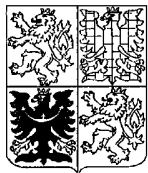


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 02.10.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 06.10.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/9721156

(33) Země priority: GB

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.09.2000
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: PCT/DK98/00423

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/18070

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1178

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 401/00

A 61 K 31/59

A 61 P 17/00

A 61 P 35/00

A 61 P 37/00

A 61 P 25/28

A 61 P 3/10

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Von Daehne Welf, Rungsted Kyst, DK;
Grue-Sorensen Gunnar, Roskilde, DK;
Calverley Martin John, Herlev, DK;
Bretting Claus Aage Svendsgaard, Frederiksberg, DK;

(74) Zástupce:

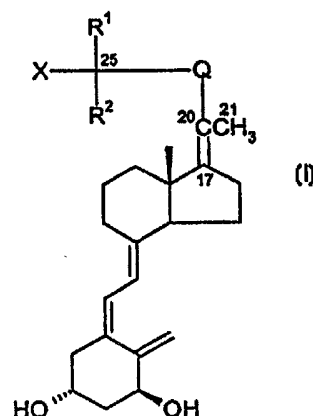
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Analogy vitamínu D

(57) Anotace:

Analogy vitamínu D vzorce (I), kde ve vzorci je X vodík nebo hydroxyskupina nebo chráněná hydroxyskupina; R¹ a R² mohou tvořit C₃-C₅ karbocyklický kruh; Q je C₃-C₆ hydrokarbylen, hydrokarbylen znamenající diradikál získaný po odstranění 2 atomů vodíku z přímého nebo větveného, nasyceného nebo nenasyceného uhlovodíku, v němž jedna z jakýchkoliv CH₂ skupin může být popřípadě nahrazena atomem kyslíku nebo karbonylovou skupinou tak, že atom uhlíku (C-22) přímo vázaný na C-20 je sp² nebo sp³ hybridizovaný atom uhlíku, tedy je vázaný na 2 nebo 3 další atomy; a v němž jiná z CH₂ skupin může být nahrazena fenylemem, a kde Q může být popřípadě substituovaný jednou nebo více hydroxyskupinami nebo C₁-C₄-alkoxyskupinami. U těchto sloučenin bylo zjištěno, že vykazují výjimečně vysoký imunosupresivní účinky spolu s vysokými inhibičními aktivitami vůči proliferaci nádorových buněk.



~~01-674-00-Če~~

~~PV 2000-1178~~

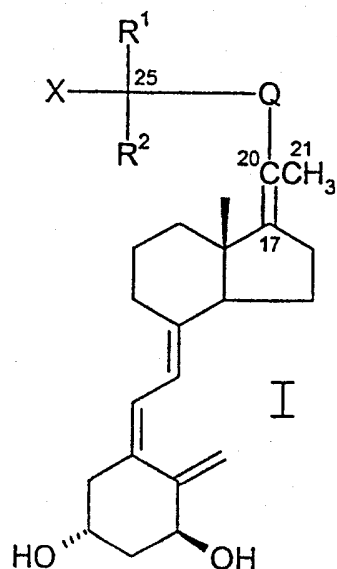
Analogy vitamínu D

Oblast techniky:

Tento vynález se týká až dosud neznámé třídy sloučenin, které vykazují silnou aktivitu při indukování diferenciaci a inhibující nežádoucí proliferaci určitých buněk, včetně kožních buněk a rakovinných buněk, stejně tak s imunomodulačními a protizánětlivými účinky, dále se týká farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny, dávkových jednotek těchto přípravků a jejich použití při léčení a /nebo profylaxi chorob, které jsou charakterizované abnormální buněčnou diferenciací a/nebo buněčnou proliferací, jako je např. psoriáza a jiné poruchy keratinizace, dermatozy spojené s HIV, léčení zranění, rakovina, včetně rakoviny kůže, a nemoci nebo nevyváženost imunitního systému, jako jsou reakce hostitel versus štěp a štěp versus hostitel a odmítnutí transplantátu, a nemoci autoimunity, jako je diskoidní a systémový lupus erythematodes, diabetes mellitus a chronické dermatozy autoimunního typu, jako je sklerodermie a pemfigus prostý, a zánětlivá onemocnění, jako je revmatická artritida, stejně jako řada dalších chorobných stavů včetně hyperparatyreodismu, zejména sekundární hyperparatyreodismus spojený se selháním činnosti ledvin, kognitivní poruchy nebo senilní demence (Alzheimerova nemoc) a jiné neurodegenerativní nemoci, hypertenze, akne, holohlavost, kožní atrofie, stárnutí kůže včetně fotostárnutí, a jejich použití k podporování osteogenese a léčení / prevenci osteoporosy a osteomalacie.

Podstata vynálezu:

Sloučeniny podle vynálezu tvoří novou třídu analogů vitamínu D, reprezentovaných obecným vzorcem I:



v němž

X je vodík nebo hydroxyskupina nebo chráněná hydroxyskupina;

R^1 a R^2 znamená vodík, methyl nebo ethyl, nebo, pokud se vezme dohromady s uhlíkovým atomem nesoucím skupinu X, mohou R^1 a R^2 tvořit C_3 - C_5 karbocyklický kruh;

Q je C_3 - C_6 hydrokarbylen, hydrokarbylen znamenající diradikál získaný po odstranění 2 atomů vodíku z přímého nebo větveného, nasyceného nebo nenasyceného uhlovodíku, v němž jedna z jakýchkoliv CH_2 skupin může být popřípadě nahrazena atomem kyslíku nebo karbonylovou skupinou, tak, že atom uhlíku (C-22) přímo vázaný na C-20 je sp^2 nebo sp^3 hybridizovaný atom uhlíku, tedy je vázaný na 2 nebo 3 další atomy; a v němž jiná z CH_2 skupin může být nahrazena fenylemem, a kde Q může být popřípadě substituovaný jednou nebo více hydroxyskupinami nebo C_1 - C_4 -alkoxyskupinami.

Příklady sloučenin vzorce I zahrnují, ilustrativně nikoliv jako omezující, vodorovné záznamy v tabulce 1, kde jako výhodné Q se považuje kombinace segmentů Qa až Qf, kde

vynechaným místem se rozumí přímá vazba, tak, že Qa je přímo vázán na C-20, a R^1 je stejné jako R^2 , pokud není uvedeno jinak. Tudíž segmenty s Q, jako je methylen, methen (v sousedících párech, tedy atomy uhlíku navázané dvojnými vazbami), methin (v sousedících párech, tedy atomy uhlíku navázané trojnými vazbami), fenylene (doložený m-fenylene), alkyliden (doložený 1,1-propylidenem), hydroxymethylen, alkoxy-methylen (doložený ethoxy-methylene), keto- a oxa- mohou být vázány za vzniku bočních řetězců, které jsou ve skutečnosti identické (kromě 17,20-dvojných vazby), jak je to známo z řady aktivních analogů vitamínu D.

Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat více než jednu diastereomerní formu (tedy E nebo Z konfiguraci 17,20-dvojných vazby a také jakékoli dvojných vazby, která není v kruhu, přítomné ve skupině Q; R a S konfiguraci, kdy je v Q přítomná hydroxyskupina nebo alkoxy skupina nebo atom větvení). Vynález pokrývá všechny tyto diastereoizomery v čisté formě a také jejich směsi. Předpokládají se také proléčiva sloučenin vzorce I, v nichž jedna nebo více hydroxyskupin jsou maskovány jako skupiny, které mohou být in vivo konvertovány na hydroxyskupiny.

Sloučeniny vzorce I mohou být získány v krystalické formě buď přímo koncentrováním z organického rozpouštědla nebo krystalizací nebo rekrystalizací z organického rozpouštědla nebo směsi uvedeného rozpouštědla a spolurozpouštědla, které může být organické nebo anorganické, jako je voda. Krystaly mohou být izolovány ve formě v podstatě prosté rozpouštědla nebo jako solvát, jako je hydrát. Vynález pokrývá všechny krystalické modifikace a formy a také jejich směsi.

Řada analogů vitamínu D byla popsána, že vykazují určitý

stupeň selektivity ve prospěch aktivity indukující buněčnou diferenciaci / inhibující buněčnou proliferaci in vitro ve srovnání s účinky na metabolismus vápníku in vivo (měřeno ve zvýšené koncentraci vápníku v seru a/nebo zvýšeném vylučování vápníku močí), které nepříznivě omezuje dávku, která může být bezpečně podávána. Jedny z těchto prvních objevů, kalcipotriol (INN) nebo kalcipotrien (USAN), byly vyvinuty na bázi této selektivity a nyní jsou v celém světě uznávány jako účinná a bezpečná léčiva pro topické léčení psoriasis.

Studie s dalšími analogy vybranými na této bázi podporuje názor, že systematicky podávané analogy vitamínu D mohou inhibovat buněčnou proliferaci při rakovině prsu in vivo v subtoxických dávkách (Colston, K.W. a kol., Biochem. Pharmacol, 44, 2273-2280 (1992)).

Nadějné imunosupresivní aktivity analogů vitamínu D byly zhodnoceny (Binderup, L., Biochem. Pharmacol, 43, 1885-1892 (1992)). Řada analogů 20-epi-vitamínu D byla identifikována jako potentní inhibitory aktivace T-lymfocytu in vitro (Binderup, L. a kol., Biochem. Pharmacol. 42, 1569-1575 (1991)). Dva z těchto analogů, MC 1288 a KH 1060, systematicky podávané, vykazují imunosupresivní aktivity in vivo u experimentální živočišných modelů. Aditivní nebo synergické účinky byly pozorovány v kombinaci s nízkými dávkami cyklosporinu A. KH 1060, samotný nebo v kombinaci s cyklosporinem A, rovněž byl nalezen, že brání autoimunitní destrukci transplantovaných ostrůvků u diabetické NOD myši (neobezní diabetická myš) (Bouillon, R a kol., V : Vitamin D. Proceedings of the Ninth Workshop on Vitamin D, Orlando, Florida, Walter de Gruyter, Berlin, 1994, str. 551-552). MC 1288 byla schopná prolongovat přežití srdečních a malých střevních štěpů u krys (Johnsson, C. a kol., V: Vitamin D,

Proceedings of the Ninth Workshop on Vitamin D, Orlando, Florida, Walter de Gruyter, Berlin, 1994, str. 549-550). Nicméně ve všech těchto studiích indukovaly dávky analogů, které produkovaly výraznou imunosupresi, také zvýšení hladin vápníku v séru. Existuje tedy stálá potřeba nových analogů s vysokou potencí, dokládající přijatelnou kombinaci prolongované terapeutické aktivity a minimum toxických účinků.

Předložený vynález tedy poskytuje doposud nepopsanou řadu analogů vitaminu D, které jsou charakterizované přítomností dvojně vazby mezi C-17 a C-20.

Analogy 21-nor-17(20)-en vitaminu D jsou popsány v EP 0 717 034, ale pouze předtím popsané analogy vitaminu D s C-17,20 dvojnou vazbou a chráněnou C-21 methylovou skupinou jsou ty s C-22,23 trojnou vazbou (WO 94/01398). Sloučeniny z předloženého vynálezu rozšiřují rozsah typů vedlejších řetězců a obsahují úplnější výběr vedlejších řetězců, známých ze stavu techniky u analogů vitaminu D.

U těchto sloučenin bylo nalezeno, že vykazují vyjimečně vysoké imunosupresivní aktivity společně s vysokou účinností inhibice buněčné proliferace tumoru.

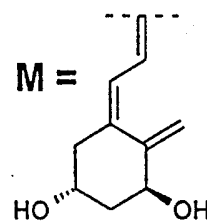
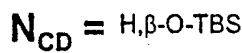
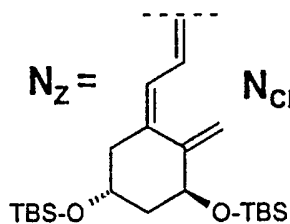
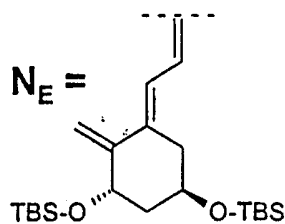
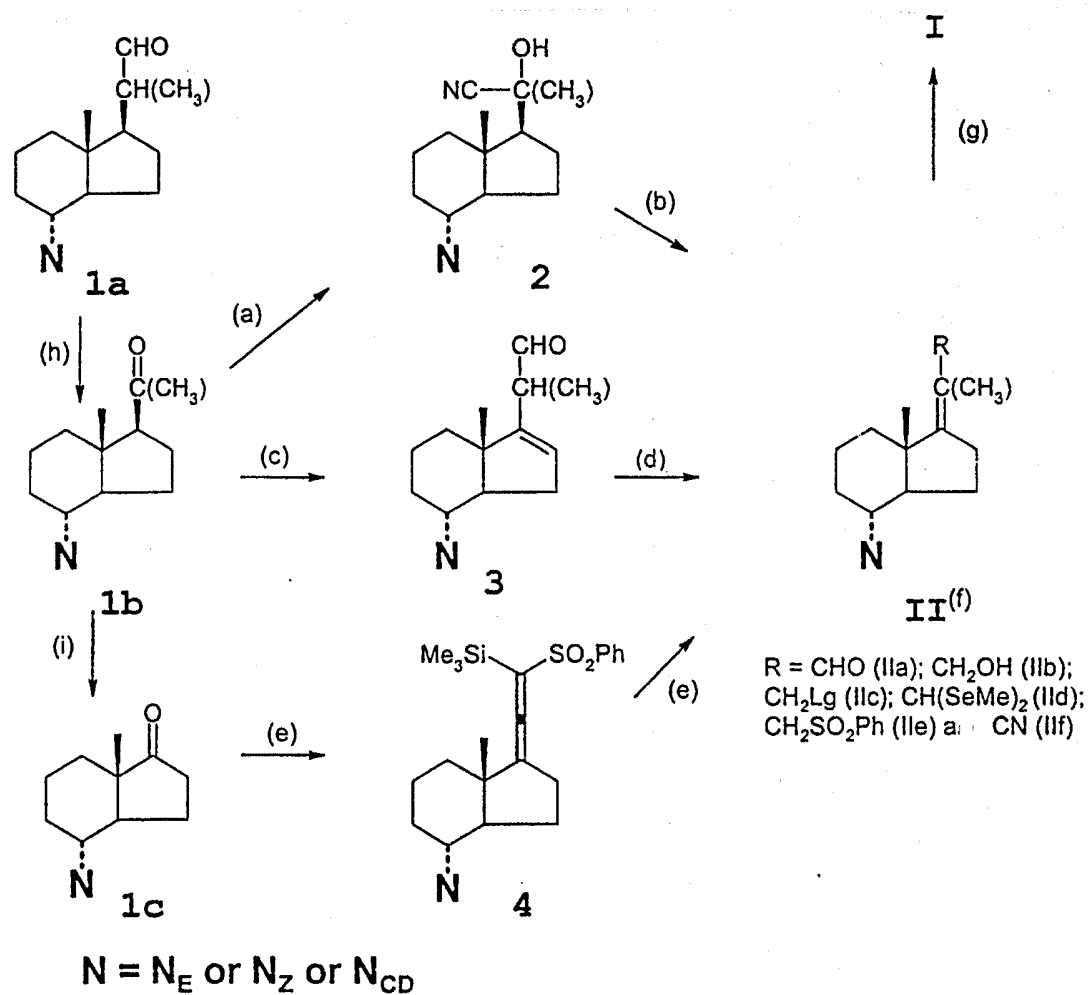
V popisu dále jsou používány následující standardní zkratky:

18C6 = 18-Crown-6
AIBN = 2,2'-azobisisobutyronitril
b.p. = t.t., teplota tání
Bu = n-butyl
Bu^t = terc.butyl
DIBAH = diisobutylaluminiumhydrid
DMAP = 4-dimethylaminopyridin
DMF = N,N-dimethylformamid

DMR	=	Dess-Martin-Reagents =
		1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benz-jodoxol-3(1H)-on
Et	=	ethyl
Ether	=	diethylether
Fg	=	funkční skupina
LDA	=	diisopropylamid lithný
Lg	=	odstupující skupina
Me	=	methyl
m.p.	=	teplota varu
PCC	=	pyridinium chlorchromat
PDC	=	pyridinium dichromat
Ph	=	fenyl
PPTS	=	pyridinium p-toluensulfonat
Py	=	pyridin
r.o.s.	=	zbytek kroků postupu ("rest of sequence")
TBABr	=	tetra-n-butylamonium-bromid
TBAF	=	tetra-n-butylamonium-fluorid
TBAOH	=	tetra-n-butylamonium-hydroxid
TBAHSO ₄	=	tetra-n-butylamonium-hydrogensulfat
TBS	=	terc.butyldimethylsilyl
Tf	=	trifluormethansulfonyl
TFA	=	trifluoroctová kyselina
THF	=	tetrahydrofuran
THP	=	tetrahydro-4H-pyran-2-yl
TMS	=	trimethylsilyl
Tol	=	toluen
Ts	=	4-toluensulfonyl

Sloučeniny vzorce I, jak jsou doloženy v tabulce 1, mohou být připraveny obecnými metodami ze schemat 1 a 3. Ve schématu 2 stavební blok aldehyd **1a** jádra vitaminu D je konvertován na klíčový meziprodukt typu II (schema 2) přes meziprodukty **2**, **3** nebo **4**.

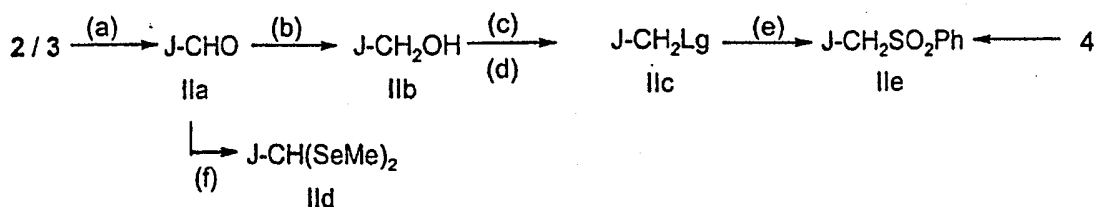
Schema 1

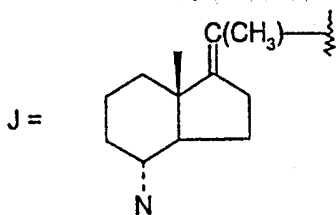


Poznámky ke schématu 1

- (a) HCN
- (b) 1) POCl₃ /Py → II_f; 2) DIBAH → II_a
- (c) W. von Daehen a kol., plakát na X. semináři Vit.D, Strasbourg 1997; WO 98/24762
- (d) NaOH, CH₂Cl₂, TBABr → II_a
- (e) Cf. N. Ohmori a kol., Tetr.Lett. 1986, 27, 71
- (f) Pro II_b, II_c, II_d a II_e: Viz schema 2
- (g) Viz schema 3, Tabulka 1, a "Metody syntézy 1-7"
- (h) **1b** (N=N_{CD}): B. Fernandez a kol., J.Org.Chem. 1992, 57, 3173
1b (N=N_E): K. Hansen a kol., ve : Vitamin D: Gene Regulation, Structure-Function Analysis and Clinical Application; Norman, A.W., Bouillon, R., Thomasset, M., Eds.; De Gruyter, Berlin, 1991, str. 161-162
- (i) Fernandez a kol., J. Org. Chem. 1992, 57, 3173

Ve schématu 2 je znázorněna metoda přípravy každého typu sloučeniny II, to jest II_a, II_b, II_c, II_d a II_e ze sloučeniny 2, 3, a 4. V tabulce 2 a přípravech 1 až 6, 10, 18, 31 a 34 jsou popsány syntézy některých sloučenin typů II_a, II_b a II_c podrobněji.

Schema 2



(E a /nebo Z)

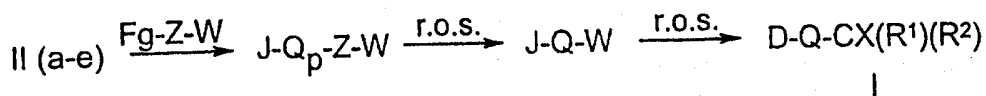
N = N_E, N_Z nebo N_{CD}.

Poznámky ke schématu 2

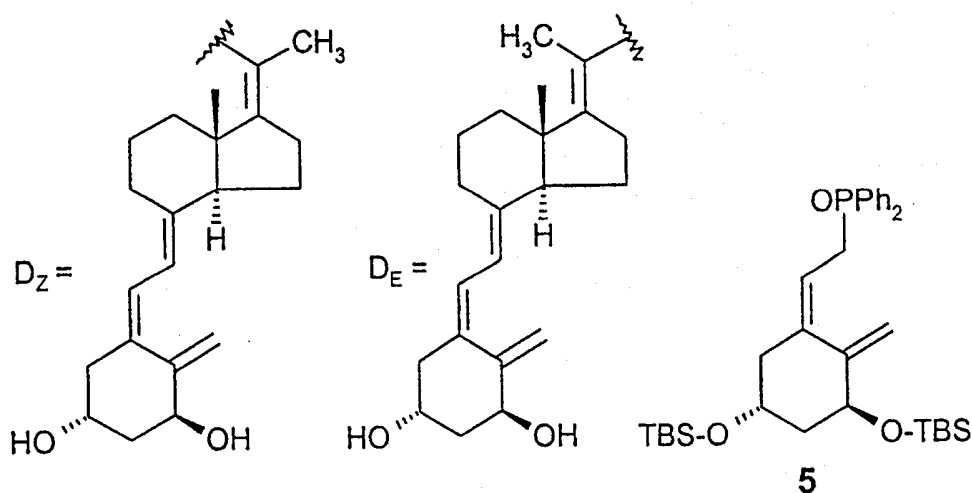
- (a) Viz tabulka 2, přípravy 1-4, a 31
- (b) NaBH₄/CeCl₃
- (c) Lg = odstupující skupina, jako je halogen (Cl, Br, I) nižší alkanoat, p-toluensulfonat (tosylat), methansulfonat (mesylat) nebo trifluormethansulfonat (triflat).
- (d) Sloučeniny IIc jsou získány z IIb standardními postupy použitím vhodných derivátů kyselin, které odpovídají požadované Lg.
- (e) 1) PhS⁻K⁺, 2) H₂O₂, NaWO₄ (M.J. Calverley, v : Trends in Medicinal Chemistry '90; S. Sarel a kol. Eds., Blackwell Scientific Publ., Oxford 1992, str 299-306).
- (f) B(SeMe)₃, TFA, CH₂Cl₂, (WO 89/10351; M.J. Calverley, Tetr. Lett. 1987, **28**, 1337)

Ve schématu 3 jsou znázorněny obecně syntézy sloučenin I z klíčových meziproduktů II (a-e). Podrobnější popisy syntéz výhodných sloučenin I, uvedených v tabulce 1, jsou uvedeny v "Methods of synthesis 1-7", a v dalších podrobnostech v přípravech (tabulka 3) a příkladech (tabulka 4).

Schema 3



D = D_Z a/nebo D_E



Sloučeniny II nejprve reagují se stavebními bloky bočního řetězce Fg-Z-W, za vzniku meziproduktů J-Q_p-Z-W. Fg je reaktivní funkční skupina, jejíž druh je označen v "Methods of synthesis 1-7"; Z je vazebná skupina, která spolu s Q_p tvoří část bočního řetězce, která může být buď identická s Q ve sloučenině I, nebo alternativně to může být část, která může být konvertována na Q v jakémkoliv následném stupni syntézy; Q_p je část Q, která může být buď identická s Q_a, nebo Q_a, Q_b, nebo Q_a, Q_b, Q_c, v závislosti na konkrétní metodě syntézy, nebo Q_p může být podobně konvertován na Q_a, nebo na Q_a, Q_b, nebo na Q_a, Q_b, Q_c později v průběhu syntézy; W je buď identické se skupinou CX(R¹)(R²) ve sloučenině I, nebo může být podobně konvertováno později během syntézy.

Zbývající kroky syntézy zahrnují dále zmíněné operace

1-4, v následujícím textu jsou nazývané "zbytek kroků postupu", ve zkratce "r.o.s"; tyto operace mohou být prováděny v jakémkoliv pořadí, v souladu s požadavky syntéz každé konkrétní sloučeniny I, která se připraví:

- 1 Volitelnou konverzí skupiny Q_p-Z na Q ;
- 2 Volitelnou konverzí skupiny W na $C(R^1)(R^2)(X)$.
- 3 Volitelnou konverzí skupiny N_E/N_{CD} na skupinu N_Z prostřednictvím:
 - a tripletu senzitivizovaného fotoisomerizací trienu vitamínu D ($5E$ na $5Z$); nebo
 - b desilylací, oxidací na keton a Horner-kuplováním s A-kruhem stavebního bloku **5** ze schematu 3 (viz např. WO 94/14766);
- 4 Konverzí skupiny N_Z na skupinu M odstraněním silylových chránicích skupin z jádra vitamínu D.

Qa	Qb	Qc	Qd	Qe	Qf	R1/R2	X	Metoda
CH2	CH2	CH2				Me	H	1
CH2	CH2	CH2				Me	OH	1
CH	CH	CH2				Et	OH	5
CH2	O	CH2				Et	OH	7
CH(OH)	CH2	CH2				Me	OH	2
CH(OH)	CH	CH				Me	OH	3
CH	CH	CH(OH)				(CH2)2	H	5
CH(OH)	C	C				Et	OH	4
CH(OC2H5)	CH2	CH2				Et	OH	2
CH(OC2H5)	CH	CH				Me	OH	3
CH(OC2H5)	C	C				Et	OH	4
C(=O)	CH2	CH2				Me	OH	2
C(=O)	CH	CH				Me	OH	3
C(=O)	C	C				Et	OH	4
CH2	CH2	CH2	CH2			Et	OH	1
CH	CH	CH2	CH2			Me	OH	5
CH	CH	CH	CH			Et	OH	6
CH	CH	C	C			Et	OH	5
CH2	O	CH2	CH2			Et	OH	7
CHOH	CH2	CH2	CH2			H	H	2
CH(OH)	CH2	CH2	CH2			Et	OH	2
CH(OH)	CH	CH	CH2			Et	OH	3
CH(OH)	C	C	CH2			Et	OH	4
CH(OC2H5)	CH2	CH2	CH2			Et	OH	2
CH(OC2H5)	CH	CH	CH2			Et	OH	3
CH(OC2H5)	C	C	CH2			Et	OH	4
CH(OC2H5)	C	C	CH2			Et	OTHP	4
C(=O)	CH2	CH2	CH2			Et	OH	2
C(=O)	CH	CH	CH2			Et	OH	3
C(=O)	C	C	CH2			Et	OH	4
CH2	CH2	CH2	CH2	CH2		Me	OH	1
CH	CH	CH2	CH2	CH2		Me	OH	5
CH	CH	CH	CH	CH2		Me	OH	6
CH2	O	CH2	CH2	CH2		Me	OH	7
CH2	O	CH2	CH2	CH2		Et	OH	7
CH	CH	CH2	O	CH2		Me	OH	5
CH(OH)	CH2	CH2	CH2	CH2		Me	OH	2
CH(OH)	CH	CH	CH2	CH2		Me	OH	3
CH(OH)	C	C	CH2	CH2		Me	OH	4
CH(C2H5)	O	CH2	CH2	CH2		Et	OH	7
CH(OC2H5)	CH2	CH2	CH2	CH2		Me	OH	2
CH(OC2H5)	CH	CH	CH2	CH2		Me	OH	3
CH(OC2H5)	C	C	CH2	CH2		Me	OH	4
C(=O)	CH2	CH2	CH2	CH2		Me	OH	2
C(=O)	CH	CH	CH2	CH2		Me	OH	3
C(=O)	C	C	CH2	CH2		Me	OH	4
CH2	O	m-C6H4				Me	OH	7
CH2	O	CH2	m-C6H4			Me	OH	7
CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	CH2	Me	OH	1

Poznámky k tabulce 1

Sloučeniny mohou mít buď 17(20)*E* nebo 17(20)*Z*-konfiguraci, obě konfigurace jsou zahrnuty. Pro sloučeniny s 22-OH nebo 22-OR³ substituentem jsou zahrnuty obě konfigurace 22*R* a 22*S*. Pro sloučeniny s dvojnými vazbami na C-22, C-23 nebo C-24 jsou obě konfigurace *E* a *Z* zahrnuty.

Metody syntézy: 1-7

Metody popsané v následujícím textu jsou založeny na postupech popsáných pro přípravu analogů vitamínu D, které mají 17β,20-jednoduchou vazbu s buď "20-normální" nebo "20-epi" konfigurací namísto 17,20-dvojně vazby ve sloučeninách z předloženého vynálezu.

Jsou uváděny odkazy na známý stav techniky, v nichž lze nalézt podrobnosti experimentů.

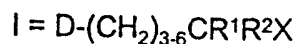
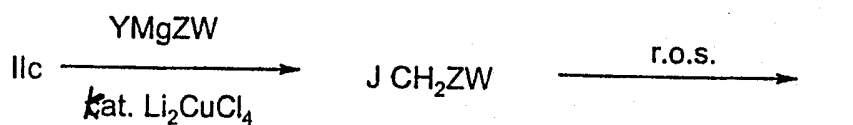
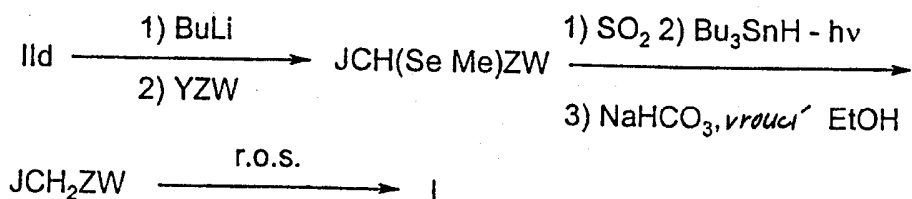
Jsou použity následující definice:

R³ = C₁-C₅ alkyl; Y = halogen. Další symboly a zkratky mají výše uvedené významy.

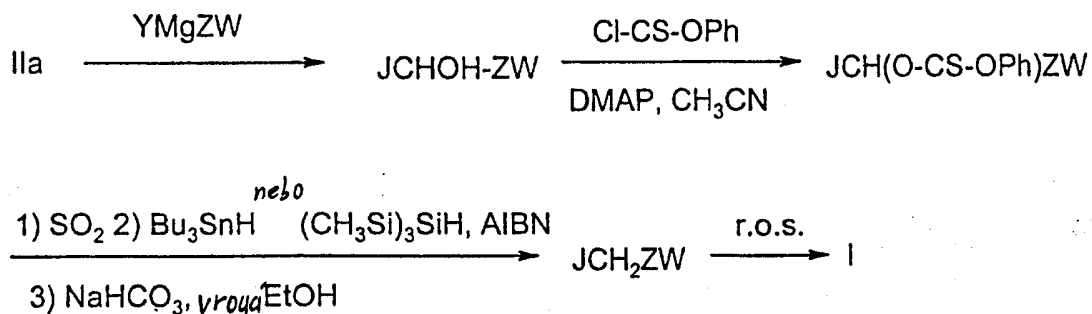
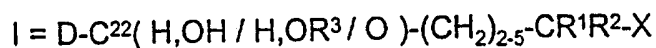
Abstrakty dokumentů a plakátů, prezentovaných na "Tenth Workshop on Vitamin D", Strasbourg, Francie - 24-29. květen, 1997, které jsou zmiňovány v této přihlášce, jsou zveřejněny:

- a) Bretting, C a kol., str. 77-78;
- b) Calverley, M a kol., str. 30-31;
- c) Hansen, K. a kol., str. 87-88;
- d) von Daehne, W. a kol., str. 81-82

ve "Vitamin D: Chemistry, Biology and Clinical Applications of the Steroid Hormon (Vydavatel Norman, A.W.; Bouillon, R.; Thomasset, M.), University of California, Riverside, 1997.

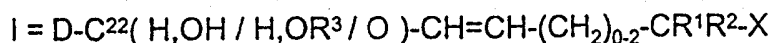
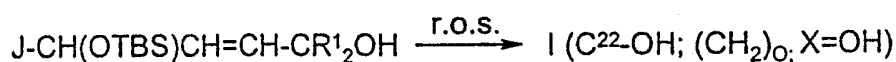
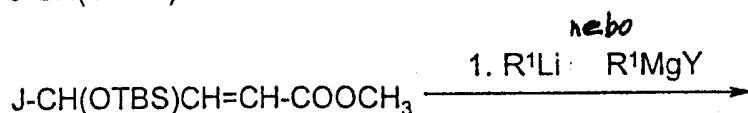
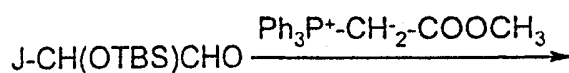
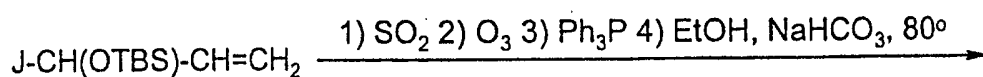
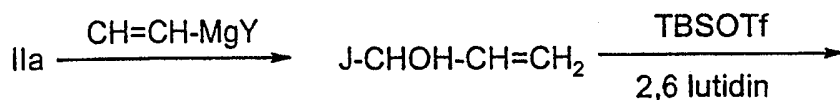
Metoda 11.1 WO 91/002711.2 WO 89/10351

1.3 WO 91/00271; WO 97/46522; M. Robins a kol., JACS 1983, 105, 4059; D. Schummer a kol., Synlett 1990, 705

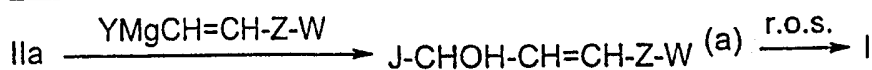
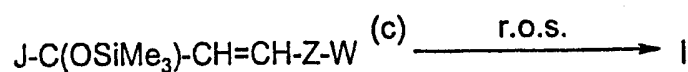
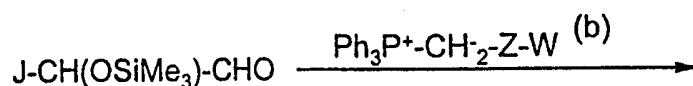
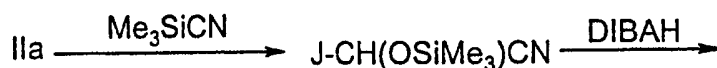
Metoda 2

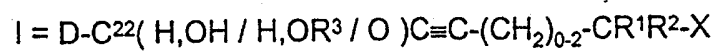
WO 91/00271; WO 97/46522; C. Bretting a kol., plakát na X. semináři vit.D, Strasbourg, 1997



Metoda 33.1.1 WO 98/18759

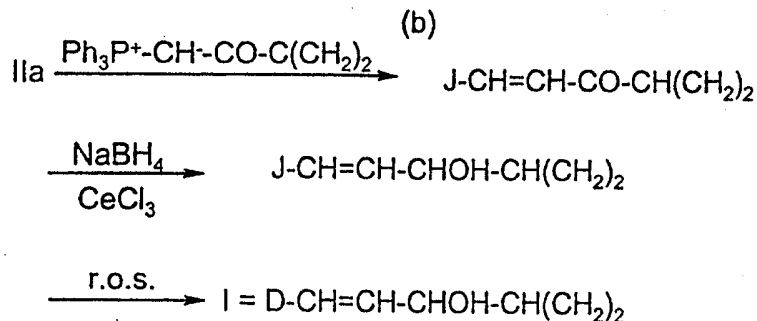
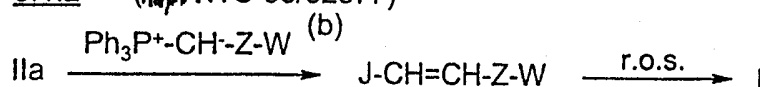
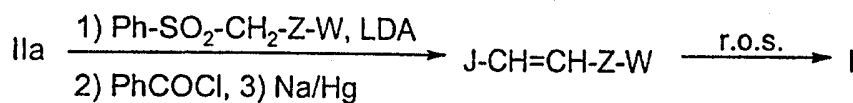
3.1.2 Jako v 3.1.1., ale namísto silylace $C^{22}OH$ v kroku 2 je tato skupina alkylována na $C^{22}OR^3$ nebo oxidována na $C^{22}O$, jak je popsáno v poznámce (a), za vzniku výsledné sl. I ($C^{22}-OR^3$ nebo $C^{22}O$; $(CH_2)_0$; $X = OH$)

3.2.3.3

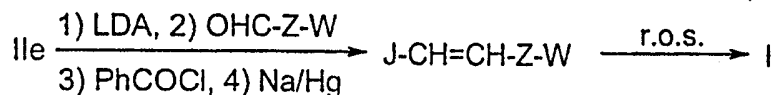
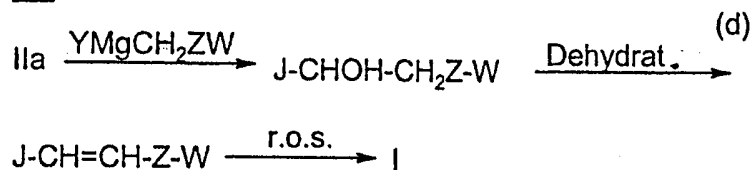
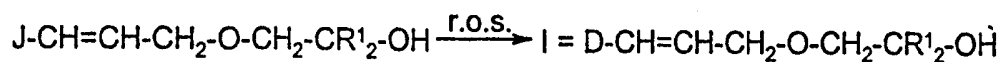
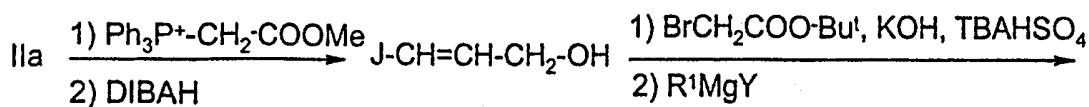
Metoda 4

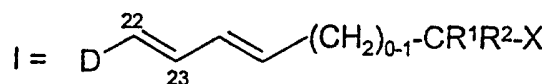
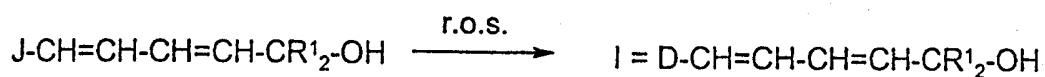
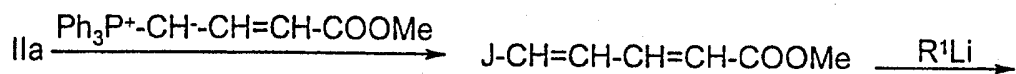
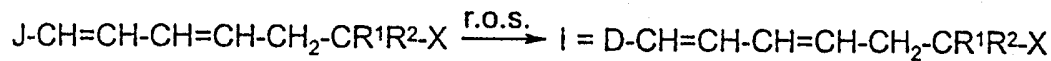
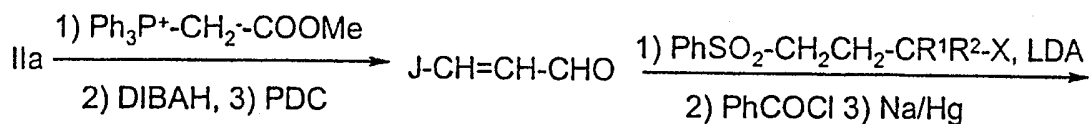
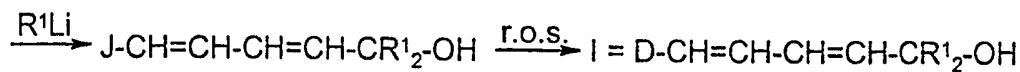
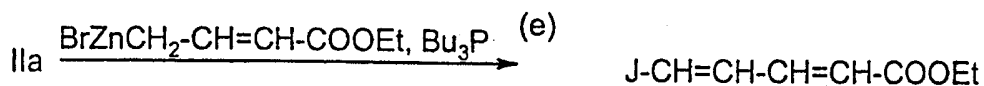
WO 93/19044

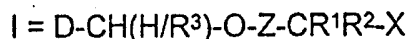
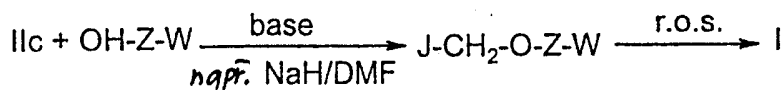
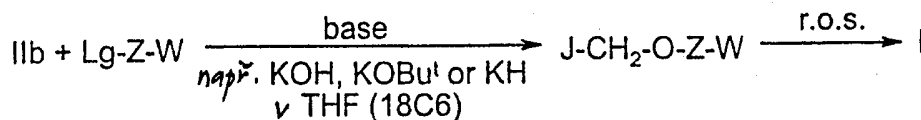


Metoda 55.1.1 WO 87/008345.1.2 (napr. WO 95/02577)5.2 WO 91/00271

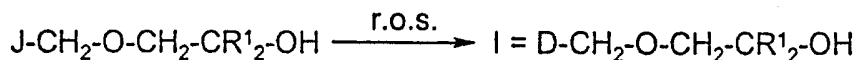
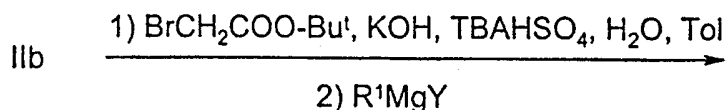
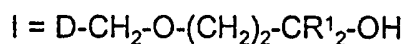
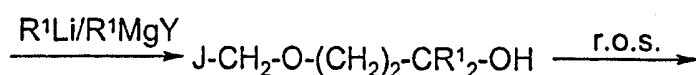
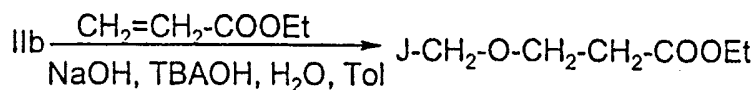
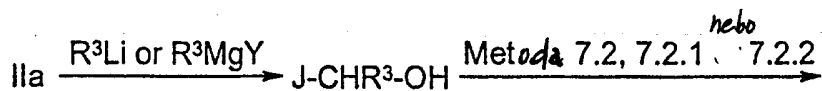
5.3 M.J. Calverley, :Trends in Medicinal Chemistry '90; S. Sarel + kol.
Ed. ; Blackwell Scientific Publ., Oxford 1992, 299-306.

5.45.5 WO 94/10139

Metoda 66.1.1 WO 91/008556.1.2 WO 91/008556.2 A. Fürstner, Synth. 1989, 571; Y. Shen *et al.*, Tetr. Lett. 1988, 29, 6119

Metoda 77.1 WO 91/154757.27.2.1

G. Neef a kol., Tetr. Lett. 1991, 32, 5073; M. Calverley, dokument na X. semináři Vit. D, Strasbourg, 1997

7.2.2 N. Kubodera a kol., Chem.Pharm.Bull. 1992, 40, 14947.3 K. Hansen a kol., plakát na X.semináři Vit.D, Strabourg, 1997

Poznámky k metodám syntéz: 1-7

- (a) Případná alkylace C^{22} -OH na C^{22} -OR³, např. s R³Y + KH + 18C6 jako ve WO 93/19044 nebo WO 97/46522 nebo oxidace C^{22} -OH na C^{22} =O, např. s PCC nebo DMR, jako ve WO 97/20811.
- (b) Případně může být použito další reakční činidlo Wittigova typu, jako je (EtO)₂PO-CH₂-Z-W + báze nebo Ph₂PO-CH₂-Z-W + báze.
- (c) Případná desilylace C^{22} -OSiMe₃ na C^{22} -OH, následovaná alkylací nebo oxidací, jak je popsáno v poznámce (a).
- (d) Mohou být použity standardní metody dehydratace, jako je kysele katalyzovaná dehydratace, nebo zpracování s POCl₃/pyridinem, nebo zpracování "Martin-sulfaranovým dehydratačním činidlem".
- (e) Obdobně může být vyloučen tributylfosfin, mající za následek 22-ol. Ten může být dehydratován na 22,23-en v samostatném kroku standardními metodami, viz. např. M.W.Rathke, Org.React. 1975, **22**, 432.

Předložené sloučeniny jsou uvažovány pro použití ve farmaceutických prostředcích, které jsou vhodné pro lokální nebo systémové léčení lidských a veterinárních poruch, jak je popsáno výše.

Předložené sloučeniny mohou být použity v kombinaci s jinými léčivy nebo léčivými formami. Při léčení psoriazy mohou být použity předložené sloučeniny v kombinaci s např. steroidy nebo s jinými typy léčení, např. světelným nebo UV-světelným léčením nebo kombinovaným PUVA-léčením. Při léčení rakoviny mohou být použity předložené sloučeniny v kombinaci s dalšími protirakovinnými léčivy nebo protirakovinným léčením, jako je léčení ozařováním. Při prevenci odmítnutí štěpu a reakce štěp versus hostitel, nebo při léčení autoimunních chorob, mohou být předložené

sloučeniny výhodně použity v kombinaci s jinými imunosupresivními / imunoregulačními léčivy nebo léčením, např. cyklosporinem A.

Požadované množství sloučeniny vzorce I (dále označované jako účinná složka) se bude pro léčebné účely samozřejmě měnit spolu s konkrétní sloučeninou, cestou podávání a léčeným savcem. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány parenterální, intra-artikulární, enterální nebo topickou cestou. Při podávání enterálně jsou dobře absorbovány, a tato cesta podávání je výhodná při léčení systémových poruch. Při léčení dermatologických chorob, jako je psoriaza nebo oční choroby, se dává přednost topickým nebo enterálním formám.

Ačkoliv je možné, aby byla účinná složka podávána samotná jako surová chemikálie, je výhodné, aby byla přítomna jako farmaceutická formulace. Obvykle obsahuje účinná složka od 0,1 ppm do 0,1 % hmotnostních formulace.

Formulace, jak pro veterinární tak pro humánní medicínu, tedy obsahuje podle předloženého vynálezu účinnou složku ve spojení s jejím farmaceuticky přijatelným nosičem a popřípadě jinou léčebnou složkou (složkami). Nosič(e) musí být "přijatelný" ve smyslu kompatibilní s dalšími složkami formulací a nesmí být pro příjemce zdraví škodlivý.

Formulace zahrnují např. ty ve formě vhodné pro orální, oční, rektální, parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenozního), transdermální, intra-artikulární a topické, nasální nebo bukalní podávání.

Termínem "dávková jednotka" se míní jednotná, tedy jediná dávka, která je schopná být podána pacientovi, a se kterou

lze snadno manipulovat a zabalit ji, zbývající jako fyzikálně a chemicky stabilní jednotková dávka obsahující buď aktivní materiál jako takový, nebo směs s pevnými nebo kapalnými farmaceutickými ředidly nebo nosiči.

Formulace mohou být běžně přítomny ve formě jednotkové dávky a mohou být připraveny kteroukoliv z metod dobře známých ve farmacii. Všechny metody zahrnují krok vnesení účinné složky do spojení s nosičem, který tvoří jedna nebo více průvodních složek. Obecně jsou formulace připravovány jednotně těsným vnesením účinné složky do spojení s kapalným nosičem nebo jemně děleným pevným nosičem nebo oběma, a potom, pokud je to nezbytné, tvarováním produktu do požadovaného tvaru.

Formulace podle předloženého vynálezu, vhodné pro orální podávání, mohou být ve formě diskretních jednotek jako jsou kapsle, sáčky, tablety nebo pastilky, každá obsahující předem stanovené množství účinné složky; ve formě prášku nebo granulí; ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné kapalině nebo nevodné kapalině; nebo ve formě emulze oleje-ve-vodě nebo emulze vody-v-oleji. Účinná složka může také být podávána ve formě pilule, lektvaru nebo pasty.

Formulace pro rektální podávání mohou být ve formě čípků tvořených účinnou složkou a nosičem, nebo ve formě výplachu.

Formulace vhodné pro parenterální podávání běžně obsahují sterilní olejový nebo vodný přípravek z účinné složky, který je přednostně isotonický s krví příjemce. Transdermální formulace mohou být ve formě náplastí.

Formulace vhodné pro intra-artikulární nebo oční

podávání mohou být ve formě sterilního vodného přípravku z účinné složky, která může být v mikrokryсталické formě, například ve formě vodné mikrokryсталické suspenze. Liposomální formulace nebo biodegradovatelné polymerní systémy mohou být rovněž použity pro přítomnost účinné složky pro intra-artikulární i oční podávání.

Formulace vhodné pro topické nebo oční podávání zahrnují kapalně nebo polokapalně přípravky, jako jsou tekuté masti, omývací prostředky, gely, aplikační prostředky, emulze olej-ve-vodě nebo voda-v-oleji jako jsou krémy, masti nebo pasty+ nebo roztoky nebo suspenze, jako jsou kapky.

Formulace vhodné pro podávání do nosu nebo ústní dutiny zahrnují práškové, samohybné a sprejové formulace, jako jsou aerosoly a atomizery.

Spolu s výše uvedenými složkami mohou zahrnovat formulace podle tohoto vynálezu jednu nebo více přídavných složek, jako jsou ředidla, pojiva, ochranné látky a podobné.

Prostředky mohou dále obsahovat další terapeuticky účinné sloučeniny obvykle aplikované při léčení výše zmiňovaných patologických stavů, jako jsou imunosupresivní látky při léčení imunologických onemocnění, nebo steroidy při léčení dermatologických chorob.

Předložený vynález se dále týká způsobu léčení pacientů trpících jedním z uvedených patologických stavů, přičemž uvedený postup sestává z podávání pacientovi, který potřebuje toto léčení, účinného množství jedné nebo více sloučenin vzorce I, samotných nebo v kombinaci s jednou nebo více dalšími terapeuticky aktivními sloučeninami, používanými obvykle při léčení uvedených patologických stavů. Léčení

předloženými sloučeninami a/nebo s dalšími terapeuticky aktivními sloučeninami může být současné nebo s intervaly.

Při systémovém léčení jsou podávány denní dávky sloučeniny I od 0,001 -2 μg na kilogram tělesné hmotnosti, přednostně od 0,002-0,3 μg /kg tělesné hmotnosti savce, například 0,003-0,2 μg /kg; typicky to odpovídá denní dávce pro dospělého člověka od 0,2 do 15 μg . Při topickém léčení dermatologických chorob jsou podávány masti, krémy nebo oplachovací roztoky obsahující od 0,1-500 $\mu\text{g/g}$, a přednostně od 0,1 - 100 $\mu\text{g/g}$, sloučeniny vzorce I. Pro topické použití jsou podávány sloučeniny vzorce I v očních mastech, kapkách nebo gelech obsahujících od 0,1-500 $\mu\text{g/g}$, a přednostně od 0,1-100 $\mu\text{g/g}$. Orální prostředky jsou formulovány přednostně jako tablety, kapsle nebo kapky, obsahující od 0,05-50 μg , přednostně od 0,1-25 μg , sloučeniny vzorce I na dávkovou jednotku.

Vynález bude dále doložen následujícími nikoliv omezujícími obecnými postupy, přípravky a příklady.

Příklady provedení

Obecné postupy, přípravky a příklady

Příkladné sloučeniny I jsou uvedeny v tabulce 4, meziprodukty obecného vzorce II jsou uvedeny v tabulce 2, a další meziprodukty jsou uvedeny v tabulce 3.

Obecně:

THF byl sušen nad sodíkem/benzofenonem. Reakce probíhaly rutinním způsobem pod atmosferou argonu, pokud není uvedeno jinak.

Ve standardním pracovním postupu byla organická vrstva oddělena, promyta vodou a nasycena roztokem chloridu sodného, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentrována ve vakuu za vzniku produktu, který byl purifikován chromatografií nebo krystalizací.

Pro ^1H nukleární magnetické rezonanční spektrum (300 MHz) a ^{13}C NMR (75,6 MHz) jsou udány chemické hodnoty posunu (δ) (v ppm), pro roztoky deuteriochloroformu vzhledem k vnitřnímu tetramethylsilanu ($\delta = 0,00$) nebo chloroformu ($\delta = 7,25$) nebo deuteriochloroformu ($\delta = 76,81$ pro ^{13}C NMR). Je uvedena hodnota pro multiplet, buď definovaný (doublet (d), triplet (t), kvartet (q) nebo nikoliv (m) v přibližném středním bodě, pokud není rozmezí udáno (s = "singlet", b = "broad", široký).

Tabulka 2. Některé sloučeniny typu II

Vzorec	N	Konfig. v 17,20	Slouč. typu	Slouč. č.	Přípr. č.
J-CHO	N _E	Z	IIa	201	1,2
J-CHO	N _E	E	IIa	202	1,2,4
J-CH ₂ OH	N _E	Z	IIb	203	5
J-CH ₂ OH	N _E	E	IIb	204	6
J-CH ₂ OOCC(CH ₃) ₃	N _E	Z	IIc	205	10
J-CH ₂ OOCC(CH ₃) ₃	N _E	E	IIc	206	18
J-CN	N _E	E	IIf	211	3
J-CN	N _E	Z	IIf	212	3
J-CHO	N _Z	Z	IIa	207	31
J-CH ₂ Cl	N _E	Z	IIc	208	34

J: viz schema 2

N (N_E/N_Z): viz schema 1

Tabulka 3. Některé meziprodukty

Vzorec	N	Konfig. v 17(20)	Konfig. na C22 (A nebo B)	Slouč. č.	Přípr. č.
J-CHOH-C ₄ H ₉	N _E	Z	A	301	7
J-CHOH-C ₄ H ₉	N _E	Z	B	302	7
J-CHOH-C ₄ H ₉	N _Z	Z	A	401	8
J-CHOH-C ₄ H ₉	N _Z	Z	B	402	9
J-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	N _E	Z		303	11
J-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	N _Z	Z		403	12
J-CHOH-C≡C-CH ₂ - C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	N _E	Z	A	304	13
J-CHOH-C≡C-CH ₂ - C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	N _E	Z	B	305	13
J-CHOH-C≡C-CH ₂ - C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	N _Z	Z	A	404	14
J-CHOH-C≡C-CH ₂ - C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	N _Z	Z	B	405	15
J-CHOC ₂ H ₅ -C≡C- CH ₂ C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	N _Z	Z	A	406	16
J-CHOC ₂ H ₅ -C≡C- CH ₂ C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	N _Z	Z	B	407	17
J-(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ - OTMS	N _E	Z		308	19
J-(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ - OTMS	N _E	E		309	20
J-(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ OH	N _E	Z		408	21
J-(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ OH	N _E	E		409	22

Tabulka 3, pokračování

Vzorec	N	Konfig. na 17(20)	Konfig. na C22 (A nebo B)	Slouč. č.	Přípr. č.
J-(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ OH	N _Z	Z		508	23
J-(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ OH	N _Z	E		509	24
HC≡C-CH ₂ -					25
C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃					
J-CHOH-C≡C-CH ₂ -	N _E	Z	A	310	26
C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃					
J-CHOH-C≡C-CH ₂ -	N _E	Z	B	311	26
C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃					
J-CHOH-C≡C-CH ₂ -	N _Z	Z	A	410	27
C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃					
J-CHOH-C≡C-CH ₂ -	N _Z	Z	B	411	28
C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃					
J-CHOEt-C≡C-CH ₂ -	N _Z	Z	A	510	29
C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃					
J-CHOEt-C≡C-CH ₂ -	N _Z	Z	B	511	30
C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃					
JC ²² H=CHC ²⁴ H=CH-	N _Z	Z		312	32
COOEt, 22E,24E					
JC ²² H=CHC ²⁴ H=CH-	N _Z	Z		412	33
CEt ₂ -OH, 22E,24E					
J-CH ₂ O-(m)-C ₆ H ₄ -	N _E	Z		313	35
C(CH ₃) ₂ -OH					
J-CH ₂ O-(m)-C ₆ H ₄ -	N _Z	Z		413	36
C(CH ₃) ₂ -OH					

Vzorec	N	Konfig. na 17(20)	Konfig. na C22 (A nebo B)	Slouč. č.	Přípr. č.
J-CH ₂ -O-(CH ₂) ₃ - C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃	N _E	Z		314	37
J-CH ₂ -O-(CH ₂) ₃ - C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃	N _Z	Z		414	38
J-CH ₂ OH-(CH ₂) ₃ - C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃	N _E	Z	A	315	39
J-CH ₂ OH-(CH ₂) ₃ - C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃	N _E	Z	B	316	39
J-CH ₂ OH-(CH ₂) ₃ - C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃	N _Z	Z	A	415	40
J-CH ₂ OH-(CH ₂) ₃ - C(C ₂ H ₅) ₂ -OSiMe ₃	N _Z	Z	B	416	41
J-CH ²² =CH ²³ -CO- C(CH ₂) ₂ , 22E	N _Z	Z		317	42
J-CH ²² =CH ²³ CHOH- C(CH ₂) ₂ , 22E	N _Z	Z		417	43

J: viz schema 2

N (N_E/N_Z): viz schema 1

Konfigurace na C22: Isomer A je, nebo je odvozený z, méně polární A isomer v N_E-stavu meziprojektu; isomer B je, nebo je odvozený z, odpovídající polárnější B isomer v N_E-stavu meziprojektu.

Tabulka 4: Příkladné sloučeniny I

Vzorec	Konfig. na C22	Slouč. č.	Příkl. č.	Obecný postup syntézy
D ₂ -CHOH-C ₄ H ₉	A	101	1	2
D ₂ -CHOH-C ₄ H ₉	B	102	2	2
D ₂ -(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂		103	3	1
D ₂ -CHOH-C≡C-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ OH	A	104	4	4
D ₂ -CHOH-C≡C-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ OH	B	105	5	4
D ₂ -CHOC ₂ H ₅ -C≡C-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	A	106	6	4
D ₂ -CHOC ₂ H ₅ -C≡C-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ OTHP	B	107	7	4
D ₂ -(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ OH		108	8	1
D _E -(CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ OH		109	9	1
D ₂ -CHOC ₂ H ₅ -C≡C-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ OH	A	110	10	4
D ₂ -CHOC ₂ H ₅ -C≡C-CH ₂ -C(C ₂ H ₅) ₂ OH	B	111	11	4
D ₂ -C ²² H=CHC ²⁴ H=CH-C(C ₂ H ₅) ₂ OH, 22E,24E		112	12	6
D ₂ -CH ₂ -O-(m)C ₆ H ₄ -C(CH ₃) ₂ OH		113	13	7
D ₂ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₃ -C(C ₂ H ₅) ₂ OH		114	14	7
D ₂ -CH ₂ OH-(CH ₂) ₃ -C(C ₂ H ₅) ₂ OH	A	115	15	2
D ₂ -CH ₂ OH-(CH ₂) ₃ -C(C ₂ H ₅) ₂ OH	B	116	16	2
D ₂ -CH ²² =CH ²³ CHOH-C(CH ₂) ₂ , 22E		117	17	5

D(D₂/D_E): viz schema 3

Konfigurace na C22: Isomer A je 22 isomer sloučeniny I odvozený z méně polárního A isomer v N_E-stavu meziprojektu; isomer B je 22 isomer sloučeniny I odvozený z odpovídajícího polárnější B isomeru v N_E-stavu meziprojektu (viz tabulka 3).

Obecný postup 1Fotoisomerace

Roztok vhodné sloučeniny ($N=N_E$) (0,28 mmol), antracenu (0,1 g) a triethylaminu (0,20 ml, 1,4 mmol) v dichlormethanu (16 ml) byl ozařován ve 25ml Pyrexově baňce s kulatým dnem při asi 10 °C UV-světlem z vysokotlaké UV-lampy, typu TQ760Z2 (Hanau), při 700 W, po 30 minut (15 minut při 0,08 mmol) za míchání. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, a zbytek byl zpracován s petroletherem (2 x 2 ml) a filtrován. Filtrát byl koncentrován a purifikován chromatografií za získání sloučeniny, kde $N=N_Z$.

Obměna: Obecný postup 1 a

Byl proveden obecný postup 1 s tou výjimkou, že namísto antracenu byl použit 9-acetylantracen, a namísto lampy a doby v obecném postupu 1 bylo použito 45 minut ozařování lampou TQ 150Z2 (Hanau).

Obměna: Obecný postup 1 b

Byl proveden obecný postup 1 s tou výjimkou, že namísto antracenu byl použit 9-acetylantracen (25 mg), toluen (20 ml) byl použit namísto dichlormethanu a lampa byla použita při 500 W po 10 minut (5 minut při 0,05 mmol) namísto 700 W po 30 minut.

Obecný postup 2Odstranění chránicí skupiny s HF

Do míchaného roztoku příslušné sloučeniny s chráněnou silylovou skupinou (0,25 mmol) v ethylacetatu (1,5 ml) byl přidán acetonitril (6 ml) následovaný 5% roztokem kyseliny fluorovodíkové v acetonitrilu- H_2O 7:1 (2,0 ml). Po míchání po dalších 45-60 minut byl přidán 1 M hydrogenuhličitan draselný (10 ml) a reakční směs byla zpracována (ethylacetat). Zbytek byl purifikován chromatografií (eluens: 30% pentan v ethylacetatu) za vzniku požadované sloučeniny I.

Obecný postup 3Odstranění chránicí skupiny s TBAF

Do roztoku příslušné sloučeniny s chráněnou silylovou skupinou (0,18 mmol) v THF (4,5 ml) byl přidán TBAF trihydrát (0,29 g, 0,9 mmol), a směs byla zahřívána pod refluxem za míchání po jednu hodinu. Po přidání 0,2 M hydrogenuhlíčitanu sodného (5 ml) byla směs zpracována (ethylacetat). Zbytek byl purifikován chromatografií (eluens: 30% pentan v ethylacetatu) za získání požadované sloučeniny I.

Obecný postup 4Reakce sloučeniny IIa s

(C.f. metoda 4)

acetylenickým vedlejším řetězcem
jako stavebním blokem

Do roztoku příslušného stavebního bloku acetylenického vedlejšího řetězce (3,0 mmol) v suchém THF (5 ml), ochlazeného na -78°C a míchaného pod argonem byl přidáván po kapkách, v průběhu 2 minut, roztok n-butyllithia (1,6 M v hexanu; 1,5 ml). Míchání pokračovalo při -78°C po 15 minut a potom při 20°C po dalších 15 minut. Směs byla opět ochlazená na -78°C a během 4 minut byl přidán po kapkách roztok příslušného aldehydu, sloučeniny IIa, (1,5 mmol) v suchém THF (5 ml) a potom míchání pokračovalo při -78°C po 30 minut. Reakční směs byla zpracována (ether) za vzniku surového produktu obsahujícího isomerní 22-hydroxysloučeniny A (méně polární) a B (více polární). Tyto byly odděleny chromatografií (směs ethylacetatu a petroletheru jako eluens) za vzniku čistých sloučenin.

Obecný postup 5Alkylace acetylenické C-22-hydroxy-

(C.f. metoda 4)

-sloučeniny ($\text{R}^3 = \text{H}$) na odpovídající
sloučeninu, kde $\text{R}^3 = \text{C}_1 - \text{C}_5$

Do roztoku příslušné 22-hydroxysloučeniny ($\text{R}^3 = \text{H}$) (0,5 mmol) v suchém THF (5 ml) byla přidána za míchání při 20°C pod argonem 20% suspenze hydridu draselného v minerálním oleji (0,2 ml), následovaná alkylačním činidlem, R^3Y (1,5 mmol).

Potom byl přidán roztok 18-crown-6 (0,13 g) v suchém THF (2 ml) v průběhu 5 minut. Míchání při 20 °C pokračovalo po dvě hodiny, potom byla reakční směs zpracována (ether). Surový produkt byl purifikován chromatografií (směs etheru a petroletheru jako eluens) za získání požadované alkoxy-sloučeniny.

Příprava 1

Sloučeniny 201 a 202

Do roztoku 1(S),3(R)-di(terc.butyldimethylsilyloxy)-20(S)-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),16-tetraenu (W. von Daehne a kol., plakát na X. semináři o vit.D, Strasbourg 1997,; WO 98/24762) (3; N=N_E, 20S-isomer) (2,28 g, 4 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán za míchání TBABr (258 mg, 0,8 mmol) následovaný 2N vodným hydroxidem sodným (10 ml). Po míchání při teplotě místnosti po 40 minut byla směs zředěna dichlormethanem, (20 ml) a vodou (30 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem (40 ml). Spojené organické extrakty byly promyty vodou (4 x 25 ml) a solankou (25 ml), sušeny nad síranem hořečnatým a odpařeny ve vakuu za vzniku směsi sloučenin 201 (Z-forma) a 202 (E-forma) v přibližném molárním poměru 95:5. Separace obou sloučenin byla prováděna chromatografií na silikagelu (eluens: 2,5 až 5 % etheru v petroletheru) za vzniku méně polárního Z-isomeru 201 a více polárního E-isomeru 202, oba jako bezbarvé krystaly (z etheru-methanolu).

Sloučenina 201

¹H NMR δ 0,06 (m, 12H), 0,85 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,95 (s, 3H), 1,70 (bs, 3H), 1,50-2,70 (m, 14H), 2,87 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 10,2 (s, 1H).

Teplota tání 113-114 °C

Anal. vypočteno pro C₃₄H₅₈O₃Si₂ : C 71,52, H 10,24. Nalezeno: C

71,51, H 10,19

UV (EtOH, nm): λ_{max} 265 (ϵ 35900)

IR (KBr) 1665, 1620 cm^{-1} .

Sloučenina 202

^1H NMR δ 0,06 (m, 12H), 0,83 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,80 (bs, 3H), 1,50-2,00 (m, 8H), 2,23 (dd, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,09 (dd, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 9,99 (s, 1H).

Teplota tání 109-110 °C

EIMS vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_3\text{Si}_2$ + 570,3925, nalezeno: 570,39

UV (EtOH, nm): λ_{max} 268 (ϵ 37500)

IR (KBr) 1670, 1620 cm^{-1} .

Příprava 2

Sloučeniny 201 a 202

Náhradou 1(S),3(R)-di(terc.butyldimethylsilyloxy)-20(R)-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),16-tetraenu (W. von Daehne a kol., plakát na X. semináři o vit.D, Strasbourg 1997,; WO 98/24762)(3; $\text{N}=\text{N}_\text{E}$, 20R-isomer) za odpovídající 20S isomer v postupu přípravy 1 byla získána obdobná směs sloučenin 201 a 202 (přibližný molární poměr 95:5).

Příprava 3

Sloučeniny 211 a 212

Kyanid draselný (7,0 g) byl míchán v ledově chladném roztoku 1(S),3(R)-di(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-oxo-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19)-trienu; **1b** ($\text{N}=\text{N}_\text{E}$) (K. Hansen a kol., ve : Vitamin D: Gene Regulation, Structure-Function Analysis and Clinical Application; Norman, A.W., Bouillon, R., Thomasset, M., Eds.; De Gruyter, Berlin, 1991, str. 161-162) (3,0 g) ve směsi s ethanolem (30 ml) a kyselinou octovou (15 ml) po 30 minut. Po míchání po 21 h při teplotě místnosti

byla směs filtrována. Do filtrátu byla přidána voda (45 ml) a sraženina byla spojena a sušena ve vakuu. Sraženina byla rozpuštěna v suchém pyridinu (5 ml) a při 0 °C byl přidán oxychlorid fosforečný (1,3 g). Po míchání po 22 h při teplotě místnosti byla reakční směs rozdělena mezi vodu (150 ml) a ether (150 ml). Organická fáze byla promyta vodou (150 ml) a solankou (100 ml), sušena nad síranem hořečnatým a odpařena do sucha ve vakuu. Chromatografie na silikagelu s methylenchloridem/petroletherem 2:1 poskytla oddělené produkty, sloučeninu 211 (E-formu) a sloučeninu 212 (Z-formu) v poměru přibližně 3:1.

Sloučenina 211

^{13}C NMR δ 169,7, 153,3, 140,1, 136,5, 121,0, 120,0, 117,6, 106,7, 99,8, 69,9, 67,0, 55,9, 48,8, 43,7, 36,4, 36,2, 32,7, 28,2, 25,6, 25,6, 22,9, 22,5, 18,0, 17,9, 15,8, 15,3, -5,0, -5,1, -5,1.

Sloučenina 212

^{13}C NMR δ 170,4, 153,3, 140,6, 136,3, 121,1, 119,2, 117,3, 106,8, 97,2, 70,0, 67,0, 55,5, 48,4, 43,7, 36,5, 35,2, 30,5, 28,4, 25,6, 25,6, 22,9, 22,0, 18,0, 17,9, 17,8, 16,7, -5,0, -5,1, -5,1.

Příprava 4

Sloučenina 202

Roztok sloučeniny 211 (50 mg) v toluenu (2 ml) byl ochlazen na -78 °C a byl přidán roztok DIBAH (83 μl , 20% v hexanu). Po míchání při -78 °C po 30 minut a při teplotě místnosti po 27 hodin byla směs míchána nasyceným vodným chloridem amonným (4 ml) po 30 min. Směs byla extrahována ethylacetatem (30 ml). Organická fáze byla promyta vodou (20 ml) a solankou (20 ml), sušena se síranem hořečnatým a odpařena do sucha ve vakuu. Chromatografií na silikagelu s etherem/petroletherem 1:10 se

získala sloučenina uvedená v názvu.

^{13}C NMR δ 193,4, 171,9, 153,3, 140,6, 136,3, 127,9, 121,1, 117,5, 106,7, 70,0, 67,0, 54,6, 49,8, 43,7, 36,5, 36,4, 28,3, 28,2, 25,7, 25,6, 23,0, 18,0, 17,9, 15,4, 10,0, -5,0, -5,1, -5,1.

Příprava 5

Sloučenina 203

Do míchaného roztoku sloučeniny 201 (366 mg, 0,64 mmol) v THF (3 ml) byl postupně přidáván při 0 °C 0,4M methanolický chlorid ceritý, heptahydrát (1,6 ml), methanol (3 ml) a tetrahydroboritan sodný (60,8 mg, 1,6 mmol). Po míchání při 0 °C po 40 minut byla reakční směs zředěna ethylacetatem (40 ml) a byla přidána voda (15 ml). Organická fáze byla oddělena, promyta vodou (10 ml) a solankou (10 ml), sušena nad síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu. Zbytkový olej byl purifikován chromatografií na silikagelu (eluens: 5% ethylacetat v petroletheru) za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvého oleje.

^1H NMR δ 0,05 (m, 12H), 0,75 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,69 (bs, 3H), 2,46-0,60 (m, 14H), 2,56 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,44 (d, 1H).

Příprava 6

Sloučenina 204

Náhradou sloučeniny 202 za sloučeninu 201 v postupu přípravy 5 byla získána isomerní sloučenina 204.

^1H NMR δ 6,44 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,60-0,60 (m, 14H), 1,79 (bs, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,75 (s, 3H), 0,05 (m, 12H).

Příprava 7Sloučeniny 301 a 302

Míchaný roztok sloučeniny 201 (17,1 mg, 0,03 mmol) v suchém THF (2 ml) byl ochlazen na -78°C a stříkačkou byl přidán 1,6 M butyllithium v hexanu (0,04 mmol). Po míchání při -78°C po dalších 20 minut byla reakční směs zchlazena několika kapkami vody a ohřáta na teplotu místnosti. Reakční směs byla zředěna etherem (20 ml), promyta vodou (4 x 5 ml), sušena nad síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu za vzniku směsi sloučenin 301 (méně polární, isomer A) a 302 (více polární, isomer B) v přibližném molárním poměru 1:2. Oba isomery bylo možno oddělit chromatografií na silikagelu (eluens: 10% ether v petroletheru).

Sloučenina 301

^1H NMR δ 0,05 (m, 12H), 0,80 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,55 (bs, 3H), 2,45-0,62 (m, 23H), 2,57 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,44 (d, 1H).

Sloučenina 302

^1H NMR δ 0,05 (m, 12H), 0,73 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,55 (bs, 3H), 2,45-0,62 (m, 23H), 2,57 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,44 (d, 1H).

Příprava 8Sloučenina 401

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 301

Příprava 9Sloučenina 402

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 302

Příprava 10

Sloučenina 205

Do roztoku, udržovaného při asi 5 °C, pyridinu (0,2 ml), DMAP (15 mg) a sloučeniny 203 (0,070 g, 0,12 mmol) v suchém dichlormethanu (2 ml) byl přidán v jediné dávce pivaloylchlorid (0,060 g, 0,5 mmol). Po míchání při stejné teplotě po 1 hodinu byla reakční směs zchlazena vodou a rozdělena mezi ether a 5% roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, a koncentrována ve vakuu za vzniku oleje. Purifikací chromatografií na silikagelu (15 g) (eluens: 5% ether v petroletheru) se získala sloučenina uvedená v názvu jako pěna.

^{13}C NMR δ 178,6, 153,4 150,4, 142,0, 135,7, 121,4, 120,3, 116,8, 106,5, 70,0, 67,0, 64,8, 56,3, 47,3, 43,8, 38,6, 38,0, 36,4, 30,1, 28,4, 27,0, 25,7, 25,6, 23,4, 22,7, 18,1, 18,1, 18,0, 17,9, -5,0, -5,1, -5,1,

Příprava 11

Sloučenina 303

Do roztoku, udržovaného při asi 5 °C, Grignardova činidla připraveného z hořčíku (1,1 atomových ekvivalentů) a bočního řetězce stavebního bloku 3-methyl-1-brombutanu (0,300 g, 2 mmol) v suchém THF (3 ml) byl stříkačkou přidán tetrachlorměďnatán lithný (1 ml 0,1M roztoku v suchém THF), následovaný sloučeninou 205 (0,055 g, 0,083 mmol) v suchém THF (2 ml). Po míchání při stejné teplotě po 16 hodin byla reakční směs zchlazena vodou a rozdělena mezi ether a nasycený roztok chloridu amonného. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentrována ve vakuu za vzniku oleje. Purifikací chromatografií na silikagelu (15 g)

(eluens: 2% ether v petroletheru) se získala sloučenina uvedená v názvu jako olej.

^{13}C NMR δ 153,5, 142,8, 142,8, 135,3, 126,0, 121,5, 116,4, 106,4, 70,1, 67,1, 56,7, 46,9, 43,8, 39,3, 38,3, 36,4, 34,2, 29,9, 28,6, 27,8, 26,8, 25,7, 25,6, 23,6, 22,9, 22,5, 22,4, 19,8, 18,1, 17,9, 17,7, -4,9- -5,1.

Příprava 12

Sloučenina 403

Metoda: Obecný postup 1a

Výchozí materiál: Sloučenina 303

Eluens pro chromatografii: 2% ether v petroletheru

Příprava 13

Sloučeniny 304 a 305

Metoda: Obecný postup 4

Výchozí materiál: Sloučenina 201

Stavební blok acetylenického bočního řetězce:

3-ethyl-3-(tetrahydro-4H-pyran-2-yl-oxy)-5-hexin

(WO 93/19044)

Eluens pro chromatografii: 0 % až 10 % ethylacetatu v petroletheru

Sloučenina 304 (isomer 22A)

^1H NMR δ 6,24 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,70 (bs, 3H), 2,42-1,37 (m, 24H), 0,89 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,93-0,80 (t, 6H), 0,80 (s, 3H), 0,05 (m, 12H).

Sloučenina 305 (isomer 22B)

^1H NMR δ 6,24 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,46

(m, 2H), 1,72 (bs, 3H), 2,41-1,36 (m, 24H), 0,89 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,93-0,80 (t, 6H), 0,75 (s, 3H), 0,05 (m, 12H).

Příprava 14

Sloučenina 404

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 304

Eluens pro chromatografii: 0 % až 5 % ethylacetatu v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,1, 147,4, 139,5, 135,4, 125,1, 122,7, 118,3, 111,1, 93,0, 82,4, 81,8, 79,9, 71,9, 67,3, 62,8, 61,8, 56,3, 46,9, 45,9, 44,6, 38,8, 32,0, 30,3, 28,4, 28,3, 26,8, 25,7, 25,6, 25,3, 23,4, 22,7, 20,1, 18,0, 17,9, 13,8, 7,7, 7,6, -4,9, -5,0, -5,3.

Příprava 15

Sloučenina 405

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 305

Eluens pro chromatografii: 0 % až 5 % ethylacetatu v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,6, 148,1, 139,5, 135,4, 124,8, 122,8, 118,4, 111,1, 93,0, 82,4, 81,6, 79,8, 72,0, 67,3, 62,8, 61,3, 56,3, 47,0, 45,9, 44,6, 38,3, 32,0, 30,4, 28,4, 28,3, 26,7, 25,7, 25,6, 25,3, 23,3, 22,7, 20,1, 18,3, 18,0, 17,9, 14,5, 7,7, 7,6, -4,9, -5,0, -5,3.

Příprava 16

Sloučenina 406

Metoda: Obecný postup 5

Výchozí materiál: Sloučenina 404

Alkylační činidlo: Ethylbromid

Eluens pro chromatografii: 0 % až 2,5 % ethylacetatu v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,1, 147,6, 139,6, 135,4, 124,4, 122,8, 118,4, 111,2, 93,1, 93,0, 82,3, 80,3, 80,0, 72,0, 68,6, 67,3, 63,0, 62,9, 56,4, 46,9, 45,9, 44,6, 38,9, 32,1, 30,2, 28,5, 28,4, 28,3, 26,8, 25,7, 25,6, 25,4, 23,4, 22,7, 20,2, 20,2, 18,0, 17,9, 17,7, 15,1, 14,1, 7,7, 7,6, -4,8, -4,9, -5,0, -5,3.

Příprava 17

Sloučenina 407

Metoda: Obecný postup 5

Výchozí materiál: Sloučenina 405

Alkylační činidlo: Ethylbromid

Eluens pro chromatografii: 0 % až 2,5 % ethylacetatu v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,5, 148,1, 139,7, 135,3, 123,9, 122,8, 118,3, 111,2, 93,0, 82,5, 80,2, 79,9, 72,0, 67,9, 67,3, 62,9, 62,8, 56,3, 47,0, 45,9, 44,6, 38,0, 32,0, 30,4, 28,5, 28,4, 26,7, 25,7, 25,6, 25,3, 23,4, 22,7, 20,1, 18,3, 18,0, 17,9, 17,7, 15,2, 14,9, 7,7, 7,6, -4,9, -5,0, -5,3.

Příprava 18

Sloučenina 206

Náhradou sloučeniny 204 za sloučeninu 203 v postupu přípravy 10 byla získána isomerní sloučenina 206 jako pěna.

^{13}C NMR δ 178,5, 153,4, 148,5, 142,1, 135,6, 121,4, 120,2, 116,7, 106,5, 70,0, 67,2, 67,0, 55,9, 47,4, 43,8, 38,7, 37,4, 36,4, 28,7, 28,5, 27,1, 25,7, 25,6, 23,4, 22,9, 18,1, 17,9, 16,4, 15,3, -4,9, -5,0, -5,1, -5,1.

Příprava 19

Sloučenina 308

Náhradou 1-brom-3-methyl-3-trimethyl-silyloxybutanu za 3-methyl-1-brombutan v postupu přípravy 11 byla získána sloučenina 308.

Příprava 20Sloučenina 309

Náhradou sloučeniny 206 za sloučeninu 205 v postupu přípravy 19 byla získána sloučenina 309.

Příprava 21Sloučenina 408

Do roztoku sloučeniny 308 (1 mmol) v THF (5 ml) a ethylalkoholu (10 ml) byl přidán PPTS (30 mg) a směs byla míchána po 1 hodinu při 25 °C pod argonem. Po zpracování (ethylacetatem s další extrakcí vodným hydrogenuhličitanem sodným) byl zbytkový surový produkt purifikován chromatografií s 30 % etheru v petroletheru jako eluens za vzniku sloučeniny 408.

^{13}C NMR δ 153,4, 13,3, 142,7, 135,3, 125,5, 121,5, 116,5, 106,4, 70,9, 70,0, 67,0, 56,7, 46,9, 44,0, 43,7, 38,3, 36,4, 34,2, 29,9, 29,0, 28,9, 28,5, 25,7, 25,6, 23,8, 23,6, 22,9, 19,7, 18,1, 17,9, -5,0, -5,1.

Příprava 22Sloučenina 409

Náhradou sloučeniny 309 za sloučeninu 308 v postupu přípravy 21 byla získána sloučenina 409.

^1H NMR δ 6,44 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,98 (bs, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,4-1,10 (m, 20H), 1,68 (bs, 3H), 1,21 (bs, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,77 (s, 3H), 0,05 (bs, 12H).

Příprava 23Sloučenina 508

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 408

Příprava 24Sloučenina 509

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál : Sloučenina 409

Příprava 253-Ethyl-3-trimethylsilyloxy-5-hexin

Do roztoku 3-ethyl-3-hydroxy-5-hexinu (12,6 g) (WO 93/19044), triethylaminu (67 ml) a DMAP (0,47 g) v dichlormethanu (150 ml) byl přidán za míchání při 0 °C trimethylchlorsilan (38 ml), v průběhu 10 minut. Míchání pokračovalo při 0 °C po 15 minut, a při 25 °C po 45 minut. Reakční směs byla zpracována a surový produkt byl purifikován destilací ve vakuu za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako oleje, teplota varu 83-85 °C/25 mm Hg.

^{13}C NMR δ 81,6, 77,9, 69,7, 31,4, 28,9, 7,9, 2,3.

Příprava 26Sloučeniny 310 (isomer 22A) a 311 (isomer 22B)

Metoda: Obecný postup 4

Výchozí materiál: Sloučenina 201

Stavební blok acetylenického bočního řetězce:

3-ethyl-3-trimethylsilyloxy-5-hexin

Eluens pro chromatografii: 2,5% ethylacetat v petroletheru

Sloučenina 310 (isomer 22A)

^{13}C NMR δ 153,4, 147,3, 141,9, 135,7, 125,2, 121,3, 116,8, 106,5, 82,6, 81,7, 78,1, 70,0, 67,0, 61,8, 56,4, 47,1, 43,7, 38,7, 36,4, 31,5, 30,3, 29,3, 28,4, 25,7, 25,6, 23,4, 22,8, 18,2, 18,1, 17,9, 13,9, 7,9, 2,3, -5,0, -5,1.

Sloučenina 311 (isomer 22B)

^{13}C NMR δ 153,4, 148,5, 141,9, 135,7, 124,9, 121,3, 116,8,

106,5, 82,5, 81,7, 78,1, 70,0, 67,0, 61,4, 56,4, 47,1, 43,8,
38,2, 36,4, 31,5, 30,3, 29,3, 28,4, 25,7, 25,6, 23,4, 22,7,
18,4, 18,1, 17,9, 14,5, 7,9, 2,3, -5,0, -5,1, -5,1.

Příprava 27

Sloučenina 410 (isomer 22A)

Metoda: Obecný postup 1b

Výchozí materiál: Sloučenina 310

Eluens pro chromatografii: 2,5% až 5% ether v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,1, 147,5, 139,6, 125,4, 125,1, 122,8, 118,3,
111,2, 82,6, 81,8, 78,1, 72,0, 67,3, 61,9, 56,3, 47,0, 45,9,
44,6, 38,8, 31,5, 30,3, 29,3, 28,3, 25,7, 25,6, 23,4, 22,8,
18,1, 18,0, 18,0, 13,9, 7,9, 2,3, -4,9, -5,0, -5,3.

Příprava 28

Sloučenina 411 (isomer 22B)

Metoda: Obecný postup 1b

Výchozí materiál : Sloučenina 311

Eluens pro chromatografii: 0% až 10% ether v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,7, 148,1, 139,6, 135,4, 122,8, 118,3, 111,1,
82,6, 81,6, 78,1, 71,9, 67,3, 61,4, 56,3, 47,0, 45,9, 44,6,
38,3, 31,5, 30,4, 29,2, 28,3, 25,7, 25,6, 23,3, 22,6, 18,3,
18,0, 17,9, 14,5, 7,9, 2,3, -4,9, -5,0, -5,3.

Příprava 29

Sloučenina 510 (isomer 22A)

Metoda: Obecný postup 5

Výchozí materiál : Sloučenina 410

Alkylační činidlo: Ethylbromid

Eluens pro chromatografii: 0% až 6% ether v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,1, 147,6, 139,7, 135,3, 124,3, 122,8, 118,3,
111,1, 82,5, 80,4, 78,2, 72,0, 68,6, 67,6, 63,0, 56,3, 46,9,
45,9, 44,6, 38,9, 31,6, 31,6, 30,1, 29,4, 28,3, 25,7, 25,6,
23,4, 22,7, 18,0, 17,9, 17,7, 15,1, 14,2, 7,9, 2,3, -4,9,

-5,0, -5,3.

Příprava 30

Sloučenina 511 (isomer 22B)

Metoda: Obecný postup 5

Výchozí materiál : Sloučenina 411

Alkylační činidlo: Ethylbromid

Eluens pro chromatografii: 0% až 2% ether v petroletheru

^{13}C NMR δ 148,5, 148,0, 139,7, 135,3, 123,9, 122,8, 118,3, 111,2, 82,7, 80,2, 78,2, 72,0, 68,0, 67,3, 62,9, 56,3, 47,0, 45,9, 44,6, 38,0, 31,6, 30,4, 29,2, 28,3, 25,7, 25,6, 23,4, 22,7, 18,3, 18,0, 17,9, 15,2, 14,9, 7,9, 2,3, -4,9, -5,0, -5,3

Příprava 31

Sloučenina 207

Metoda: Obecný postup 1b

Výchozí materiál : Sloučenina 201

Eluens pro chromatografii: 0% až 10% ether v petroletheru

^{13}C NMR δ 190,9, 174,0, 148,1, 138,2, 136,2, 130,0, 122,5, 119,2, 111,1, 71,8, 67,3, 56,0, 48,8, 45,8, 44,6, 40,4, 32,4, 28,1, 25,6, 25,6, 23,3, 22,4, 19,5, 18,0, 17,9, 11,8, -4,9, -5,0, -5,2

Příprava 32

Sloučenina 312

Roztok sloučeniny 207 (0,144 g, 0,25 mmol) a

3-(methoxykarbonyl)-2-propenyl-1-iden-trifenylfosforanu v suchém toluenu (3 ml) byl zahříván při 100 °C po 18 hodin. Po koncentrování ve vakuu byl zbytek purifikován chromatografií, eluens: 0% až 2,5% etheru v petroletheru, za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako oleje.

^{13}C NMR δ 167,7, 157,5, 148,1, 146,3, 140,6, 139,3, 135,6, 124,2, 122,7, 118,6, 118,0, 111,1, 71,9, 67,3, 56,3, 51,2, 48,0, 45,8, 44,6, 39,1, 31,8, 28,3, 25,7, 25,6, 23,4, 22,7,

18,0, 18,0, 15,6, -4,9, -5,0, -5,3

Příprava 33

Sloučenina 412

Do míchaného roztoku sloučeniny 312 (20 mg, 0,031 mmol) v THF (2 ml), ochlazeného na -78 °C, byl přidán čerstvě připravený 1,16M roztok ethyllithia v etheru (0,08 ml, 0,093 mmol).

Míchání při -78 °C pokračovalo po jednu hodinu, potom byla přidána voda (15 ml). Reakční směs byla zpracována (etherem) za vzniku surového produktu, který byl purifikován chromatografií, eluens: 0% až 5% ether v petroletheru, za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako oleje.

¹H NMR δ 6,81 (d, 1H), 6,3-6,0 (m, 4H), 5,61 (d, 1H), 5,18 (bs, 1H), ,87 (bs, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,80 (bd, 1H), 2,5-0,9 (m, 17H), 1,72 (bs, 1H), 1,57 (bq, 4H), 0,90 (bt, 6H), 0,88 (bs, 18H), 0,83 (s, 3H), 0,06 (bs, 12H)

Příprava 34

Sloučenina 208

Do roztoku N-chlorsukcinimidu (21 mg) v suchém dichlormethanu (1,5 ml) byl přidán v průběhu 5 minut roztok dimethylsulfidu (12,2 μl) v suchém dichlormethanu (0,9 ml) při 0 °C za míchání. Míchání pokračovalo po 10 minut při 0 °C a po 20 minut při -20 °C. Do reakční směsi byl přidán roztok sloučeniny 203 (77 mg, 0,134 mmol) v suchém dichlormethanu (2,0 ml) v průběhu 5 minut při -20 °C. Míchání pokračovalo po 45 minut při -20 °C až -30 °C. Zpracování: Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetat (20 ml) a vodu (20 ml). Vodná fáze byla extrahována dalším (15 ml) podílem ethylacetatu, a spojené organické fáze byly extrahovány vodou (20 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml), sušeny síranem sodným a odpařeny při (0-10 °C) ve vakuu; všechna zpracovatelská kapalina byla ledově chladná. Surová sloučenina 208 byla použita bez další purifikace v následujícím kroku

(příprava 35).

Příprava 35

Sloučenina 313

Do roztoku 3-(2-hydroxy-2-propyl)-fenolu (46 mg, 0,30 mmol) (WO1/15475) v suchém DMF (3 ml) byla přidána 50% disperze hydridu sodného-v-oleji (15 mg), a směs byla míchána při 20 °C po 90 minut. Potom byla přidána do surové sloučeniny 208 z přípravy 34 a směs byla míchána při 20 °C po 3 hodiny, potom byla zpracována (ethylacetatem). Purifikací chromatografií na silikagelu (eluens: 0% až 20% etheru v petroletheru) se získala sloučenina uvedená v názvu jako olej.

^1H NMR δ 159,2, 153,4, 150,7, 150,5, 142,0, 135,6, 129,0, 121,4, 121,2, 116,8, 116,5, 112,1, 111,3, 106,6, 72,4, 70,1, 68,3, 67,0, 56,2, 47,4, 43,8, 38,1, 36,4, 31,5, 30,2, 28,4, 25,7, 25,6, 23,4, 22,7, 18,6, 18,3, 18,1, 17,9, -5,0, -5,1

Příprava 36

Sloučenina 413

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 313

Eluens pro chromatografii: 0% až 10% etheru v petroletheru

^1H NMR δ 7,25 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,18 (bd, 1H), 4,87 (bd, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 2,78 (bd, 1H), 2,5-0,9 (m, 15H), 1,74 (bt, 3H), 1,57 (s, 6H), 0,87 (s, 18H), 0,78 (s, 3H), 0,05 (bs, 12H)

Příprava 37

Sloučenina 314

Do roztoku sloučeniny 203 (80 mg, 0,140 mmol) v suchém THF byla přidána, za míchání při 20 °C pod argonem, 20% suspenze hydridu draselného v minerálním oleji (54 μl), následovaná 6-brom-3-ethyl-3-trimethylsilyloxy-hexanem (WO 89/10351)

(111 μ l). Po 5 minutách byl přidán 18-crown-6 (39 mg) a míchání při 20 °C pokračovalo po jednu a půl hodiny, po níž byla reakční směs zpracována (etherem). Surový produkt byl purifikován chromatografií (0% až 5% ether v petroletheru jako eluens) za získání sloučeniny uvedené v názvu jako oleje.

^{13}C NMR δ 153,4, 148,5, 142,4, 135,5, 123,0, 121,4, 116,7, 106,5, 78,5, 70,7, 70,5, 70,0, 67,0, 56,3, 47,2, 43,8, 38,2, 36,4, 34,8, 31,2, 30,0, 28,4, 25,7, 25,6, 24,0, 23,5, 22,8, 18,2, 18,2, 18,1, 17,9, 8,0, 2,5, -5,0, -5,1

Příprava 38

Sloučenina 414

Metoda: Obecný postup 1; s tou výjimkou, že v následujícím kroku (příklad 14) byl použit surový produkt bez předchozí purifikace chromatografií

Výchozí materiál: Sloučenina 314

^1H NMR δ 6,22 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,37 (t, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,4-2,1 (m, 5H), 1,9-1,4 (m, 8H), 1,63 (s, 3H), 1,45 (q, 4H), 0,9-0,7 (m, 4H), 0,87 (d, 18H), 0,81 (t, 6H), 0,74 (s, 3H), 0,08 (s, 9H), 0,06 (s, 12H)

Příprava 39

Sloučenina 315 a sloučenina 316

Roztok 6-brom-3-ethyl-3-trimethylsilyloxy-hexanu (WO 89/10351) (1,375 g, 4,9 mmol) v suchém THF (5 ml) byl přidáván po kapkách, v průběhu 10 minut, do hořčíkových závitů (118 mg, 4,9 mgAt) (předtím míchaných "dosucha" během 20 hodin pod argonem) spolu s etherem (1 ml) za míchání pod argonem při 20 °C. Míchání pokračovalo pod refluxem (olejová lázeň, 75 °C) po jednu a půl hodiny do vytvoření Grignardova činidla, a 1,0 ml roztoku byl odebrán pomocí stříkačky, dokud byl ještě teplý (40-50 °C). Ten byl přidán do roztoku sloučeniny 201 (171 mg, 0,30 mmol) v THF (2 ml) za míchání pod argonem při

0-5 °C. Míchání pokračovalo po 40 minut při 20 °C, potom byla reakční směs nalita do směsi etheru (25 ml) a vody (25 ml), obsahující chlorid amonný (2,5 g), za míchání. Reakční směs byla zpracována (etherem) za získání surového produktu obsahujícího isomerní 22-hydroxysloučeniny: A (méně polární) a B (více polární). Tyto byly odděleny chromatografií (0% až 10% ether v petroletheru jako eluens) za vzniku sloučenin uvedených v názvu.

Sloučenina 315 (isomer 22A)

^{13}C NMR δ 153,5, 146,4, 142,1, 135,6, 128,0, 121,4
116,7, 106,5, 78,7, 70,7, 70,0, 67,0, 56,8, 47,0, 43,8, 39,6,
38,5, 36,4, 35,9, 31,4, 30,9, 30,4, 28,4, 25,7, 25,6, 23,5,
22,9, 20,2, 18,4, 18,1, 17,9, 13,0, 8,0, 2,5, -5,0, -5,1

Sloučenina 316 (isomer 22B)

^{13}C NMR δ 153,4, 148,2, 142,1, 135,7, 127,5, 121,4
116,9, 106,5, 78,6, 70,0, 70,0, 67,0, 56,6, 46,9, 43,8, 38,5,
36,4, 35,1, 31,3, 31,0, 30,3, 28,5, 25,7, 25,6, 23,5, 22,8,
20,3, 18,9, 18,1, 17,9, 12,9, 8,1, 8,0, 2,5, -5,0, -5,1

Příprava 40

Sloučenina 415 (isomer 22A)

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 315

Eluens pro chromatografii: 0% až 10% ether v petroletheru

Příprava 41

Sloučenina 416 (isomer 22B)

Metoda: Obecný postup 1

Výchozí materiál: Sloučenina 316

Eluens pro chromatografii: 0% až 10% ether v petroletheru.

Příprava 42

Sloučenina 317

Roztok sloučeniny 207 (0,25 mmol) v cyklopropylkarbonyl-methylen-trifenylfosforanu (0,5 mmol) v suchém toluenu (3 ml) byl zahříván při 100 °C po 18 hodin. Po koncentrování ve vakuu byl zbytek purifikován chromatografií, eluens: 0% až 2,5% ether v petroletheru, za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako oleje.

Příprava 43Sloučenina 417

Do míchaného roztoku sloučeniny 317 (0,3 mmol) v THF (1 ml) byl přidán při 0 °C 0,4M methanolický chlorid ceritý, heptahydrát (1 ml), methanol (1 ml) a tetrahydroboritan sodný (60 mg, 1,6 mmol). Po míchání při 0 °C po 40 minut byla reakční směs zředěna ethylacetatem (40 ml) a byla přidána voda (15 ml). Organická fáze byla oddělena, promyta vodou (10 ml) a solankou (10 ml), sušena nad síranem hořečnatým a odpařena ve vakuu. Zbytkový olej byl purifikován chromatografií na silikagelu (eluens: 5% ethylacetat v petroletheru) za vzniku sloučeniny uvedené v názvu jako směsi epimerů na boční pozici hydroxyly, která je použita jako taková v následném stupni (příklad 17).

Příklad 1: 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1-hydroxy-1-pentyl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer 22A

Sloučenina 101

Metoda: Obecný postup 2 nebo 3

Výchozí materiál: Sloučenina 401

Příklad 2: 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1-hydroxy-1-pentyl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer 22B

Sloučenina 102

Metoda: Obecný postup 2 nebo 3

Výchozí materiál: Sloučenina 402

Příklad 3: 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(4-methyl-1-pentyl)-9,10-
-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

Sloučenina 103

Metoda: Obecný postup 2

Výchozí materiál: Sloučenina 403

^1H NMR δ 6,37 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,34 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 1,56 (bs, 3H), 1,10-2,35 (m, 22H), 0,87 (d, 6H), 0,73 (s, 3H)

Příklad 4:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-2-heptin-1-yl)-
-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer

22A

Sloučenina 104

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 410

Eluens pro chromatografii: 50% až 100% ethylacetat v
petroletheru

^{13}C NMR δ 149,8, 147,5, 141,5, 136,2, 127,5, 124,7, 119,6,
112,1, 83,5, 82,4, 75,3, 71,5, 67,4, 62,4, 58,0, 46,2, 43,7,
40,5, 32,0, 31,2, 29,7, 29,5, 24,8, 24,2, 18,3, 14,5, 8,1

Příklad 5:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-2-heptin-1-yl)-
-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer

22B

Sloučenina 105

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 411

Metoda purifikace: Krystalizace z etheru.

T.t. 161-175 °C

^1H NMR δ 6,34 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,51 (bs, 1H), 5,33 (bs, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,43 (bs, 1H), 4,22 (bs, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,37 (d, 2H), 2,35-1,0 (m, 17H), 1,71 (s,

3H), 1,55 (bq, 4H), 0,86 (bt, 6H), 0,76 (s, 3H)

Příklad 6:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1-ethoxy-5-ethyl-5-(tetrahydro-4H-pyran-2-yl)oxy-2-heptin-1-yl)-9,10-sekopregna- 5(Z),7(E),-10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer 22A

Sloučenina 106

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 406

^{13}C NMR δ 147,6, 147,6, 141,9, 133,6, 124,7, 117,8, 111,9, 93,2, 82,6, 80,5, 80,2, 70,8, 68,8, 66,8, 63,3, 63,0, 56,6, 47,2, 45,2, 42,9, 39,0, 32,3, 30,3, 28,7, 28,6, 27,0, 25,6, 23,8, 23,1, 20,3, 17,9, 15,3, 14,4, 7,9, 7,8

Příklad 7:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1-ethoxy-5-ethyl-5-(tetrahydro-4H-pyran-2-yl)oxy-2-heptin-1-yl)-9,10-sekopregna- 5(Z),7(E),-10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer 22B

Sloučenina 107

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 407

^{13}C NMR δ 148,4, 147,6, 142,0, 133,5, 124,8, 124,3, 117,7, 111,9, 93,2, 82,5, 80,3, 80,1, 70,8, 68,1, 66,8, 63,1, 63,0, 56,4, 47,3, 45,3, 42,9, 38,1, 32,2, 30,5, 28,7, 28,6, 26,9, 25,5, 23,7, 23,0, 20,3, 18,5, 15,4, 15,1, 7,9, 7,8

Příklad 8:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(4-hydroxy-4-methyl-1-pentyl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

Sloučenina 108

Metoda: Obecný postup 2 nebo 3

Výchozí materiál: Sloučenina 508

^{13}C NMR δ 147,6, 143,4, 142,8, 133,1, 125,7, 125,0, 117,3, 111,9, 70,8, 66,9, 56,8, 47,1, 45,3, 44,2, 42,9, 38,5, 34,4,

30,1, 29,3, 29,2, 28,9, 24,0, 23,9, 23,1, 19,9, 17,8

Příklad 9:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(4-hydroxy-4-methyl-1-pentyl)-9,10-
-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(E)-tetraen

Sloučenina 109

Metoda: Obecný postup 2 nebo 3

Výchozí materiál: Sloučenina 509

^1H NMR δ 6,37 (bd, 1H), 6,04 (bd, 1H), 5,34 (bs, 1H), 5,02 (bs, 1H), 4,44 (bm, 1H), 4,23 (bm, 1H), 2,80 (bd, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,4-1,0 (m, 21H), 1,70 (bs, 3H), 1,21 (s, 6H), 0,73 (s, 3H)

Příklad 10:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1-ethoxy-5-ethyl-5-hydroxy-2-heptin-1-
-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen,

isomer 22A

Sloučenina 110

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 510

Eluens pro chromatografii: 50% až 100% ethylacetat v
petroletheru.

^{13}C NMR δ 148,1, 147,6, 141,8, 133,6, 124,5, 117,8, 111,9,
82,1, 81,6, 74,0, 70,8, 68,6, 66,8, 63,4, 56,6, 47,2, 45,3,
42,9, 39,1, 30,8, 30,3, 29,9, 28,7, 23,7, 23,1, 17,9, 15,3,
14,3, 7,9

Příklad 11:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1-ethoxy-5-ethyl-2-heptin-1-yl)-9,10-
-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer 22B

Sloučenina 111

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 511

Eluens pro chromatografii: 0% až 100% ethylacetatu v

petroletheru.

^{13}C NMR δ 148,8, 147,6, 141,8, 133,5, 124,7, 117,7, 111,9, 81,9, 81,8, 74,0, 70,8, 68,0, 66,8, 63,2, 56,4, 47,3, 45,2, 42,9, 38,1, 30,8, 30,5, 29,7, 28,7, 23,7, 23,0, 18,6, 15,4, 15,1, 7,9

Příklad 12:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(5-ethyl-5-hydroxy-hepta-1(E),3(E)-dien-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

Sloučenina 112

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 412

Eluens pro chromatografii: 25% až 50% ethylacetat v petroletheru.

^1H NMR δ 6,81 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,12 (dd, 1H), 6,08 (bd, 1H), 5,63 (d, 1H), 5,34 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,80 (bd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,5-0,90 (m, 16H), 1,74 (bs, 3H), 1,58 (bq, 4H), 0,90 (t, 6H), 0,82 (s, 3H)

Příklad 13:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-/3-(2-hydroxy-2-propyl)-fenoxymethyl/-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

Sloučenina 113

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 413

Eluens pro chromatografii: 50% až 100% ethylacetat v petroletheru.

^1H NMR δ 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,34 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,79 (bd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,40-0,9 (m, 16H), 1,75 (bs, 3H), 1,58 (s, 6H), 0,80 (s, 3H).

Příklad 14:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-/(3-ethyl-3-hydroxy-6-hexyl)-oxymethyl/-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

Sloučenina 114

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 414

Eluens pro chromatografii: 50% až 100% ethylacetat v
petroletheru.

^{13}C NMR δ 148,8, 147,6, 142,3, 133,4, 124,8, 122,9, 117,6,
111,9, 74,1, 70,8, 70,8, 66,8, 56,4, 47,3, 45,3, 42,9, 38,4,
35,4, 31,0, 30,0, 28,8, 23,9, 23,7, 23,0, 18,4, 7,9

Příklad 15:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-1-heptyl)-9,10-
-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer 22A

Sloučenina 115

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 415

Eluens pro chromatografii: 50% až 100% ethylacetat v
petroletheru.

Příklad 16:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-1-heptyl)-9,10-
-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, isomer 22B

Sloučenina 116

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 416

Eluens pro chromatografii: 50% až 100% ethylacetat v
petroletheru.

Příklad 17:

1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(3-cyklopropyl-3-hydroxy-prop-1(E)-en-
-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

Sloučenina 117

Metoda: Obecný postup 3

Výchozí materiál: Sloučenina 417

Eluens pro chromatografii: 50% až 100% ethylacetat v
petroletheru.

Příklad 18: Kapsle obsahující sloučeninu 105

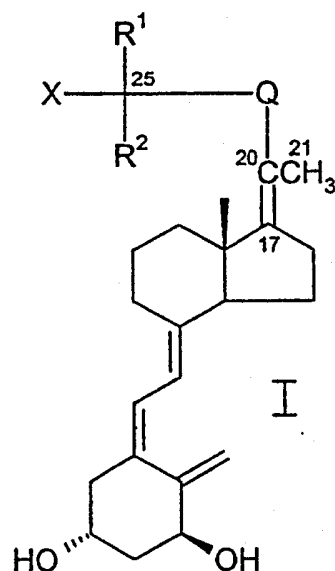
Sloučenina 105 byla rozpuštěna v arašidovém oleji na výslednou koncentraci 1 μg sloučeniny 105/ml oleje. Deset dílů hmotnostních želatiny, 5 dílů hmotnostních glycerinu, 0,08 dílů hmotnostních sorbatu draselného a 14 dílů hmotnostních destilované vody bylo smíseno dohromady za ohřívání a formováno do želatinových kapslí. Tyto byly plněny každá 100 μl sloučeniny 105 v olejovém roztoku, takže každá kapsle obsahovala 0,1 μg sloučeniny 105.

Příklad 19: Dermatologický krém obsahující sloučeninu 108

V 1 g mandlového oleje bylo rozpuštěno 0,05 mg sloučeniny 108. Do tohoto roztoku bylo přidáno 40 g minerálního oleje a 20 g samoemulgačního včelího vosku. Směs byla zahřáta, až zkaplnila. Po přidání 40 ml horké vody byla směs dobře promísena. Získaný krém obsahuje přibližně 0,5 μg sloučeniny 108 na gram krému.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I



kde ve vzorci

X je vodík nebo hydroxyskupina nebo chráněná hydroxyskupina;

R¹ a R² znamená vodík, methyl nebo ethyl, nebo, pokud se vezmou dohromady s uhlíkovým atomem nesoucím skupinu X, mohou R¹ a R² tvořit C₃-C₅ karbocyklický kruh;

Q je C₃-C₆ hydrokarbylen, hydrokarbylen znamenající diradikál získaný po odstranění 2 atomů vodíku z přímého nebo větveného, nasyceného nebo nenasyceného uhlovodíku, v němž jedna z jakýchkoliv CH₂ skupin může být popřípadě nahrazena atomem kyslíku nebo karbonylovou skupinou, tak, že atom uhlíku (C-22) přímo vázaný na C-20 je sp² nebo sp³ hybridizovaný atom uhlíku, tedy je vázaný na 2 nebo 3 další atomy; a v němž jiná z CH₂ skupin může být nahrazena fenylenem, a kde Q může být popřípadě substituovaný jednou nebo více hydroxyskupinami nebo C₁-C₄-alkoxyskupinami.

2. Diastereoisomer sloučeniny podle nároku 1 v čisté formě; nebo ve směsi diastereoisomerů sloučeniny podle nároku 1.

3. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

a) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(4-methyl-1-pentyl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

b) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(4-hydroxy-4-methyl-1-pentyl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

c) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(4-hydroxy-4-methyl-1-pentyl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(E)-tetraen

d) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-2-heptin-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, oba isomery

e) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1-ethoxy-5-ethyl-5-hydroxy-2-heptin-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, oba 22-isomery

f) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(5-ethyl-5-hydroxy-hepta-1(E),3(E)-dien-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

g) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-/3-(2-hydroxy-2-propyl)-fenoxy-methyl/-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

h) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-/(3-ethyl-3-hydroxy-6-hexyl)-oxymethyl/-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

i) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(1,5-dihydroxy-5-ethyl-1-heptyl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, oba 22-isomery

j) 1(S),3(R)-Dihydroxy-20-(3-cyklopropyl-3-hydroxy-prop-1(E)-en-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen

4. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se

a) boční řetězec napojený na C-20 (nebo jeho alkoholová chráněná forma) ve sloučenině I se vypracuje z 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraenu, nebo z 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(E)-tetraenu, nebo jejich odpovídajících 5(Z) isomerů, buď

(i) reakcí s lithnou solí stavebního bloku bočního řetězce $\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CR}_2\text{-OPG}$, kde PG je chránicí skupina, a kde n je 0, 1 nebo 2, R je methyl nebo ethyl a PG je trimethylsilyl nebo tetrahydropyranyl, připravenou reakcí s butyllithiem, v rozpouštědle, nebo

(ii) reakcí s Grignardovým činidlem

$\text{BrMg}(\text{CH}_2)_n\text{C(R)O-Si}(\text{CH}_3)_3$, kde n = 2, 3 nebo 4 a R = methyl nebo ethyl, v rozpouštědle, a

b) sloučenina z kroku a) výše se popřípadě oddělí z diastereoisomerů, (ii) podrobí se fotoisomerizaci senzitivovaného tripletu na 5(Z)isomer, (iii) alkyluje na 22-hydroxyskupině s $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylbromidem nebo jodidem za přítomnosti báze a katalyzátoru přenosu fází, v rozpouštědle, a (iv) je desilylována.

5. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se

a) boční řetězec napojený na C-20 se vypracuje z 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraenu, nebo z jeho odpovídajícího 17(20)(E)-isomeru, reakcí s reakčním činidlem Wittigova typu $(C_6H_5)_3P=CH-CH=CH-COOR$, kde R je methyl nebo ethyl, v rozpouštědle, a

b) sloučenina z kroku a) výše reaguje s organokovovým reakčním činidlem R^1Li , kde R^1 = methyl nebo ethyl, a následuje desilylace.

6. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle nároku 1

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se

boční řetězec napojený na C-20 ve sloučenině I se vypracuje z 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraenu, nebo z 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(E)-tetraenu, nebo jejich odpovídajících 5(Z) isomerů,

a) redukcí 20-CHO skupiny na odpovídající 20-CH₂OH skupinu, a buď

b) se alkyluje 20-CH₂OH skupina stavebního bloku bočního řetězce $Hal-(CH_2)_n-CR_2-OSi(CH_3)_3$, kde Hal je Cl, Br nebo I, n je 2, 3 nebo 4 a R je methyl nebo ethyl, za přítomnosti báze a katalyzátoru přenosu fází v rozpouštědle, nebo

c) se konvertuje hydroxyskupina z 20-CH₂OH sloučeniny z kroku

a) výše na odstupující skupinu, buď

(i) na nižší alkanoat, jako je pivalat, reakcí s pivaloylchloridem, pyridinem a 4-dimethylaminopyridinem v dichlormethanu; přičemž nižší alkanoat reaguje s Grignardovým činidlem $HalMg(CH_2)_nCR_2X$, kde Hal je chlor, brom nebo jod, n je 1, 2, 3 nebo 4, R je methyl nebo

ethyl, a X je H nebo $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, za přítomnosti Li_2CuCl_4 , v tetrahydrofuranu; a následuje, pokud X je $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, odstranění silylové skupiny vedlejšího řetězce částečnou desilylací s pyridinium p-toluensulfonatem v ethanolu, nebo

(ii) na chlorid nebo bromid, reakcí s N-chlorsukcinimidem nebo N-bromsukcinimidem, a dimethylsulfidem v dichlormethanu; přičemž chlorid nebo bromid reaguje s 3-(2-hydroxy-2-propyl)fenolatem sodným v N,N-dimethylformamidu, a

d) sloučenina z kroku b) nebo c) výše se (i) podrobí tripletem sinzitivované fotoisomerizaci na 5(Z)isomer, a (ii) je desilylována tetra-n-butylamoniumfluoridem.

7. Meziprodukt pro syntézu sloučenin vzorce I a jejich analogů, kterým je

a) 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, a odpovídající 5(Z)isomer,

b) 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(E)-tetraen, a odpovídající 5(Z) isomer,

c) 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(Z)-tetraen, a odpovídající 5(Z)isomer,

d) 1(S),3(R)-bis-(terc.butyldimethylsilyloxy)-20-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E),7(E),10(19),17(20)(E)-tetraenu, a odpovídající 5(Z) isomer.

8. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím, že** obsahuje účinné množství jedné nebo více sloučenin podle nároků 1 až 3 spolu s farmaceuticky přijatelnými, netoxickými nosiči a/nebo pomocnými prostředky.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8 **vyznačující se tím, že** je ve formě jednotkové dávky obsahující od 0,1 ppm do 0,1 % hmotnostních sloučeniny vzorce I na dávkovou jednotku.

10. Způsob léčení a/nebo profylaxe nemocí charakterizovaných abnormální buněčnou diferenciací a/nebo buněčnou proliferací buněk, jako je např. psoriáza a jiné poruchy keratinizace, dermatozy spojené s HIV, léčení zranění, rakovina, včetně rakoviny kůže, a nemoci nebo nevyváženost imunitního systému, jako jsou reakce hostitel versus štěp a štěp versus hostitel a odmítnutí transplantátu, a poruchy autoimunity, jako je diskoidní a systémový lupus erythematoses, diabetes mellitus a chronické dermatozy autoimunního typu, jako je sklerodermie a pemfigus prostý, a zánětlivá onemocnění, jako je revmatická artritida, stejně jako řada dalších chorobných stavů včetně hyperparatyreodismu, zejména sekundární hyperparatyreodismus spojený se selháním činnosti ledvin, kognitivní poruchy nebo senilní demence (Alzheimerova nemoc) a jiné neurodegenerativní nemoci, hypertenze, akne, holohlavost, kožní atrofie, jako kožní atrofie vyvolaná steroidy, stárnutí kůže, včetně fotostárnutí, a jejich použití k podporování osteogeneze a léčení / prevenci osteoporosy a osteomalacie, sestávající z podávání pacientovi, který to potřebuje, farmaceutického prostředku podle nároku 8.

11. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 3 pro

výrobu léčiva pro léčení a/nebo prevenci nemocí charakterizovaných abnormální buněčnou diferenciací a/nebo buněčnou proliferací buněk, jako je např. psoriáza a jiné poruchy keratinizace, dermatozy spojené s HIV, léčení zranění, rakovina, včetně rakoviny kůže, a nemoci nebo nevyváženost imunitního systému, jako jsou reakce hostitel versus štěp a štěp versus hostitel a odmítnutí transplantátu, a poruchy autoimunity, jako je diskoidní a systémový lupus erythematosus, diabetes mellitus a chronické dermatozy autoimunního typu, jako je sklerodermie a pemfigus prostý, a zánětlivá onemocnění, jako je revmatická artritida, stejně jako řada dalších chorobných stavů včetně hyperparatyreodismu, zejména sekundární hyperparatyreodismus spojený se selháním činnosti ledvin, kognitivní poruchy nebo senilní demence (Alzheimerova nemoc) a jiné neurodegenerativní nemoci, hypertenze, akne, holohlavost, kožní atrofie, jako kožní atrofie vyvolaná steroidy, stárnutí kůže, včetně fotostárnutí, a jejich použití k podporování osteogeneze a léčení / prevenci osteoporosy a osteomalacie.