

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.04.1999 23.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9909442 1999/130638**

(33) Země priority: **GB US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/DK00/00177**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/64869**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -3784

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 401/00

A 61 K 31/59

A 61 P 35/00

A 61 P 17/00

A 61 P 19/00

A 61 P 37/00

(71) Přihlašovatel:

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S
(LOVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), Ballerup, DK;

(72) Původce:

Hansen Kai Holst, Herlev, DE;

(74) Zástupce:

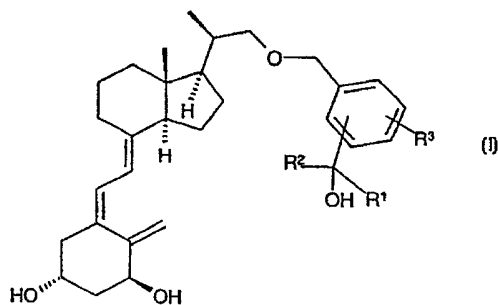
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Analogy vitaminu D a jejich farmaceutické
využití**

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce (I), kde R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo různé, znamenají C_1 - C_4 alkyl, a R^3 znamená vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl nebo O -(C_1 - C_4)alkyl, a jejich in vivo hydrolyzovatelných esterů s farmaceuticky přijatelnými kyselinami. Sloučeniny jsou použitelné v humánní a veterinární medicíně.



Analogy vitamínu D a jejich farmaceutické použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká dosud neznámých sloučenin vitamínu D, které mají silnou aktivitu v indukci diferenciace a inhibici nežádoucí proliferace některých buněk, včetně buněk kůže a nádorových buněk, a také mají protizánětlivé a imunomodulační účinky, farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny, dávkových jednotek takových prostředků a jejich použití při léčbě a profylaxi onemocnění charakterizovaných abnormální diferenciací buněk a/nebo proliferací buněk, jako jsou nádory, leukemie, myelofibrosa, a psoriasa, mnoha onemocnění včetně hyperparathyroidismu, zejména sekundárního hyperparathyroidismu asociovaného se selháním ledvin, diabetes mellitus, hypertensí, akné, alopecie, stárnutí kůže, AIDS, neurodegenerativních onemocnění, jako je Alzheimerova nemoc, reakce štěpu proti hostiteli, rejekce transplantátu, zánětlivá onemocnění jako je revmatoidní artritida a asthma, pro prevenci a/nebo léčbu atrofie kůže indukované steroidy a pro podpoření osteogenese a pro léčbu osteoporosy.

Dosavadní stav techniky

Bylo zjištěno, že $1\alpha,25$ -dihydroxy-vitamín D3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ovlivňuje účinky a/nebo produkci interleukinů (Muller, K. et al., Immunol. Lett., 17, 361-366 (1988)), což ukazuje na potenciální použití této sloučeniny při léčbě onemocnění charakterizovaných dysfunkcí imunitního systému, například autoimunitních onemocnění, AIDS, reakce štěpu proti hostiteli a rejekce transplantátu nebo jiných onemocnění charakterizovaných abnormální produkcí interleukinu-1,

například zánětlivých onemocnění jako je revmatoidní artritida a asthma.

Také bylo prokázáno, že $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je schopen stimulovat diferenciaci buněk a inhibovat nadměrnou proliferaci buněk (Abe, E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 78, 4990-4994 (1981)), a bylo naznačeno, že by tato sloučenina mohla být použita při léčbě onemocnění charakterizovaných abnormální proliferací buněk a/nebo abnormální diferenciací buněk, jako je leukemie, myelofibrosa a psoriasis.

Také bylo navrženo použití $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nebo jeho proléčiva, $1\alpha\text{-OH-D}_3$, pro léčbu hypertenze (Lind, L. et al., Acta Med. Scand., 222: 423-427 (1987)) a diabetes mellitus (Inomata, S. et al., Bone Mineral., 1, 187-192 (1986)). Další indikace pro $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je naznačena novým zjištěním asociace mezi dědičnou resistencí na vitamín D a alopecií: léčba $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ může podporovat růst vlasů (Editorial, Lancet, March 4, str. 478 (1989)). Také skutečnost, že lokální aplikace $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ redukuje velikost mazových žlázek v uších samců Syrských křečků naznačuje, že tato sloučenina může být použitelná pro léčbu akné (Malloy, V.L. et al., The Tricontinental Meeting for Investigative Dermatology, Washington, (1989)).

Nicméně, terapeutické možnosti v takových indikacích jsou vážně omezeny dobře známými silnými účinky $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na metabolismus vápníku; zvýšené koncentrace v krvi povedou rychle k rozvoji hyperkalcemie. Proto není tato sloučenina a některé její účinné analogy vhodná pro použití v léčbě, například psoriasis, leukémií imunitních onemocnění, které mohou vyžadovat kontinuální aplikaci léku v relativně vysokých dávkách.

Nově bylo popsáno mnoho analogů vitamínu D, které vykazují určitý stupeň selektivity ve prospěch diferenciacie buněk a/nebo inhibice proliferace buněk in vitro ve srovnání s vlivy na metabolismus vápníku in vivo (jak jsou měřeny podle zvýšených plasmatických koncentrací vápníku a/nebo zvýšeného vylučování vápníku močí), které nežádoucím způsobem ovlivňují bezpečnou podanou dávku. Jedna z prvních takových sloučenin, kalcipotriol (INN) nebo kalcipotrien (USAN), byla vyvinuta na podkladě této selektivity a je nyní známá v celém světě jako účinný a bezpečný lék pro lokální léčbu psoriasis.

Studie s jiným analogem vitamínu D, seokalcitolem [1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-(5'-ethyl-5'hydroxy-hepta-1'(E),3'(E)-dien-1'-yl)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien], vybraným podle této úvahy, podpořila hypotézu, že systémově podávané analogy vitamínu D mohou inhibovat proliferaci buněk karcinomu prsu in vivo v sub-toxických dávkách (Colston, K.W. et al., Biochem. Pharmacol. 44, 2273-2280 (1992) a Mathiasen, I.S. et al., J. Steroid. Biochem. Molec. Biol., 46, 365-371 (1993)).

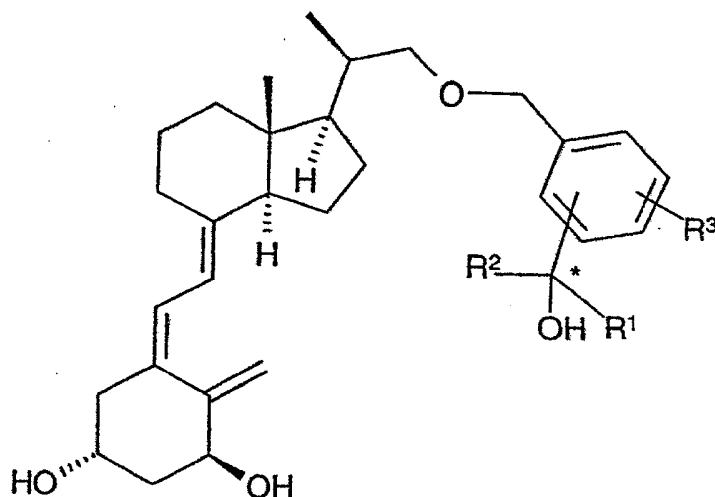
Stále trvá potřeba nových analogů vitamínu D s přijatelnou kombinací požadované terapeutické aktivity a minimálních toxických účinků. Sloučeniny mající strukturu podobnou sloučeninám podle předkládaného vynálezu jsou popsány v EP 522013. Nicméně, uvedené sloučeniny způsobují významné podráždění kůže a proto jsou méně vhodné pro lokální podání nebo lokální léčbu onemocnění kůže.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou doposud nepopsané analogy vitamínu D s imunosupresivními aktivitami a inhibičními aktivitami pro proliferaci buněk bez nežádoucích účinků, jako je zvýšení sérových koncentrací vápníku a

podráždění kůže.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I:

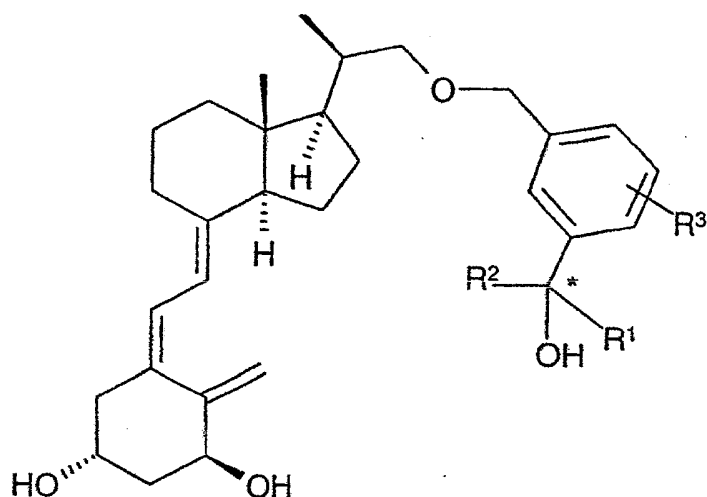


(I)

kde R¹ a R², které mohou být stejné nebo různé, znamenají C₁-C₄alkyl, a R³ znamená vodík, halogen, C₁-C₄alkyl nebo O-(C₁-C₄)alkyl, a jejich in vivo hydrolyzovatelných esterů s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

Konfigurace v chirálním atomu uhlíku (označeném ve vzorci I a Ia (dále) hvězdičkou) může být R nebo S. Ve výhodných sloučeninách podle předkládaného vynálezu je atom uhlíku označený hvězdičkou substituován stejnými alkylovými skupinami (R¹ = R²) a proto je achirální.

Přesněji se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce Ia:



(Ia)

kde R¹, R² a R³ mají významy definované výše.

Výhodné jsou sloučeniny vzorce Ia, kde R¹ a R² znamenají nezávisle methyl nebo ethyl a kde R³ znamená vodík, F, Cl, methyl, ethyl nebo methoxy. Dalšími výhodnými sloučeninami vzorce Ia jsou sloučeniny, ve kterých je skupina R³ ve 4-pozici nebo v 5-pozici. Dalšími výhodnými sloučeninami vzorce Ia jsou sloučeniny, ve kterých jsou R¹ a R² oba methyl a R³ znamená vodík, F nebo methyl. Nejvýhodnějšími sloučeninami vzorce Ia jsou sloučeniny, ve kterých R³ znamená vodík, 5-methyl nebo 4-fluor, a R¹ a R² znamenají oba methyl.

Vynález také zahrnuje diastereoizomery sloučenin vzorce I v čisté formě, stejně jako směsi takových diastereoizomerů.

Konkrétní výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

- 1(S), 3(R)-dihydroxy-20(R)-[((3-(2-hydroxy-2-propyl)-fenyl)-methoxy)-methyl] -9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien;
- 1(S), 3(R)-dihydroxy-20(R)-[((3(2-hydroxy-2-propyl)-5-methyl-fenyl)-methoxy)-methyl]-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien;
- 1(S), 3(R)-dihydroxy-20(R)-[((3-(2-hydroxy-2-propyl)-5-methoxy-fenyl)-methoxy)methyl]-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-

-trien;

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-4-fluor-
-fenyl)-methoxy)methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-
-trien;

a jejich in vivo hydrolyzovatelné estery s farmaceuticky
přijatelnými kyselinami.

Termín "Alkyl", jak je zde použit, označuje jakékoliv
monovalentní skupiny odvozené od alkanu odstraněním vodíku
z jakéhokoliv uhlíkového atomu, včetně podtříd normální alkyl
(n-alkyl), a primární, sekundární a terciární alkyl, které
mají uvedený počet atomů uhlíku, například (C₁-C₄)alkyl, např.
methyl, ethyl, n-propyl a isobutyl. Termín "alkan" označuje
acyklický přímý nebo rozvětvený uhlovodík obecného vzorce
C_nH_{2n+2}, a proto se skládá pouze z atomů vodíku a nasycených
atomů uhlíku.

Sloučeniny vzorce Ia mohou být snadno připraveny z derivátu
1 vitamínu D popsaného v Tetrahedron, 43: 4609 (1987),
způsobem uvedeným ve schématu 1. Příslušné orto- a para-
substituované analogy sloučeniny vzorce I mohou být připraveny
podobným způsobem.

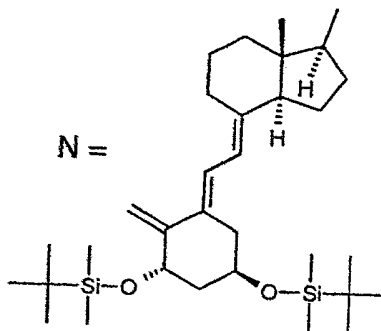
Sloučenina 1 je redukována, například pomocí NaBH₄, na
alkohol 2, který může být transformován na sloučeniny vzorce
III dvěma způsoby. Sloučenina 2 je buď alkylována blokem
vytvářejícím vedlejší řetězec A-C(R₁)(R₂)-C₆H₃(R₃)-CH₂-Z (A je
výhodně chráněná hydroxy- skupina, například
tetrahydropyranyloxy- nebo trialkylsilyloxy-; Z je
odštěpitelná skupina, jako je Cl, Br, I nebo tosyl; a C₆H₃(R₃)
je o-fenylen, m-fenylen nebo p-fenylen, nebo je hydroxy-
skupina ve sloučenině 2 transformována na odštěpitelnou

skupinu, například tosylací sloučeniny II, a potom je provedena přeměna na sloučeninu III reakcí s blokem vytvářejícím vedlejší řetězec $A-C(R_1)(R_2)-C_6H_3(R_3)-CH_2OH$ za bazických podmínek.

Konverze III na Ia zahrnuje krok fotoizomerizace a krok odstranění chránicích skupin, které jsou analogické jako kroky použité v posledních stupních syntézy jiných analogů vitamínu D, viz například EP patent č. 227826.

Bloky vytvářející vedlejší řetězec $A-C(R_1)(R_2)-C_6H_3(R_3)-CH_2-Z$ jsou buď známé sloučeniny, nebo mohou být připraveny způsobem popsáním v PCT/DK90/00323. Bloky vytvářející vedlejší řetězec $A-C(R_1)(R_2)-C_6H_3(R_3)-CH_2OH$ jsou buď známé sloučeniny, nebo mohou být připraveny z $A-C(R_1)(R_2)-C_6H_3(R_3)-CH_2-Z$ jednoduchou hydrolýzou ve vodě.

1



Poznámky k reakčnímu schématu

- (a) Redukce, například s NaBH_4 ;
- (b) Alkylace s fragmentem vedlejšího řetězce $\text{A-C(R}_1\text{)(R}_2\text{)-C}_6\text{H}_3\text{(R}_3\text{)-CH}_2\text{-Z}$ za přítomnosti baze, například KOH, KOBut nebo KH, s nebo bez katalyzátoru, jako je například 18-korunkový ester-6, v suchém rozpouštědle, například THF;
- (c) Konverze OH na odštěpitelnou skupinu X, e.g. tosylací pro $\text{X} = \text{O-Ts}$;
- (d) Reakce s blokem vytvářejícím vedlejší řetězec $\text{A-C(R}_1\text{)(R}_2\text{)-C}_6\text{H}_3\text{(R}_3\text{)-CH}_2\text{OH}$ za přítomnosti baze, například NaH, v rozpouštědle jako je DMF;
- (e) Izomerizace s hv za přítomnosti senzitizeru tripletu, například anthracenu;
- (f) Odstranění chránících skupin pomocí TBAF nebo HF.

V předkládaném vynálezu jsou použity následující standardní zkratky:

But = terc-butyl, DMF = N,N-dimethylformamide, Et = ethyl, Ether = diethylether, Me = methyl, PPTS = pyridinium-p-toluenesulfonát, Py = pyridin, TBAF = tetra-n-butylammonium-fluorid, TBS = tert-butyldimethylsilyl, THF = tetrahydrofuran, THP = tetrahydro-4H-pyran-2-yl, Ts = tosyl, TES = triethylsilyl.

Farmakologické způsoby

Pro průkaz účinnosti sloučenin vzorce I jsou srovnávací data uvedena v následující tabulce A. vysvětlení označení sloupců "HaCaT, rel.", "Kalc, rel.", "vazba na receptor rel.", a "skóre podráždění kůže" je uvedeno dále.

Test pro hodnocení antiproliferativní aktivity testovaných sloučenin na buňky kůže je in vitro test využívající HaCaT,

spontánně imortalizované, nenádorové buněčné linie lidských kožních keratinocytů (Mork Hansen, C. et al., J. Invest. Dermatol. 1, 44-48 (1996)), který měří vychytávání ^3H -thymidinu. V tabulce A, sloupci "HaCaT, rel.", je uvedena antiproliferativní aktivita sloučeniny 100 příkladu 1 na určená na buňkách kůže (vzhledem k $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, kalcitriolu); jak je uvedeno, sloučenina 100 má stejnou antiproliferativní aktivitu jako kalcitriol.

Obecně, klasické účinky $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na rovnováhu vápníku v organismu, včetně kalcemické a kalciurické aktivity, jsou nežádoucí u analogů vitamínu D podle předkládaného vynálezu, u kterých je žádoucí selektivita pro inhibici proliferace některých buněk a nepřítomnost kalcemických efektů a podráždění kůže. Proto byla kalcemická aktivita sloučenin určena na kryších in vivo, způsobem popsáným dříve (Binderup, L., Bramm, E., Biochem. Pharmacol. 37, 889-895 (1988)). V tabulce A, sloupci "Kalcem., rel.", je uvedena kalcemická aktivita sloučeniny 100 příkladu 1 na určená na buňkách kůže (vzhledem k $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, kalcitriolu); jak je uvedeno, sloučenina 100 má velmi slabou kalcemickou aktivitu ve srovnání s kalcitriolem a sloučeninou č. 111 z EP 522013.

Dále byla porovnávána vazba sloučenin podle předkládaného vynálezu a kalcitriolu a jiných sloučenin známých v oboru na receptor pro vitamín D, za použití postupu popsáného dříve (Binderup, L., Bramm, E., Biochem. Pharmacol. 37, 889-895 (1988)).

Podráždění kůže bylo hodnoceno na bezsrstých morčatech. Použilo se randomizovaného testu pomocí náplastí aplikovaných na dobu 48 hodin. Každý analog byl testován ve třech dávkách ($500\text{ }\mu\text{g/ml}$, $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ a $5\text{ }\mu\text{g/ml}$) a také se aplikoval placebo-

roztok. Hodnocení podráždění kůže bylo slepé a bylo provedeno podle klinického skóre a objektivního měření průtoku krve kůží (Laserové Dopplerovo zobrazení perfuse, LDIP) a erytému (Minolta ChromaMeter). Dále se měřila tloušťka epidermis jako ukazatel hyperplasie epidermis.

Skóre iritace bylo následující

- 0 substance bez iritace
- + zanedbatelná nebo velmi slabá iritace ve srovnání s kalcitriolem
- ++ slabá iritace ve srovnání s kalcitriolem
- +++ iritace stejná ve srovnání s kalcitriolem
- ++++ iritace silnější ve srovnání s kalcitriolem
- +++++ iritace mnohem silnější ve srovnání s kalcitriolem

Z tabulky A je patrné, že sloučenina 100 způsobuje mnohem menší podráždění kůže ve srovnání se známými sloučeninami, zatímco účinnost v HaCaT testu (modelu psoriasis) je podobná jako účinnost $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a kalcemická aktivita je zanedbatelná a srovnatelná s aktivitou sloučeniny č. 111 z EP 522013.

Tabulka A

Sloučenina	Skóre iritace kůže	Relativní vazba na receptor **, ***	HaCaT, relat. **, ***	Kalc., relat. **
Kalcipotriol	+++	0,5	2	0,005
Kalcitriol	+++	1	1	1
100, příklad 1	+	0,01	1	0,001
Ref.	++++	0,5	40	0,7

** - hodnoty relativní vzhledem k $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; hodnota vyšší než 1 ukazuje, že sloučenina je v testu aktivnější než

1,25(OH)₂D₃.

*** - vypočteno jako poměr mezi IC₅₀ pro 1,25(OH)₂D₃ a IC₅₀ pro sloučeninu, kde IC₅₀ je koncentrace, která vede k 50% inhibici inkorporace ³H-thymidinu ve srovnání s kontrolami.

Ref. - referenční sloučenina (sloučenina 111 z EP 522013).

Strukturálně jsou sloučeniny vzorce I podle předkládaného vynálezu blízce podobné sloučeninám vzorce I popsaným v EP 522013. Nicméně, sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují překvapivě menší podráždění kůže ve srovnání se sloučeninami z EP 522013. Pro demonstrování tohoto efektu byla sloučenina č. 100 z příkladu 1 srovnávána se sloučeninou č. 111 z EP 522013. Jediným strukturálním rozdílem mezi uvedenými sloučeninami je délka řetězce mezi kyslíkem navázaným na uhlík č. 22 a fenylovým kruhem, kde uvedený kyslík je přímo navázán na fenylový kruh ve sloučenině 111 EP 522013 a ve sloučenině 100 podle předkládaného vynálezu je uvedený kyslík navázán na fenylový kruh prostřednictvím methylenové skupiny.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou určeny pro použití ve farmaceutických prostředcích, které jsou určeny pro lokální nebo systémovou léčbu onemocnění popsaných výše u člověka nebo zvířat.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být použity v kombinaci s jinými farmaceutickými činidly nebo léčebnými modalitami. Při léčbě psoriasis mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu použity například v kombinaci se steroidy nebo s jinými léčebnými režimy, jako je léčbě světlem nebo UV světlem, nebo kombinovaná PUVA léčba. Při léčbě nádorů mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu použity v kombinaci s protinádorovými léky nebo jinými protinádorovými modalitami, jako je radioterapie. Při prevenci rejekce

transplantátu nebo reakce štěpu proti hostiteli, nebo při léčbě autoimunitních onemocnění, mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu použity v kombinaci s jinými imunosupresivními nebo imunoregulačními léky, například s cyklosporinem A.

Dávka sloučeniny vzorce I (zde označované jako aktivní složka) nutná pro dosažení terapeutického účinku bude, samozřejmě, záviset na konkrétní použité sloučenině, způsobu podání a druhu léčeného savce. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podány parenetrálním, intraartikulárním, enterálním nebo lokálním způsobem. Jsou dobře absorbovány při enterálním podání a toto podání je výhodným způsobem podání pro léčbu systémových onemocnění. Při léčbě dermatologických onemocnění, jako je psoríasa, nebo očních onemocnění, jsou výhodné lokální nebo enterální formy.

Ačkoliv je možné podání aktivní složky ve formě surové chemické sloučeniny, výhodněji je podána jako farmaceutický prostředek. Výhodně tvoří aktivní složka od 0,1 ppm do 0,1% hmotnostních prostředku.

Prostředky, jak pro veterinární použití, tak pro použití v lidské medicíně, tak obsahují aktivní složku v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem a volitelně s dalšími terapeutickými složkami. Nosič musí být "přijatelný" ve smyslu kompatibility s dalšími složkami v prostředku a nesmí být škodlivý pro jedince, kterému je podán.

Prostředky zahrnují prostředky vhodné pro orální, oční, rektální, parenterální (včetně podkožního, intramuskulárního a intravenosního), transdermální, intraartikulární a lokální, nasální nebo bukální podání.

Termín "dávková jednotka" označuje jedinou dávku, která může být podána pacientovi, a která může být snadno balena a požívána a zůstává fyzikálně a chemicky stábilní dávkovou jednotkou obsahující buď aktivní materiál jako takový, nebo ve směsi s pevnými nebo kapalnými farmaceutickými ředidly a přísadami.

Prostředky jsou výhodně ve formě dávkových jednotek a mohou být připraveny jakýmkoliv způsobem známým ve farmacii. Všechny způsoby zahrnují stupeň smísení aktivní složky s nosičem, který je tvořen jednou nebo více přísadami. Obecně jsou prostředky připraveny homogenním a důkladným smísením aktivní složky s kapalným nosičem nebo jemně děleným pevným nosičem nebo oběma, a potom, pokud je to žádoucí, přípravou konečného výrobku.

Prostředky podle předkládaného vynálezu vhodné pro orální podání mohou být ve formě diskrétních jednotek, jako jsou kapsle, váčky s práškem, tablety nebo pastilky, které každá obsahují předem určené množství aktivní složky; ve formě prášku nebo granulí; ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné kapalině nebo nevodné kapalině; nebo ve formě emulze olej ve vodě nebo voda v oleji. Aktivní složka může být také podána ve formě hlínky, lektvaru nebo pasty.

Prostředky pro rektální podání mohou být ve formě čípků obsahujících aktivní složku a nosič, nebo ve formě rektálních nálevů.

Prostředky vhodné pro parenterální podání výhodně obsahují sterilní olejový nebo vodný přípravek aktivní složky, který je výhodně izotonický s krví příjemce. Transdermální přípravky

mohou být ve formě náplasti nebo obvazu.

Prostředky vhodné pro intraartikulární podání mohou být ve formě sterilních vodných přípravků aktivní složky, která může být v mikrokryсталické formě, například ve formě vodné mikrokryсталické suspenze. Liposomální prostředky nebo biodegradovatelné polymerové systémy mohou být také použity pro přípravu aktivní složky pro intraartikulární a oční podání.

Mezi prostředky vhodné pro lokální nebo oční podání patří kapalně nebo semi-kapalně prostředky jako jsou tekuté masti, lotia, gely, aplikační prostředky, emulze olej ve vodě nebo voda v oleji, krémy, masti nebo pasty; nebo roztoky nebo suspenze, jako jsou kapky.

Mezi prostředky vhodné pro podání do dutiny nosní nebo ústní patří prášky a sprejové prostředky, jako jsou aerosoly a atomizéry.

Kromě výše uvedených složek mohou prostředky podle předkládaného vynálezu obsahovat další přísady, jako jsou ředidla, pojiva, konzervační činidla atd.

Prostředky mohou dále obsahovat jiné terapeuticky aktivní sloučeniny obvykle používané v léčbě výše uvedených patologických stavů, jako jsou jiná imunosupresiva používaná při léčbě imunologických onemocnění, nebo steroidy používané při léčbě dermatologických onemocnění.

Předkládaný vynález se dále týká způsobu léčby pacientů trpících jedním z výše uvedených patologických stavů, kde při uvedeném způsobu je pacientovi potřebujícímu takovou léčbu

podáno účinné množství jedné nebo více sloučenin vzorce I, samostatně nebo v kombinaci s jinými terapeuticky aktivními sloučeninami obvykle používanými v léčbě uvedených patologických stavů. Léčba sloučeninami podle předkládaného vynálezu a/nebo dalšími terapeuticky aktivními sloučeninami může být simultánní nebo sekvenční.

Při systémové léčbě jsou podávány denní dávky 0,001-2 μg na kg tělesné hmotnosti, lépe 0,002-0,3 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti savce, například 0,003-0,3 $\mu\text{g/kg}$ sloučeniny vzorce I, což odpovídá denní dávce pro dospělého člověka od 0,2 do 25 μg . Při lokální léčbě dermatologických onemocnění jsou podávány masti, krémy nebo pleťové vody obsahující 0,1-1000 $\mu\text{g/g}$, lépe 1-500 $\mu\text{g/g}$, ještě lépe 10-250 $\mu\text{g/g}$ sloučeniny vzorce I. Při lokální oční aplikaci se podávají masti, kapky nebo gely obsahující 0,1-1000 $\mu\text{g/g}$, lépe 1-500 $\mu\text{g/g}$, ještě lépe 10-250 $\mu\text{g/g}$ sloučeniny vzorce I. Orální prostředky jsou výhodně připraveny jako tablety, kapsle nebo kapky obsahující od 0,05-100 μg , lépe od 0,1-50 μg sloučeniny vzorce I na dávkovou jednotku.

Vynález bude nyní dokreslen následujícími příklady provedení.

Příklady provedení vynálezu

Obecná část

Příklady sloučenin vzorce I jsou uvedeny v tabulce 2, zatímco meziprodukty z příprav 1-8 jsou uvedeny v tabulce 1.

Pro spektrum jaderné magnetické rezonance (300 Mhz) jsou hodnoty chemického posunu (δ) vztaženy pro

deuteriochloroformové roztoky vzhledem k internímu tetramethylsilanu ($\delta = 0$) nebo chloroformu ($\delta = 7,25$). Je uvedena přibližně střední hodnota pro multiplet, buď definovaný (dublet (d), triplet (t), kvartet (q)) nebo ne (m), pokud není definován rozsah (s = singlet, b = široký). Kopulační konstanty (J) jsou uvedeny v Hertzech (Hz) a někdy jsou zaokrouhleny na nejbližší jednotku.

Ether je diethyether a byl sušen přes sodík. THF byl sušen přes benzofenon sodný. Petrolether označuje pentanovou frakci. Reakce byly obvykle provedeny pod atmosférou argonu při teplotě místnosti, pokud není uvedeno jinak. Výraz "zpracování" označuje naředění uvedeným rozpouštědlem (organickým rozpouštědlem), extrakci vodou a potom solankou, sušení přes bezvodý MgSO_4 a zahuštění ve vakuu za zisku zbytku. Chromatografie byla provedena na silikagelu.

Tabulka 1 - Sloučeniny vzorce III a IV

Sloučenina č.	Příprava č.	Vzorec ve schématu 1	R^1	R^2	R^3	A
4	3	III	Me	Me	H	O-THP
5	4	IV	Me	Me	H	O-THP
6	5	III	Me	Me	5-Me	O-THP
7	6	IV	Me	Me	5-Me	O-THP
8	7	III	Me	Me	5-OMe	O-THP
9	8	IV	Me	Me	5-OMe	O-THP
10	10	III	Me	Me	H	O-TES
11	11	IV	Me	Me	H	O-TES

Tabulka 2 - Příklady sloučenin vzorce Ia

Sloučenina č.	Příklad č.	R ¹	R ²	R ₃
100	1	Me	Me	H
101	2	Me	Me	5-Me
102	3	Me	Me	5-OMe
100	4	Me	Me	H
103		Et	Et	H
104		Et	Et	5-Me
105		Me	Me	4-F

Obecné postupy

Obecný postup 1: Příprava sloučenin vzorce III alkylací
sloučeniny 2

Do roztoku sloučeniny 2 (862 mg, 1,5 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá hydrid draselný (1,0 ml 20% suspenze v oleji) a blok vytvářející vedlejší řetězec A-C(R₁)(R₂)-C₆H₃(R₃)-CH₂-Z (6,75 mmol) a reakční směs se důkladně promísí. 18-korunkový ether-6 (650 mg, 5,8 mmol) se rozpustí v suchém tetrahydrofuranu (5 ml) a po kapkách se přidává během 20 minut. Po dalších 90 minutách mísení se do reakční směsi opatrně přidá voda (40 ml). Po dokončení reakce se směs naředí etherem (100 ml) a organická fáze se postupně extrahuje vodou (3x50 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml). Po sušení a odstranění rozpouštědla ve vakuu se produkt přečistí chromatografií (silikagel, 10% ether v petroletheru jako eluens) za zisku požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

Obecný postup 2: Izomerizace sloučeniny vzorce III na
příslušný 5(Z) izomer IV

Roztok sloučeniny vzorce III (1 mmol), anthracen (800 mg, 4,5 mmol) a triethylamin (1 kapka) v dichloromethanu (60 ml) pod atmosférou argonu v Pyrex baňce se ozařuje světlem z vysokotlaké ultrafialové lampy, typ TQ 718-Z2 (Hanau), při teplotě místnosti po dobu 35 minut. Roztok se přefiltruje a zahustí se ve vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií (silikagel, 10% ether v petroletheru jako eluens) za zisku požadované sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

Obecný postup 3: Odstranění chránících skupin ze sloučeniny
vzorce IV za zisku příslušné sloučeniny
vzorce I

Sloučenina vzorce IV (1 mmol) se rozpustí v ethylacetátu (1,0 ml). Za důkladného mísení se přidá acetonitril (25 ml). Potom se přidá roztok 5% kyseliny fluorovodíkové v acetonitrilu/vodě 8:1 (12 ml) a reakční směs se mísí pod atmosférou argonu při teplotě místnosti po dobu 45 minut. Přidá se ethylacetát (150 ml) a reakční směs se postupně extrahuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (60 ml), vodou (3x60 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), suší se přes síran hořečnatý a zahustí se ve vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií (silikagel, 20% pentan v ethylacetátu jako eluens) za zisku titulní sloučeniny.

Přípravy

Příprava 1: 1(S),3(R)-bis-terc-butyldimethyl-silyloxy-20(R)-
-hydroxymethyl-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trien
(sloučenina 2)

Mísený, ledově chladný roztok aldehydu 1 (5 g) v THF (20 ml) a ethanolu (70 ml) se zpracuje borohydridem sodným (0,35 g). Po 10 minutách se reakční směs rozdělí mezi ethylacetat a vodu a organická vrstva se promyje solankou a suší se. Po zahuštění ve vakuu se získá titulní sloučenina. ^1H NMR: δ = 0,05 (bs, 12H), 0,56 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,96 (d, 3H, J = 7), 1,1-2,1 (m, 15H), 2,31 (bd, 1H), 2,55 (dd, 1H, J = 14 a 5), 2,86 (bd, 1H), 3,48 (dd, 1H, J = 10 a 7), 3,71 (dd, 1H, J = 11 a 4), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,98 (bs, 1H), 5,82 (d, 1H, J = 11,5), a 6,44 (d, 1H, J = 11,5).

Příprava 3: 1(S),3(R)-bis-terc-butyldimethyl-silyloxy-20(R)-
-p-toluensulfonyloxy-methyl-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-
trien (sloučenina 3)

Sloučenina 2, (5 g) se rozpustí v dichloromethanu (25 ml) a pyridinu (3 ml) a roztok se mísí a chladí ledem během přidávání p-toluenesulfonylchloridu (2,5 g). reakční směs se nechá stát při 5 $^{\circ}\text{C}$ přes noc a potom se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje postupně nasyceným roztokem síranu měďnatého (dvakrát), vodou, 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou a potom se suší a zahustí se ve vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií (200 g silikagelu; 5% ether v petroletheru jako eluens) za zisku titulní sloučeniny, (t.t. 98-100 $^{\circ}\text{C}$ z MeOH), ^1H NMR: δ = 0,035 (s, 3H), 0,044 (s, 3H), 0,051 (s, 3H), 0,056 (s, 3H), 0,45 (s,

3H), 0,85 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,89 (d, 3H, $J = 6$), 1,15-2,05 (m, 14H), 2,28 (bd, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,52 (dd, 1H, $J = 14$ a 5), 2,84 (bd, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,97 (bs, 1H), 5,79 (d, 1H, $J = 11$), 6,42 (d, 1H, $J = 11$), 7,33 (bd, 2H), 7,78 (bd, 2H).

Příprava 3: Sloučenina 4

Způsob: Obecný způsob 1

Výchozí materiál: 2-(2-(3-brommethylfenyl)-2-propyloxy)-tetrahydro-4H-pyran

^1H NMR $\delta = 7,42$ (s, 1H), 7,3 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,27 (t, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,01 (t, 1H), 1,95-1,30 (m, 19H), 1,66 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,53 (s, 3H), 0,06 (s, 12H).

Příprava 4: Sloučenina 5

Způsob: Obecný způsob 2

Výchozí materiál: Sloučenina 4

^{13}C NMR $\delta = 148,1, 147,0, 140,6, 138,4, 134,9, 127,8, 125,9, 125,9, 124,8, 124,8, 124,7, 122,9, 117,8, 111,0, 95,2, 77,7, 74,5, 72,8, 71,8, 67,3, 63,2, 56,0, 53,2, 45,8, 45,4, 44,6, 39,7, 36,0, 32,0, 31,9, 28,6, 26,7, 26,3, 25,7, 25,6, 25,2, 23,2, 21,8, 20,5, 18,0, 17,9, 17,1, 12,2, -4,9, -5,0, 5,3$

Příprava 5: Sloučenina 6

Způsob: Obecný způsob 1

Výchozí materiál: 2-(2-(3-brommethyl-5-methylfenyl)-2-propyloxy)-tetrahydro-4H-pyran

^1H NMR δ = 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), .25 (t, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,0 (t, 1H), 1,95-1,20 (m, 19H), 1,65 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,53 (s, 3H), 0,05 (s, 12H).

Příprava 6: Sloučenina 7

Způsob: Obecný způsob 2

Výchozí materiál: Sloučenina 6

^1H NMR δ = 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,4-4,3 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,24 (t, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (dd, 1H), 1,95 (t, 1H), 1,9-1,25 (m, 19H), 1,65 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,99 (d, 3H), 0,90 (s, 18H), 0,25 (s, 3H), 0,07 (s, 12H).

Příprava 7: Sloučenina 8

Způsob: Obecný způsob 1

Výchozí materiál: 2-(2-(3-brommethyl-5-methoxyfenyl)-2-propyloxy)-tetrahydro-4H-pyran

^1H NMR δ = 6,98 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,45 (m, 3H), 4,21 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,26 (t, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,01 (t, 1H), 1,95-1,40 (m, 19H), 1,64 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,00 (d, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,53 (s, 3H), 0,05 (s, 12H).

Příprava 8: Sloučenina 9

Způsob: Obecný způsob 2

Výchozí materiál: Sloučenina 8

^1H NMR δ = 6,98 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,42 (dd, 1H), 2,2 (dd, 1H), 1,96 (t, 1H), 1,95-1,2 (m, 19H), 1,64 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,88 (s, 18H), 0,52 (s, 3H), 0,05 (s, 12H).

Příprava 9: 2-(3-brommethylylfenyl)-2-triethylsilyloxv-propan

Imidazol (10,1 g, 148 mmol) se rozpustí v suchém DMF (100 ml), přidá se triethylchlorsilan (15,6 ml, 148 mmol) a reakční směs se mísí pod atmosférou argonu při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Roztok 2-(3-brommethylylfenyl)-2-propanolu (17,0 g, 74 mmol) rozpuštěného v suchém DMF (100 ml) se přidá po kapkách během 15 minut. Po mísení po dobu dalších 15 minut se přidá ethylacetát (1100 ml) a směs se postupně extrahuje 1N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 50 ml), vodou (3 x 200 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (200 ml), suší se přes síran hořečnatý a zahustí se ve vakuu. zbytek se přečistí chromatografií (silikagel, 1 % ether v pentanu jako eluens) za zisku titulní sloučeniny ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR δ = 7,50 (t, 1H), 7,41 (dt, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,23 (dt, 1H), 4,50 (s, 2H), 1,57 (s, 6H), 0,95 (t, 6H), 0,59 (q, 9H),

Příprava 10: Sloučenina 10

Způsob: Obecný způsob 1

Výchozí materiál: 2-(3-brommethyلفenyl)-2-triethylsilyloxy-propan

^1H NMR δ = 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,08-1,20 (m, 14H), 1,56 (s, 6H), 0,99 (d, 3H), 0,94 (t, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,58 (q, 6H), 0,53 (s, 3H), 0,06 (m, 12H)

Příprava 11: Sloučenina 11

Způsob: Obecný způsob 2

Výchozí materiál: Sloučenina 10

^1H NMR δ = 7,45-7,10 (m, 4H), 6,22 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,04-1,15 (m, 14H), 1,56 (s, 6H), 0,98 (d, 3H), 0,93 (t, 9H), 0,87 (s, 18H), 0,58 (q, 6H), 0,52 (s, 3H), 0,06 (s, 12H)

Příklad 1: 1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-fenyl)-methoxy)-methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien (sloučenina 100)

Způsob: Obecný způsob 3

Výchozí materiál: Sloučenina 5

^{13}C NMR δ = 149,2, 147,6, 142,9, 138,8, 133,0, 128,2, 126,0, 124,9, 123,6, 123,5, 117,1, 111,8, 74,7, 73,0, 72,5, 70,8, 66,8, 56,2, 53,5, 45,7, 45,3, 42,8, 39,8, 36,1, 31,8, 29,0, 26,8, 23,5, 22,1, 17,3, 12,4.

Příklad 2: 1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-5-methyl-fenyl)-methoxy)-methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E), 10(19)-trien (sloučenina 101)

Způsob: Obecný způsob 3

Výchozí materiál: Sloučenina 7

^1H NMR δ = 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,02 (d, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,24 (dd, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-1,20 (m, 14H), 1,56 (s, 6H), 0,98 (d, 3H), 0,54 (s, 3H).

Příklad 3: 1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-5-methoxy-fenyl)-methoxy)-methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E), 10(19)-trien (sloučenina 102)

Způsob: Obecný způsob 3

Výchozí materiál: Sloučenina 9

^1H NMR δ = 7,01 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,3 (dd, 1H), 2,0-1,3 (m, 14H), 1,56 (s, 6H), 0,99 (d, 3H), 0,54 (s, 3H).

Příklad 4: 1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-fenyl)-methoxy)-methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E), 10(19)-trien (sloučenina 100)

Způsob: Obecný způsob 3

Výchozí materiál: Sloučenina 11

^{13}C NMR δ = 149,2, 147,6, 142,9, 138,8, 133,0, 128,2, 126,0, 124,9, 123,6, 123,5, 117,1, 111,8, 74,7, 73,0, 72,5, 70,8, 66,8, 56,2, 53,5, 45,7, 45,3, 42,8, 39,8, 36,1, 31,8, 29,0,

26,8, 23,5, 22,1, 17,3, 12,4.

Příklad 5: Kapsle obsahující sloučeninu 100

Sloučenina 100 se rozpustí v podzemnicovém oleji v konečné koncentraci 1 μg sloučeniny 111/ml oleje. 10 hmotnostních podílů želatiny, 5 hmotnostních podílů glycerinu, 0,08 hmotnostního podílu sorbátu draselného a 14 hmotnostních podílů destilované vody se smísí dohromady za zahřívání a ze směsi se připraví kapsle z měkké želatiny. Do každé takové kapsle se plní 100 μl sloučeniny 111 v olejovém roztoku, takže každá kapsle obsahuje 0,1 μg sloučeniny 100.

Příklad 6: Dermatologický krém obsahující sloučeninu 100

V 1 g mandlového oleje se rozpustí 0,05 g sloučeniny 100. Do tohoto roztoku se přidá 40 g minerálního oleje a 20 g samo-emulgujícího včelího vosku. Směs se zahřívá do zkapalnění. Po přidání 40 ml horké vody se směs důkladně promísí. Vzniklý krém obsahuje přibližně 0,5 μg sloučeniny 100 na gram krému.

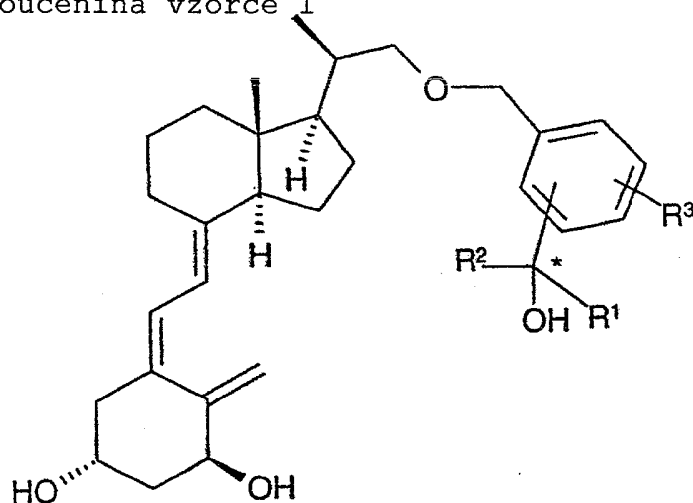
Příklad 7: Injekční roztok obsahující sloučeninu 100

Roztok použitelný pro injekce obsahuje:

10 μg sloučeniny 100
15,4 mg hydrátu fosforečnanu sodného
2 mg hydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného
0,8 mg chloridu sodného
5 mg natrium-askorbátu
5 mg Solutol® HS 15
1 ml vody pro injekce.

Patentové nároky

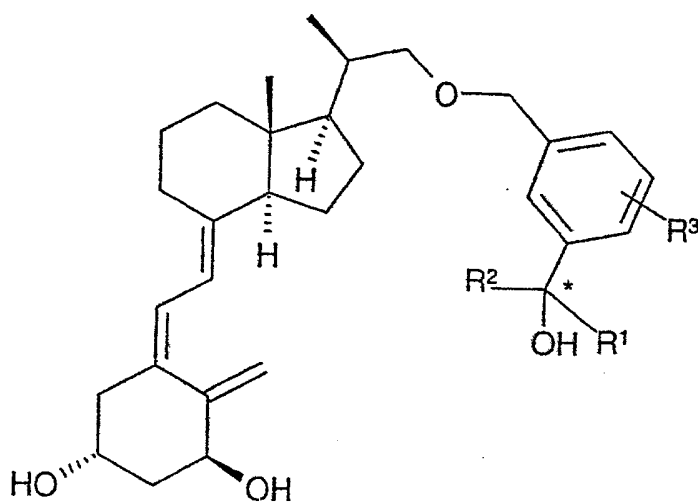
1. Sloučenina vzorce I



(I)

kde R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo různé, znamenají C_1 - C_4 alkyl, a R^3 znamená vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl nebo O -(C_1 - C_4)alkyl, a její in vivo hydrolyzovatelné estery s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

2. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ia



(Ia)

kde R^1 a R^2 , které mohou být stejné nebo různé, znamenají C_1 - C_4 alkyl, a R^3 znamená vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl nebo O -(C_1 - C_4)alkyl, a její in vivo hydrolyzovatelné estery s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

3. Sloučenina podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, kde R^1 znamená methyl nebo ethyl.

4. Sloučenina podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, kde R^2 znamená methyl nebo ethyl.

5. Sloučenina podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, kde R^3 znamená vodík, F, Cl, methyl, ethyl nebo methoxy skupinu.

6. Sloučenina podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, kde skupina R^3 je v 5-pozici.

7. Sloučenina podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, kde R^1 a R^2 znamenají oba methyl a R^3 znamená vodík, F nebo methyl.

8. Sloučenina podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, kde R^3 znamená 5-methyl nebo 4-fluor.

9. Diastereoizomer sloučeniny podle jakéhokoliv z předcházejících nároků v čisté formě, nebo směs diastereoizomerů sloučenin podle nároku 1 nebo 2.

10. Sloučenina podle jakéhokoliv z předcházejících nároků, která je vybraná ze skupiny zahrnující:

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[[(3-(2-hydroxy-2-propyl)-fenyl)-methoxy]-methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien;

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[((3(2-hydroxy-2-propyl)-5-methyl-fenyl)-methoxy)-methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien;

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[((3-(2-hydroxy-2-propyl)-5-methoxy-fenyl)-methoxy)-methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien;

1(S),3(R)-dihydroxy-20(R)-[((3-(2-hydroxy-2-propyl)-4-fluor-fenyl)-methoxy)methyl]-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trien;

a jejich in vivo hydrolyzovatelné estery s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

11. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 až 10 společně s farmaceuticky přijatelnými nosiči a/nebo pomocnými činidly.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě dávkových jednotek.

13. Farmaceutický prostředek podle nároku 12 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená dávková jednotka obsahuje 0,05-100 mg, lépe 0,1-50 mg sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 až 10.

14. Použití sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 až 10 pro přípravu léku.

15. Použití sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 až 10 pro přípravu léku pro léčbu nebo profylaxi onemocnění charakterizovaného abnormální diferenciací buněk a/nebo proliferací buněk, nebo nerovnováhou imunitního systému.

16. Použití podle jakéhokoliv z předešlých nároků, kde uvedené onemocnění je vybráno ze skupiny zahrnující nádory, psoriasu, stárnutí kůže a hyperparathyreoidismus.

17. Způsob léčby nebo profylaxe onemocnění charakterizovaného abnormální diferenciací buněk a/nebo proliferací buněk, nebo nerovnováhou imunitního systému v y z n a č u j í c í s e t í m, že využívá prostředku podle jakéhokoliv z nároků 12-14.

18. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je určen pro léčbu nebo profylaxi onemocnění vybraného ze skupiny zahrnující nádory, psoriasu, stárnutí kůže a hyperparathyreoidismus.