



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

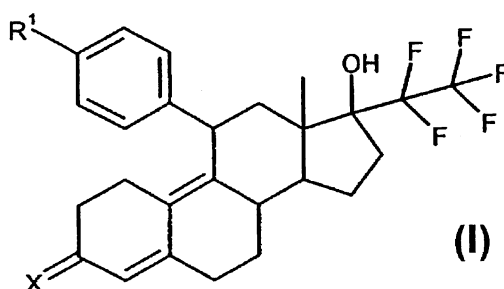
(11) 
1-0019884

(51)⁷ **C07J 31/00, 41/00, A61K 31/567, A61P** (13) **B**
5/36

-
- (21) 1-2011-03675 (22) 07.07.2010
(86) PCT/EP2010/004149 07.07.2010 (87) WO2011/009531 27.01.2011
(30) 10 2009 034 362.8 20.07.2009 DE
(45) 25.10.2018 367 (43) 25.07.2012 292
(73) Bayer Intellectual Property GmbH (DE)
Alfred-Nobel-Straße 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany
(72) SCHWEDE, Wolfgang (DE), KLAR, Ulrich (DE), MOLLER, Carsten (DE),
ROTGERI, Andrea (DE), BONE, Wilhelm (DE)
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)
-

(54) **HỢP CHẤT 17-HYĐROXY-17-PENTAFLOETYL-ESTRA-4,9(10)-ĐIEN-11-ARYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 17-hydroxy-17-pentafluoretyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl có công thức I, có tác dụng đối kháng progesteron, và phương pháp sản xuất, việc sử dụng các dẫn xuất đó để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và sử dụng chúng để sản xuất các dược phẩm điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là u xơ tử cung (u lành tính cơ trơn, u cơ trơn tử cung), lạc nội mạc tử cung, rong kinh, u màng não, ung thư vú phụ thuộc hormon và các rối loạn liên quan đến thời kỳ mãn kinh hoặc để kiểm soát sự thụ thai và tránh thai khẩn cấp.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 17-hydroxy-17-pentafluor-estra-4,9(10)-dien-11-aryl có công thức I có tác dụng đối kháng với progesteron và phương pháp sản xuất và việc sử dụng các dẫn xuất này để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, cũng như việc sử dụng chúng để sản xuất các dược phẩm dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là bệnh u xơ tử cung (u lành tính cơ trơn, u cơ trơn tử cung), lạc nội mạc tử cung, rong kinh, u màng não, ung thư vú phụ thuộc hormon và các rối loạn liên quan đến thời kỳ mãn kinh, hoặc để kiểm soát sự thụ thai và tránh thai khẩn cấp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất này là các dược chất hữu ích. Ngoài các ích lợi khác, chúng có thể được sử dụng để sản xuất các dược phẩm dùng trong điều trị u xơ tử cung hoặc lạc nội mạc tử cung, rong kinh, u màng não, ung thư vú phụ thuộc hormon và các rối loạn liên quan đến thời kỳ mãn kinh, hoặc để kiểm soát sự thụ thai và tránh thai khẩn cấp. Để điều trị u xơ tử cung và lạc nội mạc tử cung, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng tuần tự, khi kết hợp với các gestagen. Theo chế độ điều trị này, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 tháng, sau đó tạm ngừng điều trị hoặc điều trị tiếp với gestagen trong khoảng thời gian từ 2 đến 6 tuần, hoặc điều trị tiếp bằng thuốc uống tránh thai (các thuốc phối hợp OC) cũng trong thời gian như vậy.

Hiệu lực của các hợp chất theo sáng chế làm chất đối kháng thụ thể progesteron đã được chứng minh *in vitro* trong các thử nghiệm chuyển hoạt hoá và được chứng minh *in vivo* trong thử nghiệm trên chuột thân lớn (gây sảy thai ở giai đoạn đầu của kỳ thai nghén).

Các hợp chất có tác dụng đối kháng lên thụ thể progesteron (các chất đối kháng thụ thể progesteron cạnh tranh) đã được biết lần đầu tiên vào năm 1982 (xem các tài liệu RU 486; EP57115) và nhiều chất trong số này đã được mô tả kể từ đó. Các chất đối kháng thụ thể progesteron có mạch nhánh ở vị trí 17 α bị flo hoá đã được công bố

trong các tài liệu WO 98/34947 và Fuhrmann et al., J. Med. Chem. 43, 5010 - 5016 (2000).

Các hợp chất có mạch nhánh ở vị trí 17α bị flo hoá được mô tả trong tài liệu WO 98/34947 nói chung có hoạt tính đối kháng rất mạnh đối với thụ thể progesteron. Các hợp chất có hiệu lực rất mạnh và do đó được ưu tiên trong công bố đơn quốc tế WO 98/34947 là 11β -(4-axetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafloro-17-hydroxy-19-nor- 17α -pregna-4,9-đien-3-on, 11β -(4-axetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafloro-17-hydroxy-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-on và 6'-axetyl-9,11 β -đihydro-17 β -hydroxy- 17α -(1,1,2,2,2-pentafluoetyl)-4'H-napht[3',2',1':10,9,11]este-4-en-3-on. Các hợp chất này được chuyển hoá *in vivo* ở mức độ đáng kể thành các sản phẩm chuyển hoá khác nhau, một số sản phẩm chuyển hoá có hoạt tính dược lý mạnh, số còn lại thì có hoạt tính dược lý bị giảm đi. Việc chuyển hoá xảy ra chủ yếu trên nhóm thế ở vị trí 4 của gốc 11-phenyl. Các hợp chất này được mô tả trong tài liệu WO 2008/058767, mà chúng ít nhất là một phần trong các sản phẩm chuyển hoá của các hợp chất được mô tả trong tài liệu WO 98/34947.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được sáng chế giải quyết là tạo ra các chất đối kháng thụ thể progesteron cạnh tranh có hiệu lực cao có thể sử dụng và vì vậy tạo ra các thuốc khác nhau để lựa chọn cho việc điều trị các bệnh phụ khoa.

Đã phát hiện ra rằng, các hợp chất theo sáng chế đặc biệt thích hợp để giải quyết vấn đề này. Cụ thể là, các hợp chất có chứa các nhóm alkylsulphanyl và alkylsulphonyl thể hiện hoạt tính đối kháng rất mạnh lên thụ thể progesteron, nghĩa là các hợp chất này ức chế tác dụng của progesteron lên thụ thể của nó.

Cũng đã phát hiện ra rằng, khi so sánh chẳng hạn như với các nhóm alkanoyl, thì các hợp chất chứa các nhóm alkylsulphonyl có độ bền chuyển hoá cũng như độ bền hoá học cao hơn nhiều dưới tác động của nhiệt độ, ánh sáng và áp lực oxy hoá. Ví dụ, hợp chất ($11\beta,17\beta$)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoetyl)estra-4,9-đien-3-on (Ví dụ 4), khi so sánh với chất tương tự tương ứng chứa nhóm alkanoyl hoặc nhóm hydroxyalkanoyl (11β -(4-axetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafloro-17-hydroxy-19-nor- 17α -pregna-4,9-đien-3-on hoặc 20,20,21,21,21-pentafloro-17-hydroxy- 11β -[4-(hydroxyacetyl)-phenyl]-19-nor- 17β -pregna-4,9-đien-3-on), thể hiện

độ bền cao đến ngạc nhiên dưới tác dụng của nhiệt, của ánh sáng UV, và có độ miễn cảm oxi hoá thấp đến không ngờ.

Các hợp chất có chứa nhóm alkylsulphonimidoyl ở vị trí 4 của vòng 11-phenyl, mặc dù đôi khi có hoạt tính *in vitro* thấp hơn, nhưng tác dụng *in vivo* lại rất mạnh. Ít nhất một phần của các hợp chất này là các tiền dược chất của các sulphon tương ứng, các hợp chất chứa nhóm alkylsulphonimidoyl tan trong nước tốt hơn rõ rệt.

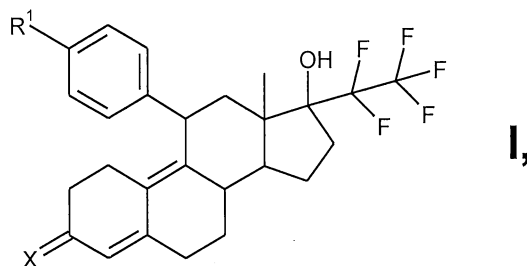
Cũng đáng ngạc nhiên là, cả các hợp chất có chứa nhóm alkylsulphonyl, và các hợp chất có chứa nhóm alkylsulphonimidoyl, đặc biệt là các hợp chất tương ứng chứa nhóm methyl, đều có khả năng ức chế thấp đối với các CYP-isoenzym CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4 đã được nghiên cứu; và cho tới nồng độ cao nhất mà hợp chất tan được hoặc nồng độ cao nhất được sử dụng trong thử nghiệm (thấp nhất là 10 μ M, cao nhất là 20 μ M), thì trong bất kỳ trường hợp nghiên cứu nào vẫn không đạt được mức ức chế 50%.

Đối với các chất đã được nghiên cứu, các phát hiện trong nghiên cứu *in vitro* này cho thấy nguy cơ đặc biệt thấp của tương tác với các dược phẩm được sử dụng phối hợp về phương diện ức chế CYP.

Ngoài ra, đối với hợp chất (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)-phenyl]-17-(pentafluetyl)estra-4,9-đien-3-on, đã nhận thấy các thông số an toàn đặc biệt có triển vọng (trong thí nghiệm cấp tính và thí nghiệm mãn tính) trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên các loài gặm nhấm và các loài không phải loài gặm nhấm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 17-hydroxy-17-pentafluetyl-estra-4,9(10)-đien-11-aryl có công thức hoá học chung I:



trong đó:

R¹ đại diện cho gốc Y hoặc vòng phenyl được thế một lần hoặc hai lần bằng gốc

Y,

Y được chọn từ nhóm gồm SR^2 , S(O)R^3 , $\text{S(O)}_2\text{R}^3$, S(O)(NH)R^3 , $\text{S(O)(NR}^4)\text{R}^3$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

R^2 đại diện cho hydro hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, hoặc $\text{C}_7\text{-C}_{10}\text{-aralkyl}$, hoặc aryl,

R^3 đại diện cho $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ hoặc aryl,

R^4 đại diện cho nhóm $\text{S(O)}_2\text{R}^6$,

R^6 đại diện cho phenyl hoặc 4-methylphenyl

X đại diện cho nguyên tử oxy, NOR^7 hoặc NNHSO_2R^7 ; và

R^7 được chọn từ nhóm gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkyl}$, aryl

R^9 , R^{10} độc lập với nhau, được chọn từ nhóm gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-alkyl}$ hoặc aryl; hoặc khác đi, cùng với nguyên tử nitơ, vòng dị vòng no hoặc không no, có từ 3 đến 8 nguyên tử trong vòng;

và các muối của chúng, các solvat hoặc các solvat của các muối, kể cả các biến thể tinh thể.

Tuỳ vào cấu trúc của chúng mà các hợp chất theo sáng chế có công thức chung I có thể tồn tại dưới các dạng đồng phân lập thể (các đồng phân lập thể đối quang, các đồng phân lập thể không đối quang). Vì vậy, sáng chế bao gồm các đồng phân lập thể đối quang hoặc các đồng phân lập thể không đối quang và các hỗn hợp tương ứng của chúng, bao gồm các raxemat. Các thành phần đồng nhất về đồng phân lập thể có thể được phân lập theo cách đã biết từ các hỗn hợp của các đồng phân lập thể đối quang và/hoặc của các đồng phân lập thể không đối quang nêu trên.

Mỗi nhóm thế trong số các nhóm thế đã định trên mạch bộ khung steroid đã nêu có thể nằm cả ở vị trí α và cả ở vị trí β . Ngoài ra, nếu các nhóm thế trên mạch bộ khung steroid có chứa liên kết đôi và trong đó liên kết đôi tại mỗi nguyên tử mang ít nhất một nhóm thế không phải hydro, thì các nhóm thế đó có thể có cả cấu hình E và cả cấu hình Z.

Nếu các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng tautome, thì sáng chế cũng bao gồm tất cả các dạng tautome đó.

Các muối vô hại về phương diện sinh lý của các hợp chất theo sáng chế được ưu

tiên là các muối nằm trong phạm vi của sáng chế. Tuy nhiên, các muối mà bản thân chúng không thích hợp để sử dụng làm dược phẩm, nhưng có thể được sử dụng, chẳng hạn như, để phân lập hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế, thì cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các muối vô hại về phương diện sinh lý của các hợp chất theo sáng chế - khi chúng chứa chức bazơ, có chứa các muối với axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, cụ thể là các axit vô cơ, các axit carboxylic và các axit sulphonic, chẳng hạn như các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit metansulphonic, axit etansulphonic, axit toluensulphonic, axit benzensulphonic, axit naphtalen-đisulphonic, axit axetic, axit trifloroaxetic, axit propionic, axit lactic, axit tartaric, axit malic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic và axit benzoic.

Các muối vô hại về phương diện sinh lý của các hợp chất theo sáng chế - khi chúng chứa chức axit, có chứa các muối với kim loại kiềm, các muối với kim loại kiềm thổ, các muối amoni, như các muối có thể được điều chế bằng phản ứng với các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ tương ứng. Ví dụ và tốt hơn nữa, có thể nêu ra các muối với kim loại kiềm (chẳng hạn các muối natri và kali), các muối kim loại kiềm thổ (chẳng hạn như các muối canxi và magiê) và các muối amoni, được tạo thành từ amoniac hoặc từ các amin hữu cơ có từ 1 đến 16 nguyên tử cacbon, ví dụ và tốt hơn, như etylamin, dietylamín, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, bixyclo-hexylamin, dimetylamino-etanol, procain, dibenzylamin, N-metylmorpholin, arginin, lysin, etylendiamin, N-metyl piperidin, N-metyl glucamin, D-metyl glucamin, etyl glucamin, 1,6-hexadiamin, glucosamin, N-metylglyxin, 2-amino-1,3-propandi-ol, tris-hydroxymetyl-aminometan và 1-amino-2,3,4-butantriol.

Các dạng của các hợp chất theo sáng chế tạo được sản phẩm cộng với các phân tử dung môi, tồn tại ở trạng thái rắn hoặc lỏng, được gọi là các solvat nằm trong phạm vi của sáng chế. Dung môi có thể có mặt với tỷ lệ hợp thức hoặc thậm chí là không hợp thức. Trong trường hợp các solvat hợp thức, thì chúng cũng được gọi cụ thể là bán-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, v.v., solvat. Các hydrat là một dạng đặc biệt của các solvat, trong đó sự liên kết phối trí xảy ra với nước.

Ngoài ra, sáng chế cũng bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng

chế. Thuật ngữ "các tiền dược chất" bao hàm các hợp chất, mà khi ở trong cơ thể, thì chúng bị chuyển hoá thành các hợp chất theo sáng chế, ví dụ như do quá trình enzym hoặc quá trình thủy phân.

Nằm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi được quy định khác đi, các nhóm thế có ý nghĩa như sau:

Alkyl dùng để chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ như metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl và dexyl.

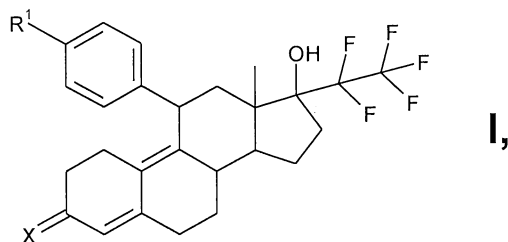
Aryl dùng để chỉ gốc vòng cacbon thơm chứa từ một đến ba vòng, có nhóm thế hoặc không chứa nhóm thế, ví dụ như phenyl, naphtyl, mà vòng này có thể được thế bằng một hoặc nhiều lần với nhóm halogen (F, Cl, Br, I), OH, O-alkyl, CO₂H, CO₂-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₁₀-alkyl), N(C₁-C₁₀-alkyl)₂, đặc biệt là các nhóm N(CH₃)₂, NO₂, N₃, CN, C₁-C₁₀-alkyl, C₁-C₁₀-pefloro-alkyl, C₁-C₁₀-axyl, C₁-C₁₀-axyloxy.

Heteroaryl dùng để chỉ gốc thơm chứa một hoặc hai vòng, thông thường có từ 5 đến 10, tốt hơn thì từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng và chứa tới 5, tốt hơn thì tới 4 nguyên tử khác loại từ nhóm S, O và N, ví dụ và tốt hơn nếu là benzofuranyl, benzothiophenyl, quinoliny, furyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, isoquinoliny, oxazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, pyrazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, quinolyl hoặc tetrazolyl.

Aralkyl dùng để chỉ các nhóm aralkyl có thể chứa tới 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn thì từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng, và từ 1 đến 8, tốt hơn thì từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong mạch alkyl. Ví dụ, các gốc aralkyl có thể xem xét là benzyl, phenyletyl, naphtylmetyl, naphtyletyl, furylmetyl, thienyletyl, pyridylpropyl. Các vòng này có thể được thế một hoặc nhiều lần với các nhóm halogen, OH, O-alkyl, CO₂H, CO₂-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₁₀-alkyl), N(C₁-C₁₀-alkyl)₂, NO₂, N₃, CN, C₁-C₂₀-alkyl, C₁-C₁₀-pefloro-alkyl, C₁-C₂₀-axyl, C₁-C₂₀-axyloxy.

Khi các gốc trong các hợp chất theo sáng chế lại được thế, thì trừ khi được quy định khác đi, các gốc này có thể được thế một hoặc nhiều lần. Nằm trong phạm vi của sáng chế, đối với tất cả các gốc xuất hiện nhiều hơn một lần, thì có nghĩa là các gốc đó độc lập với nhau. Việc thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế giống hoặc khác nhau được ưu tiên hơn. Việc thế bằng một nhóm thế được ưu tiên đặc biệt.

Các hợp chất có công thức (I) được ưu tiên,



trong đó:

R^1 đại diện cho gốc Y hoặc vòng phenyl được thế một lần bằng gốc Y và Y được chọn từ nhóm gồm SR^2 , $S(O)R^3$, $S(O)_2R^3$, $S(O)(NH)R^3$, $S(O)(NR^4)R^3$, $S(O)_2NR^9R^{10}$, và

R^2 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl, hydro hoặc C_7 - C_8 -aralkyl, đặc biệt tốt là hydro, methyl, ethyl hoặc benzyl,

R^3 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl; tốt hơn, là methyl hoặc ethyl,

R^4 đại diện cho nhóm $S(O)_2R^6$; và

X đại diện cho nguyên tử oxy,

R^6 đại diện cho phenyl hoặc 4-methylphenyl; và

R^9 , R^{10} độc lập với nhau, đại diện cho hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl hoặc phenyl;

và các muối của chúng, các solvat hoặc các solvat của các muối.

Các hợp chất có công thức I được đặc biệt ưu tiên trong trường hợp R^1 là $S(O)_2R^3$, X là O và R^3 là C_1 - C_6 -alkyl, đặc biệt là các hợp chất mà trong đó R^3 là nhóm methyl.

Các hợp chất có công thức I cũng đặc biệt được ưu tiên trong trường hợp R^1 là $S(O)(NH)R^3$, X là O và R^3 là C_1 - C_6 -alkyl, đặc biệt là các hợp chất mà trong đó R^3 là nhóm methyl. Gốc R^1 được ưu tiên có thể có cả cấu hình R, cả cấu hình S và theo tỷ lệ hỗn hợp bất kỳ.

Các hợp chất sau đây cũng được ưu tiên:

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Ví dụ 1)

(11 β ,17 β)-11-[4-(Etylsulphonyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-

dien-3-on (Ví dụ 2)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[(RS)-metylsulphanyl]phenyl}-17-(pentafoetyl)-
estra-4,9-dien-3-on (Ví dụ 3)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafoetyl)estra-
4,9-dien-3-on (Ví dụ 4)

(11 β ,17 β)-11-[4-(Etylsulphonyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafoetyl)estra-4,9-
dien-3-on (Ví dụ 5)

(11 β ,17 β)-11-[4-(Benzylsulphanyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafoetyl)estra-
4,9-dien-3-on (Ví dụ 6)

N-[{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafoetyl)estra-4,9-dien-11-yl]-
phenyl}(RS)(metyl)oxido- λ^6 -sulphanyliden]-4-metylbenzensulphonamit (Ví dụ 7)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(RS-metylsulphonimidoyl)phenyl]-17-
(pentafoetyl)-estra-4,9-dien-3-on (Ví dụ 8)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4'-(metylsulphanyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafoetyl)-
estra-4,9-dien-3-on (Ví dụ 9)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4'-(metylsulphonyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafoetyl)-
estra-4,9-dien-3-on (Ví dụ 10)

N-[{4'-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafoetyl)estra-4,9-dien-11-yl]-
biphenyl-4-yl}(RS)(metyl)oxido- λ^6 -sulphanyliden]-4-metylbenzensulphonamit (Ví dụ
11)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4'-(RS-metylsulphonimidoyl)biphenyl-4-yl]-17-
(pentafoetyl)estra-4,9-dien-3-on (Ví dụ 12)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafoetyl)-11-(4'-sulphanyl)biphenyl-4-yl)estra-
4,9-dien-3-on (Ví dụ 13)

4'-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafoetyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-
dimetylbiphenyl-4-sulphonamit (Ví dụ 14)

4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafoetyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-
dimetylbenzensulphonamit (Ví dụ 15)

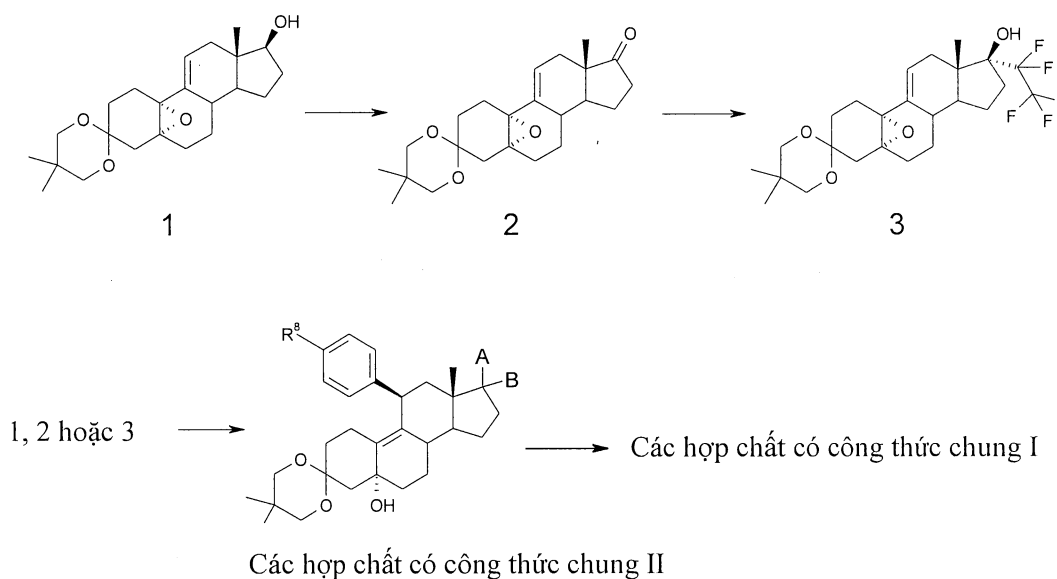
Các định nghĩa đã nêu riêng biệt từng gốc về các gốc trong các tổ hợp tương ứng

hoặc các tổ hợp được ưu tiên của các gốc cũng được thay thế bằng các định nghĩa bất kỳ về các gốc trong một tổ hợp nào đó khác, độc lập với các tổ hợp tương ứng đã nêu của các gốc đó.

Các tổ hợp của hai hoặc nhiều giới hạn được ưu tiên nêu trên là các giới hạn được ưu tiên đặc biệt.

Đã phát hiện ra rằng, các hợp chất theo sáng chế và/hoặc các dẫn xuất của các hợp chất đó thể hiện tác dụng đối kháng progesteron rất mạnh. Trong một vài nghiên cứu lâm sàng, đã phát hiện ra rằng, việc điều trị bằng các chất đối kháng thụ thể progesteron (mifepriston, asoprisnil, Proellex) có thể làm co lại đáng kể u xơ tử cung và làm giảm đáng kể các triệu chứng liên quan tới u xơ tử cung đã nêu. Ngoài ra, trong các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh được rằng, trong quá trình điều trị bằng các chất đối kháng thụ thể progesteron đã nêu, cũng có thể làm giảm đáng kể các triệu chứng gây ra bởi bệnh lạc nội mạc tử cung (đặc biệt là triệu chứng đau).

Sơ đồ 1



(Trong công thức trên, A và B có ý nghĩa như sau: =O; -OH/-H hoặc -OH/-C₂F₅)

Những nét chính của việc điều chế các hợp chất có công thức chung I được trình bày trong Sơ đồ 1.

Các hợp chất có công thức hoá học chung I được điều chế bắt đầu từ (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S,17'S)-5,5,13'-trimetyl-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahydro -6'H-spiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxyxyclopenta[a]phenantren]-17'-ol (về điều chế, xem tài liệu Tetrahedron Lett. 26, 2069-2072 (1985), tương tự như phương

pháp được mô tả trong các tài liệu WO 98/34947 và WO 2008/058767. Sau khi oxy hoá nhóm hydroxyl ở vị trí 17 của khung steroid, việc đưa mạch nhánh 17 α -pentafluoretyl vào các hợp chất 17-xeto tương ứng được thực hiện theo các phương pháp đã mô tả trong tài liệu WO 98/34947 và tài liệu WO 2008/058767. Việc đưa các nhóm thế 11 β -phenyl vào được thực hiện bằng phản ứng cộng liên hợp của các chất phản ứng arylgrignard hoặc aryllithi dưới sự xúc tác của đồng. Thu được các hợp chất có công thức chung II, trong đó R⁸ có thể có tất cả các ý nghĩa như đã nêu cho R¹ và ngoài ra, có thể là nhóm hydroxy, C₁-C₁₀-alkoxy, benzyloxy, C₁-C₁₀-alkanoyloxy, benzoyloxy, silyloxy, alkoxyalkyloxy, Cl, Br, I hoặc nhóm C_mF_{m+1}SO₃ với m = 1-4, và A và/hoặc B đại diện cho nhóm carbonyl hoặc đại diện cho nhóm 17 β -OH/17 α -H, hay đại diện cho nhóm 17 β -OH/17 α -C₂F₅. Từ các hợp chất có công thức chung II, sau đó có thể thu được các hợp chất có công thức chung I. Để thu được các hợp chất này, các nhóm chức được tùy ý biến đổi tiếp. Cụ thể, có thể đề cập đến phản ứng oxy hoá các sulphua thành các sulfoxit hoặc các sulphon bằng các phương pháp đã biết bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và phản ứng tạo các sulfoximin từ các sulphua bằng cách thêm Cloramin-T-Trihydrat[®] và sau đó oxy hoá tiếp để tạo thành sulfoximin đã được bảo vệ tương ứng; sản phẩm sau đó được giải phóng nhờ, ví dụ như phân cắt bằng axit. Tuy nhiên, theo cách khác, cũng có thể sử dụng các phương pháp mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết, bắt đầu từ các sulfoxit tương ứng. Đối với các hợp chất trong đó có một gốc biphenyl ở vị trí 11 β của bộ khung steroid, việc đưa các nhóm thế 11 β -biphenyl vào được thực hiện trực tiếp bằng phản ứng cộng liên hợp của các chất phản ứng diarylgrignard hoặc diaryllithi dưới sự xúc tác của đồng, hoặc theo cách khác, chẳng hạn như bằng các phản ứng kết hợp có chất xúc tác paladi trên các dẫn xuất 11 β -phenyl có nhóm chức tương ứng, ví dụ như phenyl triflat hoặc phenyl nonaflat. Nói chung, cả gốc 11 β -phenyl và mạch nhánh 17 β -pentafluoretyl đều có thể được đưa vào đầu tiên. Các nhóm chức, đặc biệt là nhóm 3-xeto, được bảo vệ tùy ý trong giai đoạn trung gian, chẳng hạn như dưới dạng xetal. Về trường hợp các nhóm bảo vệ là xetal, có thể dẫn ra ví dụ là nhóm etylendioxy hoặc nhóm 1,2-đimetylpropylen-1,2-dioxy. Các nhóm hydroxyl được bảo vệ chẳng hạn như dưới dạng các ete metoxymetyl, metoxyetyl, tetrahydropyranyl, benzyl hoặc silyl.

Ở giai đoạn thích hợp, các nhóm bảo vệ sẽ được tách ra sau đó bằng các phương

pháp đã biết bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong quá trình phân cắt nhóm 3-xetal thành nhóm 3-xeto của bộ khung steroid, nhóm 5 α -hydroxyl tùy ý vẫn còn hiện diện sẽ được loại bỏ, để các hợp chất có công thức chung 1 được tạo ra.

Trừ khi việc điều chế các hợp chất đầu được mô tả trong sáng chế, thì các chất đầu là các chất mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết hoặc có thể được điều chế tương tự như các hợp chất đã biết hoặc tương tự như các phương pháp được trình bày trong sáng chế. Có thể phân tách hỗn hợp của các đồng phân thành các hợp chất riêng biệt bằng các phương pháp thông thường, ví dụ như bằng kết tinh, chạy sắc ký hoặc tạo muối.

Việc điều chế các muối được thực hiện theo cách thông thường, bằng cách thêm một đương lượng hoặc một lượng dư bazơ hay axit, tùy ý dưới dạng dung dịch, vào dung dịch của hợp chất có công thức hoá học chung I, và tùy ý tách lấy kết tủa hoặc xử lý dung dịch thu được theo cách thông thường.

Các hợp chất có công thức (I) tạo thành tùy ý được chuyển hoá, cùng với (i) các dung môi và/hoặc (ii) các bazơ hoặc các axit tương ứng, để tạo thành các solvat của chúng, các muối và/hoặc thành các solvat của các muối đó.

Các định nghĩa đại cương về các gốc nêu trên hoặc được nêu trong các giới hạn ưu tiên được áp dụng cho cả các sản phẩm cuối có công thức (I) và, tương ứng, cũng áp dụng cho cả các chất đầu hoặc các chất trung gian cần thiết trong mỗi trường hợp điều chế.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện các thông số được lý, được động và được lực có giá trị, không thể đoán trước được tác dụng của chúng.

Do vậy, các hợp chất này thích hợp để sử dụng làm các dược phẩm điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ở người và động vật.

Dược lực của các hợp chất theo sáng chế có thể được giải thích bằng tác dụng của chúng kiểu như các chất đối kháng thụ thể progesteron, và vì vậy, bằng tác dụng đối kháng của chúng lên thụ thể progesteron.

Một mục đích khác của sáng chế là sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh phát sinh trên cơ sở các quá trình tăng sinh quá mức

phụ thuộc hormon, ưu tiên là các bệnh phụ khoa, đặc biệt là bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc nội mạc tử cung hoặc bệnh ung thư vú phụ thuộc hormon.

Một mục đích khác của sáng chế là sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là các bệnh nêu trên.

Một mục đích khác của sáng chế là các hợp chất theo sáng chế sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh u xơ tử cung, bệnh lạc nội mạc tử cung và bệnh ung thư vú phụ thuộc hormon.

Một mục đích khác của sáng chế là sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là các bệnh nêu trên.

Một mục đích khác của sáng chế là phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là các bệnh nêu trên, bằng cách sử dụng 0,1-100 mg hợp chất theo sáng chế mỗi ngày cho bệnh nhân trong quá trình điều trị u xơ tử cung hoặc lạc nội mạc tử cung và sử dụng để tránh thai; hoặc sử dụng 0,1–500 mg hợp chất theo sáng chế mỗi ngày cho bệnh nhân trong điều trị các bệnh u (chẳng hạn như u màng não hoặc các u phụ thuộc hormon, ví dụ như ung thư vú), cũng như để tránh thai khẩn cấp.

Một mục đích khác của sáng chế là các các dược phẩm chứa ít nhất là một hợp chất theo sáng chế và ít nhất là một hoặc vài hoạt chất khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh nêu trên.

Ví dụ, để điều trị các bệnh u, có thể sử dụng các hoạt chất/các loại hoạt chất sau đây đồng thời hoặc liên tiếp: các SERM, các SERD, các thuốc kháng estrogen, các chất ức chế aromataza, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế sự tạo mạch máu và/hoặc các tác nhân kìm tế bào.

Để điều trị u xơ tử cung hoặc lạc nội mạc tử cung, các hợp chất theo sáng chế có thể được phối hợp đồng thời hoặc liên tiếp với các gestagen hoặc với các tổ hợp của các estrogen và các gestagen.

Các chế độ điều trị bằng chất đối kháng thụ thể progesteron/gestagen được trình bày trong các Công bố đơn quốc tế WO 96/15794 (Spicer et al., Balance Pharm. Inc.), WO 96/03130 (Stöckemann et al., Schering AG) và trong tài liệu PCT/EP2009/003249 (Möller et al., Bayer Schering Pharma AG). Các chế độ điều trị – tùy ý được lặp lại –

trong đó chất đối kháng thụ thể progesteron được sử dụng trong khoảng thời gian từ hai đến bốn tháng, sau đó sử dụng gestagen trong khoảng thời gian từ một đến bốn tuần, là rất thích hợp cho việc điều trị u xơ tử cung và lạc nội mạc tử cung. Việc sử dụng chất đối kháng thụ thể progesteron trong thời gian 84 ngày, sau đó sử dụng gestagen trong 14 ngày – tùy ý được lặp lại – là vô cùng thích hợp.

Sử dụng đồng thời hoặc liên tiếp các hợp chất theo sáng chế chẳng hạn như với các SERM, các SERD và các estrogen có thể được xem xét để điều trị các rối loạn liên quan đến thời kỳ mãn kinh.

Các SERM (selective estrogen receptor modulators = các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc) là các hợp chất chọn lọc mô và có tác dụng kháng estrogen hoặc có tác dụng như estrogen, ví dụ như trên tử cung, nên chúng ức chế tác dụng của estrogen, nhưng có tác dụng trung tính hoặc tác dụng giống như estrogen trên xương. Các ví dụ về các thuốc điều biến này là clomifen, raloxifen, tamoxifen, toremifene, bazedoxifen, lasofoxifen và ormeloxifen.

Các tác nhân gây mất ổn định thụ thể estrogen chọn lọc (SERD) là các dược phẩm đối kháng hoàn toàn với thụ thể estrogen (tức ‘các tác nhân kháng estrogen thuần túy’ không có thành phần mang hoạt tính estrogen) và dẫn tới sự điều chỉnh làm giảm hoạt tính của thụ thể đó, ví dụ như fulvestrant, ZK-703 và ZK-253 (xem tài liệu Hoffmann J et al., J Natl Cancer Inst 2004, 96:210-218) và các hợp chất được trình bày trong các tài liệu WO 98/007740, WO 99/33855 và WO 03/045972.

Các tác nhân kháng estrogen là các hợp chất đối kháng hoàn toàn với thụ thể estrogen, ví dụ như fulvestrant.

Các chất ức chế aromataza ức chế enzym aromataza và do đó ức chế sự thơm hoá các androgen thành các estrogen. Không kể đến các chất ức chế aromataza khác, thì chúng gồm anastrozol, letrozol, exemestan, vorozol, các formestan và fadrozol.

Các chất ức chế kinaza là các enzym chuyển gốc phosphat từ ATP sang các cơ chất khác, và cụ thể là sang các nhóm hydroxyl có trong các cơ chất đó; ví dụ về các chất ức chế này là sorafenib (Nexavar) hoặc imatinib (Gleevec).

Các chất ức chế sự sinh mạch máu, chẳng hạn như Avastin, làm giảm hoặc ngăn chặn việc tạo thêm mạch máu và do đó làm giảm hoặc ngăn chặn sự cung cấp máu cho

khối u.

Các tác nhân kìm tế bào, chẳng hạn như cisplatin, taxol, Taxotere là các chất tự nhiên hoặc tổng hợp ức chế sự sinh trưởng tế bào hoặc sự phân chia tế bào.

Theo tinh thần của sáng chế, các gestagen là chính bản thân progesteron tự nhiên hoặc là các dẫn xuất tổng hợp, tương tự như progesteron, chính chúng liên kết với thụ thể progesteron, và với các liều cao hơn liều ức chế sự rụng trứng, thì sẽ ức chế sự rụng trứng. Để làm ví dụ về các dẫn xuất tổng hợp, có thể nhắc đến drospirenon, gestoden, levonorgestrel, cyproteron axetat, desogestrel và 3-xetodesogestrel, noretisteron, noretisteron axetat và dienogest.

Các tổ hợp của các gestagen và các estrogen là các tổ hợp của các hoạt chất có trong các thuốc uống tránh thai vốn dĩ đã biết, ví dụ như các thuốc tránh thai Yasmin, Femovan, Triquilar, Marvelon, YAZ, v.v..

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng toàn thân và/hoặc khu trú. Nhằm mục đích đó, chúng có thể được sử dụng theo cách thích hợp, chẳng hạn như theo đường uống, đường trong tử cung, đường trong âm đạo, đường ngoài đường tiêu hoá, đường phổi, đường mũi, đường ngậm dưới lưỡi, đường lưỡi, đường trong miệng, đường trực tràng, đường da, đường thấm qua da, đường kết mạc hoặc đường trong tai, hay dưới dạng mảnh cấy hoặc thanh nong. Theo đường trong tử cung có nghĩa là trong sử dụng cụ thể thông qua IUS (hệ thống đặt trong tử cung) hoặc thông qua IUD (dụng cụ đặt trong tử cung). Việc sử dụng theo đường trong âm đạo có thể được thực hiện thông qua IVR/VRS (intravaginal ring/vaginal ring system = hệ thống vòng đặt trong âm đạo/vòng âm đạo), ngoài các dụng cụ khác.

Các dạng để sử dụng trong tử cung hoặc trong âm đạo (chẳng hạn, đối chiếu với tài liệu WO 01/47490, đặc biệt là trang 1, tại các dòng 10 đến dòng 5, dòng 13 và dòng 7, dòng 19 đến dòng 58, dòng 6), hoặc đối với các vòng âm đạo (xem tài liệu WO 06/010097, đặc biệt là trang 10, dòng 22, đến trang 14, dòng 28) có thể chứa các hợp chất theo sáng chế và các polyme phi silicon và/hoặc silicon, đặc biệt là cũng chứa các elastome trên cơ sở siloxan (đối chiếu với tài liệu WO 01/47490, đặc biệt là trang 7, dòng 19, đến trang 15, dòng 15).

Để phù hợp với các đường dùng thuốc này, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới các dạng liều thích hợp.

Các dạng liều giải phóng thuốc nhanh và/hoặc giải phóng thuốc được cải tiến hoạt động theo kỹ thuật trước đây là các dạng liều thích hợp để sử dụng theo đường uống, chứa các hợp chất theo sáng chế dưới dạng tinh thể và/hoặc dạng vô định hình, và/hoặc dưới dạng hoà tan, chẳng hạn như các dạng liều viên nén (viên nén không có vỏ bao hoặc có vỏ bao, ví dụ như vỏ bao tan được trong ruột hoặc vỏ bao tan chậm, hoặc vỏ bao không tan, kiểm soát sự giải phóng hợp chất theo sáng chế), dạng liều viên nén hoặc dạng片片 mỏng/viên nhện phân rã nhanh trong khoang miệng, dạng liều片片 mỏng/dạng liều bột đông khô, dạng liều viên nang (ví dụ như nang gelatin cứng hoặc nang gelatin mềm), các dạng liều viên nén có vỏ bao, dạng cốm, dạng viên nhỏ, dạng bột, dạng nhũ tương, dạng huyền phù, dạng sol khí hoặc dạng dung dịch.

Sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá có thể được thực hiện, đồng thời tránh bước hấp thụ (chẳng hạn như tiêm vào tĩnh mạch, tiêm vào động mạch, tiêm vào trong tim, tiêm vào trong cột sống hoặc tiêm vào cột sống vùng thắt lưng) hoặc cùng với bước hấp thụ (chẳng hạn như tiêm vào trong cơ, tiêm dưới da, tiêm trong da, tiêm qua da hoặc tiêm vào phúc mạc). Ngoài các dạng khác, các chế phẩm để tiêm và truyền dưới dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, hoặc dạng đông khô hay dạng bột vô khuẩn là các dạng thích hợp làm các dạng liều để sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hoá.

Đối với các đường sử dụng thuốc khác, chẳng hạn thích hợp là các dạng liều sau: các dạng liều để xông hít (bao gồm các bột để xông hít, các dạng liều khí dung), thuốc nhỏ mũi, dung dịch và các thuốc phun; các dạng viên nén để dùng cho lưỡi, dùng ngậm dưới lưỡi hoặc dùng theo đường trong miệng, các dạng片片 mỏng/viên nhện hoặc viên nang, dạng thuốc đạn, chế phẩm dùng cho tai hoặc cho mắt, viên nang đặt âm đạo, huyền phù trong nước (các thuốc xức, các hỗn hợp lắc trước khi dùng), huyền phù ưa lipid, thuốc pomat, thuốc kem, hệ điều trị thẩm thấu qua da (ví dụ như băng dán thuốc), thuốc dạng sữa, thuốc dạng huyền phù đặc, thuốc dạng bột, thuốc dạng bột để rắc, thuốc dạng mảnh cấy hoặc thuốc dạng thanh nong.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng liều nêu trên. Công việc này được tiến hành theo cách vốn dĩ đã biết, bằng cách phối trộn với các tá dược thích hợp, trơ, không độc. Ngoài các vật liệu khác, thì tá dược này bao gồm các chất mang (ví dụ như xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), các dung môi (chẳng hạn như các polyetylen glycol lỏng), các chất nhũ tương hoá và các tác nhân phân tán hoặc

các tác nhân làm thấm ướt (ví dụ như natri đodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), các vật liệu kết dính (ví dụ như polyvinylpyrrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ như albumin), các tác nhân ổn định (chẳng hạn như các chất chống oxy hoá, ví dụ: axit ascorbic), các chất tạo màu sắc (chẳng hạn như các sắc tố vô cơ, ví dụ: các oxit của sắt) và các chất điều chỉnh vị và/hoặc các chất điều chỉnh mùi.

Một mục đích khác của sáng chế là các dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường kết hợp với một hoặc vài tá dược thích hợp, trơ, không độc, và sử dụng các dược phẩm đó cho các mục đích nêu trên.

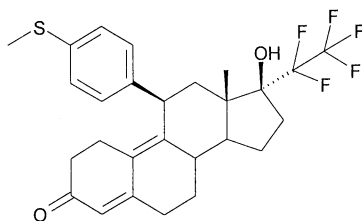
Tuy nhiên dù sao thì tùy ý vẫn cần phải điều chỉnh để tránh sử dụng cứng nhắc các liều lượng đã nêu, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng của bệnh nhân, đường dùng thuốc, đáp ứng của cá thể bệnh nhân đối với hoạt chất sử dụng, kiểu chế phẩm được sử dụng và thời điểm hoặc khoảng thời gian sử dụng thuốc. Cho nên, trong một số trường hợp, việc sử dụng dưới mức liều lượng tối thiểu nêu trên có thể là đủ, trong khi, trong các trường hợp khác, thì cần phải sử dụng trên mức giới hạn trên của liều lượng đã nêu. Trong trường hợp sử dụng liều cao hơn, thì nên chia liều đó thành vài liều nhỏ riêng biệt để sử dụng trong cả ngày.

Trừ khi có chỉ rõ khác đi, các tỷ lệ phần trăm nêu trong các thử nghiệm và các ví dụ sau đây là tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng; phần là phần theo trọng lượng. Các tỷ lệ của các dung môi, các tỷ lệ pha loãng và các con số chỉ nồng độ đối với các dung dịch lỏng/lỏng luôn luôn liên quan với thể tích.

Ví dụ thực hiện sáng chế

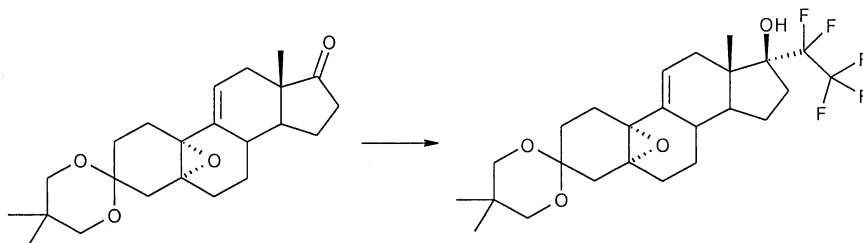
Các ví dụ sau đây nhằm giải thích rõ sáng chế, bất luận thể nào cũng không làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphanyl)phenyl]-17-(pentafluetyl)estra-4,9-dien-3-on



a) (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S,17'S)-5,5,13'-Trimetyl-17'-(pentafluetyl)-1'-2',7',8',12',13',

14',15',16',17'-đecahydro-6'H-spiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]-epoxyxyclopenta[a]phenantren]-17'-ol

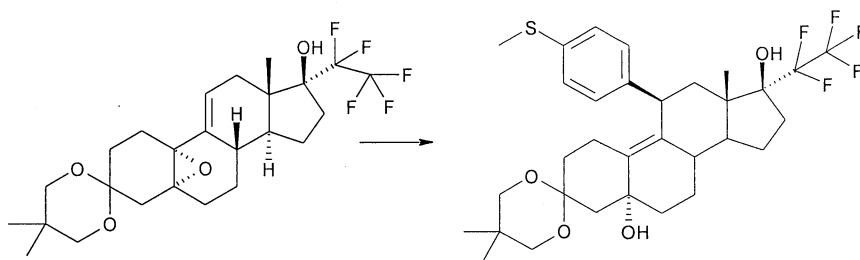


50 g (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S)-5,5,13'-trimetyl-1',2',6',7',8',12',13',14',15',16'-đecahydro-17'H-spiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxyxyclopenta[a]phenantren]-17'-on (về điều chế hợp chất này, xem tài liệu Tetrahedron Lett. 26, 2069-2072 (1985)) được thêm vào 116 g pentafloridoetan ngưng tụ trong 500 ml toluen tuyệt đối ở nhiệt độ – 70°C. Thêm vào đó 290 ml dung dịch 1,5 M của phức hợp metyllithi-lithi bromua trong dietyl ete ở cùng nhiệt độ nêu trên. Sau đó, khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được thêm vào dung dịch amoni clorua bão hoà trong nước và được chiết bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, làm khan bằng natri sulphat và cô chân không. Hoà tan sản phẩm thô vào 200 ml axeton và thêm vào đó 450 ml nước. Lọc tách sản phẩm kết tủa và làm khô trong chân không.

Hiệu suất là 61,6 g

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,04 rộng (1H); 3,60 d (1H); 3,35-3,50 m (3H); 2,51 d rộng (1H); 1,06 s (3H); 0,93 s (3H); 0,85 s (3H).

b) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13-trimetyl-11-[4-(metylsulphanyl)phenyl]-17-(pentafloretyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xyclopenta[a]phenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17(4H)-diol

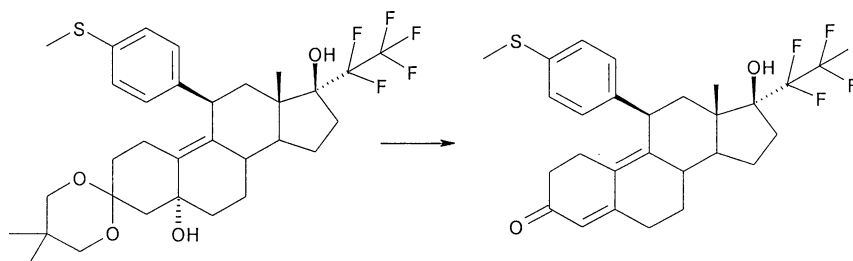


1,23 g phôi magiê được huyền phù hoá trong 5 ml THF và bổ sung 50 µl dibromoetan, trong khi khuấy đồng thời. Thêm vào huyền phù thu được dung dịch của

10,31 g 1-bromo-4-(methylthiophenyl)benzen trong 60 ml THF theo cách sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt quá 55°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp thêm 1 giờ nữa. Tiếp theo, dung dịch tạo thành được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Thêm vào đó 151 mg CuCl và khuấy thêm 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Tiếp theo, thêm vào hỗn hợp dung dịch của 5 g chất nêu ở phần a) của Ví dụ 1 trong 50 ml THF. Sau đó, để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ 23°C trong thời gian khoảng 3 giờ, khuấy đồng thời, rồi cứ khuấy ở nhiệt độ này thêm 10 giờ nữa. Thêm vào hỗn hợp phản ứng dung dịch nước bão hoà của NH₄Cl, có làm lạnh bên ngoài. Tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút, rồi chiết vài lần bằng etyl axetat. Các lớp chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà và làm khan bằng natri sulphat. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel, sau đó kết tinh từ hỗn hợp diclorometan và diisopropyl ete. Thu được 5,72 g hợp chất nêu trong tiêu đề.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,50 d (2H); 7,30 d (2H); 4,41 s (1H); 4,28 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (4H); 2,51 s (3H); 1,05 s (3H); 0,87 s (3H); 0,53 s (3H).

c) (11β,17β)-17-Hydroxy-11-[4-(methylsulphanyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on

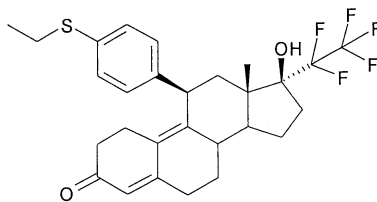


500 mg hợp chất trình bày ở phần b) của Ví dụ 1 được hoà tan vào 15 ml metanol. Thêm vào đó 360 μl axit sulphuric nửa đậm đặc và khuấy liên tục trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch natri hydrocacbonat bão hoà trong nước. Chiết hỗn hợp thu được vài lần bằng etyl axetat. Các lớp chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, làm khan bằng natri sulphat và cô chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel. Thu được 297 mg hợp chất nêu trong tiêu đề.

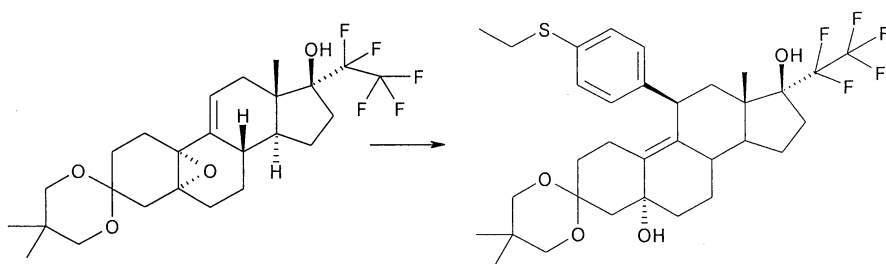
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,20 d (2H); 7,13 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,45 d rộng (1H); 2,51 s (3H); 0,68 s (3H).

Ví dụ 2: (11β,17β)-11-[4-(Etylsulphanyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-

4,9-đien-3-on



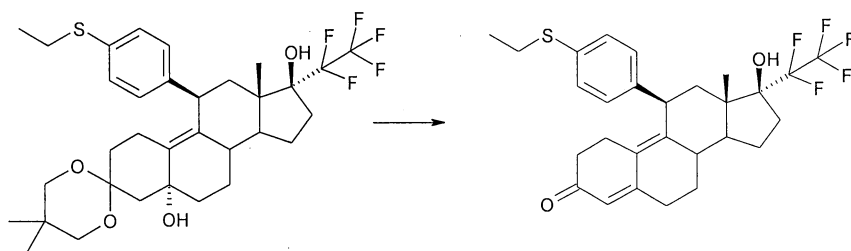
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(Etylsulphanyl)phenyl]-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluoetyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xylopenta-[a]phenantren-3,2'-[1,3]đioxan]-5,17(4H)-điol



Tương tự như trình bày ở phần b) của Ví dụ 1, 2,7 g hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 3g hợp chất trình bày ở phần a) của Ví dụ 1, 888 mg phôi magiê, 91 mg CuCl và 7,94 g 1-bromo-4-(etylthiophenyl)benzen trong THF.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,50 d (2H); 7,38 d (2H); 4,43 s (1H); 4,39 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (3H); 2,95 q (2H); 1,30 t (3H); 1,07 s (3H); 0,87 s (3H); 0,53 s (3H).

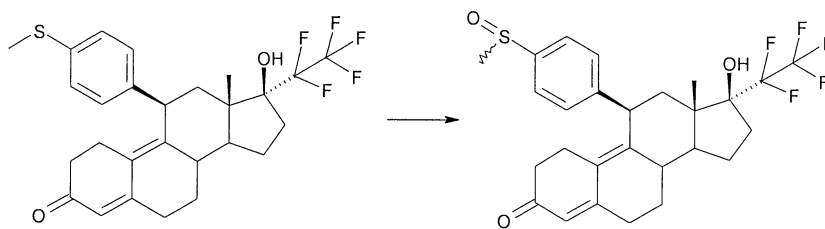
b) (11 β ,17 β)-11-[4-(Etylsulphanyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluoetyl)estra-4,9-đien-3-on



Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 125 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 200 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần a) của Ví dụ 2 bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,08 d (2H); 5,78 s rộng (1H); 4,43 d rộng (1H); 2,93 q (2H); 1,29 t (3H); 0,60 s (3H).

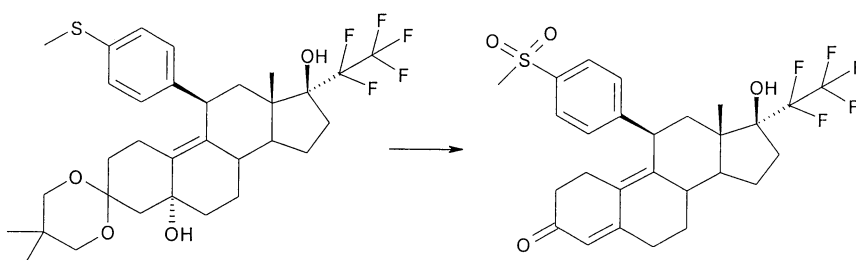
Ví dụ 3: (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[(RS)-metylsulphinyl]phenyl}-17-(pentafluoretyl)estra-4,9-dien-3-on



Bổ sung 180 μ l dung dịch hydro peoxit 30% vào 0,5 ml axit trifloroaxetic ở nhiệt độ 23°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 30 phút và sau đó thêm hỗn hợp vào huyền phù đã được làm lạnh xuống nhiệt độ 10°C của 533 mg hợp chất được điều chế như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, trong 1,8 ml axit trifloroaxetic. Khuấy hỗn hợp thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ 10°C. Sau đó, rót hỗn hợp phản ứng vào nước lẫn nước đá. Khuấy hỗn hợp thu được thêm 2 giờ nữa, rồi lọc tách sản phẩm kết tủa. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, cho 146 mg hợp chất nêu trong tiêu đề và 123 mg hợp chất trình bày ở Ví dụ 4.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,58 d (2H); 7,38 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,50 d rộng (1H); 2,71 s (3H); 0,58 s (3H) + 0,56 s (3H) (hỗn hợp các đồng phân lập thể không đối quang).

Ví dụ 4: (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoretyl)estra-4,9-dien-3-on

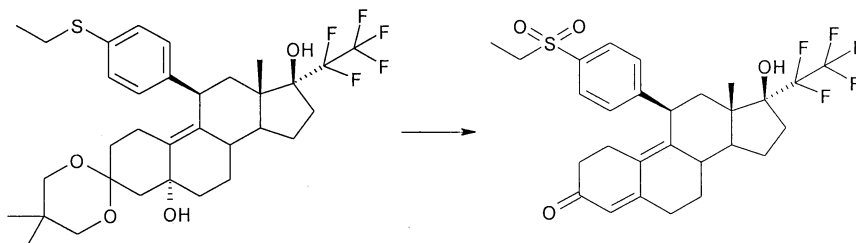


5 g hợp chất trình bày ở phần b) của Ví dụ 1 được hoà tan trong hỗn hợp của 140 ml THF và 140 ml metanol. Dung dịch của 20 g Oxone[®] trong 94 ml nước được thêm nhỏ giọt từ từ vào đó ở nhiệt độ 0°C. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp thêm 3,5 giờ nữa ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, thêm hỗn hợp của nước và điclorometan vào hỗn hợp phản ứng. Tách riêng các pha và chiết pha nước vài lần bằng điclorometan. Các lớp chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, làm khan bằng natri sulphat và cô chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel.

Thu được 3,8 g hợp chất nêu trong tiêu đề.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,86 d (2H); 7,40 d (2H); 5,81 s rộng (1H); 4,50 d rộng (1H); 3,07 s (3H); 0,51 s (3H).

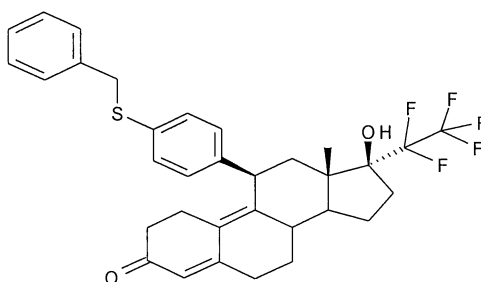
Ví dụ 5: (11 β ,17 β)-11-[4-(Etylsulphonyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorylethyl)estra-4,9-dien-3-on



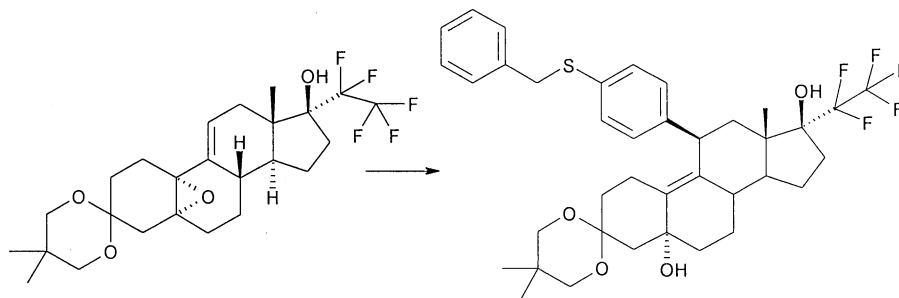
Tương tự như trình bày ở Ví dụ 4), sau khi tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, 183 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế bằng phản ứng của 400 mg hợp chất trình bày ở phần a) của Ví dụ 2 với 1,56 g Oxone[®] trong hỗn hợp của 10 ml THF và 10 ml metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,82 d (2H); 7,40 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,52 d rộng (1H); 3,13 q (2H); 1,28 t (3H); 0,51 s (3H).

Ví dụ 6: (11 β ,17 β)-11-[4-(Benzylsulphonyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorylethyl)estra-4,9-dien-3-on



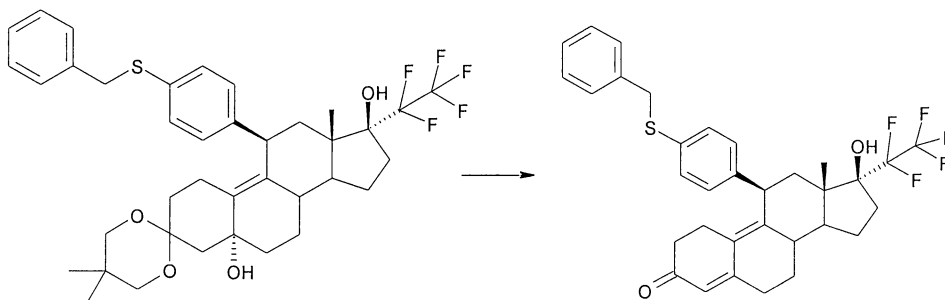
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(Benzylsulphonyl)phenyl]-5',5',13-trimethyl-17-(pentafluorylethyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xyclopenta[a]-phenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17(4H)-diol



Tương tự như trình bày ở phần b) của Ví dụ 1, 6,65 g hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 8,5 g hợp chất trình bày ở phần a) của Ví dụ 1, 2,64 g phôi magiê, 171 mg CuCl và 30,36 g 1-benzylsulphonyl-4-bromobenzene trong THF.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,13-7,30 m (7H); 7,10 d (2H); 4,44 s (1H); 4,27 d rộng (1H); 4,05 s (2H); 3,40-3,60 m (4H); 1,05 s (3H); 0,87 s (3H); 0,51 s (3H).

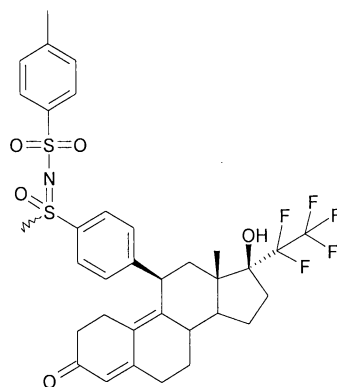
b) (11 β ,17 β)-11-[4-(Benzylsulphonyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)-estra-4,9-dien-3-on



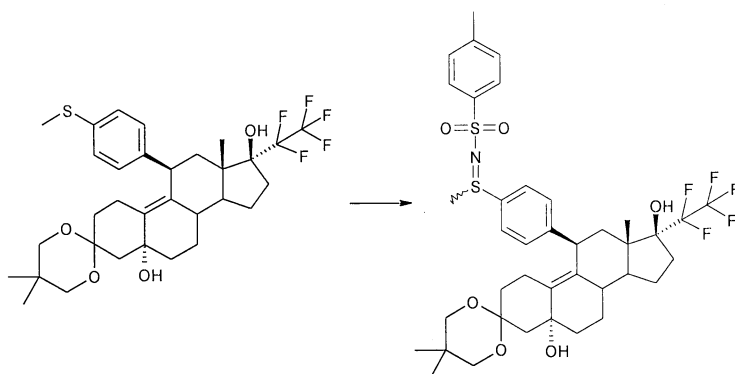
Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 1,02 g hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 1,62 g hợp chất được trình bày ở phần a) của Ví dụ 6 bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,15-7,40 m (7H); 7,06 d (2H); 5,78 s rộng (1H); 4,40 d rộng (1H); 4,08 s (2H); 0,59 s (3H).

Ví dụ 7: N-[{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(RS)(methyl)oxido- λ^6 -sulphonyliden]-4-methylbenzensulphonamid



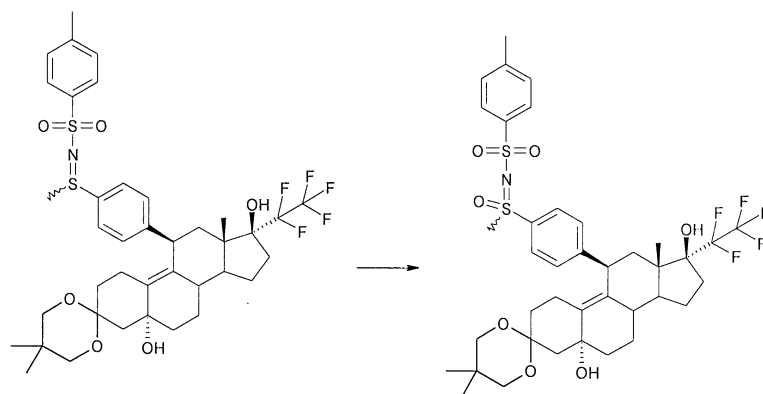
a) N-[{4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-Dihydroxy-5',5',13-trimethyl-17-(pentafluoroyl)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[xyclopenta[a]-phenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-yl]phenyl}(RS)(methyl)- σ^4 -sulphanylidene]-4-methylbenzen-sulphonamid



3 g chất trình bày ở phần b) của Ví dụ 1 được huyền phù hoá trong 80 ml axetonitril. Thêm vào đó 1,64 g Cloramin-T-Trihydrat® hoá và khuấy liên tục trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng 70 ml diclorometan. Sau khi lọc tách natri clorua kết tủa, thì cô chân không dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel. Thu được 3,16 g hợp chất nêu trong tiêu đề.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,74 d (2H); 7,49 d (2H); 7,38 d (2H); 7,18 d (2H); 4,40 s (1H); 4,33 d rộng (1H); 3,40-3,70 m (4H); 2,80 (3H); 2,37 s (3H), 1,05 s (3H); 0,89 s (3H); 0,45 s (3H) (hỗn hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

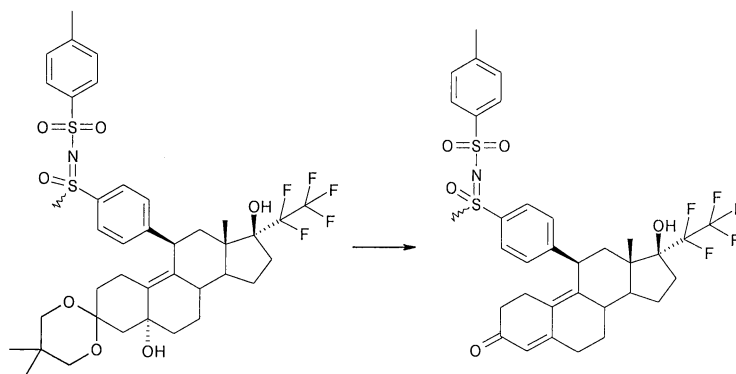
b) N-[{4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-Dihydroxy-5',5',13-trimethyl-17-(pentafluoroyl)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[xyclopenta[a]-phenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-yl]phenyl}(RS)(methyl)oxido- σ^6 -sulphanylidene]-4-methyl-benzensulphonamid



3,16 g hợp chất thu được như trình bày ở phần a) của Ví dụ 7 được hoà tan trong 2,5 ml axetonitril và 1,6 ml metanol. Thêm vào đó 1,22 g natri cacbonat và 2,34 ml dung dịch hydro peoxit 30%. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp trong thời gian 2,5 giờ ở nhiệt độ 23°C. Sau đó, rót hỗn hợp phản ứng vào nước. Chiết hỗn hợp thu được vài lần bằng diclorometan. Các lớp chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, làm khan bằng natri sulphat và cô chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel. Thu được 2,56 g hợp chất nêu trong tiêu đề.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,78-8,00 m (4H); 7,51 d (2H); 7,31 d (2H); 4,50 s (1H); 4,44 d rộng (1H); 3,45-3,67 m (7H); 2,46 s (3H); 1,09 s (3H); 0,91 s (3H); 0,51 s (3H) (hỗn hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

c) N-[{4-[(11β,17β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluoräthyl)estra-4,9-dien-11-yl]phenyl}(RS)(metyl) oxido-λ⁶-sulphanyliden]-4-metylbenzensulphonamit

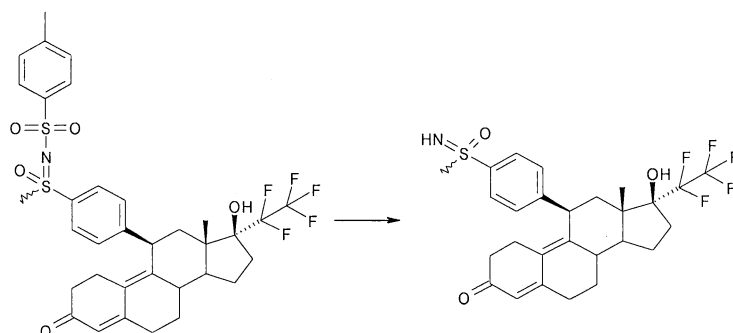


Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 2,2 g hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 2,72 g hợp chất điều chế như trình bày ở phần b) của Ví dụ 7, bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,95 d (2H); 7,86 d (2H); 7,45 d (2H); 7,28 d (2H); 5,81 s rộng (1H); 4,51 d rộng (1H); 3,41 s (3H); 2,40 s (3H); 0,51 s (3H) (hỗn

hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

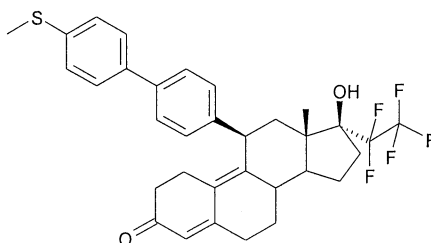
Ví dụ 8: (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(RS-metylsulphonimidoyl)phenyl]-17-(pentafluetyl)-estra-4,9-đien-3-on



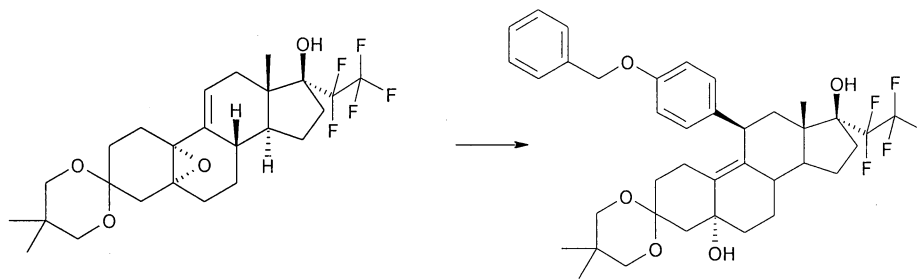
500 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần c) của Ví dụ 7 được hoà tan trong 10 ml clorofom. Thêm vào đó 1,15 ml axit sulphuric đậm đặc ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp thu được trong 7 giờ ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước bão hoà của natri hydrocacbonat. Tiếp theo, kiểm hoá hỗn hợp bằng cách thêm dung dịch NaOH 5%. Chiết hỗn hợp thu được vài lần bằng điclorometan. Các lớp chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, làm khan bằng natri sulphat và cô chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel. Thu được 306 mg hợp chất nêu trong tiêu đề.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,91 d (2H); 7,39 d (2H); 5,81 s rộng (1H); 4,50 d rộng (1H); 3,12 s (3H) + 3,10 s (3H); 0,56 s (3H) + 0,40 s (3H) (hỗn hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

Ví dụ 9: (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4'-(metylsulphanyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluetyl)-estra-4,9-đien-3-on



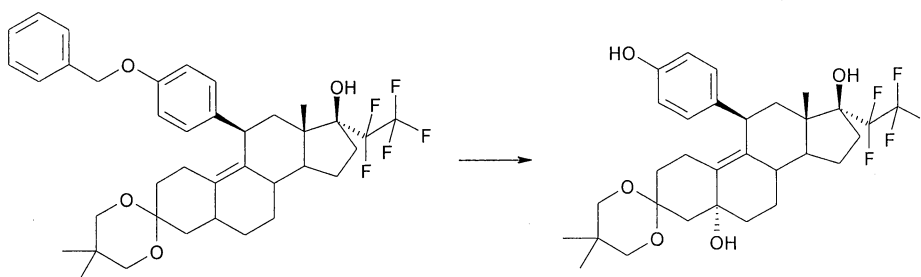
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(benzyloxy)phenyl]-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluetyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xyclopenta[a]-phenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17(4H)-diol



2,47 g phôi magiê được huyền phù hoá trong 5 ml THF và thêm vào đó 50 μ l dibromoetan, đồng thời khuấy đều. Thêm từ từ dung dịch của 26,7 g 1-bromo-4-(phenyl-metoxy)benzen trong 115 ml THF vào huyền phù nêu trên ở nhiệt độ 65°C. Làm lạnh dung dịch thu được xuống nhiệt độ 0°C. Thêm vào dung dịch này 301 mg CuCl. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó thêm từ từ vào hỗn hợp dung dịch của 10 g chất trình bày ở phần a) của Ví dụ 1 trong 70 ml THF. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ 23°C đồng thời khuấy đều trong thời gian khoảng 3 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ này thêm 10 giờ nữa. Tiếp theo, thêm dung dịch nước bão hoà của NH_4Cl vào hỗn hợp phản ứng, cùng với làm lạnh bên ngoài. Khuấy hỗn hợp thêm 30 phút nữa, rồi sau đó chiết vài lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp chiết hữu cơ gộp lại bằng dung dịch natri clorua bão hoà và làm khan bằng natri sulphat. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel, sau đó kết tinh từ hỗn hợp diclorometan và diisopropyl ete. Thu được 9,7 g hợp chất nêu trong tiêu đề.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,30-7,50 m (5H); 7,12 d (2H); 6,88 d (2H); 5,02 s (2H); 4,43 s (1H); 4,28 d rộng (1H); 3,50-3,60 m (3H); 3,42 d (1H); 1,06 s (3H); 0,87 s (3H); 0,56 s (3H).

b) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(benzyloxy)phenyl]-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluorethyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xyclopenta[a]-phenantren-3,2'-[1,3]đioxan]-5,17(4H)-điol

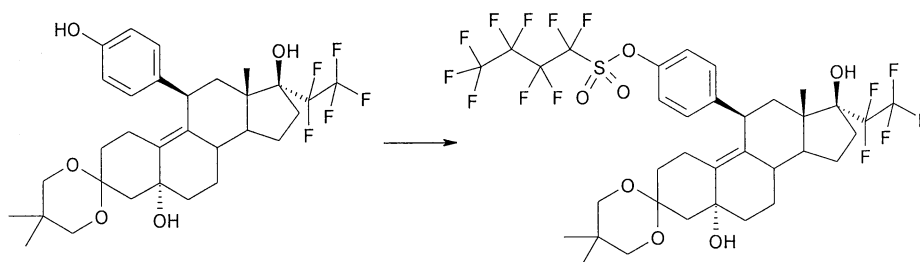


5,53 g amoni format và 972 mg paladi trên than hoạt (10%) được thêm vào dung dịch của 9,72 g hợp chất trình bày ở phần a) của Ví dụ 9 trong 100 ml metanol. Khuấy

hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ 23°C, rồi lọc qua Celite®. Cô chân không dịch lọc. Thu được 8,5 g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,05 d (2H); 6,70 d (2H); 4,43 s rộng (1H); 4,27 d rộng (1H); 3,50-3,58 m (3H); 3,41 s rộng (1H); 1,94 s (3H); 0,86 s (3H); 0,54 s (3H).

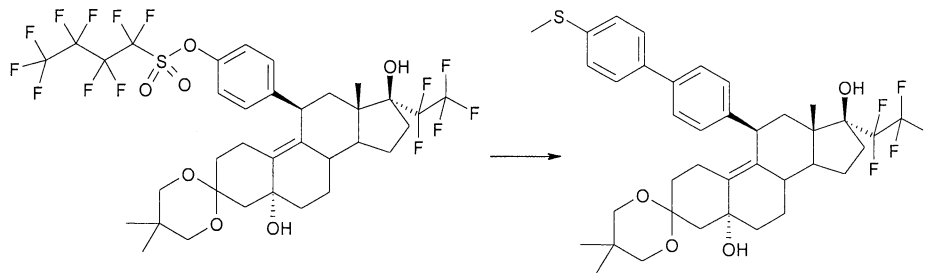
c) 4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-Đihydroxy-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluoretyl)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[xyclopenta[a]phenantren-3,2'-[1,3]đioxan]-11-yl]phenyl 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonaflorobutan-1-sulphonat



14,64 ml dung dịch 1,6 M của n-butyllithi trong hexan được thêm ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của 9,16 g hợp chất được trình bày ở phần b) của Ví dụ 9 trong 100 ml THF tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C, rồi thêm từ từ vào đó 5,62 ml peflobutan-1-sulphonyl florua. Sau đó, khuấy hỗn hợp thêm 1,5 giờ ở nhiệt độ 0°C. Tiếp theo, rót hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp gồm 300 ml dung dịch natri hydrocacbonat bão hoà và 90 ml dung dịch natri hydroxit 2N. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 45 phút, rồi sau đó chiết vài lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp chiết hữu cơ gộp lại bằng dung dịch natri clorua bão hoà và làm khan bằng natri sulphat. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel. Thu được 10,1 g hợp chất nêu trong tiêu đề.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28 d (2H); 7,18 d (2H); 4,42 s (1H); 4,34 d rộng (1H); 3,50-3,58 m (3H); 3,42 d (1H); 1,05 s (3H); 0,86 s (3H); 0,50 s (3H).

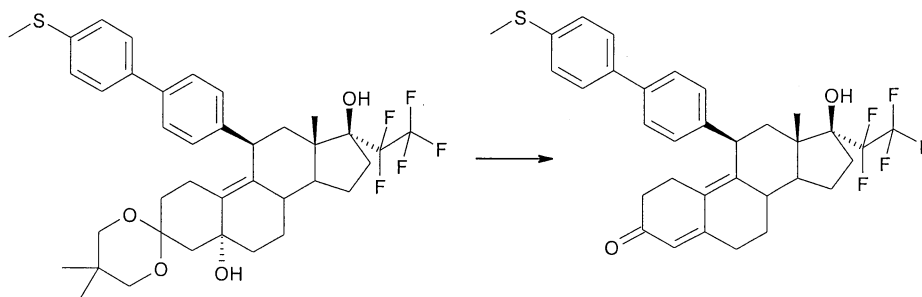
d) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13-trimetyl-11-[4'-(metylsulphanyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluoretyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xyclopenta[a]phenantren-3,2'-[1,3]đioxan]-5,17(4H)-diol



2 ml dung dịch natri cacbonat chứa nước 2 M, 131 mg lithi clorua, 240 mg axit 4-(metylthio)phenylboronic và 192 mg tetrakis(triphenylphosphin)paladi được thêm vào dung dịch của 1,2 g hợp chất được trình bày ở phần c) của Ví dụ 9 trong hỗn hợp của 12 ml toluen và 6 ml etanol. Sau đó, đun hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo, thêm hỗn hợp của etyl axetat và nước vào hỗn hợp phản ứng. Chiết hỗn hợp tạo thành vài lần bằng etyl axetat. Các lớp chiết hữu cơ gộp lại được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hoà trong nước, làm khan bằng natri sulphat và cô chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel. Thu được 927 mg hợp chất nêu trong tiêu đề.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,45-7,55 m (4H); 7,30 d (2H); 7,27 d (2H); 4,45 s (1H); 4,35 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (4H); 2,50 s (3H); 1,07 s (3H); 0,97 s (3H); 0,58 s (3H).

e) (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(metylsulphanyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluorylethyl)-estra-4,9-dien-3-on

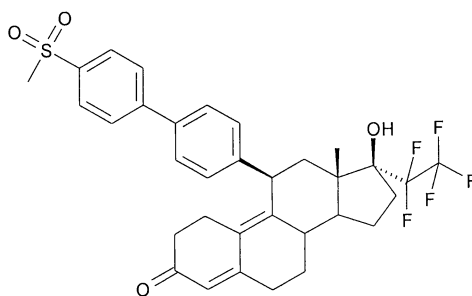


Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 82 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 120 mg hợp chất điều chế ở phần d) của Ví dụ 9 bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

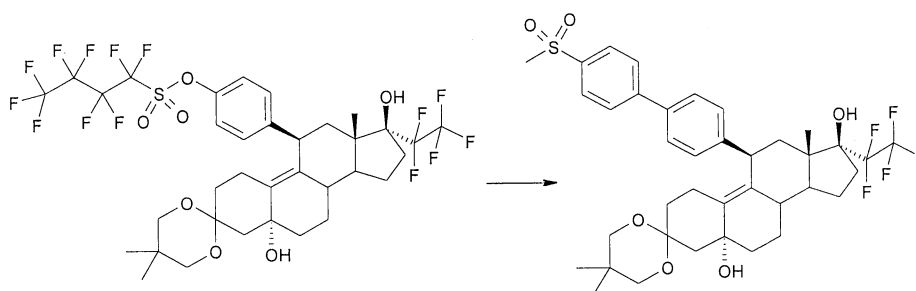
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,45-7,58 m (4H); 7,30 d (2H); 7,24 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,50 d rộng (1H); 2,50 s (3H); 0,62 s (3H).

Ví dụ 10: (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(metylsulphonyl)biphenyl-4-yl]-17-

(pentafluorethyl)-estra-4,9-dien-3-on



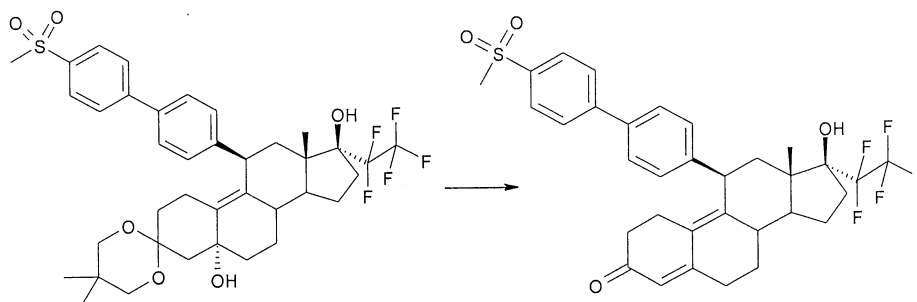
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13-trimethyl-11-[4'-(methylsulphonyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluorethyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xylopenta-[a]phenantren-3,2'-[1,3]đioxan]-5,17(4H)-điol



Tương tự như trình bày ở phần d) của Ví dụ 9, 256 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 500 mg hợp chất trình bày ở phần c) của Ví dụ 9 và axit (4-methylsulphonylphenyl)boronic với sự có mặt của tetrakis(triphenylphosphin)paladi, lithi clorua, dung dịch natri cacbonat chứa nước 2M trong hỗn hợp của toluen và etanol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,03 d (2H); 7,80 d (2H); 7,58 d (2H); 7,39 d (2H); 4,48 s (1H); 4,45 d rộng (1H); 3,45-3,65 m (4H); 3,12 s (3H); 1,10 s (3H); 0,91 s (3H); 0,62 s (3H).

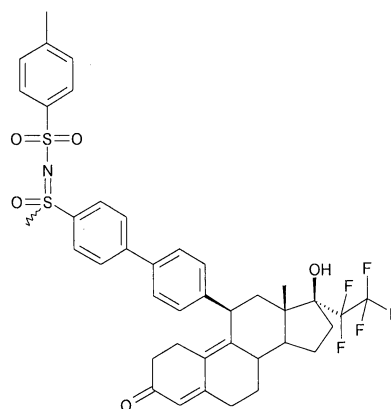
b) (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(methylsulphonyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluorethyl)-estra-4,9-dien-3-on



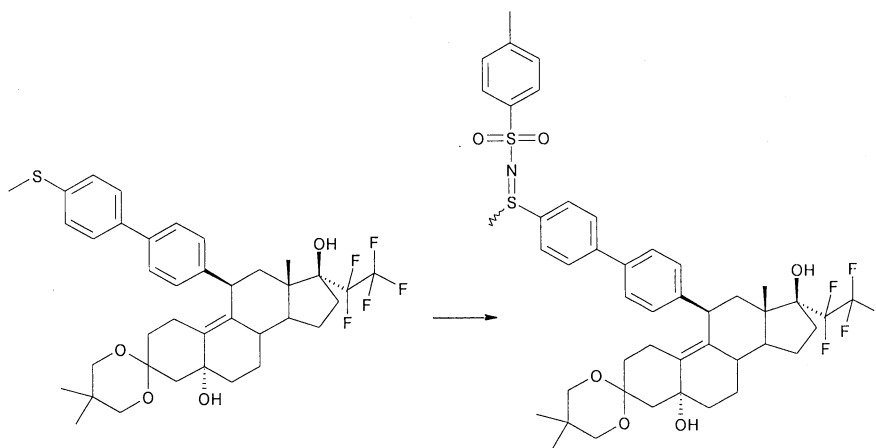
Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 62 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 110 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần a) của Ví dụ 10 bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,00$ d (2H); 7,75 d (2H); 7,55 d (2H); 7,30 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,50 d rộng (1H); 3,09 s (3H); 0,65 s (3H).

Ví dụ 11: N-[{4'-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluetyl)estra-4,9-dien-11-yl]biphenyl-4-yl}(RS)(metyl)oxido- λ^6 -sulphanyliđen]-4-metylbenzensulphonamit



a) N-[{4'-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihydroxy-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluetyl)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[xyclopenta[a]-phenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-yl]biphenyl-4-yl}(RS)(metyl)- λ^4 -sulphanyliđen]-4-metylbenzensulphonamit

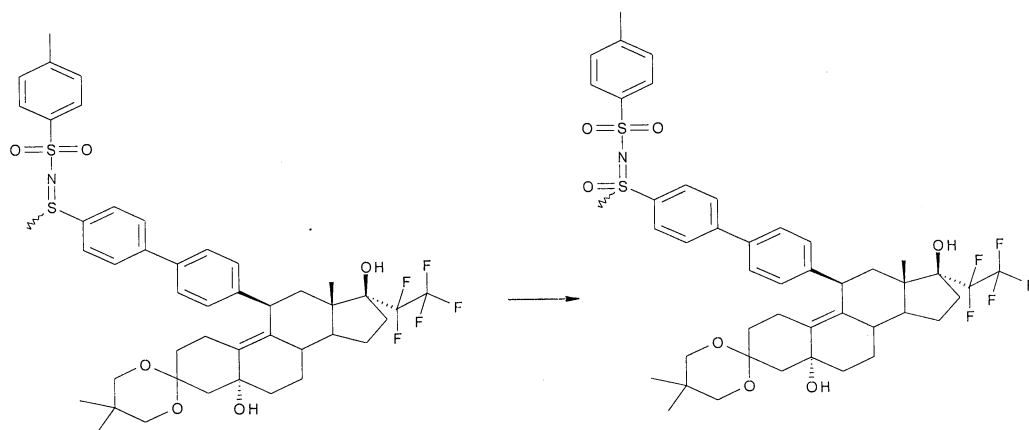


Tương tự như trình bày ở phần a) của Ví dụ 7, 715 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 800 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần d) của Ví dụ 9 cùng với Cloramin-T-Trihydrat[®] trong axetonitril.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,65$ -7,80 (6H); 7,47 d (2H); 7,30 d (2H); 7,18

d (2H); 4,45 s (1H); 4,39 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (4H); 2,87 (3H); 2,35 s (3H), 1,03 s (3H); 0,87 s (3H); 0,56 s (3H) (hỗn hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

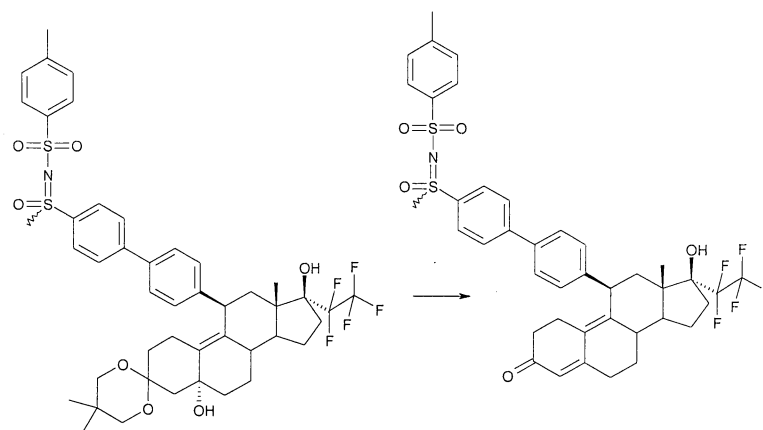
b) N-[{4'-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-Dihydroxy-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluoroethyl)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[xylopenta[a]-phenantren-3,2'-[1,3]đioxan]-11-yl]biphenyl-4-yl}(RS)(metyl)oxido- λ^6 -sulphanyliden]-4-metyl-benzensulphonamit



Tương tự như trình bày ở phần b) của Ví dụ 7, 638 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 709 mg hợp chất thu được như trình bày ở phần a) của Ví dụ 1 bằng phản ứng với dung dịch hydro peoxit 30% và natri cacbonat trong hỗn hợp của axetonitril và metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,04 d (2H); 7,87 d (2H); 7,78 d (2H); 7,50 d (2H); 7,35 d (2H); 7,27 d (2H); 4,46 s (1H); 4,40 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (4H); 3,46 s (3H); 2,39 s (3H); 1,07 s (3H); 0,87 s (3H); 0,56 s (3H) (hỗn hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

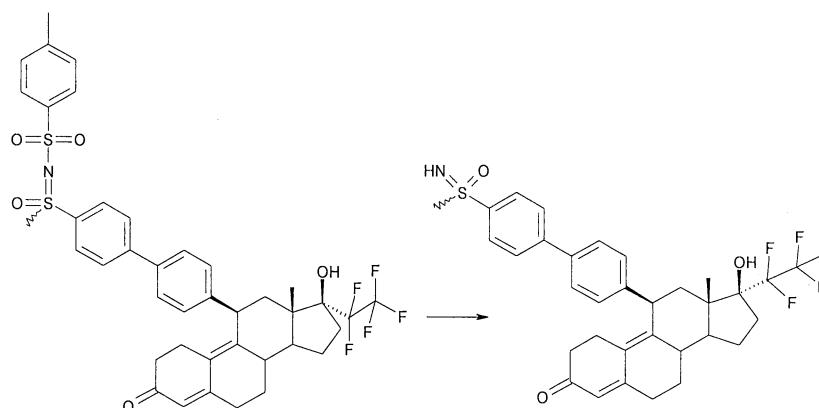
c) N-[{4'-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-đien-11-yl]biphenyl-4-yl}(RS)(metyl)-oxido- λ^6 -sulphanyliden]-4-metylbenzensulphonamit



Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 523 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 633 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần b) của Ví dụ 11 bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,06 d (2H); 7,87 d (2H); 7,78 d (2H); 7,52 d (2H); 7,20-7,35 m (4H); 5,80 s rộng (1H); 4,51 d rộng (1H); 3,45 s (3H); 2,39 s (3H); 0,62 s (3H) (hỗn hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

Ví dụ 12: (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4'-(RS-metylsulphonimidoyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluetyl)estra-4,9-đien-3-on

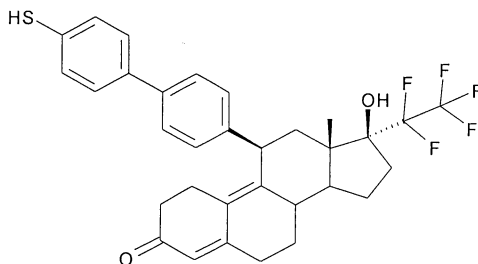


Tương tự như trình bày ở Ví dụ 8, 325 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 500 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần c) của Ví dụ 11 bằng phản ứng với axit sulphuric đậm đặc trong clorofom.

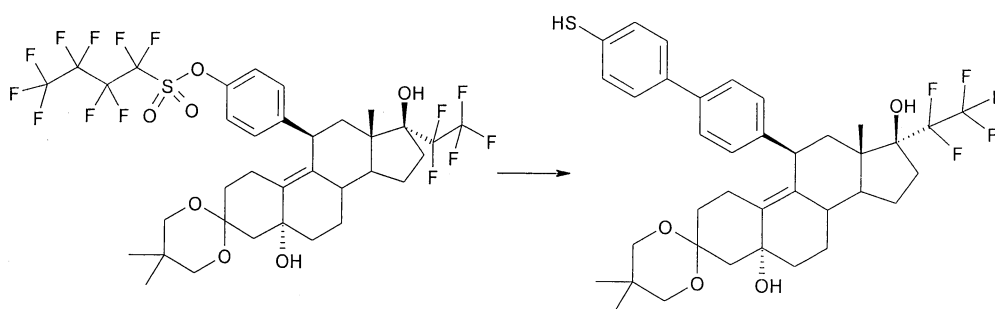
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,07 d (2H); 7,74 d (2H); 7,55 d (2H); 7,30 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,51 d rộng (1H); 3,15 s (3H); 0,64 s (3H) (hỗn hợp của các đồng phân lập thể không đối quang).

Ví dụ 13: (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluetyl)-11-(4'-sulphanylbiphenyl-4-yl)estra

-4,9-đien-3-on



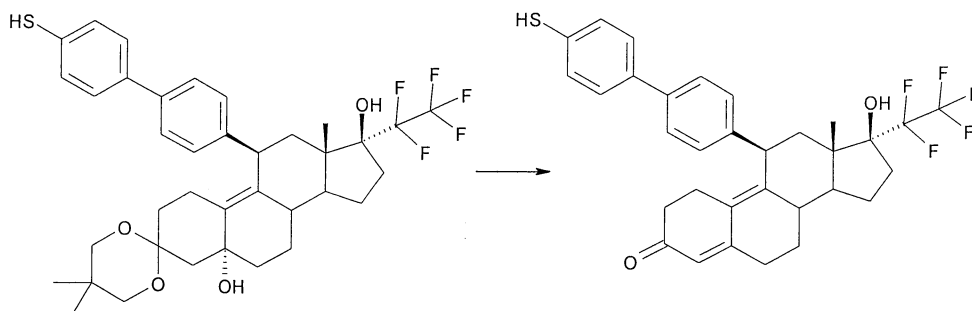
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluoroyl)-11-(4'-sulphanylbiphenyl-4-yl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-đodecahydrospiro[xylopenta-[a]phenantren-3,2'-[1,3]đioxan]-5,17(4H)-điol



Tương tự như trình bày ở phần d) của Ví dụ 9, 478 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 1 g hợp chất trình bày ở phần c) của Ví dụ 9 và axit (4-mercaptophenyl)boronic với sự có mặt của tetrakis(triphenylphosphin)paladi, lithi clorua, dung dịch natri cacbonat chứa nước 2M trong hỗn hợp của toluen và etanol.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,14-7,32 m (8H); 4,42 s (1H); 4,30 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (4H); 1,05 s (3H); 0,88 s (3H); 0,54 s (3H).

b) (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluoroyl)-11-(4'-sulphanylbiphenyl-4-yl)estra-4,9-đien-3-on

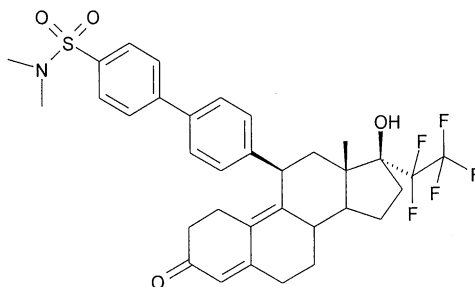


Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 103 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 200 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần a) của Ví dụ 13 bằng

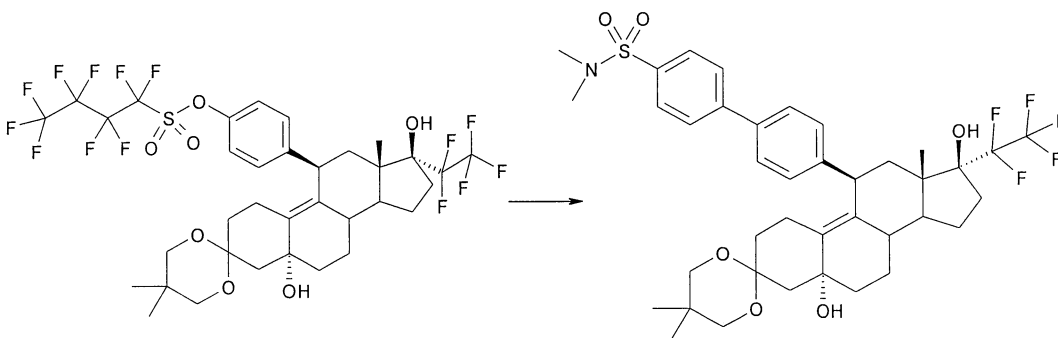
phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,20-7,38 m (6H); 7,11d (2H); 5,78 s rộng (1H); 4,42 d rộng (1H); 0,61 s (3H).

Ví dụ 14: 4'-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-dimethylbiphenyl-4-sulphonamit



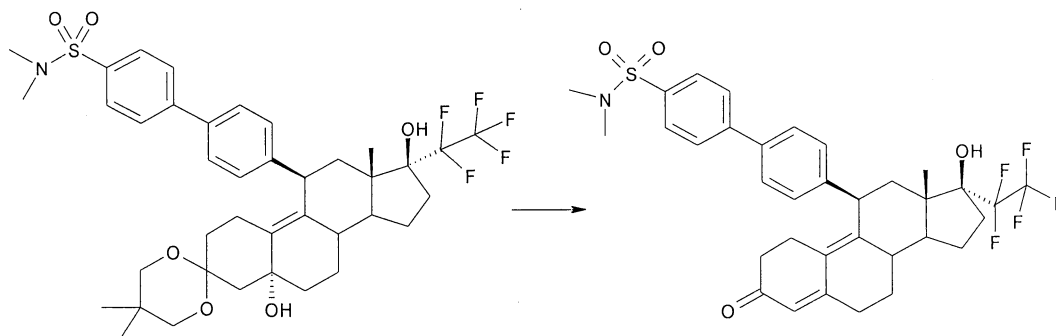
a) 4'-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-Dihydroxy-5',5',13-trimethyl-17-(pentafluorethyl)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[xyclopenta[a]phenantren-3,2'-[1,3]-dioxan]-11-yl]-N,N-dimethylbiphenyl-4-sulphonamit



Tương tự như trình bày ở phần d) của Ví dụ 9, 235 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 300 mg hợp chất trình bày ở phần c) của Ví dụ 9 và axit [4-[(dimethylamino)sulphonyl]phenyl]boronic với sự có mặt của tetrakis(triphenylphosphin)paladi, lithi clorua, dung dịch natri cacbonat chứa nước 2M trong hỗn hợp của toluen và etanol.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,83 d (2H); 7,73 d (2H); 7,52 d (2H); 7,33 d (2H); 4,47 s (1H); 4,39 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (4H); 2,75 s (6H); 1,06 s (3H); 0,88 s (3H); 0,57 s (3H).

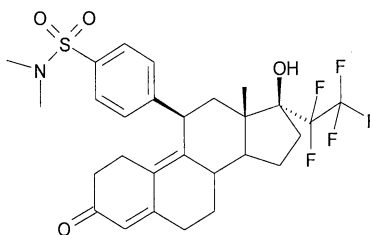
b) 4'-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-dimethylbiphenyl-4-sulphonamit



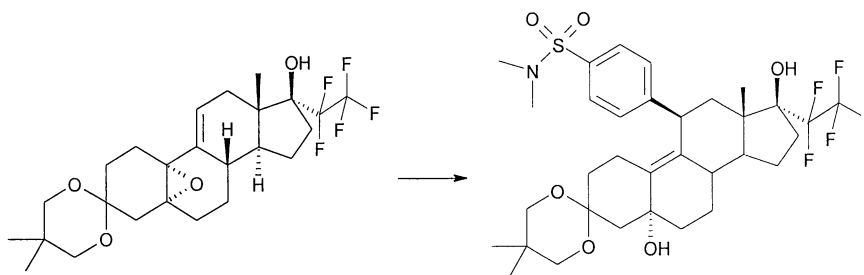
Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 113 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 230 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần a) của Ví dụ 14 bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,83 d (2H); 7,72 d (2H); 7,55 d (2H); 7,30 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,52 d rộng (1H); 2,75 s (6H); 0,64 s (3H).

Ví dụ 15: 4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluoetyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-dimetylbenzen sulphonamit



a) 4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-Đihydroxy-5',5',13-trimetyl-17-(pentafluetyl)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydrospiro[xyclopenta[a]phenantren-3,2'-[1,3]-đioxan]-11-yl]-N,N-dimetylbenzensulphonamit

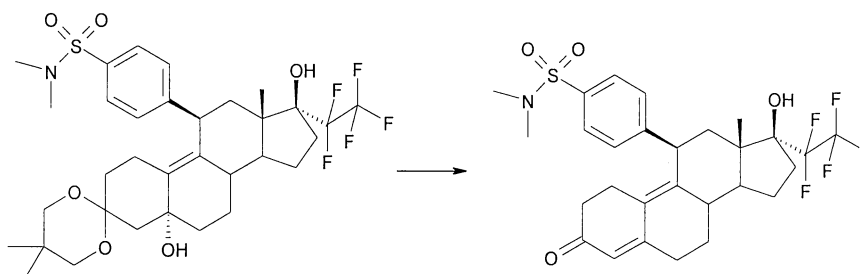


5,1 ml dung dịch 2M của diisopropylmagiê clorua trong dietyl ete được pha loãng bằng 10 ml THF, đồng thời làm lạnh (ở nhiệt độ -10°C). Tiếp theo, thêm nhỏ giọt vào đó 8,12 ml dung dịch có nồng độ 2,5M của n-butyllithi trong hexan ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp tạo thành thêm 2 giờ nữa, rồi thêm vào đó 15,1 mg CuCl . Sau khi khuấy thêm 5 phút, thêm vào hỗn hợp dung dịch của

500 mg chất trình bày ở phần a) của Ví dụ 1 trong 5 ml THF. Khuấy hỗn hợp thêm 3 giờ ở nhiệt độ -10°C và sau đó đun nóng từ từ đến nhiệt độ 23°C . Khuấy hỗn hợp thêm 12 giờ ở nhiệt độ 23°C . Tiếp theo, thêm dung dịch nước bão hoà của NH_4Cl vào hỗn hợp phản ứng, cùng với làm lạnh bên ngoài. Khuấy hỗn hợp thêm 30 phút, rồi chiết vài lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp chiết hữu cơ gộp lại bằng dung dịch natri clorua bão hoà và làm khan bằng natri sulphat. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký trên silicagel. Thu được 214 mg hợp chất nêu trong tiêu đề.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,65$ d (2H); 7,40 d (2H); 4,45 s (1H); 4,38 d rộng (1H); 3,40-3,60 m (4H); 2,69 s (6H); 1,03 s (3H); 0,89 s (3H); 0,49 s (3H).

b) 4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorylethyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-dimethylbenzensulphonamid



Tương tự như trình bày ở phần c) của Ví dụ 1, 74 mg hợp chất nêu trong tiêu đề được điều chế từ 100 mg hợp chất điều chế như trình bày ở phần a) của Ví dụ 15 bằng phản ứng với axit sulphuric nửa đậm đặc trong metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,69$ d (2H); 7,38 d (2H); 5,80 s rộng (1H); 4,04 d rộng (1H); 2,68 s (6H); 0,52 s (3H)

Ví dụ 16: Tác dụng đối kháng thụ thể progesteron ở các thể chuyển nhiễm ổn định của các tế bào u nguyên bào thần kinh người (các tế bào SK-N-MC) đã chuyển nhiễm thụ thể progesteron A hoặc progesteron B người và cấu trúc thông báo MTV-LUC

Tế bào SK-N-MC (các tế bào u nguyên bào thần kinh người), được chuyển nhiễm ổn định các plasmit biểu hiện thụ thể progesteron B người (pRChPR-B-neo) hoặc thụ thể progesteron A người (pRChPR-A-neo) và cấu trúc thông báo (pMMTV-LUC), được ủ trong thời gian 24 giờ, khi vắng mặt (đối chứng âm tính) hoặc có mặt các lượng tăng dần của hợp chất thử nghiệm tương ứng (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l và 1 $\mu\text{mol/l}$) để xác định hiệu lực chủ vận. Để làm đối

chứng dương về sự kích thích gen thông báo, các tế bào này đã được xử lý bằng gestagen promegeston tổng hợp (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l và 1 μ mol/l). Để xác định hoạt tính đối kháng, các tế bào này đã được xử lý bằng promegeston 0,1 nmol/l và ngoài ra còn bằng các lượng tăng dần của hợp chất thử nghiệm tương ứng (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l và 1 μ mol/l). Hoạt tính của gen thông báo LUC (LUC = luciferaza) đã được xác định trong các dịch bào tan và được đo bằng đơn vị RLU (đơn vị ánh sáng tương đối). Tất cả các giá trị đo được biểu diễn bằng hiệu lực phần trăm và bằng các nồng độ EC₅₀ hoặc IC₅₀.

11 β -(4-Axetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafloro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-đien-3-on và 20,20,21,21,21-pentafloro-17-hydroxy-11 β -[4-(hydroxyaxetyl)phenyl]-19-nor-17 α -pregna-4,9-đien-3-on (là các hợp chất có hiệu lực rất mạnh và vì vậy được lấy làm ví dụ ưu tiên từ các tài liệu WO98/34947 và WO2008/058767) đã được thử nghiệm làm các hợp chất so sánh cùng với hợp chất thử nghiệm.

a) Hoạt tính chủ vận:

Không hợp chất nào trong các hợp chất thử nghiệm đã nêu thể hiện hoạt tính chủ vận.

b) Hoạt tính đối kháng:

Tất cả các hợp chất đã nêu đều thể hiện hiệu lực đối kháng 100%.

Hiệu lực đối kháng của các hợp chất này được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất	Thụ thể progesteron A (PR-A)		Thụ thể progesteron B (PR-B)	
	Độ ức chế IC ₅₀ [nmol/l]	Hiệu lực [%]	Độ ức chế IC ₅₀ [nmol/l]	Hiệu lực [%]
11 β -(4-Axetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafloro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-	0,014	100	0,02	100

20,20,21,21,21-Pentafloro-17-hydroxy-11 β -[4-(hydroxyacetyl)phenyl]-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on dien-3-on	0,18	100	0,28	100
Ví dụ 1	0,011	100	0,012	100
Ví dụ 2	0,01	100	0,01	100
Ví dụ 3	0,11	100	0,12	100
Ví dụ 4	0,096	100	0,087	100
Ví dụ 5	0,1	100	0,09	100
Ví dụ 6	0,2	100	0,23	100
Ví dụ 7	1,0	100	0,8	100
Ví dụ 8	0,9	100	0,9	100
Ví dụ 9	0,01	100	0,01	100
Ví dụ 10	0,011	100	0,013	100
Ví dụ 11	0,01	100	0,01	100
Ví dụ 12	0,08	100	0,08	100
Ví dụ 13	0,072	100	0,072	100
Ví dụ 14	0,01	100	0,01	100
Ví dụ 15	0,1	100	0,2	100

Ví dụ 17: Thử nghiệm gây sảy thai ở các chuột thân lớn cái

Tác dụng của progesteron và của thụ thể progesteron là điều kiện tiên quyết cơ bản để mang thai hoặc thai nghén thành công ở động vật có vú. Tác dụng đối kháng progesteron của các hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm trên các chuột thân lớn mang thai (6 chuột thân lớn mỗi nhóm) vào các ngày từ 5 đến 7 sau khi giao hợp, với các điều kiện nhốt và ăn uống như thông thường.

Sau khi cho giao phối thành công, các chuột có chửa (có mặt tinh trùng khi xét nghiệm dịch phết âm đạo vào ngày 1 thai kỳ = d1 p.c.) được xếp nhóm ngẫu nhiên và được chia thành nhóm điều trị và nhóm đối chứng. Sau đó, các chuột từng con được tiêm dưới da hoặc cho uống với liều 0,15; 0,5; 1,5 hoặc 5 mg/kg hợp chất thử nghiệm hoặc 1,0 ml/kg tá dược lỏng (benzyl benzoat/dầu thầu dầu: 1+4 (v/v)) mỗi ngày từ ngày 5 đến ngày 7 của thai kỳ (d5 – d7, p.c.).

Ghi chú: p. c. = post coitum: sau giao phối).

Tiến hành khám nghiệm xác chuột vào ngày 9 của thai kỳ (d9, p.c.). Để nghiên cứu đặc trưng của tác dụng đối kháng thụ thể progesteron, tử cung của chuột đã được

khảo sát về sự có mặt các vị trí làm tổ của trứng. Sự hoàn toàn không có các vị trí đó, cũng như có mặt các vị trí làm tổ nhưng với biểu hiện bệnh lý, xuất huyết hoặc có bất thường khác, vào ngày 9 của thai kỳ (d9, p.c.) được đánh giá là đã bị xảy thai. Các kết quả của các thử nghiệm được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2: Các kết quả thử nghiệm đối với chuột thân lớn (kết thúc sớm sự mang thai)

Hợp chất theo ví dụ	Liều hằng ngày [mg/kg] s.c. hoặc p.o.	Tỷ lệ xảy thai [%]
Tá dược lỏng		0
Ví dụ 1 (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphanyl)-phenyl]-17-(pentafloro-ethyl)estra-4,9-đien-3-on	0,5	80
	1,5	100
	5,0	100
Ví dụ 4 (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)-phenyl]-17-(pentafloro-ethyl)estra-4,9-đien-3-on	0,15	40
	0,5	100
	1,5	100
	5,0	100
Ví dụ 8 (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(RS-metylsulphonimido-yl)phenyl]-17-(pentafloro-ethyl)estra-4,9-đien-3-on	0,15	40
	0,5	100
	1,5	100
	5,0	100

Ghi chú: s.c. = theo đường tiêm dưới da; p.o. = theo đường uống

Ví dụ 18: Tính bền của (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)-phenyl]-17-(pentafloroethyl)estra-4,9-đien-3-on và (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(metylsulphonyl)-biphenyl-4-yl]-17-(pentafloroethyl)estra-4,9-đien-3-on đối với sự chuyển hoá ở các tiểu thể của gan người (HLM)

Các tiểu thể gan người (HLM) đã phân lập được sử dụng để đánh giá tính bền của các hợp chất có công thức chung I đối với sự chuyển hoá.

Tiến hành ủ với 2,4 ml dung dịch HLM (hàm lượng protein là 0,5 mg/ml), 30 μ l hợp chất thử nghiệm (nồng độ cuối là 1 μ M) và 0,6 ml hỗn hợp yếu tố cùng tác động (= hệ sinh ra NADPH, gồm 3 IU glucoza-6-phosphat dehydrogenaza, 14,6 mg glucoza-6-phosphat, 1,2 mg NADP) ở nhiệt độ 37°C trong đệm phosphat 100 mM với pH = 7,4. Các mẫu nghiên cứu được lấy vào 6 thời điểm (từ 2 đến 60 phút), được kết

tủa bằng metanol có thể tích bằng thể tích mẫu; lượng thu hồi các chất thử nghiệm đã sử dụng nằm trong dịch nổi được phân tích bằng phương pháp LC-MS/MS. Có thể tính toán độ thanh thải nội tại của chất thử nghiệm trong chế phẩm tiểu thể gan từ trị số thời gian bán tồn xác định được đối với sự phân giải của chất đó. Trên cơ sở này, phối hợp với các đặc trưng sinh lý khác nhau theo mô hình được khuấy kỹ, sẽ có thể tiên đoán được độ thanh thải (chuyển hoá) *in vivo* đối với các phản ứng ở giai đoạn I. Theo đó, độ thanh thải (chuyển hoá) *in vivo* ở người được tiên đoán cho các hợp chất thử nghiệm (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)-phenyl]-17-(penta-floro-etyl)-estra-4,9-dien-3-on và (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(metylsulphonyl)-biphenyl-4-yl]-17-(pentafloretyl)-estra-4,9-dien-3-on là rất thấp: lần lượt là 0,1 l/h/kg và < 0,01 l/h/kg.

Ví dụ 19: Độ thấm của (11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)phenyl]-17-(penta-floroetyl)estra-4,9-dien-3-on ở các tế bào Caco-2.

Để nghiên cứu về độ thấm, các tế bào Caco-2 với số tế bào đếm được là 300.000 tế bào/ml đã được nuôi cấy trên phiên lọc Transwell Clear (bằng polyester; kích thước lỗ 0,4 μ m) được lồng ghép trên các đĩa nuôi cấy tế bào 12 giếng, trong thời gian ít nhất là 14 ngày trong môi trường nuôi cấy tế bào (1,5 ml) ở nhiệt độ 37°C, với 5% CO₂ và độ ẩm không khí là 95%. Trước khi thử nghiệm, để kiểm tra “độ chặt” của đơn lớp tế bào, đã xác định điện trở xuyên biểu mô (giá trị TEER), giá trị này cần phải lớn hơn 300 Ω cm². Sau đó, môi trường nuôi cấy tế bào được thay thế bằng đệm vận chuyển nóng (0,5 ml vùng đỉnh, 1,5 ml vùng đáy-bên) và các tế bào được để cân bằng trong đệm này trong thời gian 5 phút. Thử nghiệm về độ thấm được thực hiện lặp hai ở nồng độ chất thử nghiệm là 2 μ M. Lúc bắt đầu thực nghiệm, 100 μ l (Ap0 phút) được lấy từ khoang đỉnh và thêm ngay vào đó 100 μ l dung dịch dừng đã làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, các phiên lọc được ủ ở nhiệt độ 37°C, lắc nhẹ đồng thời, trong thời gian 90 phút, rồi lại lấy 100 μ l từ phía đỉnh (Ap90 phút) và 400 μ l từ phía đáy-bên (Bas90 phút); cùng một thể tích dung dịch dừng được thêm vào trong mọi trường hợp. Sau khi pha loãng tiếp các mẫu gấp 4 lần thể tích bằng hỗn hợp dung dịch dừng/đệm vận chuyển (1+1), các mẫu được để cho lắng qua đêm ở nhiệt độ -20°C và phân tích dịch nổi bằng phương pháp LCMS/MS. Trị số Papp của các chất được tính theo công thức sau:

$$P_{app} = \frac{V_{res}}{A \cdot C_{t0, don}} \cdot \frac{\Delta C_{res}}{\Delta t}$$

V_{res} : thể tích đệm ở phía nhận; A: diện tích phiên lọc = 1 cm²; $C_{t0, don}$: nồng độ chất ở phía cho; $\Delta C_{res}/\Delta t$: mức thay đổi nồng độ của chất theo thời gian ở phía nhận.

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)phenyl]-17-(pentaflöetyl)estra-4,9-đien-3-on thể hiện độ thấm rất cao, là 104 nm/s, trong thử nghiệm này.

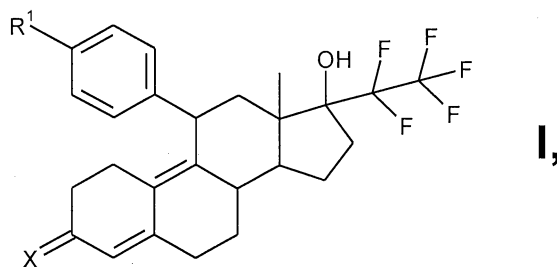
Ví dụ 20: Nghiên cứu tác dụng lên hệ tim mạch (bao gồm ECG = điện tâm đồ) của chó săn thỏ đã được gây mê

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(metylsulphonyl)phenyl]-17-(pentaflöetyl)estra-4,9-đien-3-on, đã hoà tan trong hỗn hợp của PEG 400 và HP- β -CD (60% PEG 400, 40% HP- β -CD 30%), được tiêm truyền vào tĩnh mạch cho các chó săn thỏ cái đã được gây mê. Thể trọng của các chó > 9 kg. Các chó được xử lý theo nhóm, mỗi nhóm 3 con; ngoài ra, có 3 chó trong nhóm đối chứng. Các liều 0,1; 0,33 và 1 mg/kg thể trọng của chất thử nghiệm được sử dụng trong ba lần tiêm truyền liên tiếp, trong tất cả các trường hợp đều trong khoảng thời gian 30 phút. Lượng tá dược tối đa được sử dụng là 0,4 ml cho mỗi kg thể trọng trong thời gian 30 phút. Các mẫu máu được lấy từ các con vật vào các thời điểm khác nhau. Nồng độ cao nhất trong huyết tương (trung bình cho toàn bộ 3 chó) là 1.650 ng/ml khi kết thúc lần tiêm truyền thứ ba.

Trong khoảng liều được thử, so với đối chứng không quan sát thấy tác dụng liên quan về mặt sinh học lên hệ tim mạch (như áp huyết động mạch phổi, áp huyết động mạch đại tuần hoàn, nhịp tim, ECG).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^1 đại diện cho hoặc gốc Y hoặc vòng phenyl được thế một lần hoặc hai lần bằng gốc Y,

Y được chọn từ nhóm gồm SR^2 , $S(O)R^3$, $S(O)_2R^3$, $S(O)(NH)R^3$, $S(O)(NR^4)R^3$, $S(O)_2NR^9R^{10}$,

R^2 đại diện cho hydro, C_1 - C_6 -alkyl, C_7 - C_{10} -aralkyl hoặc aryl,

R^3 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl hoặc aryl,

R^4 đại diện cho nhóm $S(O)_2R^6$,

R^6 đại diện cho phenyl hoặc 4-methylphenyl,

X đại diện cho nguyên tử oxy, NOR^7 hoặc $NNHSO_2R^7$,

R^7 được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1 - C_{10} -alkyl, aryl,

R^9 , R^{10} độc lập với nhau, được chọn từ nhóm gồm hydro, C_1 - C_{10} -alkyl hoặc aryl; hoặc khác đi, cùng với nguyên tử nitơ, vòng dị vòng no hoặc không no, có từ 3 đến 8 nguyên tử trong vòng,

và các đồng phân lập thể riêng biệt của chúng, các muối của chúng, các solvat hoặc các solvat của các muối, bao gồm tất cả các biến thể tinh thể.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 đại diện cho gốc Y hoặc vòng phenyl được thế một lần bằng gốc Y,

Y được chọn từ nhóm gồm SR^2 , $S(O)R^3$, $S(O)_2R^3$, $S(O)(NH)R^3$, $S(O)(NR^4)R^3$, $S(O)_2NR^9R^{10}$; và

R^2 đại diện cho hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl,

R^3 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl; và

X đại diện cho nguyên tử oxy,

R^6 đại diện cho phenyl hoặc 4-methylphenyl; và

R^9 , R^{10} độc lập với nhau, đại diện cho hydro hoặc C_1 - C_6 -alkyl, hoặc phenyl và các đồng phân lập thể riêng biệt của chúng, các muối của chúng, các solvat hoặc các solvat của muối.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 đại diện cho nhóm $S(O)_2R^3$ và X đại diện cho O.
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^3 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 đại diện cho $S(O)(NH)R^3$, và X đại diện cho O và các chất đồng phân lập thể riêng biệt của hợp chất này.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^3 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl và các chất đồng phân lập thể riêng biệt của hợp chất này.
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^3 đại diện cho nhóm methyl và các đồng phân lập thể riêng biệt của hợp chất này.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 đại diện cho nhóm SOR^3 và X đại diện cho nguyên tử O và các đồng phân lập thể riêng biệt của hợp chất này.
9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R^3 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl và các đồng phân lập thể riêng biệt của hợp chất này.
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^3 đại diện cho methyl, và các đồng phân lập thể riêng biệt của hợp chất này.
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 đại diện cho nhóm SR^2 và X đại diện cho O.
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^2 đại diện cho hydro.
13. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^2 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl.
14. Hợp chất theo điểm 13, trong đó R^2 đại diện cho methyl.
15. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^2 đại diện cho aryl.
16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R^2 đại diện cho phenyl.
17. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^2 đại diện cho C_7 - C_{10} -aralkyl.
18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó R^2 đại diện cho benzyl.
19. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^2 đại diện cho methyl, etyl hoặc hydro.
20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 đại diện cho C_1 - C_6 -alkyl.

21. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^3 đại diện cho methyl hoặc ethyl.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^6 đại diện cho phenyl.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là nguyên tử oxy.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y đại diện cho SR^2 hoặc $S(O)_2R^3$, hoặc $S(O)(NH)R^3$ với R^2 là hydro, methyl hoặc ethyl và R^3 là methyl hoặc ethyl.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y đại diện cho $S(O)_2R^3$.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

(11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(methylsulphanyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

(11 β ,17 β)-11-[4-(ethylsulphanyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

(11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-{4-[(RS)-methylsulphinyl]phenyl}-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

(11 β ,17 β)-11-[4-(ethylsulphonyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

(11 β ,17 β)-11-[4-(benzylsulphanyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

N-[{4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]phenyl} (RS)(methyl) oxido- λ 6-sulphanylidene]-4-methylbenzenesulphonamid;
(11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4-(RS-methylsulphonimidoyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

(11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(methylsulphanyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

(11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(methylsulphonyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

N-[{4'-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]biphenyl-4-yl}(RS)(methyl) oxido- λ 6-sulphanylidene]-4-methylbenzenesulphonamid;

(11 β ,17 β)-17-hydroxy-11-[4'-(RS-methylsulphonimidoyl)biphenyl-4-yl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on;

(11 β ,17 β)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4'-sulphanylbiphenyl-4-yl)estra-4,9-dien-3-on;

4'-[(11 β ,17 β))-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-dimethylbiphenyl-4-sulphonamid;

4-[(11 β ,17 β))-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]-N,N-dimethylbenzensulphonamid.

27. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, trong đó hợp chất này được kết hợp với một hoạt chất khác.

28. Dược phẩm chứa hợp chất như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, trong đó hợp chất này được kết hợp với tá dược thích hợp, trợ, không gây độc.