řádově účinnější jako modulátory GRC než popisovali jiní (Majewska, M.D. et al., *Science* 232: 1004 - 1007 (1986); Harrison, N.L. et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 241: 346 - 353 (1987)). Majewska et al., a Harrison et al., míní, že 3 $\alpha$ -hydroxylované-5-redukované steroidy jsou schopné dosáhnout pouze mnohem nižších hladin účinnosti. In vivo a in vitro experimentální data nyní ukázala, že vysoká účinnost těchto steroidů umožňuje jejich terapeutické použití v modulaci mozkové excitability prostřednictvím GRC ((Gee, K.W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136: 419 - 423 (1987); Wieland et al., *Psychopharmacology* 118(1): 65 - 71 (1995)). Jako neuroaktivní



steroidy byly připraveny různé syntetické steroidy. Viz např. U.S. patent č. 5232917 udělený 3.8.1993, který popisuje neuroaktivní steroidové sloučeniny terapeuticky výhodně použitelné pro léčbu stresu, úzkosti, nespavosti, záchvatových onemocnění a poruch nálady, které jsou reagující na GRC aktivní agens, jako je deprese. Dále bylo dříve ukázáno, že tyto steroidy interagují v unikátním místě GRC, které je odlišné od jiných známých míst interakce (t.j. barbituratového, BZ a GABA), ve kterých byly dříve vyvolávány terapeuticky výhodné účinky na stres, úzkost, spánek a poruchy nálady (Gee, K.W. a Yamamura, H.I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders", v Central Nervous System Disorders, D.C. Horvell, vyd., Marcel-Dekker, New York (1985), str. 123 - 147; Lloyd, K.G. a Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs", v Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H.Y.Meltzer, ed., Raven Press, N-Y. (1987), str. 183 - 195; a Gee, K.W. et al., European Journal of Pharmacology, 136: 419 - 423 (1987). Tyto sloučeniny jsou žádoucí vzhledem k jejich trvání účinku, síle a orální aktivitě (spolu s jinými formami podání).

#### Definice

Podle předkládaného vynálezu mají zde používané termíny, pokud jsou uváděny samostatně nebo jako součást skupiny, následující význam, pokud není explicitně uvedeno jinak.

Termín "alkyl", jak je zde všude uveden, znamená nasycenou alifatickou skupinu obsahující přímý řetězec, rozvětvený řetězec a cyklické skupiny, z nichž každá může být popřípadě substituována. Preferované alkylové skupiny obsahují 1 až 10

atomů uhlíku. Vhodné alkylové skupiny zahrnují methyl, ethyl a podobně a mohou být popřípadě substituovány.

Termín "alkenyl" jak je zde uveden, znamená nenasycené skupiny, které obsahují alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík, a zahrnuje skupiny s přímým řetězcem, rozvětveným řetězcem a cyklické skupiny, z nichž každá může být popřípadě substituována. Preferované alkenylové skupiny mají 2 až 10 atomů uhlíku.

Termín "alkinyl" jak je zde uveden, znamená nenasycené uhlovodíkové skupiny, které obsahují alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík, a zahrnuje skupiny s přímým řetězcem a rozvětveným řetězcem, které mohou být popřípadě substituovány. Preferované alkinylové skupiny mají 2 až 18 atomů uhlíku. Více preferované alkinylové skupiny mají 2 až 12 atomů uhlíku. Nejvíce preferované alkinylové skupiny mají 2 až 7 atomů uhlíku. Vhodné alkinylové skupiny zahrnují ethinyl, propinyl, butinyl, pentinyl a podobně, které mohou být popřípadě substituovány skupinou kyano, acetoxy, halo, hydroxy nebo keto.

Termín "alkoxy" označuje ether-O-alkyl, kde alkyl je definován výše.

Termín "aryloxy" označuje ether-O-aryl, kde aryl je definován níže.

Termín "aryl" označuje aromatické skupiny, které mají alespoň jeden kruh mající konjugovaný systém pí elektronů a zahrnuje karbocyklický aryl a biaryl, kde oba mohou být

popřípadě substituovány. Preferované arylové skupiny mají 6 až 10 atomů uhlíku. Vhodné arylové skupiny zahrnují fenyl a naftyl.

Termín "karbocyklický aryl" označuje skupiny, kde kruhové atomy na aromatickém kruhu jsou atomy uhlíku. Karbocyklické arylové skupiny zahrnují fenylové a naftylové skupiny, které jsou popřípadě substituovány. Substituovaný fenyl má přednostně jeden až tři, čtyři nebo pět substituentů, jako jsou s výhodou nižší alkyl, amino, aminokarbonyl, kyano, karboxylatový ester, hydroxy, nižší alkoxy, halogen, nižší acyl a nitro.

Termín "aralkyl" označuje alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou. Vhodné aralkyl skupiny zahrnují benzyl a podobně a mohou být popřípadě substituovány.

Termín "alkanoyloxy" označuje  $-O-C(O)R^a$ , kde  $R^a$  je alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aralkyl.

Termín "karbalkoxy" označuje  $-C(O)OR^b$ , kde  $R^b$  je alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aralkyl.

Termín "karboxamido" označuje  $-C(O)NR^cR^d$ , kde  $R^c$  a  $R^d$  jsou nezávisle vybrány z vodíku, alkylu, alkenylu, alkinylu, arylu nebo aralkylu.

Termín "acyl" označuje alkanoylovou skupinu  $-C(O)R^g$ , kde  $R^g$  je alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aralkyl.

Termín "amino" označuje  $-NR^hR^i$ , kde  $R^h$  a  $R^i$  jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl nebo jsou spojeny dohromady (s atomem

dusíku, na který jsou připojeny) za vzniku 5 nebo 6 členného kruhu, např. pyrrolidinového, morfolinového nebo piperidinového kruhu. Termín "dialkylamino" označuje  $-NR^eR^f$ , kde  $R^e$  a  $R^f$  jsou nezávisle nižší alkylové skupiny nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří zbytek morfolinové skupiny. Vhodné dialkylamino skupiny obsahují dimethylamino, diethylamino a morfolino.

Termín "thio" označuje  $-SR^m$ , kde  $R^m$  je vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aryl(nižší)alkyl.

Termín "sulfinyl" označuje  $-SOR^n$ , kde  $R^n$  je, alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aryl(nižší)alkyl.

Termín "sulfonyl" označuje  $-SO_2R^o$ , kde  $R^o$  je vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl nebo aryl(nižší)alkyl.

Termín "sulfonamido" označuje  $-SO_2NR^kR^l$ , kde  $R^k$  a  $R^l$  jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl.

Termín "popřípadě substituovaný" nebo "substituovaný", pokud není jinak specificky definován, znamená skupiny substituované jedním až pěti substituenty, nezávisle vybranými z nižších alkylů (acyklických a cyklických), arylu (karboarylu a heteroarylu), alkenylu, alkinylu, alkoxy, halo, haloalkylu (včetně trihaloalkylu, např. trifluoromethylu), amino, merkpto, alkylthio, alkylsulfinylu, alkylsulfonylu, nitro, alkanoylu, alkanoyloxy, alkanoyloxyalkanoylu, alkoxykarboxy, karbalkoxy ( $-COOR^j$ , kde  $R^j$  je nižší alkyl), karboxamido ( $-CONR^kR^l$ , kde  $R^k$  a  $R^l$  jsou definovány stejně jako výše), formylu, karboxy, hydroxy, kyano, azido, keto a jejich cyklických ketalů,

alkanoylamido, heteroaryloxy, heterokarbocykloxy a soli hemisukcinát esteru.

Termín "nižší", jak je zde použit ve spojení s organickými radikály nebo sloučeninami, definuje jeden až deset včetně, lépe jeden až šest a nejlépe jeden až čtyři atomy uhlíku. Takové skupiny mohou být s přímým řetězcem, rozvětveným řetězcem nebo cyklické.

Termín "heterocyklický" označuje uhlík obsahující radikály mající troj, čtyř, pěti, šesti nebo sedmičlenné kruhy a jeden nebo dva O, N, nebo S heteroatomy, např. thiazolidin, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,3,5-trioxan, pyrrolidon, pipeidin, chinuklidin, dithian, tetrahydropyran, epsilon-kaprolakton, epsilon-kaprolaktam, omega-thiokaprolaktam a morfolin.

Termín "heteroaryl" označuje uhlík obsahující 5 - 14 členné cyklické nenasycené radikály obsahující jeden, dva, tři nebo čtyři O, N nebo S atomy a mající 6, 10 nebo 14  $\pi$  elektronů delokalizovaných v jednom nebo ve více kruzích, např. pyridin, oxazol, indol, purin, pyrimidin, imidazol, benzimidazol, indazol, 2H-1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 2H-1,2,3,4-tetrazol, 1H-1,2,3,4-tetrazol, benzotriazol, 1,2,3-triazolo[4,5- $\beta$ ]pyridin, thiazol, isoxazol, pyrazol, chinolin, cytosin, thymin, uracil, adenin, guanin, pyrazin, kyselinu pikolinovou, pikolin, kyselinu furoovou, furfural, furylalkohol, karbazol, 9H-pyrido[3,4- $\beta$ ]indol, isochinolin, pyrrol, thiofen, furan, 9(10H)-akridon, fenoxazin a fenothiazin, z nichž každý může být popřípadě substituován výše popsáním způsobem.



Termín "kvarterní amoniové sole" označuje kvarterní amoniové sole amino sloučenin nebo heteroarylových sloučenin, vytvořené reakcí amino sloučenin nebo heteroarylových sloučenin s elektrofilním činidlem jako je alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkylalkyl, aralkyl nebo aralkinyl halid, tosylát, sulfát, mesylát a podobně. Specifické příklady elektrofilních činidel zahrnují methyljodid, ethyljodid, n-butyljodid a fenethyljodid.

Termín "EDA" označuje ethylendiamin.

Termín "farmaceuticky akceptovatelné estery nebo sole" označuje estery nebo sole vzorce I odvozené od kombinace sloučeniny podle předkládaného vynálezu a organické nebo anorganické kyseliny nebo báze. Bazické sole jsou tvořeny smísením roztoku jednotlivé sloučeniny podle předkládaného vynálezu s roztokem farmaceuticky akceptovatelné netoxické baze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, nebo amino sloučeniny, jako je hydroxid cholinu, Tris, bis-Tris, N-methylglukamin, arginin a podobně. Kyselé sole jsou tvořeny smísením roztoku jednotlivé sloučeniny podle předkládaného vynálezu s roztokem farmaceuticky akceptovatelné netoxické organické kyseliny nebo dikyseliny, jako je kyselina octová, propionová, maleinová, fumarová, askorbová, pimelová, jantarová, glutarová, bismethylen salicylová, methansulfonová, ethan-disulfonová, šťavelová, vinná, salicylová, citronová, glukonová, itakonová, glykolová, p-aminobenzoová, aspartová, glutamová, gamma-aminomáselná,  $\alpha$ -(2-hydroxyethylamino)-propionová, glycin a jiné  $\alpha$ -aminokyseliny, kyselina fosforečná, sírová, glukuronová a 1-methyl-1,4-dihydrónikotinová. Estery jsou

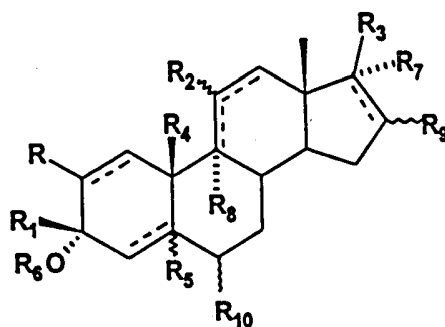
tvoreny ze steroidnich alkoholů a vhodně aktivovaných kyselin. Estery jsou zde diskutovány dále.

Termín "dikyselina" označuje  $C_{1-5}$  alkylenové skupiny substituované dvěma karboxy skupinami, jako je např. malonová kyselina, kyselina jantarová, kyselina glutarová, kyselina adipová, kyselina pimelová a kyselina suberová. Hemi-esterové sole diokyselin zahrnují jejich sodné, lithné, draselné, hořečnaté a vápenaté sole.

Podle předkládaného vynálezu zahrnují ketaly diethery nižších alkanolů, např. dimethyl a diethyl ketaly, stejně jako cyklické ketaly, které obsahují diethery  $C_{2-3}$  alkandiolů, které mohou být popřípadě substituovány, např. ethylen ketaly a propylen ketaly.

#### Provedení 1a

V nejširším aspektu je předkládaný vynález zaměřen na steroidní deriváty mající obecný vzorec I



(I)

kde

R je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, amino, thio, sulfinyl, sulfonyl, halogen, nižší alkoxy, alkyl,

substituovaný alkyl, alkenyl, alkinyl nebo substituovaný alkinyl;

$R_1$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl, haloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, popřípadě substituovaný aralkinyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, kyano, kyanoalkyl, thiokyanoalkyl, azidoalkyl, popřípadě substituovaný arylalkyl, arylalkenyl, popřípadě substituovaný aryl, popřípadě substituovaný aralkylalkinyl, alkanoyloxyalkinyl, popřípadě substituovaný heteroaryloxyalkinyl, oxoalkinyl nebo jeho ketal, kyanoalkinyl, popřípadě substituovaný heteroarylalkinyl, hydroxyalkinyl, alkoxyalkinyl, aminoalkinyl, acylaminoalkinyl, merkaptoalkinyl, hemiester hydroxyalkinyl dikyseliny nebo jeho sůl nebo alkinylloxyalkinyl;

$R_2$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, alkoxy, alkanoyloxy, karbalkoxy, keto skupinu nebo amino skupinu;

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy, substituovanou alkoxy, alkenyloxy, aminokarbonyl, monoalkylamino-karbonyl, dialkylaminokarbonyl, sulfinyl, sulfonyl, thio, sulfonamido, alkinyloxy, popřípadě substituovanou aryloxy, popřípadě substituovanou arylalkoxy, popřípadě substituovaný 1,3-dioxolan-4-on acetylové skupiny, popřípadě substituovaný 1,3-dioxan-4-on acetyl skupiny, popřípadě substituovaný 1,3-oxathiolan-5-on acetyl skupiny, popřípadě substituovaný 1,3-oxathioan-5-on acetyl skupiny,  $-O-C(O)-NR'R''$ ,  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$ ,  $-C(O)-CH_2-O-E$ ,  $-C(O)-CH_2-Z-G$ ,  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$ , nebo  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ , kde

$R'$  a  $R''$  nezávisle reprezentují vodík nebo popřípadě substituovaný alkyl, nebo spolu s dusíkem, na který jsou připojeny, tvoří 3- 6-členný heterocyklický kruh;

Y je jeden substituent ze skupiny zahrnující S, SO nebo SO<sub>2</sub>;

Y' je jeden substituent ze skupiny zahrnující O, S, SO nebo SO<sub>2</sub>;

Z je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl nebo alkinyl;

G je jeden substituent ze skupiny zahrnující C-vázaný heteroaryl, popřípadě substituovaný aryl, kvarterní amonnou sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny nebo kvarterní sůl amino substituované arylové skupiny;

D je C-vázaný heteroaryl nebo kvarterní amonná sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny;

E je popřípadě substituovaný aryl nebo kvarterní amonná sůl amino substituované arylové skupiny;

A je jeden substituent ze skupiny zahrnující amino, amido, kyano, thiokyano, azido, nitro, hydroxy, halo, karboxyl, alkoxy, alkoxykarbonyl, alkanoyloxy, vodík, sulfát, thiosulfát, sulfonát, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl nebo merkapto;

R<sub>4</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík nebo nižší alkyl;

R<sub>5</sub> je vodík, nebo pokud je přítomna dvojná vazba mezi C<sub>4</sub> a C<sub>5</sub> steroidního kruhového systému, pak R<sub>5</sub> není přítomen;

R<sub>6</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkanoyl,

aminokarbonyl nebo alkoxykarbonyl;

$R_7$  je substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy, alkoxy, alkanoyloxy nebo karbalkoxy;

$R_8$  je substituent ze skupiny zahrnující vodík nebo halogen;

$R_9$  je substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkyl, alkoxy, arylalkoxy nebo amino;

$R_{10}$  je substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, alkanoyloxy, karbalkoxyl, kyano, thiokyano nebo merkpto; a tečkované linie ukazují, že může být přítomna jednoduchá nebo dvojná vazba;

s podmínkou, že:

když  $R_3$  je  $C_{1-3}$  alkoxy nebo  $C_{1-6}$  alkenyloxy a  $R$  je vodík nebo  $\alpha$ -methyl, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkoxy, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo 1-propinyl; nebo

když  $R_3$  je vodík a  $R_2$  je vodík, hydroxy, keto skupina nebo aminoskupina, pak  $R_1$  není vodík, alkyl nebo kyanoalkyl; nebo

když  $R_3$  je aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, pak  $R_1$  není vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y-G$ , a  $G$  je C-vázaný heteroaryl nebo popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo

alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-O-E$  a  $E$  je popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiné než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $Y'$  je  $O$  a  $G$  je aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $Y'$  je  $S$ ,  $SO$ , nebo  $SO_2$  a  $G$  je aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Z-G$ , pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $Y'$  je  $O$  a  $A$  je vodík, halo, karboxyl, alkoxykarbonyl, alkoxy, kyano nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $Y'$  je  $S$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$  a  $A$  je vodík, halo, karboxyl, alkoxykarbonyl nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl.

Předkládaný vynález také poskytuje farmaceuticky přijatelné estery a sole sloučenin vzorce I včetně adičních solí s kyselinami. Soudí se, že  $3\alpha$ -hydroxyl může být také maskován jako farmaceuticky přijatelný ester díky skutečnosti, že při přeměně proléčiva na léčivo dojde ke štěpení esteru. Tyto jsou zde označovány jako štěpitelné estery.

#### Provedení 1b

Jedna skupina použitelných sloučenin zahrnutých v širším aspektu předkládaného vynálezu obsahuje sloučeniny vzorce I, kde

vazba mezi C4 a C5 steroidového kruhového systému je jednoduchá;

R je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, nižší alkoxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkinyl nebo substituovaný alkinyl;

$R_1, R_2, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9$  a  $R_{10}$  mají výše uvedený význam;

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy, substituovanou alkoxy, alkenyloxy, alkinyloxy, popřípadě substituovanou aryloxy, popřípadě substituovanou arylalkoxy,  $-O-C(O)-NR'R''$ ,  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$ ,  $-C(O)-CH_2-O-E$ ,  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$ , nebo  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ , kde

$R'$  a  $R''$  nezávisle representují vodík nebo popřípadě substituovaný alkyl, nebo spolu s dusíkem, na který jsou připojeny, tvoří 3- 6-členný heterocyklický kruh;

$Y, Y', Z, G, D, E$  a  $A$  mají výše uvedený význam;

$R_5$  je vodík; a kde

jsou na tuto skupinu sloučenin aplikovatelné všechny relevantní podmínky, které byly uvedeny pro provedení 1a výše.

Provedení 1a' a 1b'

V preferovaných aspektech provedení 1a a 1b mají steroidové deriváty obecný vzorec I, kde  $R, R_1, R_2, R_3, R', R'', Y, Y', Z, G, D, E, A, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  a  $R_{10}$  mají význam uvedený výše

pro provedení 1a nebo 1b. Pro každé z předchozích provedení však platí tyto podmínky:

když  $R_3$  je  $C_{1-6}$  alkoxy nebo  $C_{1-6}$  alkenyloxy, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo methyl, nebo

když  $R_3$  je vodík a  $R_2$  je vodík, hydroxy, keto nebo amino skupina, pak  $R_1$  není vodík, alkyl nebo kyanoalkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y-G$ , a  $G$  je C-vázaný heteroaryl nebo popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Z-G$ , pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-O-E$  a  $E$  je popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo methyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $G$  je popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $A$  je vodík, halo, karboxyl, alkoxykarbonyl, alkoxy, kyano nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl.

Preferované významy pro všechna provedení vynálezu

Každá z následujících skupin preferovaných významů platí pro všechna provedení předkládaného vynálezu, není-li konkrétně uvedeno jinak. Preferované sloučeniny vzorce I zahrnují



sloučeniny, kde R je vodík nebo nižší alkoxy, kde vodík je více preferován; R<sub>3</sub> je definován stejně jako výše, a je preferované jednou ze skupin popsaných zde dále; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> jsou vodíky; a R<sub>1</sub> je substituovaný arylalkinyl, např. R<sub>1</sub> je 4-substituovaný fenylalkinyl jako je 4-acetyfenylethinyl, 4-methoxyfenylethinyl, 4-N,N-dimethylaminofenylethinyl, 4-kyanofenylethinyl, 4-karboxyfenylethinyl ethyl ester, 4-N,N-dialkylamidofenylethinyl nebo kde R<sub>1</sub> je oxoalkinyl, hydroxyalkinyl, acetoxyalkinyl, kyanoalkinyl nebo alkoxyalkinyl.

Další preferované sloučeniny jsou sloučeniny vzorce I, kde R je vodík, halo, nižší alkoxy, alkynyl nebo substituovaný alkynyl; R<sub>1</sub> je substituovaný arylolethinyl; R<sub>2</sub> je vodík, keto skupina nebo dimethylamino skupina; R<sub>4</sub> je vodík nebo methyl; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> jsou všechno vodíky; a čárkované linie reprezentují všechny jednoduché vazby.

Další preferované sloučeniny jsou sloučeniny vzorce I, které jsou estery hydroxylových skupin v 3-pozici. Preferované estery jsou ty, které jsou získány z odpovídajících kyselin a dikyselin: octové, propionové, maleinové, fumarové, askorbové, pimelové, jantarové, glutarové, bismethylen salicylové, methansulfonové, ethan-disulfonové, šťavelové, vinné, salicylové, citronové, glukonové, itakonové, glykolové, p-aminobenzoové, aspartové, glutamové, gamma-aminomáselné, α-(2-hydroxyethylamino)propionové, glycinu a jiných α-aminokyselin, kyseliny fosforečné, sírové, glukuronové a 1-methyl-1,4-dihydronikotinové.

17-etherové deriváty 3 $\alpha$ -hydroxy androstanů

První podskupina sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnuje 17-etherové deriváty 3 $\alpha$ -hydroxy androstanů. Steroidové deriváty tohoto aspektu předkládaného vynálezu obsahují ty, které mají výše uvedený strukturní vzorec I, kde:

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> mají význam uvedený výše pro provedení Ia; a

R<sub>3</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkoxy, substituovanou alkoxy, alkenyloxy, alkinyloxy, popřípadě substituovanou aryloxy, popřípadě substituovanou arylalkoxy nebo -OC(O)NR'R", kde

R' a R" nezávisle representují vodík nebo popřípadě substituovaný alkyl, nebo spolu tvoří 3- 6-členný heterocyklický kruh;

za podmínek:

že když R<sub>3</sub> je C<sub>1-6</sub>alkoxy nebo C<sub>1-6</sub> alkenyloxy a R je vodík nebo  $\alpha$ -methyl, pak R<sub>1</sub> je jiný než vodík; a

že když R<sub>3</sub> je C<sub>1-4</sub>alkoxy(C<sub>1-6</sub>)alkoxy, pak R<sub>1</sub> je jiný než vodík nebo 1-propinyl.

Preferované hodnoty v tomto aspektu předkládaného vynálezu zahrnují ty hodnoty, které byly uvedené výše jako obecně preferované a také následující:

R<sub>3</sub> je alkoxy, jako například methoxy, ethoxy nebo propoxy,

nebo substituovaná alkoxy, jako je  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  nebo  $\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{PhCOME}$ ;

$R_4$  je vodík nebo nižší alkyl, přednostně vodík nebo methyl;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou přednostně každý vodík; a

všechny čárkované linie znamenají jednoduché vazby.

Preferované sloučeniny podle tohoto aspektu předkládaného vynálezu zahrnují:

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -fenylmethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -fenylmethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(3',4'-dimethoxyfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-methylfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(2'-methoxyfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-karboxyfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan ethyl ester; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-acetoxycetylfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-dimethylaminofenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-bifenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-nitrofenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-methoxyfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-trifluormethylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-chlorfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-kyanofenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-(R/S)-hydroxypentinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-

17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -fenyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -benzyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(2'-fenylethyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[2-(3',4'-dimethoxyfenyl)ethyl]-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[6'-oxo-1'-heptinyl]-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan, 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(7'-oxo-1'-oktynyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-oxo-1'-pentinyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -[5'-(R/S)-hydroxyhexinyl]-3 $\alpha$ -hydroxy--17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-hydroxybutinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-hydroxybutinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-acetoxifenylethinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-acetylfenylethinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-karboxifenylethinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan ethyl ester; 3 $\beta$ -(4'-karboxifenylethinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan ethyl ester; 3 $\beta$ -(4'-(N,N-diethylkarboxamido)fenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(5-oxo-1-hexinyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(5'-oxo-1'-hexinyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan cyklický 5'-(1,2-ethandiyl acetal); 3 $\beta$ -(5-kyano-1-pentinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(2-pyridyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(6-hydroxy-1-hexinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(6'-hydroxy-1'-hexinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan 6' sodná sůl hemisukcinátu; 3 $\beta$ -(5'-hydroxy-1'-pentinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(5'-hydroxy-1'-pentinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan 5' sodná sůl hemisukcinátu; 3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan 4' sodná sůl hemisukcinátu; 3 $\beta$ -(4'-kyano-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(5'-acetoxo-1'-pentinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-acetoxo-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;

$3\beta$ -(4'-acetoxy-1'-butinyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan;  
 $3\beta$ -(6'-acetoxy-1'-hexinyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -[3-(2'-propinyloxy)-1-propinyl]- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -  
androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -(3-methoxy-1-propinyl)- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -  
androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -(3-methoxy-1-propinyl)- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -  
androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -[3-(4'pyridinyloxy)-1-propinyl]- $17\beta$ -  
methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -[3-(1'H-1,2,3-triazol-1'-yl)-  
1-propinyl]- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -[3-(2'H-1,2,3-  
triazol-2'-yl)-1-propinyl]- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy-  
 $3\beta$ -(2'-thienyl)ethinyl- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -  
(3'-fenyl-1'-propinyl)- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -  
(3'-fenylpropyl)- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -[3-  
(1'H-pyrazol-1'-yl)-1-propinyl]- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(3'-acetylfenylethinyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan  
a  $3\beta$ -(3'-acetoxy-3'-propinyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan.

Více preferované neuroaktivní steroidy podle tohoto aspektu předkládaného vynálezu zahrnují

$3\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(4'-karboxyfenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan  
ethyl ester;  $3\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy-  
 $5\beta$ -androstan;  $3\beta$ -(4'-karboxyfenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy-  
 $5\beta$ -androstan ethyl ester;  $3\beta$ -(4'-karboxyfenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy-  
 $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -19-norandrostan;  $3\beta$ -(4'-karboxyfenyl)ethinyl-  
 $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -19-norandrostan ethyl ester;  $3\beta$ -(4'-  
dimethylaminofenyl)ethinyl- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\beta$ -(4'-  
bifenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy-  
 $3\beta$ -(4'-methoxyfenyl)ethinyl- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\beta$ -(4'-  
trifluormethylfenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(4'-chlorfenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(4'-(R/S)-hydroxypentinyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;

3 $\beta$ - (4'-hydroxybutinyl) -3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\beta$ - (4'-hydroxybutinyl) -3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; a  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ - [3- (2'H-1,2,3-triazol-2'-yl) -1-propinyl] -  
 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan.

Zejména preferované neuroaktivní steroidy podle tohoto aspektu předkládaného vynálezu zahrnují

3 $\beta$ - (4'-acetylfenyl) ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan;  
 3 $\beta$ - (4'-acetylfenyl) ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\beta$ - (4'-karboxyfenyl) ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan ethyl ester;  
 3 $\beta$ - (4'-karboxyfenyl) ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan ethyl ester;  
 3 $\beta$ - (4'-dimethylaminofenyl) ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\beta$ - (4'-bifenyl) ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\beta$ - (4'-hydroxybutinyl) -3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\beta$ - (4'-hydroxybutinyl) -3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ - [3- (2'H-1,2,3-triazol-2'-yl) -1-propinyl] -  
 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ - (4'-acetylfenyl) ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-  
 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -19-norandrostan; a 3 $\beta$ - [4'- (R/S) -hydroxypentinyl] -  
 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan.

### 3 $\alpha$ -hydroxy deriváty androstanu

Druhá preferovaná podskupina sloučenin podle předkládaného vynálezu obsahuje 3 $\alpha$ -hydroxy-androstanové deriváty, které jsou nesubstituované ve 17 $\beta$ -pozici steroidového kruhového systému, t.j. R<sub>3</sub> je vodík. Steroidové deriváty tohoto aspektu předkládaného vynálezu zahrnují ty, které mají strukturální vzorec I, jak je ukázán výše, kde

R<sub>3</sub> je vodík, a R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> jsou

stejně jak je definováno výše pro provedení 1a;  
za podmínek, že

$R_1$  není vodík, alkyl nebo kyanoalkyl.

Preferované hodnoty pro  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$   
a  $R_{10}$  jsou ty hodnoty, které jsou uvedeny jako preferované pro  
všechna provedení vynálezu výše.

#### 21-substituované deriváty 3 $\alpha$ -hydroxy-pregnanu

Třetí kategorie použitelných sloučenin podle předkládaného  
vynálezu zahrnuje 3 $\alpha$ -hydroxy-pregnanové deriváty, které mají  
substituenty vázané na 21-ether nebo 21-thioether, nebo 21-ethyl  
nebo 21-alkinyl. Sloučeniny, které mohou být použity v tomto  
aspektu předkládaného vynálezu zahrnují ty, které mají výše  
uvedený strukturní vzorec I, kde

$R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou stejné jak je  
definováno pro vzorec I;

$R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$ ,  $-C(O)-CH_2-O-E$ ,  
 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$ , nebo  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ , kde

$Y$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující  $S$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ;

$Y'$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující  $O$ ,  $S$ ,  $SO$  nebo  $SO_2$ ;

$Z$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl  
nebo alkinyl;

G je C-vázaný heteroaryl, popřípadě substituovaný aryl, kvarterní amonná sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny nebo kvarterní sůl amino substituované arylové skupiny;

D je C-vázaný heteroaryl nebo kvarterní amonná sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny;

E je popřípadě substituovaný aryl nebo kvarterní sůl amino substituované arylové skupiny;

A je jeden substituent ze skupiny zahrnující amino, amido, kyano, thiokyano, azido, nitro, hydroxy, halo, karboxyl, alkoxy, alkoxykarbonyl, alkanoyloxy, vodík, sulfát, thiosulfát, sulfonát, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl nebo merkapto;

s podmínkou, že:

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y-G$  a G je C-vázaný heteroaryl nebo popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-O-E$ , pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $Y'$  je O a G je aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $Y'$  je S, SO, nebo  $SO_2$  a G je aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $Y'$  je O a A je vodík, halo, karboxyl, alkoxykarbonyl, alkoxy, kyano nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo



když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $Y'$  je S, SO,  $SO_2$  a A je vodík, halo karboxyl, alkoxykarbonyl nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl.

Alternativně,  $R_3$  může také být  $-C(O)-CH_2-Z-G$ ; kde Z a G jsou přímo definovány výše, s podmínkou, že pokud  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Z-G$ , pak  $R_1$  je jiný než vodík.

Pokud jsou D nebo G C-vázaný heteroaryl, pak preferované heteroarylové skupiny zahrnují pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, chinolinyl, indolyl, benzimidazolyl a isochinolinyl.

Pokud jsou E nebo G substituovaný aryl, pak preferované skupiny zahrnují fenyl, substituovaný jedním dvěma nebo třemi, nejlépe jedním substituentem ze skupiny zahrnující nitro, amino, dimethylamino, karboxy, methyl, hydroxy, methoxy, fluor, chlor, brom, kyano nebo pyrrolidinyl.

Příklady vhodných substituentů, které mohou být použity v pozici  $R_3$  v tomto aspektu vynálezu zahrnují  $-COCH_2S-(PhNH_2)$ ,  $-COCH_2O-(4-PhN^+Me_3)I^-$ ,  $-COCH_2O-4$ -pyridyl,  $-COCH_2O-3$ -pyridyl,  $-COCH_2S-(4$ -pyridyl) N-methyl jodid,  $-COCH_2SCH_2CH_2OH$ ,  $-COCH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $-COCH_2SCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-COCH_2SOCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-COCH_2SO_2CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-COCH_2SCH_2COO^-Na^+$ ,  $-COCH_2SCH_2CH_2COO^-Na^+$ ,  $-COCH_2SCH_2CH_2OSO_3^-TMA^+$  (TMA je zkratka pro trimethylamonium),  $-COCH_2SCH_2CH_2SO_3^-Na^+$ ,  $-COCH_2SCH_2CH_2CH_2SO_3^-Na^+$ ,  $-COCH_2SO_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-Na^+$  a  $-COCH_2OCH_2CH_2CH_2SO_3^-Na^+$ .

Další vhodné substituenty zahrnují  $-COCH_2S-(4$ -fluorofenyl),

-COCH<sub>2</sub>O-(6-chinolinyl), -COCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-(4-fluorfenyl),  
 -COCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-(4-pyrrolidinofenyl), -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(4-pyridyl),  
 -COCH<sub>2</sub>O-(4-nitrofenyl), -COCH<sub>2</sub>O-(4-dimethylaminofenyl),  
 -COCH<sub>2</sub>SO-(4-nitrofenyl) a -COCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-(4-nitrofenyl).

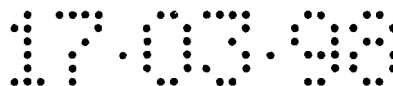
Preferované sloučeniny podle tohoto aspektu vynálezu zahrnují:

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-yloxy)-5 $\beta$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-thiopropansulfonát-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodnou sůl; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylthio))-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(thiopropansulfát)-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodnou sůl; 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodid; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(2'-hydroxyethylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(2'-hydroxyethylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on N-methyl jodid; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfát-5 $\beta$ -pregnan-20-on trimethylamonnou sůl;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 21-(4'-aminofenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 21-(4'-dimethylaminofenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfinyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfonyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 21-(4'-dimethylaminofenoxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-nitrofenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-trimethylammoniumfenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on jodidovou sůl;  
 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thiopropansulfonát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodnou sůl; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl))

-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylthio))-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl))-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-sulfonylpropansulfát-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodnou sůl; 21-(4'-fluorfenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -(4'-acetylphenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-(4'-N,N,N-trimethylamoniumfenoxy))-5 $\alpha$ -pregnan-20-on jodidovou sůl; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(chinolin-6-yloxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodid; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(chinolin-6-yloxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 21-(4'-fluorfenyl)sulfonyl-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on a 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-pyrrolidinofenyl)sulfonyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on.

Více preferované neuroaktivní steroidy podle tohoto aspektu předkládaného vynálezu zahrnují: 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-yloxy)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-thiopropansulfonát-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodnou sůl; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylthio))-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfinyl))-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfonyl))-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-nitrofenoxy))-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylthio))-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl))-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on a 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-sulfonylpropansulfát 5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodnou sůl.

Zejména preferované neuroaktivní steroidy podle tohoto aspektu



předkládaného vynálezu zahrnují:

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl)-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; a 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-yloxy)-5 $\beta$ -pregnan-20-on.

#### Diastereomery

Odborníkům v oboru bude jasné, že výše popsané sloučeniny mohou být přítomné jako směsi diastereomerů, které mohou být separovány do jednotlivých diastereomerů. Rozlišení diastereomerů může být konvenčně provedeno plynovou nebo kapalinovou chromatografií nebo izolací z přírodních zdrojů. Pokud zde není jinak specifikováno jsou odkazy na sloučeniny podle vynálezu ve specifikacích a nárocích míněny tak, že zahrnují všechny izomery, ať separované, nebo jejich směsi.

Pokud jsou izomery separovány, pak bude požadovaná farmakologická aktivita predominovat v jednom z těchto diastereomerů. Jak je zde popsáno, tyto sloučeniny vykazují vysoký stupeň stereospecificity. Konkrétně, sloučeniny, které mají největší afinitu pro GABA receptorový komplex jsou ty, které mají 3 $\beta$ -substituovaný-3 $\alpha$ -hydroxypregnan steroidovou kostru.

#### Syntetické metody

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny jakoukoliv vhodnou metodou, např. za použití konvenčních technik jako jsou popsány v Djerassi, Steroid Reactions, Holden-Day,

Inc., San Francisco (1963), nebo v Fried and Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand-Reinhold Co., New York (1972).

C17 ethery podle předkládaného vynálezu se připravují ze 17 $\beta$ -hydroxy sloučenin metodami v oboru dobře známými pro přípravu etherů z odpovídajících alkoholů. Většina z těchto metod je popsána v Larock, Comprehensive Organic Transformations VCH Publishers, New York (1989). 17 $\beta$ -hydroxy výchozí látky jsou odborníkům v oboru dobře známy. Je vhodné chránit 3-keto skupiny předchozí tvorbou ketalu. Ketal může pak být podroben reakci známými metodami za tvorby C17 etheru a může být hydrolyzován za zisku 3-keto-17-etherových sloučenin. Na 3-on těchto sloučenin je možno adovat různé nukleofily za vzniku 3 $\beta$ -substituovaných-3 $\alpha$ -hydroxy-C17-ether derivátů.

Jinou metodou pro získání C17 etherů je reakce C17 ketalů, získaných z odpovídajících C17-onů, s lithium aluminium hydridem a AlCl<sub>3</sub>, jak je popsáno v Cross et al., Steroids 5:557 (1965).

Fenylethinylové substituenty mohou být připraveny palladiem (Pd) katalyzovanou kondenzací odpovídajících ethinyl derivátů s fenyljodidy nebo fenylbromidy za přítomnosti aminu.

C21 bromidy, použité jako výchozí látky v příkladech, byly všechny připraveny za použití postupu pro přípravu alfa-bromketonů z methyl ketonů. Tento postup je odborníkům v oboru dobře znám.

## Farmaceutická použití

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich použití, pokud jsou netoxické, farmaceuticky akceptovatelné, přirozené nebo syntetické, přímo účinkující nebo "proléčivové" formy steroidových derivátů, mají dosud nepoznanou aktivitu v mozku na GABA<sub>A</sub> receptorovém komplexu. Předkládaný vynález využívá objevu tohoto doposud neznámého mechanismu a aktivity.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu se připravují v konvenční dávkové jednotkové formě inkorporací aktivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo směsi takových sloučenin s netoxickým farmaceutickým nosičem podle akceptovaných postupů v netoxickém množství dostatečném pro produkci požadované farmakodynamické aktivity u jedince, zvířete nebo člověka. Preferovaně obsahuje kompozice aktivní látku v aktivním, ale netoxickém množství, vybraném z asi 1 mg až asi 500 mg aktivní látky na jednotku dávky. Toto množství závisí na požadované specifické biologické aktivitě a stavu pacienta.

Použité farmaceutické nosiče mohou být například pevné, kapalné nebo se zpomaleným uvolňováním (viz Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th. Edition, (1970)).  
Representativními pevnými nosiči jsou laktosa, terra alba, sacharosa, talek, želatina, agar, pektin, akacia, stearát hořečnatý, kyselina stearová, mikrokrytalická celuloza, polymerové hydrogely a podobně. Typickými kapalnými nosiči jsou propylen glykol, glykofurol, vodné roztoky cyklodextrinů, sirup, arašídový olej, a olivový olej a podobné emulze. Obdobně, nosiče nebo ředidla mohou zahrnovat jakýkoliv uvolňování zpožďující materiál známý v oboru, jako je glycerol monostearát nebo

glycerol distearát samotný nebo s voskem, mikrokapsle, mikrosféry, liposomy a/nebo hydrogely.

Může být využita široká škála farmaceutických forem. Tak, pokud je použit pevný nosič, pak může být přípravek jednoduše mikronizován namletím, v oleji, tabletován, umístěn do tuhé želatiny nebo do enterálních potažených kapslí ve formě mikronizovaného prášku nebo pelety, nebo může být ve formě trochejů nebo lozengů. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou také být podány ve formě čípků pro rektální podání. Sloučeniny mohou být smíchány s materiály jako jsou kakaové máslo a polyethylen glykoly nebo s jinými vhodnými nedráždivými materiály, které jsou pevné při pokojové teplotě, ale kapalné při rektální teplotě. Pokud je použit kapalný nosič, pak může být přípravek ve formě kapalné, jako je ampule, nebo jako vodná nebo nevodná kapalná suspenze. Kapalné dávkové formy také vyžadují farmaceuticky akceptovatelné konzervační látky. Kromě toho, protože jsou vyžadovány malé dávky, jak je založeno na datech zde popsaných, jsou vhodnými farmaceutickými formami pro lokální podání také parenterální podání, nasální spray, sublingualní a bukální podání a kožní náplasti se zpomaleným uvolňováním.

Způsob pro produkci anxiolytické, antikonvulsivní, náladu upravující (jako je antidepresivní) nebo hypnotické aktivity podle předkládaného vynálezu obsahuje podání sloučeniny podle předkládaného vynálezu, obvykle připravené v kompozici popsané výše s farmaceutickým nosičem, v netoxickém množství dostatečném pro produkci uvedené aktivity u subjektu, který potřebuje takovou aktivitu.

V průběhu menses se hladiny vylučovaných metabolitů

progesteronu liší asi čtyřikrát (Rosciszewska et al., J. Neurol. Neurosurg. Psych. 49: 47 - 51 (1986)). Proto terapie pro kontrolu příznaků vyžaduje udržování vyšších hladin progesteronových metabolitů u pacienta, než jsou normální hladiny v premenstruačním stavu PMS pacientů. Plasmatické hladiny aktivních a hlavních metabolitů jsou monitorovány během pre-menses a post-menses pacienta. Množství podané sloučeniny podle předkládaného vynálezu, buď samostatné nebo jejich směsi, je potom vypočítáno tak, aby bylo dosaženo hladiny, která bude vykazovat aktivitu k GABA<sub>A</sub>-receptoru stejnou nebo vyšší než hladina progesteronových metabolitů u normálního subjektu v premenstruačním období.

Metoda pro indukci spánku a zachování hladiny REM spánku nacházeného při normálním spánku, kde není indukována významná zpětná nespavost, podle předkládaného vynálezu, obsahuje podání účinného množství steroidového derivátu zde popsaného subjektu, který potřebuje takovou aktivitu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou schopné zvýšit NREM spánek a celkovou spánkovou periodu, bez významného ovlivnění množství REM spánku. Zpětná nespavost je definována jako redukce NREM spánku po navrácení hypnotického účinku léčby na kontrolní úroveň. Metody pro hodnocení účinku sloučenin podle předkládaného vynálezu na REM a NREM spánek jsou popsány v WO 94/27608, publikované 8.12.1994, který je zde plně uveden jako odkaz.

Způsob podání může být jakýkoliv způsob, který účinně dopraví aktivní sloučeninu na GABA<sub>A</sub> receptory, které mají být stimulovány. Podání může být provedeno parenterálně, enterálně, rektálně, intravaginálně, intradermálně, intramuskulárně, sublinguálně nebo nasálně; orální, intramuskulární a dermální



způsoby jsou preferovány. Například, jedna dávka v kožní náplasti může dodávat aktivní látku pacientovi po dobu jednoho týdne. Nicméně, parenterální podání je preferováno pro status epilepticus.

Následující příklady jsou ilustrativní, ne limitující, pro metody a kompozice podle předkládaného vynálezu. Jiné vhodné modifikace a adaptace různých podmínek a parametrů jsou odborníkům v oboru známé a jsou v rozsahu předkládaného vynálezu.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -(3'-methylbut-3'-en-1'-inyl)  
-5 $\beta$ -androstan

Roztok 2-methyl-1-buten-3-inu (150 mg, 0,21 ml, 2,25 mmol) v suchém THF (20 ml) byl ošetřen n-BuLi (2,5 M v THF, 2,25 mmol, 0,9 ml) při -70 °C. Po míchání směsi při -75 °C po 0,5 hodiny byl přidán roztok 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan-3-onu (228 mg, 0,75 mmol) v THF (20 ml) a směs byla míchána při -78 °C po 30 minut. Chladicí lázeň byla odstraněna a směs byla rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí hexan:aceton (9:1) dala 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -(3'-methylbutyl-3'-en-1'-inyl) -5 $\beta$ -androstan (133 mg) jako



bezbarvou pevnou látku; mp 145 - 147 °C; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 85:15) = 0,21.

### Příklad 2

3 $\alpha$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan  
a 3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan

Roztok 3-butin-1-olu (0,114 ml, 1,5 mmol) v suchém THF (15 ml) byl ošetřen n-BuLi (2,5 M v THF, 3 mmol, 1,2 ml) při -75 °C. Po míchání směsi při -78 °C po 0,5 hodiny byl přidán roztok 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan-3-onu (152 mg, 0,5 mmol) v THF (20 ml) a směs byla míchána při -78 °C po 5 minut. Chladicí lázeň byla odstraněna a míchání potom pokračovalo při pokojové teplotě po dobu 45 minut. Směs byla potom rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Rozpuštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričném MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silika<sup>^</sup>gelu. Eluace směsí toluen:aceton (4:1) dala 3 $\alpha$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan (20 mg) a potom 3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan (70 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 132 - 134 °C; TLC  $R_f$  (toluen:aceton 4:1) = 0,19.

### Příklad 3

3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan  
4'-hemisukcinát a jeho sodná sůl

Roztok 3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu (350 mg, 0,93 mmol) v pyridinu (6 ml) byl ošetřen anhydridem kyseliny jantarové (372 mg, 3,7 mmol) a 4-(N,N-dimethyl)aminopyridinem (20 mg). Směs byla zahřáta na 70-75 °C po 3 hodiny. TLC ukazovalo 100% konversi. Směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a byla nalita do led-2N HCl. Organické látky byly extrahovány EtOAc. Organická vrstva byla promyta 0,2N HCl, vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silika gelu. Eluace směsí hexan:aceton (7:3) dala 3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan 4'-hemisukcinát (360 mg).

Směs výše uvedeného hemisukcinátu (360 mg, 0,76 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (64 mg, 0,76 mmol), vody (3 ml) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo odstraněno a residuum bylo suspendováno v acetonu (5 ml). Bílá pevná látka byla získána filtrací a byla sušena za zisku sodné sole jako bezbarvé pevné látky (210 mg).

#### Příklad 4

3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan  
a 3 $\alpha$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan

Roztok 3-butin-1-olu (0,15 ml, 2 mmol) v suchém THF (15 ml) byl ošetřen n-BuLi (2,5 M v THF, 4 mmol, 1,6 ml) při -75 °C. Po

míchání směsi při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po 0,5 hodiny byl přidán roztok 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan-3-onu (304 mg, 1 mmol) v THF (20 ml) a směs byla míchána při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po 5 minut. Chladicí lázeň byla odstraněna a míchání potom pokračovalo při pokojové teplotě po dobu 45 minut. Směs byla potom rozložena roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričtém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silika<sup>^</sup>gelu. Eluace směsí toluen:aceton (4:1) dala 3 $\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (50 mg); mp 184 - 186  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$  (toluen:aceton 4:1) = 0,35; a potom 3 $\alpha$ -(4'-hydroxy-1'-butinyl)-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (225 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 185 - 187  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$  (toluen:aceton 4:1) = 0,24.

#### Příklad 5

3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -androstan  
a 3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -androstan

Roztok 17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -androstan-3-onu (101 mg, 0,33 mmol) v suchém THF (20 ml) byl ošetřen MeLi (1,5 M v THF, 1,5 mmol, 1 ml) při  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po míchání směsi při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po 0,5 hodiny byla směs rozložena roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričtém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silika<sup>^</sup>gelu. Eluace směsí toluen:aceton (95:5) dala

3 $\beta$ -methyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (35 mg); mp 151  
- 154 °C; TLC R<sub>F</sub> (hexan:aceton 7:3)=0,43; a potom  
3 $\alpha$ -methyl-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (30 mg) jako  
bezbarvou pevnou látku; TLC R<sub>F</sub> (hexan:aceton 7:3) = 0,27.

#### Příklad 6

3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-5 $\alpha$ -androstan  
a 3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ -trifluoromethyl-5 $\alpha$ -androstan

Roztok 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan-3-onu (220 mg, 0,75 mmol)  
v suchém THF (20 ml) byl ošetřen trifluoromethyltrimethylsilanem  
(0,5 M v THF, 1,5 mmol, 3 ml) a tetrabutylammonium fluoridem  
(TBAF) (10 mg) při 0 °C. Po míchání směsi při 23 °C po 2 hodiny  
byla směs ochlazená na 0 °C. Byl přidán roztok TBAF (1M v THF,  
2 ml, 2 mmol). Směs byla míchána při pokojové teplotě po 10  
minut, rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Rozpouštědla byla  
odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla  
promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričtém MgSO<sub>4</sub> byl roztok  
filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový  
produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na  
kolonu ze silika<sup>g</sup>gelu. Eluace směsí hexan:ethyl acetát (9:1) dala  
3 $\beta$ -trifluoromethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (9 mg);  
TLC R<sub>F</sub> (hexan:EtOAc 8:2)=0,51; a potom 3 $\alpha$ -trifluoromethyl-3 $\beta$ -  
hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (170 mg) jako bezbarvou pevnou  
látku; TLC R<sub>F</sub> (hexan:EtOAc 8:2) = 0,45.

#### Příklad 7

3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-5 $\beta$ -androstan

Roztok 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan-3-onu (304 mg, 1 mmol) v suchém THF (20 ml) byl ošetřen trifluoromethyltrimethylsilanem (0,5 M v THF, 3,5 mmol, 7 ml) a TBAF (10 mg) při 0 °C. Po míchání směsi při 23 °C po 2 hodiny byla směs ochlazena na 0 °C. Byl přidán roztok TBAF (1M v THF, 3,5 ml, 3,5 mmol). Směs byla míchána při pokojové teplotě po 10 minut a potom rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričném MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silika<sup>^</sup>gelu. Eluace směsí hexan:ethyl acetát (9:1) dala 3 $\beta$ -trifluoromethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan (220 mg); mp 122 - 127 °C; TLC R<sub>f</sub> (hexan:EtOAc 8:2)=0,38.

#### Příklad 8

#### 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan

Roztok 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan-3-onu (130 mg, 0,42 mmol) v suchém THF (15 ml) byl ošetřen lithium tri(tert-butoxy)aluminium hydridem (1 M v THF, 1 mmol, 1 ml) při -73 °C. Po míchání směsi při -75 °C po 3 hodiny a potom při -10 °C po 1,5 hodiny byla směs rozložena roztokem NaOH (1N, 2 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričném MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silika<sup>^</sup>gelu. Eluace směsí toluen:aceton (9:1) dala 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan (107 mg); mp 151

- 156 °C; TLC R<sub>f</sub> (hexan:aceton 7:3)=0,18.

#### Příklad 9

##### 17β-(2-propinyloxy)-5α-androstan-3-on

Roztok cyklického 3-(1,2-ethandiyl acetalu) 17β-hydroxy-5α-androstan-3-onu (1,03 g, 3 mmol) v suchém THF (20 ml) byl ošetřen KOT-Bu (1 M v THF, 12 mmol, 12 ml) při 23 °C. Po míchání směsi při 55 °C po 2,5 hodiny byla směs ochlazená na -50 °C. Byl přidán propargyl bromid (80% roztok v toluenu, 1,3 ml, 11 mmol) a míchání pokračovalo při 50 - 55 °C po 2,5 hodiny. Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl ošetřen acetonem (25 ml). Po acidifikaci 2N HCl byla směs míchána při pokojové teplotě po 15 hodin. Směs byla neutralizována 2N roztokem NaOH. Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričtém MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí hexan:aceton (8:2) dala 17β-(2-propinyloxy)-5α-androstan-3-on (700 mg).

#### Příklad 10

##### 3α-hydroxy-3β-methyl-17β-(2-propinyloxy)-5α-androstan a 3β-hydroxy-3α-methyl-17β-(2-propinyloxy)-5α-androstan

Roztok 17β-(2-propinyloxy)-5α-androstan-3-onu (230 mg, 0,7 mmol) v suchém THF (20 ml) byl ošetřen MeLi (1 M v THF, 5 mmol, 5 ml) při -70 °C. Po míchání směsi při -70 °C po 0,5 hodiny byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla zahřata na 10 °C. Směs byla

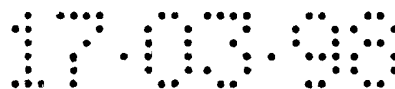
potom rozložena roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí toluen:aceton (98:2) dala  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methyl- $17\beta$ -(2-propinyloxy)- $5\alpha$ -androstan (40 mg); TLC  $R_f$ (toluen:aceton 95:5)=0,31; a potom  $3\beta$ -hydroxy- $3\alpha$ -methyl- $17\beta$ -(2-propinyloxy)- $5\alpha$ -androstan (70 mg); jako bezbarvou pevnou látku; TLC  $R_f$ (hexan:aceton 7:3)=0,27.

#### Příklad 11

$17\beta$ -[3-(4-acetylfenyl)-2-propinyloxy]- $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methyl- $5\alpha$ -androstan

Roztok 4-jodacetofenonu (16 mg, 0,06 mmol),  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methyl- $17\beta$ -(2-propinyloxy)- $5\alpha$ -androstanu (22 mg, 0,06 mmol) v suchém odplynovaném triethylaminu (1 ml) byl míchán v argonu při 23 °C. Byl přidán bis(trifenylfosfin)palladium chlorid (2 mg) a CuI (2 mg) a směs byla míchána při této teplotě po 45 minut. Byl přidán  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) a směs byla míchána při 23 °C po dobu 1 hodiny. TLC ukazovala 100% konversi výchozí látky, proto bylo rozpouštědlo odstraněno a zbytek byl purifikován chromatografií na silikagelu. Eluce hexan:aceton (85:15) dala  $17\beta$ -(3-(4-acetylfenyl)-2-propinyloxy)- $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methyl- $5\alpha$ -androstan (19 mg) jako bezbarvou pevnou látku; TLC  $R_f$ (hexan:aceton 85:15)=0,15.





## Příklad 12

17 $\beta$  -(2-hydroxyethoxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan

Roztok cyklického 17-(1,2-ethandiyl acetalu) 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan-17-onu (166 mg, 0,5 mmol) v suchém THF (10 ml) byl ošetřen LAH (0,5 mmol, 18 mg) a AlCl<sub>3</sub> (266 mg, 2 mmol) při 23 °C. Po míchání směsi při 45 °C po 2 hodiny byla směs rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta zředěnou HCl, vodou a solankou. Po sušení na anhydričtém MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí hexan:aceton (8:2) dala 17 $\beta$ -(2-hydroxyethoxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan (123 mg); mp 181 - 183 °C; TLC R<sub>f</sub>(hexan:aceton 7:3)=0,31.

## Příklad 13

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan

Roztok 1,2-dibromoethylenu (3,7 g, 1,6 ml, 19,71 mmol) v suchém THF (10 ml) byl ošetřen n-BuLi (2,4 M v THF, 39,4 mmol, 16,4 ml) při -75 °C. Po míchání směsi při -78 °C po 0,25 hodiny byl přidán roztok 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan-3-onu (2 g, 6,57 mmol) v THF (20 ml) a směs byla míchána při -78 °C po 15 minut. Potom byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla potom rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (3 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričtém MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn

v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí toluen:aceton (95:5) dala  $3\beta$ -ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan (1,70 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 62 - 65  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$ (toluen:aceton 95:5)=0,23.

#### Příklad 14

$3\beta$ -(4'-acetylfenylethinyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan

Roztok 4-jodacetofenonu (112 mg, 0,45 mmol),  $3\beta$ -ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstanu (150 mg, 0,45 mmol) v suchém odplynovaném triethylaminu (1 ml) byl míchán v argonu při 23  $^{\circ}\text{C}$ . Byl přidán bis(trifenylfosfin)palladium chlorid (5 mg) a CuI (5 mg) a směs byla míchána při této teplotě po 45 minut. Byl přidán  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a směs byla míchána při 23  $^{\circ}\text{C}$  po dobu 1 hodiny. TLC ukazovala 100% konversi výchozí látky, proto bylo rozpouštědlo odstraněno a zbytek byl purifikován chromatografií na silikagelu. Eluce hexan:EtOAc (7:3) dala  $3\beta$ -(4-acetylfenylethinyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan (130 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 189 - 191  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$ (hexan:aceton 4:1)=0,31.

#### Příklad 15

$3\alpha$ -ethinyl- $3\beta$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan a  
 $3\beta$ -ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan

Roztok 1,2-dibromoethylenu (1,7 ml, 21 mmol) v suchém THF (25 ml) byl ošetřen n-BuLi (2,5 M v THF, 42 mmol, 16,8 ml) při -65  $^{\circ}\text{C}$ . Po míchání směsi při -70  $^{\circ}\text{C}$  po 0,25 hodiny byl přidán roztok  $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan-3-onu (2,128 g, 7 mmol) v THF (22 ml)

a směs byla míchána při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po 30 minut. Potom byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla potom rozložena roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silika<sup>g</sup>gelu. Eluace směsí toluen:aceton (95:5) dala 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (100 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 138 - 145  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 7:3)=0,45; a potom 3 $\alpha$ -ethinyl-3 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (1,6 g) jako bezbarvou pevnou látku.

#### Příklad 16

#### 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-19-nor-5 $\beta$ -androstan

Roztok 1,2-dibromoethylenu (2,0 g, 0,9 ml, 10,85 mmol) v suchém THF (10 ml) byl ošetřen n-BuLi (2,4 M v THF, 21,7 mmol, 9 ml) při  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po míchání směsi při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po 0,25 hodiny byl přidán roztok 17 $\beta$ -methoxy-19-nor-5 $\beta$ -androstan-3-onu (1 g, 3,62 mmol) v THF (20 ml) a směs byla míchána při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  po 20 minut. Potom byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla potom rozložena roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silika<sup>g</sup>gelu. Eluace směsí toluen:aceton (98:2) dala 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-19-nor-5 $\beta$ -androstan (750 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 152 - 154  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 7:3)=0,58.

## Příklad 17

3 $\beta$ -(4'-acetylfenylethynyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-19-nor-5 $\beta$ -androstan

Roztok 4-jodacetofenonu (117 mg, 0,47 mmol) a 3 $\beta$ -ethynyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-19-nor-5 $\beta$ -androstanu (150 mg, 0,47 mmol) v suchém odplynovaném triethylaminu (1 ml) byl míchán v argonu při 23 °C. Byl přidán bis(trifenylfosfin)palladium chlorid (5 mg) a CuI (5 mg) a směs byla míchána při této teplotě po 45 minut. Byl přidán CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a směs byla míchána při 23 °C po dobu 1 hodiny. TLC ukazovala 100% konversi výchozí látky, proto bylo rozpouštědlo odstraněno a zbytek byl purifikován chromatografií na silikagelu. Eluce toluen:aceton (95:5) dala 3 $\beta$ -(4-acetylfenylethynyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-19-nor-5 $\beta$ -androstan (105 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 148 - 150 °C; TLC R<sub>f</sub> (hexan:aceton 4:1)=0,52.

## Příklad 18

3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-19-nor-5 $\beta$ -androstan

Roztok 17 $\beta$ -methoxy-19-nor-5 $\beta$ -androstan-3-onu (300 mg, 1,08 mmol) v suchém THF (15 ml) byl ošetřen trifluoromethyltrimethylsilanem (0,5 M v THF, 2,5 mmol, 5 ml) a TBAF (5 mg) při 0 °C. Po míchání směsi při 23 °C po 2 hodiny byla směs ochlazena na 0 °C. Byl přidán roztok TBAF (1M v THF, 3,5 ml, 3,5 mmol). Směs byla míchána při pokojové teplotě po 10 minut a potom rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Rozpouštědla byla

odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí hexan:aceton (9:1) dala 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-19-nor-5 $\beta$ -androstan (210 mg); mp 40 - 42 °C; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 7:3)=0,66.

#### Příklad 19

##### 3(R)-Spiro-2'-oxiran-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan

Roztok trimethylsulfoxonium jodidu (2,42 g, 11 mmol) a KOt-Bu (1,12 g, 10 mmol) v suchém THF (40 ml) byl refluxován po dobu 2 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu byl přidán 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan-3-on (2,432 g, 8 mmol) a směs byla míchána při této teplotě po dobu 3 hodin. Potom byla rozložena vodou (5 ml). Rozpuštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta zřed. HCl, vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového 3(R)-spiro-2'-oxiran-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu (2,5 g). Tento surový produkt byl potom použit pro další krok.

#### Příklad 20

##### 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -(2-propinyl)-5 $\alpha$ -androstan

Roztok surového 3(R)-spiro-2'-oxiran-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu (318 mg, 1 mmol) a lithium acetylidu EDA (95%, 485 mg, 5 mmol) v DMSO (10 ml) byl míchán při pokojové teplotě po dobu 15 hodin. Směs byla potom rozložena vodou (30 ml) a extrahována EtOAc.

Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silika<sup>g</sup>gelu. Elu<sup>č</sup>ce směsí hexan:aceton (8:2) dala 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -(2-propinyl)-5 $\beta$ -androstan (200 mg); mp 145 - 150 °C; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 7:3)=0,6.

#### Příklad 21

##### 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -androstan

Roztok surového 3(R)-spiro-2'-oxiran-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu (318 mg, 1 mmol) a sodíku (29 mg, 1,3 mmol) v MeOH (10 ml) byl refluxován po dobu 2,5 hodin. Roztok byl potom rozložena vodou (1 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a residuum bylo extrahováno EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydrickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silika<sup>g</sup>gelu. Elu<sup>č</sup>ce směsí hexan:aceton (8:2) dala 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\beta$ -androstan (230 mg); mp 93 - 99 °C; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 7:3)=0,56.

#### Příklad 22

##### 3 $\beta$ -chloromethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan

Roztok surového 3(R)-spiro-2'-oxiran-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu (318 mg, 1 mmol), tetramethylammonium chloridu (166 mg, 1,5 mmol) a kyseliny octové (0,5 ml) v DMF (10 ml) byl míchán při 90 - 95

$^{\circ}\text{C}$  po dobu 2,5 hodin. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a potom rozložena vodou (25 ml). Po neutralizaci 2N NaOH byla směs extrahována EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí hexan:aceton (95:5) dala 3 $\beta$ -chlormethyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan (138 mg); mp 138 - 145  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 8:2) = 0,26.

### Příklad 23

#### 3 $\beta$ -ethenyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan

Roztok trimethylsulfonium jodidu (632 mg, 3,1 mmol) v suchém THF (10 ml) byl ošetřen n-BuLi (2,5 M v THF, 3 mmol, 1,2 ml) při -5  $^{\circ}\text{C}$ . Po míchání směsi při 0  $^{\circ}\text{C}$  po 0,5 hodiny byl přidán roztok 3(R)-spiro-2'-oxiran-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu (318 mg, 1 mmol) v THF (10 ml). Chladicí lázeň odstraněna a směs byla míchána při pokojové teplotě po 2 hodiny. Potom byla rozložena roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Po sušení na anhydričickém  $\text{MgSO}_4$  byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí hexan:aceton (7:3) dala 3 $\beta$ -ethenyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan (220 mg) jako bezbarvou pevnou látku; mp 104 - 111  $^{\circ}\text{C}$ ; TLC  $R_f$ (hexan:aceton 7:3)=0,5.



## Příklad 24

3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -isopropoxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan

Roztok 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -isopropoxy-5 $\alpha$ -androstan-17-on 17-dimethyl acetalu (připraveného otevřením epoxidu 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -epoxy-5 $\alpha$ -androstan-17-onu isopropoxidem, následovaným ketalizací 17-onu) (490 mg, 1,25 mmol) v suchém THF (15 ml) byl ošetřen LAH (48 mg, 1,33 mmol) a AlCl<sub>3</sub> (322 mg, 2,5 mmol) při -30 °C. Po míchání při 23 °C po 1 hodinu byla směs rozložena roztokem NH<sub>4</sub>Cl (2 ml). Rozpouštědla byla odstraněna a zbytek byl extrahován EtOAc. Organická vrstva byla promyta zřed. HCl, vodou a solankou. Po sušení na anhydričtém MgSO<sub>4</sub> byl roztok filtrován a evaporován za zisku surového produktu. Tento surový produkt byl potom rozpuštěn v malém množství CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a nalit na kolonu ze silikagelu. Eluce směsí hexan:aceton (9:1) dala 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -isopropoxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan (43 mg) jako pěnu; TLC R<sub>f</sub> (hexan:aceton 7: 3)=0,41.

## Příklad 25

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on

Roztok 21-brom-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4-hydroxybutinyl)-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (230 mg, 0,494 mmol), 4-merkaptopyridinu 90% (77 mg, 0,618 mmol) a triethylaminu (86  $\mu$ l, 0,618 mmol) v 10 ml acetonitrilu byl míchán při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Směs byla rozdělena mezi EtOAc a vodu. Organická vrstva byla promyta nas. vod. NaCl, sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrována ve vakuu.



Surové reziduum bylo podrobena chromatografii na rychlé koloně. Eluční 35% - 50% acetonem v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dala  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -(4-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\beta$ -pregnan-20-on (196 mg) jako žlutou pěnu. TLC  $R_f$  (aceton: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  45:55) = 0,36.

Obdobně byly připraveny:

$3\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\beta$ -pregnan-20-on; mp 193 - 195 °C; TLC  $R_f$  (hexan:EtOAc 1:1) = 0,11;

$3\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\alpha$ -pregnan-20-on; mp 154 - 156 °C; TLC  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :aceton 4:1) = 0,18;

$3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methoxymethyl-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\alpha$ -pregnan-20-on;

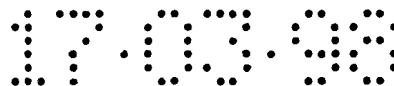
21-(4'-aminofenylthio)- $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methoxymethyl- $5\alpha$ -pregnan-20-on; mp 150 - 156 °C; TLC  $R_f$  (hexan:EtOAc 3:1) = 0,045;

$3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylthio)- $5\alpha$ -pregnan-20-on; TLC  $R_f$  (hexan:EtOAc 3:1) = 0,17;

21-(4'-fluorofenylthio)- $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methoxymethyl- $5\alpha$ -pregnan-20-on; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 85:15) = 0,25;

$3\beta$ -ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\alpha$ -pregnan-20-on; TLC  $R_f$  (hexan:EtOAc 1:1) = 0,26; a

$3\beta$ -(4'-acetylphenyl)ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\beta$ -pregnan-20-on; TLC  $R_f$  (hexan:EtOAc 2:1) = 0,15.



## Příklad 26

3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on N-methyl jodid

Roztok 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (62 mg, 0,145 mmol) a 1 ml methyl jodidu v 5 ml EtOAc byl zahřát do refluxu na dobu několika hodin, dokud nebyla reakce dokončena podle TLC. Směs byla potom ochlazena na pokojovou teplotu a koncentrována ve vakuu pro získání surového rezidua. Reziduum bylo triturováno etherem a sušeno ve vakuu za vzniku 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on N-methyl jodidu (70 mg) jako oranžové pevné látky.

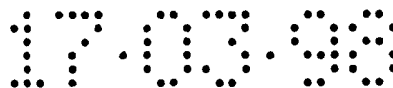
## Příklad 27

3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodid

Roztok 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (29 mg, 0,068 mmol) a 100  $\mu$ l methyl jodidu v 5 ml THF byl zahřát do refluxu. Po 15 minutách pevná látka precipitovala a refluxování pokračovalo po několik hodin. Směs byla potom ochlazena na pokojovou teplotu a přebytek methyl jodidu byl odstraněn evaporací. Pevná látka byla potom filtrována, promyta chladným THF za vzniku 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodidu (26 mg) jako světle oranžové pevné látky.

## Příklad 28

3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on  
N-methyl jodid



Roztok  $3\alpha$ -hydroxy- $2\beta$ -propoxy-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\alpha$ -pregnan-20-onu (50 mg, 0,103 mmol) a 130  $\mu$ l methyl jodidu v 5 ml THF byl zahřát do refluxu na dobu několika hodin, dokud nebyla reakce dokončena podle TLC. Směs byla potom ochlazena na pokojovou teplotu a koncentrována ve vakuu za vzniku  $3\alpha$ -hydroxy- $2\beta$ -propoxy-21-(pyrid-4-ylthio)- $5\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodidu (64 mg) jako světle žluté pevné látky.

Podobně byly připraveny:

$3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methyl-21-(4'-trimethylammoniumfenoxy)- $5\alpha$ -pregnan-20-on jodidová sůl;

$3\alpha$ -hydroxy- $2\beta$ -propoxy-21-(4'-N,N,N-trimethylammoniumfenoxy)- $5\alpha$ -pregnan-20-on jodidová sůl; a

$3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -methyl-21-(chinolin-6-yloxy)- $5\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodid.

#### Příklad 29

$3\beta$ -ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy-21-hydroxyethylthio- $5\beta$ -pregnan-20-on

Roztok 21-bromo- $3\beta$ -ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy- $5\beta$ -pregnan-20-onu (150 mg, 0,356 mmol), 2-merkapt ethanolu (31  $\mu$ l, 0,445 mmol) a triethylaminu (62  $\mu$ l, 0,445 mmol) v 5 ml THF byl míchán při pokojové teplotě přes noc. Směs byla rozdělena mezi EtOAc a vodu. Organická vrstva byla promyta sat. aq. NaCl, sušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a koncentrována ve vakuu za vzniku  $3\beta$ -ethinyl- $3\alpha$ -hydroxy-21-hydroxyethylthio- $5\beta$ -pregnan-20-onu (141 mg) jako bílé pevné



látky, mp 122 - 126 °C; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 3:1) = 0,11.

Obdobně byly připraveny:

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylthio-5 $\beta$ -pregnan-20-on;  
TLC  $R_f$  (hexan:aceton 3:1) = 0,12;

3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylthio-2 $\beta$ -propoxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on;  
mp 133 - 136 °C; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 3:1) = 0,175; a

3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxyethylthio-5 $\beta$ -pregnan-20-on; mp 150 - 152 °C.

#### Příklad 30

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethanoat-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná  
sůl

Roztok 21-bromo-3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (150 mg, 0,356 mmol), kyseliny merkaptooctové (31  $\mu$ l, 0,445 mmol) a triethylaminu (124  $\mu$ l, 0,89 mmol) v 5 ml DMF byl míchán při pokojové teplotě po několik hodin. Směs byla rozdělena mezi EtOAc a vodu. Organická vrstva byla promyta vodou, sat. aq. NaCl, sušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a koncentrována ve vakuu za vzniku rezidua. Reziduum bylo rozpuštěno v 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a byl přidán 1 eq. bikarbonátu sodného v 1 ml vody. Směs byla míchána po 30 minut a potom koncentrována do sucha v silném vakuu za vzniku 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethanoat-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodné soli (120 mg) jako bílé pevné látky; Dec. > 120 °C.

Obdobně byly připraveny:

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thiopropanoát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl;

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfonát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl; Dec. > 85 °C; TLC R<sub>f</sub> (chloroform:methanol 4:1) = 0,25;

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thiopropansulfonát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl; TLC R<sub>f</sub> (chloroform:methanol 4:1) = 0,21; a

3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-thiopropansulfonát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl; TLC R<sub>f</sub> (chloroform:methanol 85:15) = 0,22.

#### Příklad 31

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfát-5 $\beta$ -pregnan-20-on trimethylamonná sůl

Roztok 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxyethylthio-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (140 mg, 0,335 mmol), komplexu oxidu sírového a trimethylaminu (100 mg, 0,736 mmol) a komplex oxidu sírového a pyridinu (50 mg) v 4 ml chloroformu byl míchán při pokojové teplotě přes noc. Pevná fáze byla filtrována a filtrát byl koncentrován na malý objem. Zbytek byl podroben chromatografii na rychlé koloně. Eluace chloroform:methanol 85:15 vedla k trimethylamonné soli 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfát-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (69 mg) ve formě pevné látky; Dec. > 120 °C.

#### Příklad 32

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thiopropansulfát-5 $\beta$ -pregnan-20-on  
sodná sůl

Roztok 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxypropylthio-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (50 mg, 0,115 mmol) a komplexu oxidu sírového a trimethylaminu (19 mg, 0,139 mmol) v 0,5 ml pyridinu byl míchán při pokojové teplotě přes noc. Směs byla ředěna chloroformem a promyta 2N HCl, sat. aq. NaCl, sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrována ve vakuu za vzniku surového rezidua. Reziduum bylo podrobeno chromatografii na rychlé koloně. Eluce chloroform:methanol 85:15 vedla k 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thiopropansulfát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodné soli (20 mg) ve formě pevné látky; TLC R<sub>f</sub> (chloroform:methanol 85:15) = 0,12.

Podobně byla připravena 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-sulfonylpropansulfát-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodná sůl; TLC R<sub>f</sub> (chloroform:methanol 85:15) = 0,15.

### Příklad 33

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylsulfinyl-5 $\beta$ -pregnan-20-on

Suspenze 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylthio-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (90 mg, 0,208 mmol) a jodistanu sodného ( $\approx$ 200 mg v 0,5 ml vody) v methanolu:THF 3:1 byla míchána při 0 °C až pokojové teplotě přes noc. Směs byla koncentrována na malý objem a dělena mezi EtOAc a vodu. Organická vrstva byla promyta sat. aq. NaCl, sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrována ve vakuu za vzniku 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylsulfinyl-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (83 mg) ve formě pěny; TLC R<sub>f</sub> (hexan:aceton 2:1) = 0,035.

Podobně byla připravena 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-sulfonylpropansulfonát-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodná sůl.

#### Příklad 34

3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylsulfonyl-5 $\beta$ -pregnan-20-on

Roztok 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylsulfinyl-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (65 mg, 0,145 mmol), mCPBA 57% - 86% (42 mg) a lopatky bikarbonátu sodného v 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byl míchán při 0 °C až pokojové teplotě přes noc. Směs byla rozdělena mezi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vodný bikarbonát sodný. Organická vrstva byla promyta sat. aq. NaCl, sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrována ve vakuu do sucha za vzniku 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-hydroxypropylsulfonyl-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (66 mg) ve formě bílé pevné látky; TLC R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:aceton 1:1) = 0,61.

Podobně byl připraven 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl)-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodná sůl; TLC R<sub>f</sub> (hexan:aceton 2:1) = 0,26.

#### Příklad 35

3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-3-yl)oxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on

Do roztoku 3 $\alpha$ -hydroxy-21-brom-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (300 mg, 0,76 mmol) v DMF (5 ml) byl přidán 3-hydroxypyridin (215 mg, 2,27 mmol) a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (313 mg, 2,27 mmol) a získaná směs byla míchána při

25 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla potom zavedena na dělicí nálevku obsahující vodu (30 ml) a směs byla extrahována EtOAc (3x35 ml). Kombinované extrakty byly promyty vodou (2x25 ml) a sušeny na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Odstranění rozpouštědla ve vakuu vedlo ke vzniku surového produktu, který byl purifikován rychlou chromatografií na silikagelu za zisku čistého 3α-hydroxy-21-(pyrid-3-yl)oxy-5β-pregnan-20-onu (50 mg); mp 63 - 66 °C; TLC R<sub>f</sub> (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:95) = 0,15.

### Příklad 36

#### 2β-isopropoxy-3α-hydroxy-5α-androstan

##### a. 2β-isopropoxy-3α-hydroxy-5α-androstan-17-ontosylhydrazon

Do směsi 2β-isopropoxy-3α-hydroxy-5α-androstan-17-onu (700 mg, 2,0 mmol) a p-toluensulfonhydrazidu (450 mg, 2,4 mmol) byl přidán ethanol (2 ml) a získaná směs byla zahřívána do refluxu po 12 hodin. Potom byla reakční směs rozpuštěna v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) a promyta vodou (4x45 ml). Směs byla sušena na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odstranění rozpouštědla ve vakuu vedlo ke vzniku 2β-isopropoxy-3α-hydroxy-5α-androstan-17-on tosylhydrazonu (1,113 g), který byl použit bez další purifikace pro další krok.

##### b. 2β-isopropoxy-3α-hydroxy-5α-androstan

Do směsi 2β-isopropoxy-3α-hydroxy-5α-androstan-17-on tosylhydrazonu (300 mg), NaBH<sub>3</sub>CN (144 mg) a kyseliny p-toluensulfonové (30 mg) byl přidán DMF a sulfolan (1:1, 3 ml) a získaná směs byla zahřáta na 110 °C po dobu 3 hodin. Potom bylo přidáno další množství NaBH<sub>3</sub>CN (144 mg) a kyseliny



p-toluensulfonové (30 mg) a směs byla zahřívána po další hodinu. Potom byla přidána voda a směs byla extrahována EtOAc (2x45 ml). Kombinované extrakty byly sušeny na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Surový produkt, který byl získán odstraněním rozpouštědla, byl purifikován rychlou chromatografií na silikagelu za zisku čistého 2 $\beta$ -isopropoxy-3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstanu (37 mg); TLC  $R_f$  (EtOAc:hexan 1:9) = 0,17.

### Příklad 37

#### 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -19-norandrostan

##### a. 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -19-norandrostan-17-on

Do roztoku 5 $\beta$ -19-norandrostan-3,17-dionu (0,76 g, 2,77 mmol) v THF (30 ml) při  $-78^\circ\text{C}$  byl přidán roztok lithium tri(tert-butoxy)aluminium hydridu. Reakční směs byla potom zavedena na dělicí nálevku obsahující roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) a směs byla extrahována EtOAc (3x50 ml). Kombinované extrakty byly sušeny na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odstranění rozpouštědla vedlo ke vzniku surového produktu, který byl purifikován rychlou chromatografií na silikagelu za zisku čistého 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -19-norandrostan-17-onu (605 mg); mp 159 - 161  $^\circ\text{C}$ ; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 7:3) = 0,30.

##### b. 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -19-norandrostan

Do směsi 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -19-norandrostan-17-onu (0,59 mg, 2,13 mmol) a p-toluensulfonylhydrazidu (480 mg, 2,6 mmol) byl přidán ethanol (2 ml) a získaná směs byla zahřívána do refluxu po dobu 5 hodin. Potom byla reakční směs rozpuštěna v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml)

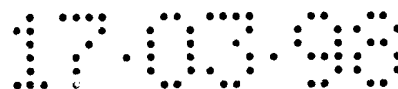
a promyta vodou (2x30 ml). Směs byla potom sušena na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a odstranění rozpouštědla ve vakuu vedlo ke vzniku surového produktu (1,0 g). Tento surový produkt byl smíchán s  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (555 mg) a kyselinou p-toluensulfonovou (68 mg) a směsí DMF a sulfolanu (1:1, 10 ml) a získaná směs byla zahřáta na  $130\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin. Potom bylo přidáno další množství  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (200 mg) a kyseliny p-toluensulfonové (30 mg) a směs byla zahřívána po další hodinu. Potom byla přidána voda (80 ml) a směs byla extrahována EtOAc (3x50 ml). Kombinované extrakty byly sušeny na  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a surový produkt, který byl získán odstraněním rozpouštědla, byl purifikován rychlou chromatografií na silika-gelu za zisku čistého 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -19-norandrostanu (217 mg); mp  $129 - 132\text{ }^\circ\text{C}$ ; TLC  $R_f$  (EtOAc:hexan 1:9) = 0,30.

#### Příklad 38

##### 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl-5 $\beta$ -19-norandrostan

##### a. 5 $\beta$ -19-norandrostan-3-on

Do roztoku 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -19-norandrostanu (210 mg, 0.8 mmol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) byl přidán roztok NaOAc (100 mg, 1,2 mmol) a PCC (520 mg, 2,4 mmol) a získaná směs byla míchána při  $25\text{ }^\circ\text{C}$  po 1 hodinu. Potom byla reakční směs filtrována přes výplň z Florisilu (15 g) v Buchnerově nálevce eluované smíseným rozpouštědlem z etheru a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 70 ml). Rozpouštědla bylo odstraněno ve vakuu a takto získaný surový produkt byl purifikován rychlou chromatografií na silika-gelu za zisku čistého 5 $\beta$ -19-norandrostan-3-onu (190 mg); TLC  $R_f$  (EtOAc:hexan 5:95) = 0,20.



b. 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl-5 $\beta$ -19-norandrostan

Do roztoku 1,2-dibromethylenu (410 mg, 2,2 mmol) byl přidán n-BuLi (2,5 M, 1,8 ml, 4,4 mmol) při -78 °C a reakční směs byla míchána při této teplotě po dobu 45 minut. Potom byl ke vzniklému lithnému činidlu po kapkách přidán roztok 5 $\beta$ -19-norandrostan-3-onu (190 mg, 0,73 mmol) v THF (10 ml). Potom byla reakční směs zavedena na dělicí nálevku obsahující roztok NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) a produkt byl extrahován EtOAc (3x40 ml). Kombinované extrakty byly sušeny na Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a surový produkt, který byl získán odstraněním rozpouštědla, byl purifikován rychlou chromatografií na silikagelu za zisku čistého 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl-5 $\beta$ -19-norandrostanu (120 mg); mp 152 - 154 °C; TLC R<sub>f</sub> (EtOAc:hexan 1:9) = 0,19.

Příklad 39

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-5 $\beta$ -19-norandrostan

Do směsi 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl-5 $\beta$ -19-norandrostanu (120 mg, 0,42 mmol), 4-jodacetofenonu (115 mg, 0,46 mmol), bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu (katalytického množství) a jodidu měďného byl přidán triethylamin (1,5 ml) a získaná směs byla míchána v argonu po 45 minut ve zkumavce potažené hliníkovou folií. Potom byl přidán CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a reakce byla míchána po 3 hodiny. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl purifikován rychlou chromatografií na silikagelu za zisku 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-5 $\beta$ -19-norandrostanu (37 mg); TLC R<sub>f</sub> (EtOAc:hexan 15:85) = 0,2.

## Příklad 42

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-nitrofenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on

Roztok 21-brom-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (250 mg, 0,61 mmol), 4-nitrofenolu (127 mg, 0,912 mmol), triethylaminu (127  $\mu$ l, 0,912 mmol) a malého množství jodidu sodného v 2:1 acetonitril:DMF byl míchán při zahřívání na cca 60 °C po dobu 6 hodin. Směs byla potom rozdělena mezi EtOAc a směs 1:1 voda:nas. vod. bikarbonát sodný. Organická vrstva byla promyta 2N HCl, vodou a sat. aq. NaCl, sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrována ve vakuu. Surový zbytek byl podroben chromatografii na rychlé koloně. Eluce 20% acetonem v hexanu vedla k získání 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-nitrofenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (147 mg) jako pevné látky; mp 169 - 172 °C; TLC R<sub>f</sub> (hexan:aceton 4:1) = 0,35.

Podobně byl připraven 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(chinolin-6-yloxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; TLC R<sub>f</sub> (hexan:aceton 3:1) = 0,22.

## Příklad 43

21-(4'-dimethylaminofenoxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on

Roztok 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-nitrofenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (100 mg, 0,213 mmol), formaldehydu (37% roztok ve vodě, 800 ml) a 5% Pd/C (30 mg, katalyzátor) v ethanolu byl umístěn do atmosféry tvořené H<sub>2</sub> při 365 kPa (53 psi) na třepačce Parr přes noc. Katalyzátor byl odfiltrován EtOAc a filtrát byl promyt v separační dělicí nálevce vodou a nas. vod. NaCl. Organická vrstva byla potom sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrována ve vakuu. Surový

zbytku byl podroben chromatografii na rychlé koloně. Eluce 20% acetonem v hexanu vedla k zisku 21-(4'-dimethylaminofenoxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (64 mg) jako pěny; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 2:1) = 0,55.

Podobně byl připraven 21-(4'-dimethylaminofenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 3:1) = 0,35.

#### Příklad 44

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(R)-(4'-nitrofenylsulfinyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on;

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(S)-(4'-nitrofenylsulfinyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; a

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfonyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on

Roztok 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (120 mg, 0,23 mmol), mCPBA 57% - 86% (111 mg) a NaHCO<sub>3</sub> (80 mg, 4 eq.) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byl míchán po dobu 2 hodin při 0 °C až teplotě místnosti. Směs byla potom rozdělena mezi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a aq. NaHCO<sub>3</sub>. Organická vrstva byla promyta sat. aq. NaCl, potom sušena Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrována ve vakuu. Surový zbytek byl podroben chromatografii na rychlé koloně. Eluce 40% - 50% EtOAc v hexanu vedla k zisku 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfonyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (65 mg) jako pevné látky;

TLC  $R_f$  (hexan:EtOAc 1:1) = 0,38, potom 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(R)-(4'-nitrofenylsulfinyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu a 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(S)-(4'-nitrofenylsulfinyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu v neidentifikovatelném pořadí.

Podobně byl připraven 21-(4'-fluorofenyl)sulfonyl-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on.

#### Příklad 45

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-pyrrolidinofenyl)sulfonyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on

Roztok 21-(4'-fluorofenyl)sulfonyl-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu (100 mg, 0,192 mmol) a pyrrolidinu (21  $\mu$ l, 0,25 mmol) v 5 ml DMSO byl zahřát v olejové lázni na 100 °C na 5 hodin a potom byl míchán při pokojové teplotě přes noc. Potom byla přidána voda a směs byla extrahována  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická fáze byla sušena  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a koncentrována ve vakuu. Reziduum bylo podrobena chromatografii na rychlé koloně za eluce hexan:EtOAc za zisku uvedené sloučeniny (62 mg) jako žluté pevné látky.

#### Příklad 46

3 $\alpha$ -hydroxy-21-(4-pyridylmethylen)-5 $\beta$ -pregnan-20-on

Roztok ethoxidu sodného, připravený ze 300 mg sodíku a 10 ml ethanolu byl přidán do roztoku 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (500 mg, 1,57 mmol) a pyridin-4-karboxaldehydu (165  $\mu$ l, 1,73 mmol) v 10 ml ethanolu přes kanylu. Směs byla důkladně míchána při pokojové teplotě po dobu 30 hodin. Pevná látka byla precipitována

a byla filtrována a promyta ethanolem, potom sušena ve vakuu, což vedlo ke vzniku uvedené sloučeniny (260 mg).

#### Příklad 47

##### 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(4-pyridylmethyl)-5 $\beta$ -pregnan-20-on

Roztok 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(4-pyridylmethylen)-5 $\beta$ -pregnan-20-onu (100 mg, 0,245 mmol) v 4 ml ethanolu a 4 ml THF obsahujícího 20 mg 5% Pd/C byl podroben vodíkové atmosféře cestou balonu, a míchán po 5 hodin. Potom byl odfiltrován katalyzátor a roztok byl koncentrován ve vakuu. Residuum bylo podrobena chromatografii na rychlé koloně za eluce hexan:acetonem za vzniku uvedené sloučeniny (38 mg) jako pevné látky; TLC  $R_f$  (hexan:aceton 2:1) = 0,28.

#### Příklad 48

##### 20,20-[2',3'-Bis(karboxy)ethylendioxy]-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -trifluormethyl-5 $\beta$ -19-norpregnan, didraselná sůl

Směs 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-5 $\beta$ -19-norpregnan-20-onu (1,0 g, 2,68 mmol), dimethyl-L-tartrátu (1,0 g, 5,61 mmol), monohdrátu p-toluensulfonové kyseliny (13 mg, 0,068 mmol) a trimethylorthoformiátu (0,35 ml) v 15 ml toluenu byla zahřívána do refluxu s azeotropním odstraněním vody. Po 1 hodině byla reakce ochlazená na pokojovou teplotu a byl přidán pevný NaHCO<sub>3</sub> (130 mg). Výsledná směs byla rozdělena mezi nasycený vodný roztok NaHCO<sub>3</sub> a ethylacetát. Vodná vrstva byla separována a promyta dvakrát ethylacetátem (2 x 20 ml). Kombinované ethylacetátové vrstvy byly promyty nasyceným roztokem NaCl, sušeny (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

a koncentrovány ve vakuu. Residuum bylo podrobena chromatografii (17,5% aceton/hexan) za vzniku bílé pěny, která byla triturována hexanem za vzniku dimethyl esteru jako bílé pevné látky. Roztok diesteru v methanolu (2 ml) a vody (1 ml) byl ošetřen pevným KOH (78 mg). Po míchání přes noc byla reakce koncentrována do sucha za vzniku uvedené sloučeniny jako světle žluté pevné látky.

#### Příklad 49

#### Farmakologická aktivita

#### Síla a účinnost v GRC místě

In vitro a in vivo experimentální data ukazují, že přirozeně se vyskytující metabolity progesteronu/deoxykortikosteronu a jejich deriváty interagují s vysokou afinitou v novém a specifickém rozpoznávacím místě na GRC za usnadnění vodivosti iontů chloru přes neuronální membrány sensitivní na GABA (Gee, K.W. et al., European Journal of Pharmacology, 136: 419 - 423 (1987); Harrison, N.L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241: 346 - 353 (1987)).

Odborníkům v oboru je známo, že modulace vazby ( $^{35}\text{S}$ )t - butylbicyklofosforothionatu (( $^{35}\text{S}$ )TBPS) je měřením síly a účinnosti léčiva účinkujícího na GRC, kde toto léčivo může mít potenciální terapeutickou hodnotu v terapii stresu, úzkosti a záchvatových onemocnění (Squires, R.F., et al., Mol. Pharmacol., 23: 326; Lawrence, L.J., et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 123: 1130 - 1137 (1984); Wood et al., Pharmacol. Exp. Ther., 231: 572 - 576 (1984)). Dříve bylo provedeno několik pokusů určit charakter ovlivnění modulace ( $^{35}\text{S}$ )TBPS neuroaktivními steroidy.



Bylo zjištěno, že tyto sloučeniny interagují s novým místem na GRC, které se nepřekrývá s barbituráty, benzodiazepiny nebo s jakýmkoliv jiným dříve známým místem. Kromě toho, tyto sloučeniny mají vysokou sílu a účinnost na GRC, s přísnými strukturálními požadavky na aktivitu.

Postupy pro provedení tohoto testu jsou plně popsány v:

- (1) Gee, K.W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136: 419 - 423 (1987); a (2) Gee, et al., *Molecular Pharmacology*, 30: 218 (1986).

Mozky od samců Sprague-Dawley krys byly odebrány ihned po usmrcení a mozkové kůry byly vyříznuty na ledě. P<sub>2</sub> homogenát byl připraven tak, jak bylo popsáno dříve (Gee, et al., *Molecular Pharmacology*, 30: 218 (1986)). Stručně, kůry byly jemně homogenizovány v 0,32 M sacharose a potom centrifugovány při 1000 x g po dobu 10 minut. Supernatant byl odebrán a centrifugován při 9000 x g po dobu 20 minut. Vzniklá P<sub>2</sub> peleta byla suspendována jako 10% (původní vlhká hmotnost/objem) suspence v 50 mM Na/K fosfátového pufru (pH 7,4) 200 mM NaCl za tvorby homogenátu.

100 mikrolitrové (ml) aliquoty P<sub>2</sub> homogenátu (0,5 mg proteinu) byly inkubovány s 2 nM (<sup>35</sup>S)TBPS (70 - 110 curies/mmol; New England Nuclear, Boston, MA) za přítomnosti nebo za absence přirozených steroidů nebo jejich syntetických derivátů, které byly testovány. Testované sloučeniny byly rozpuštěny v dimethylsulfoxidu (Baker Chem. Co., Phillipsburg, NJ) a byly přidány do inkubační směsi v 5 μl aliquotách. Inkubační směs byla upravena na konečný objem 1 ml s pufrem. Nespecifická vazba byla definována jako vazba za přítomnosti 2 mM TBPS. Účinnost a specificita GABA (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO) byla hodnocena

provedením všech testů za přítomnosti GABA plus (+)bicucullin (Sigma Chem. Co.). Inkubace provedené při 25 °C po 90 minut (klidové podmínky) byly ukončeny rychlou filtrací přes filtry ze skelných vláken (č. 32, Schleicher and Schuell, Keene, NH). Radioaktivita navázaná na filtry byla kvantifikována kapalinovou scintilační spektrofotometrií. Kinetická data a křivky dávka-odpověď pro sloučeninu [<sup>35</sup>S]TBPS byly analyzovány nelineární regresí za použití počítačových iterativních postupů pro získání hodnot rychlostních konstant a IC<sub>50</sub> (koncentrace sloučeniny, při které je polovina maximální inhibice bazální vazby [<sup>35</sup>S]TBPS).

Byly vyšetřovány různé sloučeniny pro určení jejich potenciálu jako modulátorů vazby [<sup>35</sup>S]TBPS in vitro. Tyto testy byly provedeny podle výše uvedených postupů. Na základě těchto testů jsme stanovili podmínky struktury-aktivity pro jejich specifickou interakci na GRC a rozsah jejich síly a účinnosti. Experimentální data získaná v tomto testu pro různé deriváty 3α-hydroxypregnan-20-onu jsou uvedena v Gee, K.W. et al., European Journal of Pharmacology, 136: 419 - 423 (1987) a v U.S. patentu č. 5232917. Tabulka 1 udává měření IC<sub>50</sub> a maximální inhibice (I<sub>MAX</sub>) pro různé sloučeniny, včetně příkladů sloučenin popsanych a nárokovaných v předkládaném vynálezu. IC<sub>50</sub> je definována jako koncentrace sloučeniny, která inhibuje 50% kontrolní vazby [<sup>35</sup>S]TBPS. Ukazuje in vitro sílu sloučeniny. Maximální inhibice ukazuje in vitro účinnost sloučeniny.

Tabulka 1

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (nM)	I <sub>MAX</sub> (%)
3β-(4'-acetylfenyl)ethinyl-3α-hydroxy- 17β-methoxy-19-nor-5β-androstan	8	96
3α-hydroxy-2β-propoxy-21-(pyrid-4-ylthio) 5α-pregnan-20-on	14	98
3α-hydroxy-3β-(4-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4- -ylthio)-5β-pregnan-20-on	15	100
3β-(4'-acetylfenyl)ethinyl-3α-hydroxy- 17β-methoxy-5β-androstan	20	104
3α-hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5α-pregnan-20-on	23	98
3β-(4'-hydroxybutin-1'-yl)-3α-hydroxy- 17β-methoxy-5β-androstan	26	105
3α-hydroxy-2β-isopropoxy-17β-methoxy-5α-androstan	26	100
3β-(4'-acetylfenyl)ethinyl-3α-hydroxy-21-pyrid- 4-ylthio-5β-pregnan-20-on	29	94
3α-hydroxy-5α-pregnan-20-on	37	95
3α-hydroxy-3β-methoxymethyl-21-(pyrid-4-ylthio)- 5α-pregnan-20-on	38	106

17.03.98

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (nM)	I <sub>MAX</sub> (%)
3β-ethinyl-3α-hydroxy-21-pyrid-4-ylthio-5α-pregnan-20-on	43	103
3α-hydroxy-21-(pyrid-4-yl)oxy-5β-pregnan-20-on	45	76
3β-(4'-hydroxybutin-1'-yl)-3α-hydroxy-17β-methoxy-5α-androstan	47	104
3β-ethinyl-3α-hydroxy-17β-methoxy-5β-androstan	49	101
21-(4'-fluorofenyl)sulfonyl-3α-hydroxy-3β-methoxymethyl-5α-pregnan-20-on	49	99
3β-ethinyl-3α-hydroxy-17β-methoxy-5β-19-norandrostan	56	107
3α-hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5β-pregnan-20-on	59	74
3α-hydroxy-17β-methoxy-5β-androstan	62	106
3α-hydroxy-17β-methoxy-3β-methoxymethyl-5α-androstan	64	100
3α-hydroxy-2β-propoxy-21-thiopropansulfonát-5α-pregnan-20-on sodná sůl	67	101
3α,21-dihydroxy-5α-pregnan-20-on (5α-THDOC)	76	100

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (nM)	I <sub>MAX</sub> (%)
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(chinolin-6-yloxy)- 5 $\alpha$ -pregnan-20-on	76	96
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-pyridyl)oxy-5 $\beta$ -pregnan-20-on	76	76
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-2-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	90	66
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylthio)- 5 $\beta$ -pregnan-20-on	93	97
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl- 5 $\beta$ -19-norandrostan	93	115
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -androstan	97	97
3 $\beta$ -(4'-hydroxybutin-1'-yl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy- 5 $\beta$ -androstan-4'-hemisukcinát sodná sůl	108	100
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(thiopropansulfát)- 5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl	113	104
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	122	106
3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-(pyrid-4-ylthio)- 5 $\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodid	126	101
21-(4'-aminofenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ - methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on	127	89

17.03.99

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (nM)	I <sub>MAX</sub> (%)
3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-(4'-N,N,N-trimethylamoniumfenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on jodidová sůl	129	92
3 $\beta$ -ethenyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	133	104
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(2'-hydroxyethylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	141	71
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-17 $\beta$ -(2-propinyloxy)-5 $\alpha$ -androstan	163	94
21-(4'-fluorofenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on	176	97
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(2'-hydroxyethylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	180	103
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(imidazo-2-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	184	80
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(4-pyridylmethyl)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	187	103
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodid	188	100
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	194	107

17.03.99

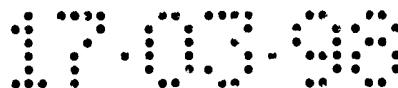
Sloučenina	IC <sub>50</sub> (nM)	I <sub>MAX</sub> (%)
3α-hydroxy-3β-methoxymethyl-21-(4'-pyrrolidinofenyl)sulfonyl-5α-pregnan-20-on	208	101
3α-hydroxy-17β-methoxy-3β-trifluormethyl-5α-androstan	216	103
3α-hydroxy-21-(pyrid-4-ylsulfinyl)-5β-pregnan-20-on	235	73
3α-hydroxy-3β-methyl-21-(chinolin-6-yloxy)-5α-pregnan-20-on N-methyl jodid	252	102
3α-hydroxy-21-(4'-pyridyl)thio-5β-pregnan-20-on N-methyl jodid	263	53
3α-hydroxy-21-(3'-pyridyl)oxy-5β-pregnan-20-on N-oxid	292	62
17β-[3-(4-acetylphenyl)-2-propinyloxy]-3α-hydroxy-3β-methyl-5α-androstan	316	95
3β-ethinyl-3α-hydroxy-21-thioethansulfát-5β-pregnan-20-on trimethylamonná sůl	322	101
3α-hydroxy-17β-methoxy-3β-trifluoromethyl-5α-androstan	341	100
3β-ethinyl-3α-hydroxy-21-thiopropansulfonát-5β-pregnan-20-on sodná sůl	343	97
3β-chloromethyl-3α-hydroxy-17β-methoxy-5α-androstan	361	98

Sloučenina	IC <sub>50</sub> (nM)	I <sub>MAX</sub> (%)
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -(2'-propinyl)-5 $\alpha$ -androstan	387	101
3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -isopropoxy-5 $\alpha$ -androstan	456	98
3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-5 $\beta$ -androstan	492	99
3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan	494	99
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(2-hydroxyethoxy)-5 $\alpha$ -androstan	534	99
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfonát 5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl	607	93
3 $\alpha$ -hydroxy-21-kyselina sulfonová-5 $\beta$ -pregnan-20-on 21-sodná sůl	732	62
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfinyl)- 5 $\beta$ -pregnan-20-on	782	107
3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan	815	83
3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-sulfonylpropansulfonát- 5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodná sůl	1023	101
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-thiopropionát)- 5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl	1025	101



Sloučenina	IC <sub>50</sub> (nM)	I <sub>MAX</sub> (%)
3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan-17-on 17-ketal	1030	99
Progesteron	5200	100
3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on (Allopregnanolon)	>10 <sup>6</sup>	33
4-pregnen-11 $\beta$ ,21 diol-3,20-dion (Corticosteron)	>10 <sup>6</sup>	30
17 $\beta$ -estradiol	neaktivní	0
cholesterol	neaktivní	0

Jak je z tabulky 1 zřejmé, 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on, 3 $\alpha$ ,21-dihydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on a sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají nízké IC<sub>50</sub>, což je koncentrace nezbytná pro dosažení 50% maximální inhibice vazby [<sup>35</sup>S]TBPS, zatímco sloučeniny jako jsou pohlavní steroidy (R5020, estradiol a progesteron), glukokortikoidy (kortikosteron) a cholesterol, které mají vysoké IC<sub>50</sub>, jsou v podstatě inaktivní. Proto se předpokládá, že hormonální steroidy a cholesterol nebudou mít samy o sobě žádnou terapeutickou hodnotu pro indikace zde popsané. Pro odlišení této jedinečné třídy steroidů od hormonálních steroidů jsou tyto nyní nazývány "neuroaktivními steroidy". Nicméně, pohlavní steroidy jako je progesteron mohou být metabolizovány v těle na steroidy podobné 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-onu. Tak může být progesteron považován za proléčivo "neuroaktivních steroidů". TBPS data dobře koreluji s



daty vychytávání  $^{36}\text{Cl}$  iontu potenciovaného různými  $3\alpha$ -hydroxylovanými steroidy popsány v Purdy R.H., et al., J. Med. Chem. 33: 1572 - 1581 (1990). Tato data také dobře korelují s elektrofyziologickými daty získanými měřením aktivity steroidů k potenciaci GABA indukovaného proudu v oocytech, kterým byl injikován lidský GABA receptor, jak to popisuje Hawkinson, J.E. et al., Mol. Pharmacol. 46: 977 - 985 (1995). Toto ukazuje, že TBPS test je přibližným měřením schopnosti steroidů alostericky modulovat aktivitu  $\text{Cl}^-$  kanálu.

#### Sloučeniny s omezenou účinností

Protože u pacienta by měla být požadovaná terapeutická aktivita dosažitelná s co nejmenšími nežádoucími účinky, zahrnuje také tento vynález objev nových agonistů s částečnou aktivitou. (Tabulka 1, sloučeniny s  $I_{\text{max}} < 100\%$ ). Pro pacienty, kteří potřebují zmírnění úzkosti nebo křečí, je spavost nežádoucí. Pro pacienty, kteří potřebují zlepšení nespavosti, jsou nežádoucí anestetické účinky. U sloučenin popsáných jako agonisté s částečnou aktivitou se očekává, že budou mít požadovaný účinek s minimálními nežádoucími vedlejšími účinky.

#### Výhody proti progesteronu

Korelace mezi redukovanými hladinami progesteronu a symptomy asociovanými s PMS, PND a menstruační epilepsií (Backstrom, T. et al., Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2: 8 - 20 (1983); Dalton, K. Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2. vydání, Chicago Yearbook, Chicago (1984)) vedla k použití progesteronu k jejich léčbě (Mattson et al., "Medroxyprogesterone Therapy of catamenial epilepsy", v Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium, Raven Press, New York (1984), str. 279

- 282, a Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2. vydání, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Nicméně, progesteron není konsistentně účinný v léčbě výše uvedených syndromů. Například, neexistují žádné vztahy dávka odpověď pro progesteron v terapii PMS (Maddocks, et al., (1986)). Tyto výsledky jsou předpokladatelné ve světle výsledků našich in vitro studií, které ukazují, že progesteron má velmi malou sílu na GRC, jak je vidět v tabulce 1, ve srovnání s neuroaktivními steroidy popsanými v tomto vynálezu.

Přínosný účinek progesteronu je pravděpodobně ve vztahu k variabilní konversi progesteronu na aktivní metabolity progesteronu, které účinkují na GABA<sub>A</sub> receptoru. Použití specifických neuroaktivních steroidů v léčbě výše uvedených syndromů je jasně lepší než použití progesteronu na základě vyšší síly a účinnosti těchto sloučenin (viz Gee, K.W. et al., European Journal of Pharmacology, 136: 419 - 423 (1987) a tabulka 1, výše).

#### Žádné hormonální vedlejší účinky

Bylo také ukázáno, že neuroaktivní steroidy nemají hormonální vedlejší účinky díky tomu, že nemají afinitu k receptorům pro progesteron a jiné hormonální steroidy (tabulky 2-5). Presentovaná data byla získána provedením testů podle postupů dříve popsaných pro určení účinku metabolitů progesteronu a jejich derivátů a progestinu R5020 na vazbu [<sup>3</sup>H]R5020 na receptor pro progesteron v krysí děloze (Gee et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 246: 803 - 812 (1988)).

<sup>3</sup>H-progesteron (0,15 nM) byl inkubován s cytosolem krysí

dělohy za přítomnosti testované sloučeniny. Byla určena specifická vazba po inkubaci a byla srovnána s kontrolní inkubací bez sloučeniny. Data jsou vyjádřena jako procento inhibice vazby. Pokud se sloučenina váže na receptor pro progesteron v vysokou afinitou, potom je očekávána 100% inhibice vazby v testované koncentraci.

Různé hormonální aktivity reprezentativních neuroaktivních steroidů byly dále studovány testováním jejich potenciálních estrogenních, mineralokortikoidních a glukokortikoidních aktivit. Tyto aktivity byly analyzovány monitorováním schopnosti sloučenin inhibovat vazbu steroidních hormonů na jejich příslušné hormonální receptory. Výsledky jsou ukázány v tabulkách 3 - 5. Jsou vyjádřeny jako procento inhibice vazby  $^3\text{H}$ -ligandu na receptory různých steroidních hormonů pro sloučeniny při  $10^{-6}$  M. Kontrolní hodnoty jsou reprezentovány vazbou za absence testované sloučeniny.

V tabulce 4 byly krysy adrenalektomizovány 3 dny před usmrcením. Pro izolování mineralkortikoidního receptoru byly mozkové cytosolové frakce připraveny podle Gee et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 246: 803 - 812 (1988). Léčiva byla inkubována s 3 nM  $^3\text{H}$ -aldosteronu (specifického ligandu pro mineralkortikoidní receptor) za přítomnosti selektivního typ II agonisty RU28362 ( $0,5 \mu\text{M}$ ), který blokuje vazbu  $^3\text{H}$ -aldosteronu na typ II (glukokortikoidních) receptorů.

Tabulka 2

Inhibice vazby  $^3\text{H}$ -progesteronu na progesteronové receptory  
hovězí dělohy

Kompetitor ( $10^{-6}$ M)	% inhibice
R5020	100
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-20-on	14
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	13
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20-diol	6
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-3 $\beta$ -methyl-20-on	4
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	6
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ ,20-trimethyl-3 $\alpha$ ,20-diol	8
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol	0
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-20-on	9
5 $\alpha$ -pregnan-20-dimethyl-3 $\alpha$ ,20-diol	0

Tabulka 3

Inhibice vazby  $^3\text{H}$ -aldosteronu na mineralokortikoidní receptory hippocampu

Kompetitor ( $10^{-6}$ M)	% inhibice
Aldosteron	95,5
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	76,7
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	13,8
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,01-20-on	0
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,01-20-on	0
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol	0
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol	0
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20-diol-20-dimethyl	0
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ -01-3 $\beta$ -methyl-20-on	3,2
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ ,20-trimethyl-3 $\alpha$ ,20-diol	0

Pro tabulku 4 byly frakce mozkového cytosolu připraveny jako pro tabulku 3 a sloučeniny byly inkubovány s 3 nM  $^3\text{H}$ -dexamethasonu (specifický ligand pro glukokortikoidní receptor).

Tabulka 4

Inhibice vazby  $^3\text{H}$ -dexamethasonu na glukokortikoidní receptory

Kompetitor ( $10^{-6}$ M)	% inhibice
Dexamethason	100
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	29,5
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	8,2
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,01-20-on	8,7
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,01-20-on	5,9
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol	2,6
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol	1,4
5 $\alpha$ -pregnan-20-dimethyl-3 $\alpha$ ,20-diol	2,6
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,01-3 $\beta$ -methyl-20-on	0,6

Tabulka 5 ukazuje inhibici vazby  $^3\text{H}$ -estradiolu (specifického ligandu pro estrogenní receptor) na cytosol hovězí dělohy, který byl připraven podle (Gee et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 246: 803 - 812 (1988)).  $^3\text{H}$ -estradiol (0,15 nM) byl inkubován s cytosolem za přítomnosti sloučeniny.

Tabulka 5

Inhibice vazby  $^3\text{H}$ -estradiolu na estrogenové receptory hovězí dělohy

Kompetitor ( $10^{-6}$ M)	% inhibice
17 $\beta$ -estradiol	100
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-20-on	0
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	2
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20-diol	0
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-3 $\beta$ -methyl-20-on	0
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,21-diol-20-on	0
5 $\alpha$ -pregnan-3 $\beta$ ,20-trimethyl-3 $\alpha$ ,20-diol	0
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol	8
5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ -ol-20-on	0
5 $\alpha$ -pregnan-20-dimethyl-3 $\alpha$ ,20-diol	0

Výsledky těchto pokusů jasně ukazují, že neuroaktivní steroidy nemají silnou afinitu k jakémukoliv z výše uvedených steroidních receptorů. Tak nemohou mít hormonální vedlejší účinky, které mohou být asociovány s vazbou na takové steroidní receptory. Neuroaktivní steroid, 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on, byl dále testován in vivo a také nebyla zjištěna žádná hormonální aktivita, pokud byl podán zvířatům in vivo.

Antikonvulsivní aktivita

Byly také provedeny pokusy pro určení fyziologického významu



interakcí neuroaktivních steroidů a GABA receptoru hodnocením schopnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu zabránit metrazolem indukovaným křečím u myší. Myším byla injikována různá dávka testované sloučeniny podle předkládaného vynálezu, 10 minut před injekcí metrazolu. Doba nástupu myoklonu (přítomnosti klonické aktivity předních končetin) indukované metrazolem byla určena pozorováním každé myši po dobu 30 minut. U kontrolních myší indukoval metrazol (85 mg/kg) křeče u 95% zvířat. Schopnost několika sloučenin podle předkládaného vynálezu ochránit myši před křečemi je ukázána v tabulce 6.

Tabulka 6  
Antimetrazolová aktivita u myší

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka	%chráněných
3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl- 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy- 5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	25
3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl- 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy- 5 $\beta$ -19-norandrostan	IP	50%hpbcd	10	31
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'- hydroxybutyl-1'-yl)- 17 $\alpha$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	50
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'- hydroxybutyl-1'-yl)- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	75

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka	%chráněných
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ - (2'-propinyl) - 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	12,5
3 $\beta$ -chloromethyl-3 $\alpha$ -hydroxy- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	12,5
3 $\beta$ -methoxymethyl-3 $\alpha$ -hydroxy- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	87,5
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethenyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	87,5
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	62,5
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	37,5
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	50
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ - (4'-hydroxybutyl -1-yl) -17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan 4'-hemisukcinát sodná sůl	IP	voda	10	75
3 $\alpha$ -hydroxy-21- (pyrid-4- ylthio) -5 $\alpha$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	62,5

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka %	chráněných
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	75
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-2-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	20	12,5
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(imidazo-2-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	6,25
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylsulfinyl)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	25
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfonát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl	IP	50%hpbcd	10	0
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	50
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(2'-hydroxyethylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	12,5
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(3'-methylbut-3'-en-1'-inyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	87,5

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka	% chráněných
20,20-[2',3'-bis(karboxy)ethylendioxy]-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-5 $\beta$ -19-norpregnan dvojdraselná sůl	PO	10%hpbcd	10	25

Dále byla demonstrována schopnost syntetických neuroaktivních steroidů chránit zvířata před jinými chemickými konvulsivami pro několik sloučenin podle předkládaného vynálezu. Antikonvulsivní testy jsou stejné jako byl popsán výše. Byla využita následující chemická konvulsiva: metrazol (85 mg/kg), succinylcholin (2,7 mg/kg), pikrotoxin (3,15 mg/kg), strychnin (1,25 mg/kg) nebo vehikulum (0,9% salinický roztok). Ihned po injekci konvulsiva nebo vehikula byly myši pozorovány po dobu 30 - 45 minut. Byl zaznamenáván počet zvířat s tonickými a/nebo klonickými křečemi. V maximálním elektrošokovém testu byl aplikován 50 mA proud při 60 Hz přes corneální elektrody po dobu 200 ms pro indukci tonických záchvatů. Schopnost sloučeniny zrušit tonickou složku byla definována jako cíl. Obecná schopnost deprese CNS byla určena testem rotační tyčky 10 minut po injekci sloučeniny, kdy byl určován počet myší zůstávajících na rotující tyčce ( $6 \text{ min}^{-1}$ ) po dobu jedné minuty v jednom ze tří pokusů.  $ED_{50}$  (dávka, při které se vyskytuje polovina maximálního účinku) byla určena pro každé vyšetření a je presentována v tabulce 7. Výsledky ukazují, že neuroaktivní steroidy, ve srovnání s jinými klinicky použitelnými antikonvulsivami, jsou vysoce účinné s profilem podobným profilu BZ clonazepamu. Tato pozorování ukazují terapeutickou použitelnost těchto sloučenin jako modulatorů mozkové

excitability, což je v souladu s jejich vysoce afinitní interakcí s GRC in vitro.

Tabulka 7 - antikonvulsivní aktivita u myší

ED <sub>50</sub> (mg/kg)						
Sloučenina	RR	MES	PTZ	BIC	TBPS	STR
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl- 5 $\alpha$ -pregnan-20-on <sup>(a)</sup>	33,4	29,7	4,3	4,6	11.7	>40
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy- 5 $\beta$ -androstan	-	87,5 <sup>b</sup>	87,5 <sup>c</sup>	-	-	-
3 $\beta$ -methoxymethyl-3 $\alpha$ -hydroxy- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	-	18,7 <sup>b</sup>	87,5 <sup>c</sup>	-	-	-
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	-	31,2 <sup>b</sup>	50 <sup>c</sup>	-	-	-
3 $\beta$ -(4'-acetylphenyl)ethinyl- 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-19-nor- 5 $\beta$ -androstan	-	25 <sup>b</sup>	12,5 <sup>c</sup>	-	-	-
Clonazepam <sup>a</sup>	0,184	111	0,025	0,0046	205	>300
Fenobarbital <sup>a</sup>	69	22	13	38	ND	95
Fenytoin <sup>a</sup>	65	10	NP	NP	ND	-
Valproat <sup>a</sup>	514	272	154	360	ND	293
Progabide <sup>a</sup>	--	75	30	30	ND	75

Zkratky jsou: RR (Rotorod); MES (maximální elektrošok); PTZ (metrazol); BIC (bicucullin); PICRO (picrotoxin); STR (strychnin); NP (žádná ochrana).

(a) ředěno v 50% hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu ve vodě. Způsob podání pro steroidy a konvulsiva byl i.p., resp. s.c.

b % chráněných, 20 mg/kg, i.p., 10 min., v 50% hpbcd

c % chráněných, 10 mg/kg, i.p., 10 min., v 50% hpbcd

d Antikonvulsivní data jsou z Swinyard and Woodhead, General principles: experimental detection, quantification and evaluation of anticonvulsants, v Antiepileptic Drugs, D.M. Woodbury, ed. J.K. Penry, and C.E. Pippenger, str. 111 (Raven Press, New York), 1982.

e Chemické konvulsivum bylo podáváno ve studiích s pragabidem i.v., všechna data jsou z Worms et al., Gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor stimulation. I. Neuropharmacological profiles of progabide (SL 76002) a SL 75102, with emphasis on their anticonvulsant spectra, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 220: 660 - 671 (1982).

#### Anxiolytické účinky

Následující pokusy ukazují, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou účinná anxiolytika u dvou zvířecích modelů lidské úzkosti, které měří behaviorální účinky anxiolytických sloučenin. Data dalších sloučenin podle předkládaného vynálezu v těchto měřeních jsou presentována v tabulkách 8 a 9. Dva zvířecí modely použité pro měření behaviorálních účinků anxiolytických sloučenin jsou elevovaný plus-labyrintový test a Geller-Seifertův

konfliktní test.

#### Elevovaný plus labyrintový test

Teoretický základ pro elevovaný plus labyrintový test je podobný jako pro test střídání světla a tmy. Jak je to dříve popsáno ve Pellow et al., *J. Neurosci. Meth.* 14: 149 - 167 (1985)), přístroj elevovaného plus-labyrintu je projektován tak, aby využil přirozenou aversi myši k otevřenému prostoru. Přístroj se skládá ze dvou otevřených ramének a ze dvou uzavřených ramének. Elevovaný plus-labyrintový test umožňuje dvě měření úzkosti, počtu vstupů do otevřených ramen a dobu strávenou v otevřených ramenech, obojí vyjádřeno jako procento celkového počtu vstupů a doby strávené v jednom nebo ve druhém otevřeném nebo uzavřeném rameni.

Samci N.I.H. Swiss-Webster myši (Harlan, Indianapolis, IN) o hmotnosti 15 až 20 g byli umístěni v počtu 4 na box v polyethylenových boxech s pilinovou vystýlkou. Prostředí v komůrce bylo kontrolováno (22 °C) s 12 hodinovým cyklem světlo/stín (0600 - 1800 hodin). Potrava a voda byly dostupné ad libitum, s výjimkou testování. Pokusy byly provedeny od 0700 - 1500 hodin a skupiny byly vyváženy z hlediska účinku denní doby. Myšim bylo podáno léčivo nebo vehikulum pouze jedenkrát.

Použitá metoda byla dříve popsána (Lister, *Psychopharmacol.* 92: 180 - 185 (1987)). Aparát obsahoval dvě otevřená ramena kolmá ke dvěma uzavřeným ramenům vyvýšeným oproti podložce o 50. Každé rameno bylo 50 cm dlouhé a stěny uzavřených ramen byly 40 cm vysoké. Labyrint byl kompletně vyroben z černého plexiskla. Žhavé 200 W žárovky byly umístěny nad každým otevřeným ramenem

pro vytvoření silného kontrastu mezi otevřeným ramenem a uzavřeným ramenem.

10 minut po injekci byly N.I.H. Swiss-Webster myši umístěny do centra plus labyrintu čelem k otevřenému rameni. Během 5 minutové testovací periody byl měřen počet vstupů do otevřených ramen a do uzavřených ramen a doba strávená v otevřených ramenech a v uzavřených ramenech. Pro změření závisle proměnné musely být v rameni všechny čtyři tlapy. Proto není započtena doba strávená v centru labyrintu, takže celkový čas strávený v otevřených ramenech a v uzavřených ramenech nemusí být roven 5 minutám.

Tabulka 8 ukazuje shrnutí anxiolytických aktivit sloučenin podle předkládaného vynálezu za použití elevovaného plus labyrintu za stejných podmínek, jako jsou popsány výše.

Tabulka 8

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka mg/kg	Plus lab. % kontrol*
3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl- 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy- 5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	129
3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl- 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy- 5 $\beta$ -19-norandrostan	IP	50%hpbcd	10	156



17.03.98

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka mg/kg	Plus lab. % kontrol*
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ - (4' - hydroxybutyl-1'-yl) - 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	158
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -19-norandrostan	IP	50%hpbcd	10	158
3 $\alpha$ -hydroxy- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	115
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	129
3 $\beta$ -methoxymethyl-3 $\alpha$ -hydroxy- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	130
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethenyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	127
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	115
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -19-norandrostan	IP	50%hpbcd	10	107
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethinyl- 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	IP	50%hpbcd	10	123

17.03.98

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka mg/kg	Plus lab. % kontrol*
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	148
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	151
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-2-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	20	187
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(imidazo-2-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	166
3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylsulfinyl)-5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	171
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfonát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl	IP	50%hpbcd	10	127
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-hydroxybutyl-1-yl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan 4'-hemisukcinát sodná sůl	PO	voda	10	309

\* procento doby strávené v otevřených ramenech u kontrol

## B. Geller-Seifterův konfliktní test

Tento zvířecí model lidské úzkosti využívá podmíněného stavu konfliktu u krys pro objasnění anxiolytických vlastností léčiv. Krysy provádějí stlačení tyčky pro pozitivní odměnu podle dvou protokolů chování (Geller and Seifter, *Psychopharmacologia* 1: 482 - 492 (1960)). První obsahuje stlačení tyčky různým stupněm bez trestu. Druhou složkou je protokol s fixním poměrem stlačení tyčky, což vede k pozitivní odměně a trestu. Složka trestu produkuje u zvířete stav konfliktu. Složka bez trestu umožňuje pozorování jakýchkoliv odpovědí potlačujících účinků, které mohou léky mít. Anxiolytická odpověď bude zvyšovat odpovědi s trestem bez ovlivnění odpovědi bez trestu.

Pro konfliktní pokusy byli použiti samci albínů krys Sprague-Dawley (Charles River Labs, Wilmington, MA) o hmotnosti 250 - 300 g a byli udržováni na restriktivní dietě z krmných pelet Purina Lab Chow s vodou dostupnou po celou dobu pro udržení tělesné hmotnosti na 85% hmotnosti mladých dospělých jedinců krmených bez omezení. Krysy byly umístěny jednotlivě za 12 hodinového cyklu světlo stín se světlem od 0700 do 1900.

Anti-anxietní (bez trestu) a odpověď potlačující účinky sloučenin podle předkládaného vynálezu byly měřeny u krys konfliktním testem podle Gellera a Seiftera. V tomto 63-minutovém testu prováděly hladové krysy odpověď stlačením páčky pro získání odměny ve formě sladkého mléka. Protokol odměny se skládá ze složky s trestem a bez trestu, což se střídá asi každých 15 minut. Krysy byly trénovány v testovacích komůrkách (Coulbourn instruments) s páčkou umístěnou na jedné stěně, malým kapátkem, které dávalo 0,1 ml mléka jako odměnu (1 část Eaglova

kondensovaného mléka:2 části vody), a kovovým mřížovaným patrem, kterým byl podáván trest šokem do tlapky. Pro programování a záznam byl použit minipočítač DEC PDP 11/73 se systémem SKED (State Systems).

Krasy byly nejprve naučeny odpovídat na kontinuální protokol odměňování a rychle postupovaly na 30 s, 1-min. a 2 min protokoly s variabilním intervalem (VI). V protokolu kontinuálního odměňování dostaly krasy mléčnou odměnu po každém zmáčknutí páčky; v VI protokolech byla odměna dostupná v méně častých a variabilních intervalech, nakonec průměrně jednou za každé 2 minuty. Do základního protokolu VI bez trestu pak byly zavedeny čtyři 3-minutové "konfliktní" periody; první začala 3 minuty po zahájení VI a další byly alternovány mezi 12-min periodami VI odpovídání. Během konfliktních period, které byly signalizovány presentací světla a zvuku, byl znovu proveden protokol kontinuální odměny a každé zmáčknutí páčky dodalo jak mléčnou odměnu, tak krátký (0,25 ms) trest šokem do tlapky. Intensita šoku byla nejprve 0,2 mA a byla denně zvyšována o 0,02 mA pro stupňované potlačení zmáčknutí páčky na 5 nebo méně odpovědí na konfliktní periodu. Tento trénink trval 4 - 6 týdnů, po kterých byl pozorován stabilně nízký stupeň odpovědi během konfliktní periody a stabilně vysoký stupeň odpovědi během period bez trestu. Lékem indukované zvýšení stupně odpovědi s trestem bylo vzato jako index antianxietní aktivity, zatímco snížení stupně odpovědi bez trestu bylo vzato jako index deprese odpovědi nebo sedace.

Tabulka 9 ukazuje souhrn anxiolytických aktivit sloučenin podle předkládaného vynálezu v Geller-Seifterově testu za experimentálních podmínek popsaných výše. U zbývajících sloučenin podle předkládaného vynálezu se očekává, že produkují podobné

zvýšení stupně odpovědi s trestem v Geller-Seifterově testu a očekává se, že mají anxiolytickou aktivitu.

Tabulka 9. Anxiolytická aktivita v Geller-Seifterově testu u krysa

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka mg/kg	Geller/ Seifter %kontrol
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl- 5 $\alpha$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	10	958
11 $\alpha$ -N,N-dimethylamino- 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl- 5 $\beta$ -pregnan-20-on	IP	citrát	20	145
S-(3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl- 5 $\alpha$ -pregnan-20-on-21-yl) thiosulfát sodný	PO	voda	32	4487,5
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -ethoxymethyl- 5 $\alpha$ -pregnan-20-on	IP	50%hpbcd	40	3743

#### Proléčiva

Antikonvulsivní aktivita proléčiva (3 $\alpha$ -isobutyryl esteru) základní sloučeniny 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu je ukázána na obrázku 1.

Procento ochrany tímto proléčivem 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstanu před metrazolem indukovanými záchvaty bylo dáno do grafu proti době po podání sloučenin (obr. 1). Tímto je míněno, že tato sloučenina je použita jako experimentální příklad pro ilustraci použitelnosti proléčiv.

Oproti benzodiazepinům mohou neuroaktivní steroidy také produkovat anestezii. O jejich schopnosti indukovat anestezii se soudí, že je způsobena jejich schopností otvírat chloridový iontový kanál za absence GABA, což je vlastnost, kterou benzodiazepiny nemají. Proto, neurosteroidy mohou účinkovat přímo za absence GABA na receptoru a také "nepřímo" za přítomnosti GABA. Tento "nepřímý" účinek je nazýván "modulováním" receptoru. Lambert et al., Trends Pharmacology Science 8: 224 - 227 (1987).

Sloučeniny podle a použité v předkládaném vynálezu mohou být také použity pro anestetické indikace ve vysokých dávkách. Nicméně, preferovaný způsob podání pro indukci anestezie je intravenosní (iv) podání. U zvířat jsou anestetické vlastnosti léku měřeny schopností léku produkovat ztrátu vzpřimovacího reflexu. Ztráta vzpřimovacího reflexu je definována jako neschopnost zvířete samo se vzpřímit během 30 sekund po umístění na hřbet . Myším bylo podáno léčivo i.v. do laterální ocasní vény. Po podání byly myši umístěny na hřbet a byly pozorovány na ztrátu vzpřimovacího reflexu. Ilustrativní výsledky jsou presentovány v tabulce 10.

Tabulka 10. Anestetická aktivita u myší

Sloučenina	Způsob	Vehikulum	Dávka mg/kg	Ztráta vzpřimo- vacího reflexu %
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ - (3'-methyl-but-3'-en-1'-inyl)-5 $\beta$ -androstan	iv	50%hpbcd	10	100
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan	iv	50%hpbcd	10	50
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -19-nor-androstan	iv	50%hpbcd	10	100
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -androstan	iv	10%hpbcd	10	50
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-5 $\beta$ -19-nor-androstan	iv	50%hpbcd	10	62,5
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-3 $\beta$ -trifluoromethyl-5 $\beta$ -androstan	iv	10%hpbcd	20	37,5
3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-11,20-dion (Alphaxalon)	iv	50%hpbcd	10	37,5

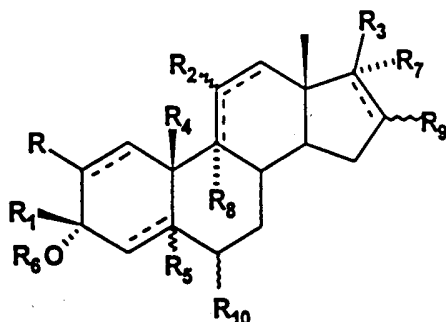
17.03.98

Je předpokládáno, že proléčiva s podobnými modifikacemi, jako jsou popsány výše, sloučenin podle a použitých v předkládaném vynálezu, budou mít aktivitu jako proléčiva.

Po úplném popisu vynálezu je odborníkům v oboru jasné, že totéž může být provedeno v širokém rozsahu ekvivalentních podmínek, formulací a jiných parametrů bez ovlivnění rozsahu vynálezu nebo jakéhokoliv jeho provedení. Všechny patenty a publikace zde uvedené jsou zde uvedeny jako odkaz ve své úplnosti.



## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Sloučenina <sup>obecného</sup> vzorce I

(I)

nebo její fyziologicky přijatelný 3-ester;

kde

R je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, amino, thio, sulfinyl, sulfonyl, halogen, nižší alkoxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, alkinyl nebo substituovaný alkinyl;

R<sub>1</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl, haloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, popřípadě substituovaný aralkinyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, kyano, kyanoalkyl, thiokyanoalkyl, azidoalkyl, popřípadě substituovaný arylalkyl, arylalkenyl, popřípadě substituovaný aryl, popřípadě substituovaný aralkylalkinyl, alkanoyloxyalkinyl, popřípadě substituovaný heteroaryloxyalkinyl, oxoalkinyl nebo jeho ketal, kyanoalkinyl, popřípadě substituovaný heteroarylalkinyl, hydroxyalkinyl, alkoxyalkinyl, aminoalkinyl, acylaminoalkinyl, merkaptoalkinyl, hemiester hydroxyalkinyl dikyseliny nebo jeho sůl nebo alkinylloxyalkinyl;

R<sub>2</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy,

alkoxy, alkanoyloxy, karbalkoxy, keto skupinu nebo amino skupinu;

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy, substituovanou alkoxy, alkenyloxy, aminokarbonyl, monoalkylamino-karbonyl, dialkylaminokarbonyl, sulfinyl, sulfonyl, thio, sulfonamido, alkinyloxy, popřípadě substituovanou aryloxy, popřípadě substituovanou arylalkoxy, popřípadě substituovaný 1,3-dioxolan-4-on acetylové skupiny, popřípadě substituovaný 1,3-dioxan-4-on acetyl skupiny, popřípadě substituovaný 1,3-oxathiolan-5-on acetyl skupiny, popřípadě substituovaný 1,3-oxathioan-5-on acetyl skupiny,  $-O-C(O)-NR'R''$ ,  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$ ,  $-C(O)-CH_2-O-E$ ,  $-C(O)-CH_2-Z-G$ ,  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  nebo  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ , kde

$R'$  a  $R''$  nezávisle reprezentují vodík nebo popřípadě substituovaný alkyl, nebo spolu s dusíkem, na který jsou připojeny, tvoří 3- 6-členný heterocyklický kruh;

$Y$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující S, SO nebo  $SO_2$ ;

$Y'$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující O, S, SO nebo  $SO_2$ ;

$Z$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl nebo alkinyl;

$G$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující C-vázaný heteroaryl, popřípadě substituovaný aryl, kvarterní amonnou sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny nebo kvarterní sůl amino substituované arylové skupiny;



D je C-vázaný heteroaryl nebo kvarterní amonná sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny;

E je popřípadě substituovaný aryl nebo kvarterní amonná sůl amino substituované arylové skupiny;

A je jeden substituent ze skupiny zahrnující amino, amido, kyano, thiokyano, azido, nitro, hydroxy, halo, karboxyl, alkoxy, alkoxykarbonyl, alkanoyloxy, vodík, sulfát, thiosulfát, sulfonát, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl nebo merkpto;

R<sub>4</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík nebo nižší alkyl;

R<sub>5</sub> je vodík, nebo pokud je přítomna dvojná vazba mezi C4 a C5 steroidního kruhového systému, pak R<sub>5</sub> není přítomen;

R<sub>6</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkanoyl, aminokarbonyl nebo alkoxykarbonyl;

R<sub>7</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy, alkoxy, alkanoyloxy nebo karbalkoxy;

R<sub>8</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík nebo halogen;

R<sub>9</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkyl, alkoxy, arylalkoxy nebo amino;

R<sub>10</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, alkanoyloxy, karbalkoxyl,

kyano, thiokyano nebo merkapto; a

tečkované linie ukazují, že může být přítomna jednoduchá nebo dvojná vazba;

s podmínkou, že:

když  $R_3$  je  $C_{1-3}$  alkoxy nebo  $C_{1-6}$  alkenyloxy a R je vodík nebo  $\alpha$ -methyl, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkoxy, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo 1-propinyl; nebo

když  $R_3$  je vodík a  $R_2$  je vodík, hydroxy, keto skupina nebo aminoskupina, pak  $R_1$  není vodík, alkyl nebo kyanoalkyl; nebo

když  $R_3$  je aminokarbonyl, monoalkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, pak  $R_1$  není vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y-G$ , a G je C-vázaný heteroaryl nebo popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-O-E$  a E je popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $Y'$  je O a G je aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $Y'$  je S, SO, nebo  $SO_2$  a G je aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo



když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Z-G$ , pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $Y'$  je O a A je vodík, halo, karboxyl, alkoxykarbonyl, alkoxy, kyano nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $Y'$  je S, SO nebo  $SO_2$  a A je vodík, halo, karboxyl, alkoxykarbonyl nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl.

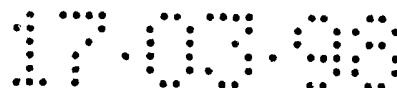
2. Sloučenina podle nároku 1, kde vazba mezi C4 a C5 steroidového kruhového systému je jednoduchá;

R je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, nižší alkoxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkinyl nebo substituovaný alkinyl;

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy, substituovanou alkoxy, alkenyloxy, alkinyloxy, popřípadě substituovanou aryloxy, popřípadě substituovanou arylalkoxy,  $-O-C(O)-NR'R''$ ,  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$ ,  $-C(O)-CH_2-O-E$ ,  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  nebo  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ , kde

$R'$  a  $R''$  nezávisle representují vodík nebo popřípadě substituovaný alkyl, nebo spolu s dusíkem, na který jsou připojeny, tvoří 3- 6-členný heterocyklický kruh;

$R_5$  je vodík.



3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 s podmínkami, že:  
když  $R_3$  je  $C_{1-6}$  alkoxy nebo  $C_{1-6}$  alkenyloxy, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo methyl, nebo

když  $R_3$  je vodík a  $R_2$  je vodík, hydroxy, keto nebo amino skupina, pak  $R_1$  není vodík, alkyl nebo kyanoalkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y-G$  a  $G$  je C-vázaný heteroaryl nebo popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-O-E$  a  $E$  je popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo methyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  a  $G$  je popřípadě substituovaný aryl, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl; nebo

když  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $A$  je vodík, halo, karboxyl, alkoxykarbonyl, alkoxy, kyano nebo amino, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde

$R$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, amino, thio, sulfinyl, sulfonyl, halogen, nižší alkoxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, alkinyl nebo substituovaný alkinyl;

$R_1$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl, haloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, popřípadě substituovaný aralkinyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, kyano, kyanoalkyl, thiokyanoalkyl, azidoalkyl, popřípadě substituovaný arylalkyl, arylalkenyl, popřípadě substituovaný aryl, popřípadě

substituovaný aralkylalkinyl, alkanoyloxyalkinyl, popřípadě substituovaný heteroaryloxyalkinyl, oxoalkinyl nebo jeho ketal, kyanoalkinyl, popřípadě substituovaný heteroarylalkinyl, hydroxyalkinyl, alkoxyalkinyl, aminoalkinyl, acylaminoalkinyl, merkaptoalkinyl, hemiester hydroxyalkinyl dikyseliny nebo jeho sůl, nebo alkinylloxyalkinyl;

$R_2$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy, keto skupinu nebo dimethylamino skupinu;

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkoxy, substituovanou alkoxy, alkenyloxy, alkinylloxy, popřípadě substituovanou aryloxy, popřípadě substituovanou arylalkoxy nebo  $-O-C(O)-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  nezávisle reprezentují vodík, popřípadě substituovaný alkyl, nebo dohromady tvoří 3- až 6-členný heterocyklický kruh;

$R_4$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík nebo methyl;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou každý vodík;

tečkované linie všechny reprezentují jednoduché vazby;

za podmínek, že:

když  $R_3$  je  $C_{1-3}$  alkoxy nebo  $C_{1-6}$  alkenyloxy a  $R$  je vodík nebo  $\alpha$ -methyl, pak  $R_1$  je jiný než vodík; nebo

když  $R_3$  je  $C_{1-4}$  alkoxy( $C_{1-4}$ )alkoxy, pak  $R_1$  je jiný než vodík nebo 1-propinyl.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde

R je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, halogen, nižší alkoxy, alkyl, substituovaný alkyl, alkinyl nebo substituovaný alkinyl; a

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkoxy, substituovanou alkoxy, alkenyloxy, alkinyloxy, popřípadě substituovanou aryloxy nebo  $-O-C(O)-NR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  nezávisle representují vodík, popřípadě substituovaný alkyl, nebo dohromady tvoří 3- až 6- členný heterocyklický kruh.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde  $R_3$  je alkoxy.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde  $R_1$  je substituovaný ary lethynyl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kterou je

3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-nitrofenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-methoxyfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[2-(3',4'-dimethoxyfenyl)ethinyl]-17 $\beta$ -methoxy-  
 5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-methylfenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-  
 5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-trifluormethylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-  
 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(2'-methoxyfenyl)ethinyl-  
 17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-dimethylaminofenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -  
 hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -  
 hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-chlorfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -  
 hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -  
 hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-karboxyfenylethinyl)-  
 3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan ethyl ester; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -



(4'-acetoxyacetylphenyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan nebo  
3 $\beta$ -(4'-kyanofenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan.

9. Sloučenina podle nároku 7, kterou je  
3 $\beta$ -(4'-acetylfenylethinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-17 $\beta$ -methoxy-  
5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(4'-karboxyfenylethinyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-19-nor-  
17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan ethyl ester; 3 $\beta$ -(4'-karboxyfenylethinyl)  
-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan ethyl ester;  
3 $\beta$ -[4'-N,N-diethylkarboxamido)fenyl]ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-  
17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan nebo 3 $\beta$ -(4'-acetoxyfenylethinyl)-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan.

10. Sloučenina podle nároku 6, kde R<sub>1</sub> je jeden substituent ze  
skupiny zahrnující popřípadě substituovaný aryl nebo popřípadě  
substituovaný arylalkyl.

11. Sloučenina podle nároku 10, kterou je  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -benzyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(2'-fenylethyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(3'-fenylpropyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[2-(3',4'-dimethoxyfenyl)ethyl]-17 $\beta$ -methoxy-  
5 $\beta$ -androstan nebo 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -fenyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan.

12. Sloučenina podle nároku 6, kde R<sub>1</sub> je jeden substituent ze  
skupiny zahrnující kyanoalkyl, oxoalkinyl, hydroxyalkinyl nebo  
fyziologicky přijatelný ester hydroxyalkinylu.

13. Sloučenina podle nároku 12, kterou je  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(5'-kyano-1'-pentinyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4'-kyano-1'-butinyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[6'-oxo-1'-heptinyl]-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;

$3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -(7'-oxo-1'-oktynyl)- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -(5'-oxo-1'-hexynyl)- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -(5'-oxo-1'-pentynyl)- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(4'(R/S)-hydroxypentynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -[5'(R/S)-hydroxyhexynyl]- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(5'-hydroxy-1'-pentynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(5'-hydroxy-1'-pentynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan  
 hemisukcinát sodná sůl;  $3\beta$ -(6'-hydroxy-1'-hexynyl)- $3\alpha$ -hydroxy-  
 $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\beta$ -(6'-hydroxy-1'-hexynyl)-  
 $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan 6'-hemisukcinát sodná sůl;  
 $3\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  
 $3\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan  
 4'-hemisukcinát sodná sůl;  $3\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -  
 hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan;  $3\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -  
 hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan 4'-hemisukcinát sodná sůl;  
 $3\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -19-  
 norandrostan;  $3\beta$ -(4'-hydroxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy-  
 $5\beta$ -19-norandrostan 4'-hemisukcinát sodná sůl;  $3\beta$ -[3'(R/S)-  
 hydroxy-1'-butynyl]- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan nebo  
 $3\beta$ -(3'-hydroxy-1'-propynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan.

14. Sloučenina podle nároku 6, kde  $R_1$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkanoyloxyalkynyl, alkinyloxyalkynyl nebo alkoxyalkynyl.

15. Sloučenina podle nároku 14, kterou je  $3\beta$ -(3'-acetoxy-1'-propynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\beta$ -(4'-acetoxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\beta$ -(4'-acetoxy-1'-butynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\alpha$ -androstan;  $3\beta$ -(5'-acetoxy-1'-pentynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\beta$ -(6'-acetoxy-1'-hexynyl)- $3\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -methoxy- $5\beta$ -androstan;  $3\alpha$ -hydroxy- $3\beta$ -[3-



(2'-propinyloxy)-1-propinyl]-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(3-methoxy-1-propinyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan nebo 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(3-methoxy-1-propinyl)-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan.

16. Sloučenina podle nároku 6, kde R<sub>1</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující heteroaryloxyalkinyl, nebo heteroarylalkinyl.

17. Sloučenina podle nároku 16, kterou je  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(2'-thienyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(2-pyridyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[3-(1'H-1,2,3-triazol-1'-yl)-1-propinyl]-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[3-(2'H-1,2,3-triazol-2'-yl)-1-propinyl]-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -[3-(1'H-pyrazol-1'-yl)-1-propinyl]-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(5'-acetyl-2'-thienyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4-pyridyl)ethinyl-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan.

18. Sloučenina podle nároku 6, kde R<sub>1</sub> je alkinyl.

19. Sloučenina podle nároku 18, kterou je  
3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -butinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -pentinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -cyklopropylethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(but-3'-en-1'-inyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -(3'-methylbut-3'-en-1'-inyl)-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan nebo 3 $\beta$ -hexinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan.

20. Sloučenina podle nároku 6, kde R<sub>1</sub> je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl, trihalomethyl, halomethyl,

alkoxyalkyl nebo kyanoalkyl.

21. Sloučenina podle nároku 20, kterou je  
3 $\beta$ -ethenyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -ethenyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -methyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -  
methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -butyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-  
5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -methyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan;  
3 $\beta$ -pentyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan;  
3 $\beta$ -hexyl-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -trifluormethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -trifluormethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\beta$ -androstan; 3 $\beta$ -fluormethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -brommethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -jodmethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -chlormethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -methoxymethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -ethoxymethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -propoxymethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan; 3 $\beta$ -isopropoxymethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan nebo 3 $\beta$ -kyanomethyl-  
3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan.

22. Sloučenina podle nároku 4, kde R je alkoxy a R<sub>3</sub> je alkoxy.

23. Sloučenina podle nároku 22, kterou je 2 $\beta$ ,17 $\beta$ -dimethoxy-  
3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -androstan; 2 $\beta$ -ethoxy-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-  
5 $\alpha$ -androstan; 2 $\beta$ -propoxy-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan  
nebo 2 $\beta$ -isopropoxy-3 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -methoxy-5 $\alpha$ -androstan.

24. Sloučenina podle nároku 1, kde:

R je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, amino,

thio, sulfinyl, sulfonyl, halogen, nižší alkoxy, alkinyl nebo substituovaný alkinyl;

$R_1$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, alkenyl, alkinyl, haloalkyl, dihaloalkyl, trihaloalkyl, popřípadě substituovaný aralkinyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, kyano, kyanoalkyl, thiokyanoalkyl, azidoalkyl, popřípadě substituovaný arylalkyl, arylalkenyl, popřípadě substituovaný aryl, popřípadě substituovaný aralkylalkinyl, alkanoyloxyalkinyl, popřípadě substituovaný heteroaryloxyalkinyl, oxoalkinyl nebo jeho ketal, kyanoalkinyl, popřípadě substituovaný heteroarylalkinyl, hydroxyalkinyl, alkoxyalkinyl, aminoalkinyl, acylaminoalkinyl, merkptoalkinyl, hemiester hydroxyalkinyl dikyseliny nebo jeho sůl, nebo alkinylloxyalkinyl;

$R_2$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy, keto skupinu nebo dimethylamino skupinu;

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$ ,  $-C(O)-CH_2-O-E$ ,  $-C(O)-CH_2-Z-G$ ,  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  nebo  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ , kde

Y je jeden substituent ze skupiny zahrnující S, SO nebo  $SO_2$ ;

Y' je jeden substituent ze skupiny zahrnující O, S, SO nebo  $SO_2$ ;

Z je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkyl, alkenyl nebo alkinyl;

G je jeden substituent ze skupiny zahrnující C-vázaný

heteroaryl, popřípadě substituovaný aryl, kvarterní amonnou sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny nebo kvarterní amonná sůl amino substituované arylové skupiny;

D je C-vázaný heteroaryl nebo kvarterní amonná sůl dusík obsahující heteroarylové skupiny;

E je popřípadě substituovaný aryl nebo kvarterní amonná sůl amino substituované arylové skupiny;

A je jeden substituent ze skupiny zahrnující amino, amido, kyano, thiokyano, azido, nitro, hydroxy, halo, karboxyl, alkoxy, alkoxykarbonyl, alkanoyloxy, vodík, sulfát, thiosulfát, sulfonát, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl nebo merkapto;

$R_4$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík nebo methyl;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou každý vodík; a

tečkované linie všechny reprezentují jednoduché vazby.

25. Sloučenina podle nároku 22, kde:

R je vodík, halogen, nižší alkoxy, alkinyl nebo substituovaný alkinyl; a

$R_3$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$ ,  $-C(O)-CH_2-O-E$ ,  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$  nebo  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ .

26. Sloučenina podle nároku 25, kde  $R_3$  je jeden substituent ze

skupiny zahrnující  $-C(O)-CH_2-Y-G$ ,  $-C(O)-CH_2-O-D$  nebo  $-C(O)-CH_2-O-E$ .

27. Sloučenina podle nároku 26, kterou je 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -(4-hydroxybutinyl)-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-yloxy)-5 $\beta$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on  
 N-methyl jodid; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on  
 N-methyl jodid; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-yl)thio-5 $\beta$ -pregnan-20-on  
 N-methyl jodid; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -(4'-dimethylaminofenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfinyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-nitrofenylsulfonyl)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 21-(4'-dimethylaminofenoxy)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-nitrofenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(4'-trimethylamoniumfenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on jodidová sůl; 21-(4'-fluorfenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -(4'-acetylfenyl)ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(pyrid-4-ylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-(4'-N,N,N-trimethylamoniumfenoxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on jodidová sůl; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(chinolin-6-yloxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on N-methyl jodid; 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methyl-21-(chinolin-6-yloxy)-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 21-(4'-fluorfenyl)sulfonyl-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on;  
 3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-21-(4'-pyrrolidinofenyl)sulfonyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on nebo 21-(4'-aminofenylthio)-3 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethyl-5 $\alpha$ -pregnan-20-on.

28. Sloučenina podle nároku 25, kde  $R_3$  je  $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$  a  $R_1$  je jiný než vodík nebo alkyl.

29. Sloučenina podle nároku 28, kterou je 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-thiopropansulfonát-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodná sůl; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\beta$ -hydroxy-21-(thiopropansulfát)-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(2'-hydroxyethylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thioethansulfát-5 $\beta$ -pregnan-20-on trimethylamonná sůl; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-thiopropansulfonát-5 $\beta$ -pregnan-20-on sodná sůl; 3 $\beta$ -ethinyl-3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl)-5 $\beta$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylthio))-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(3'-hydroxypropylsulfonyl)-2 $\beta$ -propoxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-on; 3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ -propoxy-21-sulfonylpropansulfonát-5 $\alpha$ -pregnan-20-on sodná sůl nebo 3 $\alpha$ -hydroxy-21-(2'-hydroxyethylthio)-5 $\beta$ -pregnan-20-on.

30. Sloučenina podle nároku 1, kde

R je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík, amino, thio, sulfinyl, sulfonyl, halogen, nižší alkoxy, alkenyl, alkinyl nebo substituovaný alkinyl;

$R_1$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkenyl, alkinyl, trihaloalkyl, popřípadě substituovaný aralkinyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, kyano, thiokyanoalkyl, azidoalkyl, popřípadě substituovaný arylalkyl, arylalkenyl, popřípadě substituovaný aryl, popřípadě substituovaný aralkylalkinyl, alkanoyloxyalkinyl, popřípadě substituovaný heteroaryloxyalkinyl, oxoalkinyl nebo jeho ketal, kyanoalkinyl, popřípadě substituovaný heteroarylalkinyl, hydroxyalkinyl, alkoxyalkinyl, aminoalkinyl,



acylaminoalkinyl, merkaptoalkinyl, hemiester hydroxyalkinyl  
dikyseliny nebo jeho sůl, nebo alkinyloxyalkinyl;

$R_2$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující alkoxy, keto  
skupinu nebo dimethylamino skupinu;

$R_3$  je vodík,

$R_4$  je jeden substituent ze skupiny zahrnující vodík nebo  
methyl;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  jsou každý vodík; a

tečkované linie představují všechny jednoduchou vazbu.

31. Sloučenina podle nároku 30, kde:

R je vodík, halogen, nižší alkoxy, alkinyl nebo substituovaný  
alkinyl.

32. Sloučenina podle nároku 30, kde  $R_1$  je jeden substituent ze  
skupiny zahrnující substituovaný aryloethinyl, kyanoalkinyl,  
oxoalkinyl, hydroxyalkinyl, alkanoyloxyalkinyl,  
alkinyloxyalkinyl, alkoxyalkinyl, heteroaryloxyalkinyl nebo  
heteroarylalkinyl.

33. Sloučenina podle nároku 30, kde  $R_1$  je jeden substituent ze  
skupiny zahrnující alkenyl, popřípadě substituovaný aryl,  
popřípadě substituovaný arylalkyl, trihalomethyl, halomethyl nebo  
alkoxyalkyl.

34. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

35. Způsob modulace komplexu GABA<sub>A</sub> receptor-chloridový ionofor u živočišného subjektu prostřednictvím vazby na neurosteroidové místo uvedeného komplexu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvedenému živočišnému subjektu podává množství sloučeniny podle nároku 1, účinné pro modulování uvedeného komplexu.

36. Způsob léčby nebo prevence stresu nebo úzkosti u živočišného subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se živočišnému subjektu, vyžadujícímu takovou léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

37. Způsob zmírňování nebo prevence záchvatové aktivity u živočišného subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se živočišnému subjektu, vyžadujícímu takovou léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

38. Způsob zmírňování nebo prevence nespavosti u živočišného subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se živočišnému subjektu, vyžadujícímu takovou léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

39. Způsob indukce spánku a uchování hladiny REM spánku, která se nachází v normálním spánku, kde není indukována významná zpětná nespavost, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

40. Způsob zmírňování nebo prevence PMS nebo PND u živočišného

subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se živočišnému subjektu, vyžadujícímu takovou léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

41. Způsob zmírňování nebo prevence poruch nálady u živočišného subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se živočišnému subjektu, vyžadujícímu takovou léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

42. Způsob podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedenou poruchou nálady je deprese.

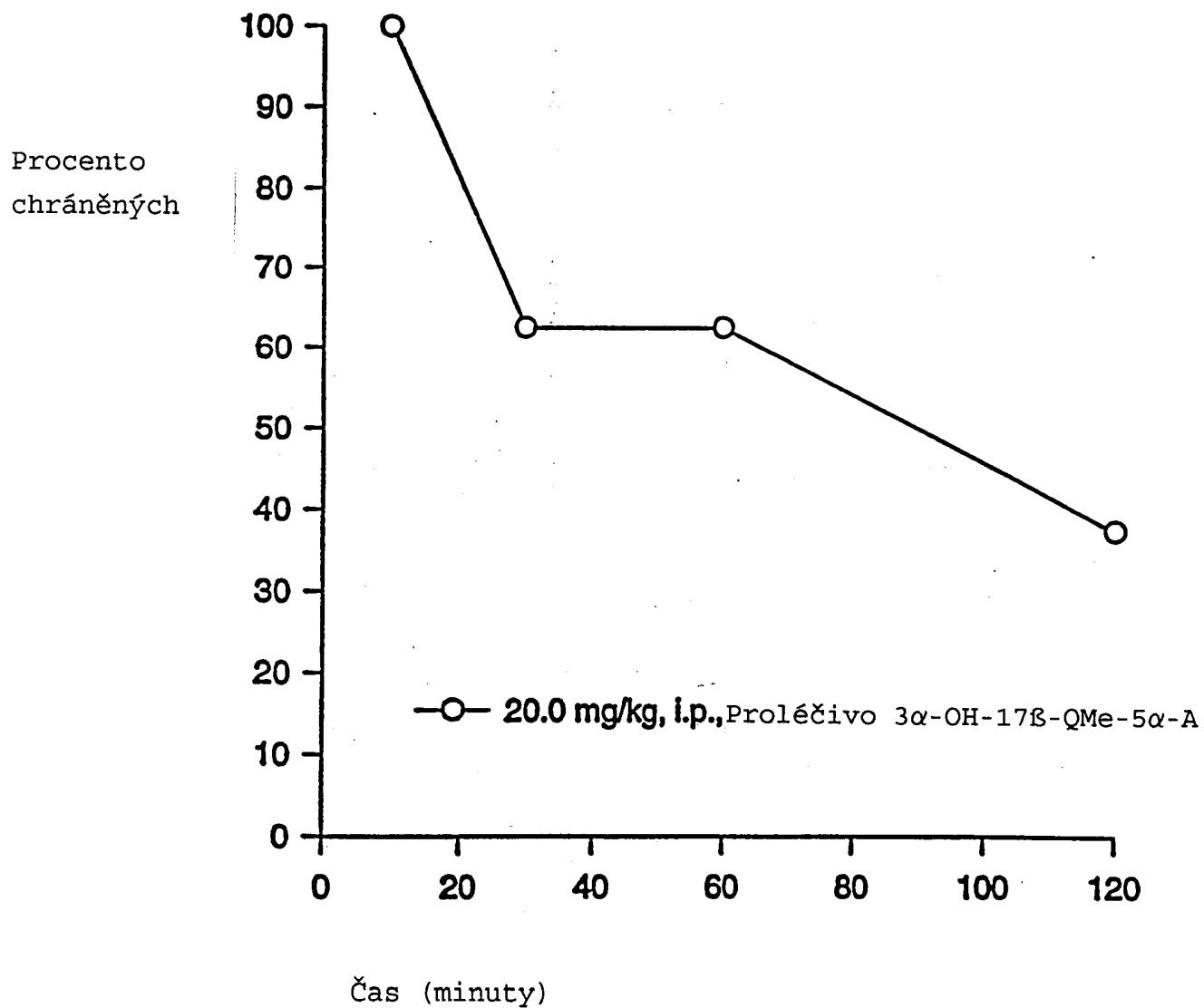
43. Způsob indukce anestésie u živočišného subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se živočišnému subjektu, vyžadujícímu takovou léčbu, podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1.

44. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 35 až 43, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedenou sloučeninou je farmaceuticky přijatelný 3-ester nebo 3-diester kyseliny vybrané ze skupiny zahrnující kyselinu octovou, propionovou, maleinovou, fumarovou, askorbovou, pimelovou, jantarovou, glutarovou, bismethylen salicylovou, methansulfonovou, ethan-disulfonovou, šťavelovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, aspartovou, glutamovou, gamma-aminomáselnou,  $\alpha$ -(2-hydroxyethylamino)propionovou, glycin a jiné  $\alpha$ -aminokyseliny, kyselinu fosforečnou, sírovou, glukuronovou a 1-methyl-1,4-dihydronikotinovou.

45. Způsob podle kteréholiv z nároků 35 až 43,  
v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedené účinné množství  
je od asi 1 mg do asi 100 mg na dávkovou jednotku při  
intravenosním podání a od asi 100 mg do asi 500 mg na dávkovou  
jednotku při podání jiném než intravenosním.

17.03.98

## Trvání antimetrazolové aktivity



Obr. 1