

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 238

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: 1995 - 2903
(22) Přihlášeno: 06.05.1994
(30) Právo přednosti:
07.05.1993 GB 1993/9309422
(40) Zveřejněno: 12.06.1996
(Věstník č. 6/1996)
(47) Uděleno: 19.11.2002
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 15.01.2003
(Věstník č. 1/2003)
(86) PCT číslo: PCT/GB94/00975
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/026707

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. 7:

C 07 C 401/00
A 61 K 31/593
A 61 P 17/00

(73) Majitel patentu:

Research Institute for Medicine and Chemistry,
Cambridge, MA, US;

(72) Původce vynálezu:

Hesse Robert Henry, Winchester, MA, US;
Setty Sundara Katugam Srinivasasetty, Cambridge, MA,
US;
Ramgopal Malathi, Andover, MA, US;

(74) Zástupce:

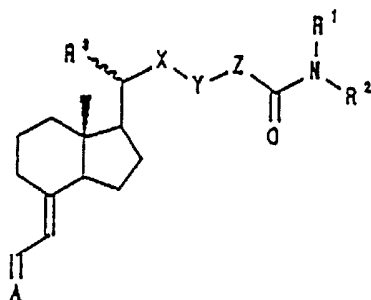
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Amidové deriváty vitamínu D, jejich použití a
farmaceutické prostředky s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Podstatu řešení tvoří amidové deriváty vitamínu D obecného vzorce I. Tyto látky jsou schopné modulovat buněčný metabolismus a je proto možno je použít ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, k léčení ran, k léčení neoplastických onemocnění, infekcí, kostních onemocnění, odmítnutí štěpu, revmatoidní artritidy a podobných onemocnění.



(I)

CZ 291238 B6

Amidové deriváty vitamínu D, jejich použití a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

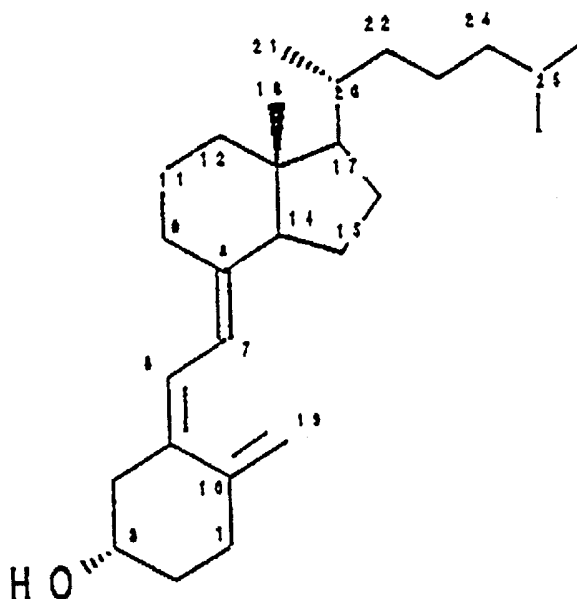
5

Vynález se týká amidových derivátů vitamínu D, zvláště 1-alfa-hydroxyvitamínu D₃. Tyto látky mají modifikovaný postranní řetězec v poloze 17 a účinnost ve smyslu modulace proliferace buněk.

10

Dosavadní stav techniky

Je známo, že vitamin D₃ vzorce



- 15 hraje důležitou úlohu v metabolismu vápníku tak, že podporuje vstřebávání vápníku a fosforu střevní sliznicí, udržuje vhodné hladiny vápníku a fosforu v krevním séru a stimuluje mobilizaci vápníku z kostní tkáně v přítomnosti hormonu příštítných tělísek.

- 20 Přibližně před 20 lety bylo prokázáno, že vitaminy skupiny D podléhají in vivo hydroxylaci, přičemž k hydroxylaci v poloze 25 dochází v játrech a k hydroxylaci v poloze 1-alfa dochází v ledvinách, výsledný 1-alfa, 25-dihydroxyderivát je pak biologicky účinnou látkou. Toto zjištění vedlo k přípravě celé řady analogů vitamínu D a k jejich vyhodnocení, přičemž bylo prokázáno, že hydroxylové skupiny v poloze 1-alfa a 24R nebo 25 jsou podstatné pro účinek na metabolismus vápníku. Jak již bylo svrchu uvedeno, jsou tyto hydroxylové skupiny obvykle
25 zaváděny in vivo, přičemž hydroxylace v poloze 24R nebo 25 probíhá snadněji než hydroxylace v poloze 1-alfa. Použití analogů vitamínu D, které již jsou hydroxylovány, má svou podstatnou výhodu vzhledem k vysoké účinnosti těchto látek, rychlosti jejich účinku i jejich vylučování z organismu. Bylo zjištěno, že 1-alfa-hydroxylované deriváty vitamínu D mají zvláště příznivé účinky u nemocných se selháním ledvin.

30

- Příklady hydroxylovaných analogů vitamínu D, které jsou v současné době používány, zahrnují přírodní metabolit, 1-alfa,25-dihydroxyvitamin D₃ a 1-alfa-hydroxyvitamin D₃, k jehož hydroxylaci v poloze 25 snadno dochází in vivo. Dalšími slibnými sloučeninami jsou například 1-alfa, 24R-dihydroxyvitamin D₃, D₂-analogy těchto látek a 1-alfa, 25-dihydroxyanalogy s atomy fluoru v poloze 24,26 a/nebo 27, tak jak byly popsány v publikacích De Luca a Schnoes, Ann. Rev. Biochem., 1983, 52, str. 411 - 439 a De Luca a další Top. Curr. Chem., 1979, 83, str. 1- 65.

35

V poslední době bylo prokázáno, že přírodní metabolit, 1-alfa, 25-dihydroxyvitamin D₃ má na buněčný metabolismus ještě další účinky. Jde zejména o stimulaci zrání buněk a jejich diferenciaci, tak jak bylo popsáno v publikacích Tanaka a další, *Biochem. J.*, 1982, 204, str. 713 – 719, Amento a další, *J. Clin. Invest.*, 1984, 73, str. 732 – 739, Colston a další, *Endocrinology*, 1981, 108, str. 1083 – 1086, Abe a další, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1981, 78, str. 4990 až 4994, a také imunosupresivní účinky, jde například o inhibici produkce interleukinu II, tak jak byla popsána v Rigby, *Immunology Today*, 1988, 9, str. 54 – 58.

Byl pozorován také potenciační účinek 1-alfa, 25-dihydroxyvitaminu D₃ na imunitní systém, přičemž byla prokázána stimulace tvorby baktericidních metabolitů s obsahem kyslíku a také stimulace chemotaktické odpovědi leukocytů, například podle Cohen a další, *J. Immunol.*, 1986, 136, str. 1049 – 1053. Je dobře známo, že leukocyty hrají hlavní úlohu při obraně organismu proti různým infekcím, jak bylo například popsáno v Roitt, Brostoff a Male, „*Immunology*“, 2. vydání, 1989, C. V. Mosby. St. Louis, odd. 16.10 – 16.13 a 17.4 – 17.5. Tento účinek je skutečně například tak, že bílé krvinky přilnou k cizorodému organismu a pohltní jej (chemotaktická odpověď) a/nebo vytváří superoxidy a/nebo jiné toxické metabolity s obsahem kyslíku. Je známo, že tuto reakci je možno stimulovat působením mitogenů, například některými estery, které jsou rovněž pomocnými karcinogenními látkami a gama-interferony, tyto látky jsou zcela odlišné od analogů vitaminu D.

Vzhledem k těmto účinkům na buněčný metabolismus má 1-alfa,25-dihydroxyvitamin D₃ potenciální léčebné použití v nejrůznějších oblastech, jako jsou například léčení lupénky, zánětlivých a autoimunitních chorob, zhoubného bujení a hyperplasií a dále také jako pomocná látka při léčení infekcí bakteriálních, virových i houbových a všude tam, kde se reakce na infekci účastní mononukleární fagocytární buňky. Bylo také navrhováno použití 1-alfa,25-dihydroxyvitaminu D₃ a 1-alfa-hydroxyvitaminu D₃ při léčení zvýšeného krevního tlaku podle Lind a další, *Acta Med. Scand.*, 1987, 222, str. 423 – 427 a k léčení cukrovky podle publikace Inomota a další, *Bone Mineral*, 1986, 1, str. 187 – 192, rovněž bylo navrhováno použití 1-alfa, 25-dihydroxyvitaminu D₃ k podpoře růstu vlasů podle *Lancet*, 4. března 1989, str. 478 a k léčení akné podle Malloy a další, *Tricontinental Meeting for Investigative Dermatology*, Washington, 1989.

Vysoká účinnost 1-alfa, 25-dihydroxyvitaminu D₃ a 1-alfa-hydroxyvitaminu D₃ na metabolismus vápníku však za běžných podmínek takové použití vylučuje vzhledem k tomu, že hladina těchto derivátů, dostatečná k vyvolání požadovaného účinku na modulaci růstu a zrání buněk nebo na potlačení nebo zvýšení imunitní odpovědi již vyvolá nepříjemné zvýšení hladiny vápníku v krevním oběhu. Toto použití vedlo ke snaze připravit nové analogy se sníženým účinkem na metabolismus vápníku, avšak při zachování požadované účinnosti na buněčný metabolismus.

Byly již uváděny nové analogy, u nichž došlo alespoň do určitého stupně k požadovanému oddělení jednotlivých typů účinnosti. Jde například o sloučeninu MC-903 (kalcipotriol), 22,23-nenasycený 1-alfa,24R-dihydroxyvitamin D₃ s cyklopropylovou skupinou v poloze 24 místo obvyklé C₂₅-C₂₇ – konfigurace cholestanového postranního řetězce, tato látka je v současné době v období klinických zkoušek na možné použití k léčení lupénky, přičemž se uvádí, že její účinek na zrání buněk je srovnatelný s účinkem 1-alfa,25-dihydroxyvitaminu D₃, avšak hyperkalcemický účinek je nižší, jak bylo popsáno v Calverley, *Tetrahedron*, 1987, 43, str. 4609 – 4619 a Holick, *Arch. Dermatol.*, 1989, 125, str. 1692 – 1696. Podobné účinky byly popsány pro další analogy 1-alfa,25-dihydroxyvitaminu D₃, například pro 22-oxanalog v publikaci Abe a další, *Endocrinology*, 1989, 124, str. 2645 – 2647, pro 24- a 26-homoanalog v publikaci Ostrem a další, *J. Biol. Chem.*, 1987, 262, str. 14164 – 14171, pro 16-dehydro-23,24-ethinylanalog podle Zhou a další, *Blood* 1989, 74, str. 82 – 93 a pro 19-nor-10-dihydroanalog podle Perlman a další, *Tetrahedron Lett.*, 190, str. 1823 – 1824.

5 Dalšími analogy 1-alfa,25-dihydroxyvitaminu D₃, které byly studovány s cílem dosáhnout zlepšené diferenciaci obou účinků zahrnují 23-oxaderivát, 23-thiaderivát a 23-azaderivát podle Kubodera a další, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, str. 3221 – 3224, 22-oxaanalogy s postranními řetězci různé velikosti podle Kubodera a další, Chem. Pharm. Bull., 1992, 40, str. 1494 – 1499 a 20-epianalogy podle Binderup a další, Biochemical Pharmacology, 1991, 42, str. 1569–1575.

10 Z dosud uvedených skutečností nelze odvodit, které typy sloučenin budou mít účinek na diferenciaci nebo zrání buněk, ani velikost takového účinku, ani nebylo možno prozatím stanovit faktory, které mohou vést k oddělení obou typů účinnosti, zejména modulace buněk a metabolismus vápníku. Bylo však prozatím pozorováno, že neexistuje žádný přesný vztah mezi účinností, která vyvolává diferenciaci buněk a délkou postranního řetězce nebo hydrofilností.

15 Většina výsledků napovídá, že přítomnost hydroxylové skupiny v blízkosti konce postranního řetězce cholestanového typu nebo jeho homologu je potřebná pro účinnost ve smyslu modulace buněk, avšak podle svrchu uvedené citace Ostrem a dalších je zřejmé, že tuto účinnost je možno pozorovat jak u analogů s krátkým, nesubstituovaným vedlejším řetězcem v poloze 17 (například izopropyl nebo sek. butyl u homo- nebo bis-homopregnanů), tak u sloučenin s odpovídajícím krátkým vedlejším řetězcem s hydroxylovou skupinou, přičemž účinnost sloučenin bez hydroxylové skupiny je dokonce o něco vyšší.

20 Řada navrhovaných analogů má účinnost na modulaci buněk obdobnou účinnosti 1-alfa,25-dihydroxyvitaminu D₃, avšak uvedené látky však mají stále ještě značný účinek na metabolismus vápníku, který je nejvýše o dva řády nižší než účinnost 1-alfa,25-dihydroxyvitaminu D₃. Mohou proto vzniknout problémy na bázi kumulativní toxicity v případě, že jsou takové látky užívány dlouhodobě a zvláště systemicky, například při léčení zánětlivých a autoimunitních chorob, novotvarů a hyperplasií nebo v případě perorálního použití k léčení lupénky. Je tedy zřejmé, že by bylo zapotřebí nalézt další sloučeniny typu vitaminu D s vysokou modulační účinností na buňky a současně se sníženým účinkem na metabolismus vápníku.

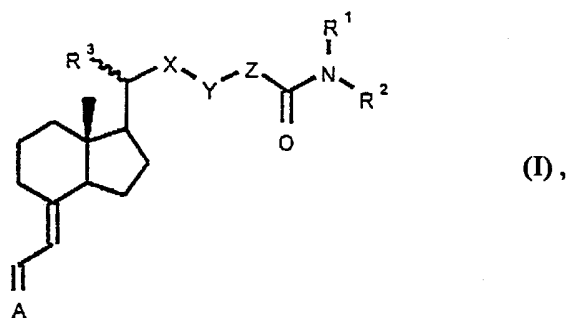
30 V současně projednávané zveřejněné mezinárodní patentové přihlášce č. WO-A-93 09 093 se popisuje řada 1-alfa-hydroxyderivátů vitaminu D a jejich 20-epianalogů, jejichž postranní řetězec v poloze 17 končí karbamoylovou skupinou, která je popřípadě N-substituována nebo N,N-disubstituována. Tyto deriváty mají nízkou účinnost na metabolismus vápníku, avšak jsou vysoce účinné při modulaci buněk, například při jejich diferenciaci a zrání, při inhibici proliverace a/nebo při aktivaci monocytů například způsobem podle publikace Styrt a další, Blood, 1986, 67, str. 334 – 342. Sloučeniny podle svrchu uvedené zveřejněné mezinárodní patentové přihlášky mají jen nevýznamné účinky na koncentrace vápníku a fosforu v krevním séru krys i při použití stonásobku běžných dávek pro 1-alfa,25-dihydroxyvitamin D₃ a mají proto výhodný poměr účinku na modulaci buněk a na metabolismus vápníku.

40 Dále jsou uvedené látky výhodné také z toho důvodu, že mají velmi nízkou afinitu pro receptor 1-alfa,25-dihydroxycholecalciferolu ve střevech.

45 Podstata vynálezu

Vynález je založen na zjištění, že celá řada dalších analogů 1-alfa-hydroxyvitaminu D, jejichž postranní řetězec v poloze 17 končí karbamoylovou skupinou, popřípadě substituovanou, má také žádoucí oddělení účinnosti na modulaci buněk a na koncentraci vápníku v krvi.

50 Podstata vynálezu tvoří amidové deriváty vitaminu D obecného vzorce I



kde R^1 a R^2 , stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, C1–C6alkyl, C3–C8cykloalkyl nebo C6–C12arylC1–C4alkyl nebo C6–C12aryl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, C1–C4alkyl, C1–C4alkoxykupina, C1–C4alkanoyl, C1–C4alkylaminoskupina, di(C1–C4alkyl)aminoskupina, nitroskupina, karbamoyl nebo

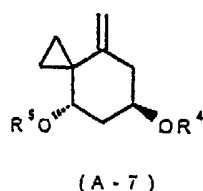
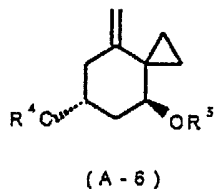
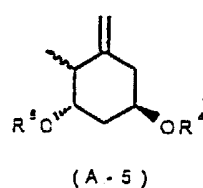
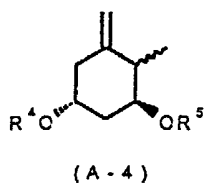
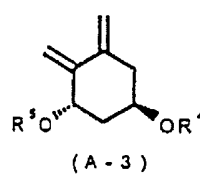
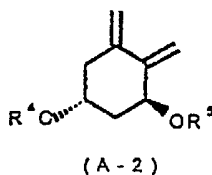
5 R^3 znamená methyl v konfiguraci alfa nebo beta,

X znamená jednoduchou chemickou vazbu nebo C1–C2alkylenovou skupinu,

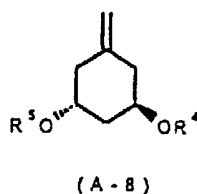
Y znamená –O–, –S–, –CH₂– nebo –NR–, kde R znamená atom vodíku nebo C1–C6alkyl, C3–C8cykloalkyl, C6–C12arylC1–C4alkyl nebo C1–C6alkanoyl,

Z znamená jednoduchou chemickou vazbu nebo C1–C3alkylenovou skupinu a

A= znamená některou ze skupin



a



- kde R^4 a R^5 , stejné nebo odlišné znamenají atom vodíku nebo ochrannou skupinu na atomu kyslíku, která se volí ze skupiny tri(C1–C6alkyl)silyl, tri(C6–C12aryl)silyl, směsný (C1–C6alkyl) (C6–C12aryl)silyl, C1–C6alkyl, popřípadě přerušeny atomem kyslíku, tetrahydropyranyl, C1–C6alkanoyl, C7–C15aroyl, C1–C6alkansulfonyl, popřípadě halogenovaný a C6–C12arensulfonyl, za předpokladu, že v případě, že –X–Y–Z– spolu tvoří alkylenovou skupinu o až 4 atomech uhlíku, nenesou skupina A= exocyklickou methylenovou skupinu v poloze 10, jakož i jednotlivé stereoizomery těchto látek a jejich směsi.
- 5
- 10 V případě, že v obecném vzorci I znamená R^3 methylovou skupinu v v alfa-konfiguraci, mají sloučeniny konfiguraci 20r, charakteristickou pro deriváty přírodního vitamínu D. V případě, že jde o konfiguraci beta, mají výsledné látky konfiguraci 20S, charakteristickou pro deriváty epivitamínu D. Vynález zahrnuje i směsi obou izomerů.
- 15 O-ochráněné deriváty jsou vhodné jako meziprodukty pro výrobu účinných 1alfa,3beta-diolů obecného vzorce I, v nichž R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku. Mimoto v případě, že O-ochranné skupiny jsou in vivo metabolicky labilní, je možno takové ethery a estery přímo použít k léčebným účelům.
- 20 Je zřejmé, že sloučeniny, obsahující skupiny A–2 a A–3 jsou 5,6–cisizomery (5Z) a 5,6–transizomery (5E) vitamínu D. Sloučeniny, které obsahují skupinu A–4 a A–5 jsou 5,6–cisizomery a 5,6–transizomery 10,19–dihydroanalogů vitamínu D, sloučeniny s obsahem skupin A–8 jsou 19–noralogy vitamínu D.
- 25 5,6–transizomery podle vynálezu jsou zvláště cenné jako meziprodukty pro výrobu odpovídajících 5,6–cisizomerů, jako bude dále podrobněji popsáno. Avšak 5,6–transizomery, v nichž R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku nebo metabolicky labilní skupiny mají často rovněž účinnost na modulaci buněk, i když obvykle přibližně o jeden řád nižší než 5,6–cisizomery a je tedy možno je použít k léčebným účelům, zvláště vzhledem k tomu, že jejich účinek na koncentraci vápníku
- 30 v krevním oběhu je obvykle rovněž snížen a zůstává tak zachováno žádoucí oddělení účinnosti na modulaci buněk a účinnosti na hladinu vápníku v krvi.
- Skutečnost, že účinné sloučeniny obecného vzorce I, které mohou obsahovat v poloze 17 vedlejší řetězce, obdobné řetězcům vitamínu D bez hydroxylové skupiny v poloze 24 nebo 25 a v mnoha případech sloučeniny, neschopné hydroxylace v těchto polohách mají účinnost na modulaci buněk, je zcela neočekávaná s ohledem na dřívější poznatky v této oblasti, které považují přítomnost hydroxylových skupin za nezbytné.
- 35
- Průkaz účinnosti ve smyslu modulace buněk je u sloučenin obecného vzorce I překvapující také z toho důvodu, že se uvádí, že látky s podobným vedlejším řetězcem, avšak bez hydroxylové skupiny v poloze 1–alfa nemají účinnost typu vitamínu D a je dokonce možno je použít jako antagonisty vitamínu D, zřejmě vzhledem k blokování 25–hydroxylace, jak je uvedeno v US patentovém spisu č. 4 217 288.
- 40
- 45 V publikace Sorenson a další, Biochemical Pharmacology, 1990, 39, str. 391 – 393 se uvádí, že svrchu uvedený 1–alfa,24R–dihydroxyanalog vitamínu D_3 , MC–903 se oxiduje in vivo na odpovídající 24–oxosloučeninu a tento metabolit pak má podstatně sníženou účinnost na proliferaci a diferenciaci buněk ve srovnání s účinností MC–903. Je tedy pravděpodobné, že při zavedení 24–oxoskupiny dochází k deaktivaci, pokud jde o modulaci buněk podle svrchu uvedené publikace. Zkušenosti se sloučeninami podle vynálezu, které obsahují 24–oxoskupinu
- 50 jsou však rozdílné vzhledem k tomu, že účinnost těchto látek byla prokázána.

Účinnost sloučenin podle vynálezu na modulaci buněk a současně jen nepatrná účinnost těchto látek na koncentraci vápníku v krvi činí tyto látky nadějnými účinnými látkami při léčení různých typů zhoubného bujení, zejména při myelogenní leukemii. Tyto látky je možno užít jako

55

takové nebo ve formě adičních produktů i při chemoterapii infekcí a všude tam, kde se reakce účastní mononukleární fagocyty, například při léčení kostních onemocnění, jako jsou osteoporóza, steopenie a osteodystrofie, například ledvinového původu, dále může jít o autoimunitní onemocnění, odmítnutí štěpu nebo trasplantátu, o zánětlivá onemocnění včetně imunitní podmíněných zánětlivých reakcí, o zhoubné bujení a hyperplasii, myopathii, enteropathii a různá další onemocnění. Uvedené látky mohou také příznivě ovlivnit hojení ran, mohou potlačit působení hormonu příštítých tělísek a je také možno je použít k léčení různých kožních onemocnění, jako jsou akné, alopecie, ekzém, svědivé vyrážky, lupénka a stárnutí pokožky v důsledku působení záření, dále k léčení zvýšeného krevního tlaku, revmatoidního zánětu kloubů, zánětu kloubů při lupénce, sekundárního hyperparathyreoidismu a astmatu. Sloučeniny je možno použít k léčení i profylaxi těchto stavů a zejména k výrobě farmaceutických prostředků pro tyto účely.

Je pravděpodobné, že 2OR-izomery vzorce I budou výhodné zejména při léčení infekcí, například při kombinální léčbě, kdežto 2OS-epiizomery budou výhodné při potlačení imunitního systému, například při léčení autoimunitních a zánětlivých onemocnění, revmatoidního zánětu kloubů, astmatu a podobně. Tento názor je podporován také výsledky, které jsou pro 20-epianalogy vitamínu D₃ uvedeny v publikaci Binderup a další, *Biochemical Pharmacology*, 1991, 42(8), str. 1569 – 15975.

Účinné látky podle vynálezu je možno zpracovávat pro podání jakýmkoliv běžným způsobem, například pro perorální podání včetně podání pod jazyk, pro parenterální podání, rektální podání, místní podání nebo podání inhalací, farmaceutické prostředky s obsahem těchto látek jsou rovněž součástí podstaty vynálezu.

Prostředky, určené pro perorální podání mohou obsahovat jeden nebo větší počet fyziologicky přijatelných nosičů a/nebo pomocných látek, prostředky mohou mít pevnou nebo kapalnou formu. Může tedy například jít o tablety, povlékané tablety, kapsle, kosočtverečné tablety, suspenze, roztoky nebo emulze ve vodě nebo v oleji, sirupy, elixíry a také suché produkty, určené pro rekonstituci ve vodě nebo v jiném vhodném kapalném prostředí těsně před užitím. Tyto farmaceutické prostředky mohou být s výhodou připraveny v lékových formách s obsahem jednotlivé dávky. Tablety a kapsle podle vynálezu mohou obsahovat běžné složky, například pojiva, jako jsou sirupy, akaciová guma, želatina, sorbitol, tragakant nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, jako jsou laktóza, sacharóza, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, dezintegrační činidla, jako bramborový škrob nebo smáčedla, jako laurylsíran sodný. Tablety je možno povlékat známým způsobem.

Kapalné prostředky mohou obsahovat běžné přísady, jako suspenzní činidla, například sorbitolový sirup, methylcelulózu, sirup a glukózy a sacharózy, želatinu, hydroxymethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, gel ze stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky, dále emulgační činidla, jako jsou lecitin, sorbitan monooleát nebo akaciová guma, nevodná nosná prostředí, včetně jedlých olejů, například rostlinných olejů, jako jsou arašídový olej, mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, oleje z rybích jater, estery, jako polysorbat 80, propylenglykol nebo ethylalkohol a také konzervační prostředky, jako jsou methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová. Kapalné prostředky mohou být uloženy například v želatině za vzniku produktu, obsahujícího jednotlivou dávku.

Prostředky pro parenterální podání jsou například kapalně injekční prostředky, například ve sterilní bezpyrogenní vodě, sterilním ethyloléatu, prostém peroxidu, bezvodém alkoholu nebo propylenglykolu nebo ve směsi bezvodého alkoholu a propylenglykolu, jako nosném prostředí, tyto prostředky je možno podávat nitrožilně, intraperitoneálně nebo nitrosvalově.

Prostředky pro rektální podání mohou obsahovat běžnou bázi pro výrobu čípků, například kakaové máslo nebo jakékoli jiné glyceridy.

Prostředky pro místní podání jsou například mazání, krémy, gely, lotiony, šampony, prášky včetně poprašků k postřiku, pesary, tampony, spreje, koupele, aerosoly nebo kapky. Účinná látka může být například zpracována podle potřeby v hydrofilním nebo hydrofobním základu.

5

Prostředky pro podání inhalací je možno běžně zpracovávat například ve formě, kterou je možná dávkovat pomocí odměrného ventilu, může jít o suspenzi v hnacím plynu, jako halogenovaném uhlovodíku, plněnou do nádobek pro aerosoly, opatřených odměrným ventilem.

10 Může být vhodné přidat antioxidační látku, jako kyselinu askorbovou, butylovaný hydroxyanizol nebo hydrochinon, aby došlo k prodloužení skladovací doby.

15 Léková forma s obsahem jednotlivé dávky bude obsahovat například 0,05 až 250, s výhodou 0,1 až 50 mikrogramů účinné látky v jedné dávce. Prostředky může kromě sloučeniny podle vynálezu obsahovat ještě další účinnou složku.

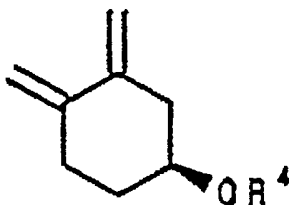
Vhodná denní dávka účinných látek podle vynálezu se bude pohybovat v rozmezí 0,1 až 500, s výhodou 0,2 až 100 mikrogramů denně v závislosti na obvyklých faktorech, jako jsou závažnost léčeného onemocnění a věk, hmotnost a celkový zdravotní stav nemocného.

20

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit celou řadou postupů, například následujícími postupy:

25 A) 5,6-cisderiváty obecného vzorce I je možno připravit izomerací odpovídajících 5,6-transderivátů s následným případným odstraněním jakýchkoliv O-ochranných skupin. Izomeraci je možno uskutečnit například působením jodu, disulfidem nebo diselenidem nebo ozářením ultrafialovým světlem, s výhodou v přítomnosti senzitivační látky.

30 B) 5,6-transderiváty obecného vzorce I je možno připravit hydroxylací odpovídajícího 1-nesubstituovaného 5,6-transderivátu, například sloučeniny obecného vzorce I, v němž A= znamená skupinu obecného vzorce A-9



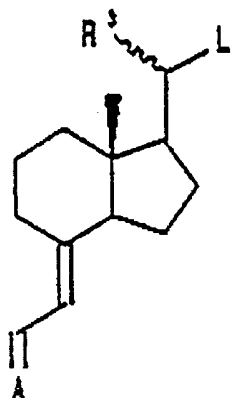
(A - 9),

kde R⁴ je atom vodíku nebo O-ochranná skupina.

35 Hydroxylaci je možno uskutečnit působením selenitového esteru, který může být vytvořen in situ reakcí oxidu seleničitého nebo kyselinou selenitou v alkoholu, například způsobem podle britského patentového spisu č. GB-A-2 038 834 nebo působením kyseliny selenité při pH 3 až 9, například podle britského patentového spisu č. GB-A-2 108 506. 1-Nesubstituovaný-5,6-trans-derivát je možno připravit izomerací odpovídající 5,6-cis-formy vitamínu in situ za oxidačních podmínek. Hydroxylace může být v případě potřeby následována izomerací a/nebo odstraněním O-ochranné skupiny.

45 C) Reakce sloučeniny s obsahem prekurzoru pro požadovaný postranní řetězec v poloze 17 v jednom nebo několika stupních s jedním nebo větším počtem reakčních činidel pro vytvoření požadovaného postranního řetězce s případnou následnou izomerací a/nebo odstraněním O-ochranné skupiny.

Tuto reakci je možno považovat za transformaci skupiny L ve sloučeninách obecného vzorce II



(II),

5 kde R^3 a $A=$ mají svrchu uvedený význam, přičemž $A=$ s výhodou znamená některou ze skupin A-2 až A-8 v O-chráněné formě.

Je nutno uvést, že je možno použít i sloučeniny obecného vzorce II, v nichž $A=$ znamená skupinu A-9, výsledný produkt je pak nutno podrobit 1-alfa-hydroxylaci tak, jak bylo svrchu uvedeno u postupu B.

10 Reakce sloučenin obecného vzorce II může být rozdělena do následujících kategorií:

C1) Příprava sloučenin, v nichž Y znamená $-CH_2-$

15 Tyto reakce budou obvykle zahrnovat alespoň jeden homologační stupeň před tvorbou amidu, postupuje se například následujícím způsobem:

stupeň č.	výchozí skupina L	čínidlo/typ reakce	výsledná skupina L
1	$-(CH_2)_qQ$	kyanid kovu	$-(CH_2)_qCN$
2	$-(CH_2)_qCN$	redukční čínidlo typu hydridu kovu, schopné redukce kyanoskupiny na aldehyd, s výhodou diizobutyl-aluminiumhydrid*	$-(CH_2)_qCH=O$
3	$-(CH_2)_qCH=O$	redukční čínidlo, jako $NaBH_4$, $LiAlH_4$	$-(CH_2)_{q+1}OH$
4	$-(CH_2)_qQ$	kovový malonátový ester	$-(CH_2)_qCH(COOR^e)_2$
5	$-(CH_2)_qCH(COOR^e)_2$	i) hydrolýza na monoester ii) dekarboxylace teplem	$-(CH_2)_{q+1}COOR^e$
6	$-(CH_2)_{q+1}COOR^e$	redukční čínidlo, jako $LiAlH_4$, $Na/EtOH$	$-(CH_2)_{q+2}OH$
7	$-(CH_2)_qQ$	acetamidový derivát kovu	$-(CH_2)_{q+1}CONR^1R^2$
8	$-(CH_2)_qCOOR^e$	amin nebo aminační čínidlo (přímo nebo nepřímo)	$-(CH_2)_qCONR^1R^2$

^x podle Ando a další, Chem. Pharm. Bull., 1992, 40, str. 1662.

R¹ a R² mají svrchu uvedený význam,

5

q znamená 0 nebo celé číslo,

10

Q znamená odštěpitelnou skupinu, například zbytek sulfonátu, jako nižší alkylsulfonyloxy-
skupinu, nižší fluoralkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu nebo s výhodou
atom halogenu, jako chloru, bromu nebo jodu a

R^e je skupina, tvořící ester, například zbytek uhlovodíku, jako nižší alkylová skupina nebo
arylová skupina a Et je ethyl.

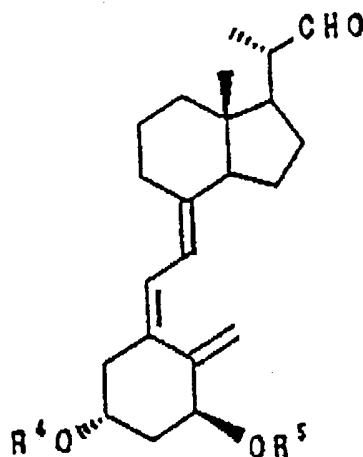
15

Hydroxylové skupiny v produktech ze stupně 3 a 6 je možno převést na odštěpitelné skupiny Q,
například tosylací, získané produkty je pak možno dále zpracovávat například způsobem
popsaným ve stupních 1 až 3 nebo 4 až 6 a/nebo je možno vytvořit amid například podle
stupně 7.

20

Stupeň 8 je možno nepřímou uskutečnit například tak, že se hydrolyzuje ester na odpovídající
kyselinu, v níž L znamená skupinu $-(CH_2)_qCOOH$ a tato látka se uvede do reakce s aminem
R¹R²NH, například v přítomnosti vazného činidla, jako dicyklohexylkarbodiimidu. Je také možno
převést kyselinu a reaktivní derivát, například na acylhalogenid a ten pak uvést do reakce
s aminem vzorce R¹R²NH. Přímou tvorbu amidu je možno uskutečnit reakcí esteru s aminem
25 R¹R²NH, avšak s výhodou se tato reakce provádí při použití aktivovaného kovového derivátu
aminu, například může jít o amidy dvojmocného cínu a postupuje se podle publikace Wang
a další, J. Org. Chem., 1992, 57, str. 6101 – 6103.

Použitelným výchozími látkami pro svrchu uvedený postup jednotlivých reakcí jsou například
30 sloučeniny obecného vzorce III



(III),

kde R⁴ a R⁵ mají svrchu uvedený význam,

35

a/nebo jejich 5,6-transizomery a odpovídající 1-deoxysloučeniny, tyto látky mohou být
připraveny oxidativním štěpením, například ozonolýzou dvojné vazby v poloze 22,23 vitamínu
D₂, 1-alfa-hydroxyvitamínu D₂ nebo jeho O-chráněných derivátů, s výhodou stabilizovaných
tvorbou Diels Alderova dienofilního adičního produktu, například působením oxidu siřičitého
nebo diazacykloderivátu, například způsobem podle britského patentového spisu
č. GB-A-2 114 570.

40

Získané 2OS-sloučeniny vzorce III, s výhodou stále ještě ve formě dienofilního adičního produktu je možno izomerizovat například působením mírné báze, může jít o anorganickou bázi, jako hydrogenuhličitan sodný nebo terciární organickou bázi, jako 1,4-diazabicyklo/2.2.2/oktan, DABCO, nebo o 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-en, DBU. Výtěžek směsi izomerů 2OR a 2OS, z nichž je možno izolovat čistý 2PR-epiizomer chromatograficky je obvykle dostatečný. Je také možno postupovat tak, že se požadovaný epiizomer oddělí až v některém z pozdějších stupňů syntézy, například až v jejím konečném stupni.

Redukcí aldehydové skupiny ve sloučenině vzorce III nebo v odpovídajícím epiizomeru, například při použití hydridu kovu jako redukčního činidla, například hydroborátu sodíku, se získá odpovídající hydroxymethylový derivát, to znamená sloučenina vzorce II, v němž L znamená $-\text{CH}_2\text{OH}$. Tuto látku je pak možno převést na sloučeninu vzore II, v němž L znamená $-\text{CH}_2\text{Q}$, jak již bylo svrchu uvedeno, jde například o přeměnu na sulfonát, jako tosylát, načež je popřípadě možno uskutečnit nukleofilní odštěpení sulfonátové skupiny reakcí s halogenidem, například bromidem alkalického kovu.

Sloučeniny vzorce III je možno také podrobit oxidativní dekarboxylaci, například způsobem podle mezinárodní přihlášky WO 90/09 991 při použití kyslíku a octanu měďnatého, 2,2'-bipyridylu a DABCO jako katalyzátoru za vzniku odpovídající 20-ketosloučeniny. Tuto látku je pak možno redukovat na 20-hydroxysloučeninu a tu pak převést na sloučeninu vzorce II, v němž L znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_q\text{Q}$, v níž $q = 0$, například tosylací. Povaha redukčního činidla, s nímž se uvádí do reakce 20-ke-ton, může ovlivnit stereochemii produkce. Například hydroborát sodný má tendenci vést k výrobě 20-hydroxysloučeniny, v níž je methylová skupina v poloze 21 v beta-konfiguraci, kdežto při použití lithiualuminiumhydridu nebo sodíku v ethanolu se spíše vytvoří produkty, v nichž se methylová skupina v poloze 21 nachází v konfiguraci alfa.

Je zřejmé, že jakákoliv následná reakce, zahrnující nukleofilní odštěpení 20-hydroxyskupiny nebo na ní navázané odštěpitelné skupiny bude mít za následek inverzi konfigurace na uhlíkovém atomu v poloze 20. Je proto zapotřebí vycházet v tomto případě z konfigurace opačné, než je konfigurace, požadovaná ve výsledném produktu v těch případech, kdy sled reakčních stupňů zahrnuje lichý počet takových nukleofilních reakcí na uhlíku v poloze 20.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž A= znamená skupinu A-9 ve svrchu uvedeném významu a L znamená O-chráněnou hydroxylovou nebo hydroxymethylovou skupinu, například sloučeniny, v nichž je hydroxylová skupina esterifikována například nižší alkanoylovou skupinou jako acetylovou skupinou, je možno podrobit 1-alfa-hydroxylaci podle stupně B svrchu za vzniku sloučenin vzorce II, v němž A= znamená skupinu A-2 nebo A-3, v nichž R^5 znamená atom vodíku. Tyto látky nebo jejich chráněné deriváty, například takové, v nichž R^5 znamená trimethylsilyl, je možno hydrogenovat například v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako tris-trifenyfosfinrhodiumchloridu za vzniku odpovídajících sloučenin, v nichž A= znamená skupinu A-4 nebo A-2 ve svrchu uvedeném významu, nebo je možno navázat zbytek cyklopropanu například reakcí s methylenjodidem v přítomnosti směsi zinku a mědi za vzniku odpovídajících sloučenin, v nichž A= znamená skupinu A-6 nebo A-7 ve svrchu uvedeném významu. Tam, kde je to možné, je možno získané produkty převést na sloučeniny, v nichž R^5 znamená O-ochrannou skupinu, například silylaci a je možno je hydrolyzovat, například bázi, jako hydroxidem draselným nebo uhličitanem k odstranění esterové skupiny postranního řetězce za vzniku výchozích látek vzorce II, v němž L znamená skupinu $-\text{OH}$ nebo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Sloučeniny obecného vzorce II, v němž A= znamená skupinu A-8 ve svrchu uvedeném významu a L znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{CHO}$ je možno připravit způsobem podle publikace Perlman a další, Tetrahedron Letters, 1992, 33, str. 2937 - 2940.

C2) Příprava sloučenin, v nichž Y znamená –O–

Způsob výroby těchto látek je možno uskutečnit reakcí sloučeniny obecného vzorce II, v němž L znamená skupinu –XOH, kde X má význam, uvedený ve vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce IV



kde

10 R^1 , R^2 a Z mají význam, uvedený ve vzorci I a

Q má svrchu uvedený význam, s výhodou jde o atom halogenu,

15 nebo v případě, že Z znamená chemickou vazbu a R^1 znamená atom vodíku, se sloučeninou obecného vzorce IVa



kde R^2 má svrchu uvedený význam.

20

Sloučeninu obecného vzorce I je možno připravit například podle svrchu uvedeného postupu C1).

Amidový derivát je možno vytvořit také nepřímo, například nejprve reakcí se sloučeninou obecného vzorce V

25



30 kde Q, Z a R^e mají svrchu uvedený význam, přičemž esterová skupina R^e znamená například alifatickou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jako terciární alkyl, například terc.butyl, nebo aromatickou skupinu, jako 2,6-dialkylfenyl nebo 2,4,6-trialkylfenyl, například 2,4-xylyl nebo mesityl. Výsledný ester je pak možno převést na požadovaný amid například podle stupně 8 v postupu C1) svrchu.

35 Je zřejmé, že je stejně dobře možno použít výchozí látky obecného vzorce II, v němž L znamená skupinu –X.Q, kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, přičemž Q s výhodou znamená vysoce reaktivní odštěpitelnou skupinu, například trifluoracetát, tosylát nebo trifluormethansulfonát, tyto látky se pak uvedou do reakce se sloučeninami obecných vzorců VI nebo VII

40



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

45

Dalším možným postupem pro výrobu sloučenin vzorce I, v nichž Z znamená ethylenovou skupinu, je bází katalyzována, Michaelova edice sloučenin vzorce II, v nichž L znamená –X.OH, kde X má svrchu uvedený význam a akrylátových esterů, například sloučenin vzorce VIII

50



kde R^e má svrchu uvedený význam,

55 s následnou přeměnou esterové skupiny na požadovaný amid například tak, jak bylo popsáno pro stupeň 8 v reakci C1).

Reakční činidlo, například sloučeniny obecného vzorce IV je možno připravit například reakcí příslušného omega-halogenalkanyolchloridu (například 4-brombutyrylchloridu v případě, že je zapotřebí připravit sloučeninu vzorce I, v němž Z znamená trimethylenovou skupinu), s aminem vzorce R^1R^2NH , kde R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam. Vhodné je připravit takové reakční činidlo in situ, to znamená bez následného čištění, s výhodou při použití molárního přebytku aminu tak, aby byl k dispozici dostatečný přebytek báze pro reakci s kyselinou, uvolněnou při vazbě se sloučeninou obecného vzorce II, v němž L znamená skupinu $-X.OH$, kde X má svrchu uvedený význam.

C3) Výroba sloučenin, v nichž Y znamená $-S-$

Přípravu těchto látek je možno uskutečnit například reakcí sloučeniny vzorce II, v němž L znamená skupinu $-X.Q$, v níž jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, s omega-merkptoamidem obecného vzorce IX



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

nebo reakcí sloučeniny vzorce II, v němž L znamená $-X.SH$, kde X má svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce IV nebo IVa svrchu, v tomto případě se reakce provádí v přítomnosti báze.

Je také možno postupovat tak, že se sloučeniny obecného vzorce II nejprve převedou na esterové deriváty a pak se esterová skupina přemění na požadovanou amidovou skupinu, například podle stupně 8 v reakci C1) svrchu.

Výchozí látky obecného vzorce II, v nichž L znamená skupinu $-X.SH$, kde X má svrchu uvedený význam, je možno připravit například z odpovídajících sloučenin, v nichž L znamená skupinu $-X.Q$, kde X a Q mají svrchu uvedený význam, například reakcí s thiolovou skupinou nebo xanthátem s následným vytvořením požadované thiolové skupiny, například reakcí s amoniakem.

C4) Výroba sloučenin, v nichž Y znamená $-NR-$

Jednou z příslušných reakcí je reduktivní aminace s použitím příslušného 20-ketonu nebo sloučeniny vzorce II, v němž L znamená $-X'.CHO$, kde X' znamená chemickou vazbu nebo methylenovou skupinu, a sloučeniny vzorce X



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

V případě, že se vychází z 20-ketonu, získají se převážně epiizomery.

Je také možno postupovat tak, že se sloučenina vzorce II, v němž L znamená skupinu $-X.NHR$, kde X a R mají svrchu uvedený význam, nebo s výhodou aktivovanou skupinu $-X.N=R(R^p)_3$, kde X má svrchu uvedený význam a R^p znamená zbytek uhlovodíku, alkyluje a acyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce IV nebo IVa svrchu.

Je také možno použít reakci sloučeniny vzorce II, v němž L znamená $-X.Q$, kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, přičemž Q s výhodou znamená vysoce reaktivní odštěpitelnou skupinu, jako trifluoracetát, tosylát nebo trifluormethansulfonát, se sloučeninou obecného vzorce X, přičemž amin vzorce X se s výhodou užije ve velkém přebytku.

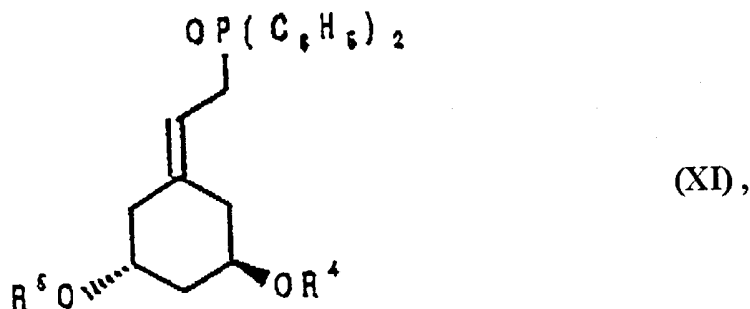
V kterékoliv ze svrchu uvedených reakcí může být výhodné nejprve zavést koncovou esterovou skupinu a pak jim převést na požadovanou amidoskupinu, například podle stupně 8 v reakci C1) svrchu.

- 5 D) Dalším možným postupem je reakce sloučeniny obecného vzorce I za účelem modifikace substituentů na skupině A = s případnou následnou izomerací a/nebo odstraněním ochranných skupin.

10 Například sloučenina vzorce I v němž A= znamená skupinu A-4 nebo A-5 je možno připravit hydrogenací odpovídajících sloučenin, v němž A= skupina A-2 nebo A-3, například při použití způsobu podle GB-A-1 583 749. Je zřejmé, že takovou reakci je možno uskutečnit také v časnějším stupni řetězce reakcí, například na výchozím materiálu nebo meziprojektu vzorce II.

15 Sloučeniny vzorce I, v němž A= znamená skupinu A-6 nebo A-7, je možno připravit z odpovídajících sloučenin, v nichž A= znamená A-2 nebo A-3, kde R⁴ znamená O-ochrannou skupinu a R⁵ je atom vodíku nebo trimethylsilylová skupina, užije se Simmons-Smithova methylace podle Neef a další, Tetrahedron Letters, 1991, 32, str. 5073 - 5706.

20 Sloučeniny vzorce I, v nichž A= znamená A-8, je možno připravit například rozštěpením dvojně vazby v poloze 7, 8 v příslušném derivátu vitaminu D, například v prekurzoru I, v němž A= je skupina A-9, například ozonolýzou nebo postupně působením manganistanu draselného a jodistanu sodného v následnou Wittig-Hornerovou reakcí výsledného 8-ONU s příslušným prekurzorem kruhu A, například vzorce XI



25 kde R⁴ a R⁵ znamenají O-ochranné skupiny, postupuje se například podle Perlman a další, Tetrahedron Letters, 1992, 33, str. 2937 - 2940.

30 Obvykle může být v různých stupních reakcí C a D svrchu přítomna forma 5,6-cis nebo 5,6-trans, přestože může být výhodné použít 5,6-transizomeru při 1-alfa-hydroxylaci a oxidativním rozštěpením dvojně vazby v poloze 22,23. Přeměna formy 5,6-trans na 5,6-cis se nejvýhodněji uskuteční až po zavedení 1-alfa-hydroxylové skupiny.

35 Je zřejmé, že řadu svrchu uvedených reakcí je možno uskutečnit také při použití příslušných steroidních 5,7-dienů (nebo steroidních 5-enů, které je možno na takové dieny převést) s následnou přeměnou steroidních produktů na požadované analogy vitaminu D, například ozáření ultrafialovým světlem.

40 Obecně je možno O-ochranné skupiny v poloze 1-alfa a/nebo 3-beta odstranit například běžnými postupy. Acylové skupiny tvořící estery je například možno odstranit hydrolyzou působením báze, jako alkoxidu alkalického kovu v alkanolu. Skupiny, tvořící ether, například silylové skupiny je možno odstranit hydrolyzou působením kyseliny nebo působením fluoridu, například tetraalkylamoniumfluoridu. Použití takových skupin, labilních v kyselém prostředí, avšak stálým v bazickém prostředí, může být výhodné v případě, že se sloučeniny obecného

vzorci II zpracovávají za silně bazických podmínek, obvykle používaných při vytváření požadovaného postranního řetězce.

5 Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, v nichž jsou všechny teplotní údaje uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad provedení vynálezu

10

Příprava 1

Stupeň a)

15

Příprava 20-alfa-acetoxymethyl-1-alfa-hydroxy-3-beta-triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E)-7-dienu

/Vzorec (II) - A = (A-5); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = (i-Pr)₃ Si, R⁵ = H; L = CH₂.O.CO.CH₃/.

20

Roztok tris-trifenyfosfirrhodiumchloridu (450 mg) v benzenu (30 ml) (nebo ve směsi benzenu ethanolu (1 : 1), je míchán v atmosféře vodíku, pokud není zjištěno, že se už žádný vodík nespotebovává.

25

K takto připravené směsi je přidán roztok 20-alfa-acetoxymethyl-1-alfa-hydroxy-3-beta-triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu

/Vzorec (II) - A = (A-3); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = (i-Pr)₃ Si; R⁵ = H; L = CH₂.O.Co.CH₃ - jako alternativa může být použit příslušný 1-alfa-trimethylsilylether/

30

(500 mg) ve 30 ml benzenu a vzniklá reakční směs je míchána v atmosféře vodíku, pokud není spotřebován 1 ekvivalent vodíku (cca 21 ml).

V nadpise uvedená, žádaná sloučenina, je dále přečištěna chromatografií /10(R) a 10(S) izomery mohou být v tomto stadiu volitelně rozděleny/.

35

UV: Lambda_{max.} = cca 243; 251 a 261 nm, přičemž epsilon = cca 35 000; respektive 40 000 a 27 000.

Stupeň b)

40

Příprava 1-alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E),-7-dienu

/Vzorec (II) - A = (A-5); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; L = CH₂OH/

45

Dien, připravený v rámci stupně a), popsaného výše (cca 500 mg), ve 2,0 ml dichlormethanu, je reagován společně s chlortriizopropylsilanem (250 mg) a imidazolem (350 mg) a vzniklá reakční směs je při teplotě místnosti míchána přes noc. Po zpracování je surový bis-silylether rozpuštěn v 10 ml tetrahydrofuranu, reagován s tetrahydrohlinitanem lithným (100 mg) a tato směs je 50 míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 - 2,0 hodin.

Po rozkladu přebytku tetrahydrohlinitanu lithného (opatrným přidáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného), je reakční směs zpracována až na žádaný, v nadpise uvedený alkohol.

55

Příprava 2

Stupeň a)

- 5 Příprava 1alfa,3beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(Z),-7-dienu /Vzorec (II) - A = (A-4); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; L = CH₂OH/

Výchozí materiál, tj. 5(E)-trien, získaný v rámci přípravy 1; stupeň a), je podroben fotoizomerační reakci v benzenu za přítomnosti fenazinu, ozařováním po dobu 1,0 hodiny.

- 10 Získaný odpovídající 5(Z)-trien je poté hydrogenován analogickým postupem popsaným v případě 1; stupeň a) a následně silylován a deacetylován analogickým postupem popsaným v případě 1; stupeň b).

- 15 Je získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

UV:lambda_{max} = cca 243; 251 a 261 nm, přičemž epsilon je cca 35 000, respektive 40 000 a 27 000.

- 20 Epi, (tj. 20beta-hydroxymethylové) sloučeniny, odpovídající produktům opsaným v přípravě 1 a 2, jsou připravovány analogickým postupem za použití výchozí 20-epi-sloučeniny 20-beta-acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3-beta-triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10-(19)-trienu.

- 25 /Vzorec (II) - A = (A-3); R³ = beta-CH₃; R⁴ = (i-Pr)₃ Si; R⁵ = H; L = CH₂.O.CO.CH₃/,

který jako takový je připraven izomerizací 20-aldehydu, získaného ozonolýzou aduktu oxidu siřičitého s vitamínem D₂ a následnou redukcí a 1alfa-hydroxylací 20-epi-aldehydu.

30

Příprava 3

Stupeň a)

- 35 Příprava 20-alfa-acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3-beta-triizopropylsilyloxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E), 7-dienu

/Vzorec (II) - A = (A-7); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = (i-Pr)₃ Si; R⁵ = H; L = CH₂.O.CO.CH₃/

- 40 Směs zinek/měď (1,08 g) a diiodmethanu (0,9 ml) v 6,0 ml etheru je zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem za stálého míchání po dobu 40 minut.

Poté je přidán roztok 20-alfa, acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3-beta-triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E), 7,10 (19)-trienu,

45

/Vzorec (II) - A = (A-3); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = (i-Pr)₃ Si; R⁵ = H; L = CH₂.O.Co.CH₃ - jako alternativa může být použit příslušný 1alfa-trimethylsilylether)

- 50 (cca 500 mg) v 9,0 ml etheru a vzniklá reakční směs je míchána a zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem tak dlouho, až výchozí materiál zcela vymizí (kontrola TLC / chromatografie na tenké vrstvě) : obvykle cca 4,0 hodiny pro 1alfa-trimethylsilylether, méně pro 1alfa-hydroxy-sloučeninu).

- 55 Reakční směs je poté zfiltrována, rozpouštědlo je odstraněno a produkt je chromatografován za účelem odstranění diiodmethanu.

V nadpise uvedená, žádaná sloučenina, má následující analytické parametry:

5 UV: λ_{\max} = cca 246; 253 a 263 nm, přičemž epsilon = cca 29 000, respektive 36 000 a 25 000.

Stupeň b)

10 Příprava 1alfa-3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E), 7-dienů

/Vzorec (II) – A = (A-7); $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$; L = CH_2OH /.

15 Dien (cca 500 mg), získaný v rámci stupně a), popsaného výše, ve 2,0 ml dichlormethanu, je reagován s chlortriizopropylsilanem (250 mg) a imidazolem (350 mg), a tato směs je míchána při teplotě místnosti přes noc.

20 Po zpracování je surový bis-silylester rozpuštěn v 10,0 ml tetrahydrofuranu, reagován s tetrahydrohlinitanem lithným (100 mg) a poté míchán při teplotě místnosti po dobu 1,0 – 2,0 hodin.

Po rozkladu tetrahydrohlinitanu lithného (opatrným přidáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného), je reakční směs zpracována až na žádaný, v nadpise uvedený alkohol.

25 Příprava 4

Příprava 1alfa, 3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(Z), 7-dienů

30 /Vzorec (II)–A = (A-6); $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$; L = CH_2OH /

Postup, popsaný v přípravě 3; stupeň a), je opakován za použití příslušného 5(Z)-trienů jako výchozího materiálu, připraveného fotoizomerizací 5(E) – trienu tak, jak je popsáno v přípravě 2

35 Reakce 5(Z)-trienů probíhá poněkud pomaleji než 5(E)-trienů.

Silylace a deacetylace je popsána v přípravě 2, stupeň b).

Je získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

40 UV: λ_{\max} = cca 246; 253 a 263 nm, přičemž epsilon = cca 29 000; respektive 36 000 a 25 000.

45 Příklad 1

Stupeň a)

50 Příprava 1alfa, 3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-22-oxa-9,20-sekochola-5(E), 7,1(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu.

/Vzorec (I) – A = (A-3); $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$; $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$; X = valenční vazba; Y = O; Z = CH_2 /.

Roztok 18-Crown-6-etheru (132 mg) ve 2,0 ml tetrahydrofuranu byl po kapkách přidán k roztoku 1alfa, 3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-beta-hydroxy-9,10-sekopregna-5(E), 7,10(19)-trienu (194 mg)

5

/Vzorec (II) - A = (A-3); R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; L = OH/

a hydridu draselného (0,15 ml ve 35 hmotných procentech disperze v minerálním oleji) v 1,0 ml tetrahydrofuranu.

10

Výsledná směs byla vychlazena na minus 10 °C a reagována s roztokem N-(bromacetyl)-piperidinu (315 mg) v 1,0 ml tetrahydrofuranu, který byl přidán po kapkách.

15

Po 15 minutách byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, poté byla po dobu 4,0 hodin míchána a následně reagována s chloridem amonným a dále zpracována.

Získaný surový produkt byl chromatografován a v první fázi poskytl výchozí alkohol (80 mg) a poté 80 mg v nadpise uvedené, žádané sloučeniny.

20

UV (Et₂O): lambda_{max} = 268; lambda_{min} = 235 nm.

IR (CCl₄): nu_{max} = 1640; 1460^{cm-1}.

25

NMR (CCl₄): delta 5,4 - 6,4 (2H, ABk; 6,7 - H's); 4,7 - 4,9 (2H, š.s. 19-H's); 4,0 - 4,7 (2H, š.m., 1,3 - H's); 3,83 (2H, s., O-CH₂C=O); 3,1 - 3,6 (4H, š.m., NCH₂); 0,57 (3H, s., 18 - H's).

Stupeň b)

30

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) - A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = valenční vazba; Y = O; Z = CH₂/.

35

Roztok produktu 5(H) (80 mg), připraveného ve stupni a), popsaném výše a fenazinu (36 mg) v 10,0 ml benzenu, byl ozařován po dobu 1,0 hodiny.

Po odstranění rozpouštědla byl žádaný, v nadpise uvedený produkt 5(Z), izolován pomocí chromatografie (65,2 mg).

40

NMR (CCl₄): delta 5,6 - 6,2 (2H, ABk, 6,7 - H's); 4,6 a 5,2 (1H ea, s., 19-H's); 4,0 - 4,60 (2H, š.m., 1,3 - H's); 3,77 (2H, s., O-CH₂C=O); 3,10 - 3,60 (4H, š.m. NCH₂); 0,53 (3H, s., 18 - H's).

45

Stupeň c)

Příprava 1alfa, 3-beta-dihydroxy-20-epi-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z), 7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinu

50

/Vzorec (I) - A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (H); X = valenční vazba; Y = O; Z = CH₂/.

Bis-silylether (62,5 mg), připravený ve stupni b), popsaném výše, v 1,0 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s tetrabutylamoniumfluoridem (1,0 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu).

55

Po 4,0 hodinách byla reakční směs zpracována a desilylovaný, žádaný a v nadpise uvedený produkt byl izolován preparativní chromatografií na tenké vrstvě (30%ní methanol v ethylacetátu).

5 Výtěžek 30,4 mg.

UV (EtOH): λ_{\max} = 263; λ_{\min} = 228 nm. IR (CDCl₃) ν_{\max} = 3160 – 3640; 1630; 1450 cm⁻¹. NMR (CCl₄) delta 5,7 – 6,6 (2H, ABk, 6,7 – H's); 4,8 a 5,3 (1H, ea; s., 19-H's); 3,9 – 4,5 (4H, š.m., 1,3 – H's a O-CH₂C=O); 3,1 – 3,7 (4H, š.m., NCH₂); 1,1 (2H, d., J = 5 Hz, 21-H's); 0,57 (3H, s., 18-H's).

Příklad 2

15 Stupeň a)

Příprava 1alfa, 3-beta-triizopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-22-oxa-9,10-sekochole-5(E), 7-, 10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

20 /Vzorec (I) – A = (A-3); R¹ + R²⁺ = (CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = valenční vazba; Y = O; Z = (CH₂)₂/

Sloučenina 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-beta-hydroxy-9,10-sekopregna-5(E)-7-, 10(19)-trien

25

/Vzorec (II) – A = (A-3); R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; L = OH/

(530 mg), byla intenzivně míchána při teplotě místnosti s 2,1 ml ethylakrylátu za podmínek fázového přenosu /toluen (21,0 ml); 50% vodný roztok hydroxidu sodného (9,0 ml)/ a tetrabutylamoniumhydroxid (0,135 ml 10% (hmotnost/hmotnost) ve vodě) po dobu 2,0 hodin.

30

Poté byla vodná fáze odstraněna a nahrazena čerstvými novými dávkami ethylakrylátu, hydroxidu sodného a kvartérního hydroxidu amonného a směs byla míchána další 2 hodiny.

35

Poté byla posledně zmíněná operace opakována ještě 3x a poté byla organická fáze odstraněna a dále zpracována.

Po chromatografii surového produktu byl získán ethylester odpovídající v nadpise uvedenému amidu (160 mg) a dále výchozí alkohol (178 mg).

40

UV (Et₂OH) esteru: λ_{\max} = 269; λ_{\min} = 228 nm.

IR (CCl₄): ν_{\max} = 1630 cm⁻¹.

45

NMR (CCl₄): delta 5,2 – 6,3 (2H, ABK, 6,7 – H's); 4,6 – 4,9 (2H, š.s., 19-H's); 3,6 – 4,2 (2H, k., O-CH₂CH₃); 2,9 – 3,6 (m.; O-CH₂CH₂C=O); 0,57 (3H, s., 18-H's).

50

Ester (106 mg) v 1,0 ml hexanu byl reagován při minus 78 °C se 2,0 ml reagens připraveného reakcí Sn/N (TMS)₂/₂ (4,0 ml 0,1 M roztoku v hexanu) se 34 mg piperidinu. Poté byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti a pomocí chromatografie na tenké vrstvě identifikovaný výchozí ester, zbylý v reakční směsi, byl zpracován se zbývajícím cínovým reagens postupem popsaným výše.

Reakční směs byla poté dále zpracována (včetně použití methanolu a fluoridu draselného v odstranění cínu) a získaný surový produkt poskytl po chromatografii 12 mg výchozího esteru a 42 mg žádaného, v nadpise uvedeného amidu.

5 UV (Et₂O): λ_{\max} = 269; λ_{\min} = 229 nm.

IR (CCl₄): ν_{\max} = 1640; 1460 cm⁻¹.

10 NMR (CCl₄): delta 5,3 – 6,5 (2H, ABk; 6,7 – H's); 4,6 – 5,07 (2H, š.s. 19-H's); 3,8 – 4,7 (š.m., 1,3 – H's); 2,7 – 3,5 (š.m., NCH₂); 0,53 (3H, s., 18-H's).

Stupeň b)

15 Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-22-oxa-9,10-sekochola-5-(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = valenční vazba; Y = O; Z = (CH₂)₂/.

20 Ve výše popsaném stupni a) připravený 5)E)-amid (67 mg), senzitivovaný 29,0 mg fenazinu, byl podroben fotoizomerační reakci analogickým postupem, popsaném v příkladu 1, stupeň b).

Po izolaci produktu pomocí chromatografie bylo získáno 54,9 mg žádané, v nadpise uvedené 5(Z)-sloučeniny.

25

UV (Et₂O): λ_{\max} = 262; λ_{\min} = 227 nm.

IR (CCl₄): ν_{\max} = 1640; 1460 cm⁻¹.

30 NMR (CCl₄): delta 5,6 – 6,3 (2H, ABk, 6,7 –H's); 4,5 a 5,2 (1H, ea., š.s., 19-H's); 3,9 – 4,5 (š.m., 1,3 – H's); 3,0 – 3,7 (š.m., NCH₂); 0,50 (3H, s., 18-H's).

Stupeň c)

35 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z), 7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = valenční vazba; Y = O; Z = (CH₂)₂/.

40

Silylovaná sloučenina (54 mg), připravená ve výše popsaném stupni b), byl desilylována analogickým postupem, popsaným v příkladu 1, stupeň c) a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina ve formě diolu (28,0 mg).

45 UV (EtOH): λ_{\max} = 263; λ_{\min} = 227 nm.

IR (CDCl₃): ν_{\max} = 3200 – 3660; 1640; 1460 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): delta 5,6 – 6,5 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,7 a 5,4 (1H ea.; š.s. 19-H's); 3,6 – 4,6 (š.m., 1,3-H's); 3,1 – 3,6 (š.m., NCH₂); 2,3 – 2,9 (2H, t., CH₂CH₂-C=O); 1,05 (3H, d., J = 6 Hz, 21-H's), 0,53 (3H, s., 18-H's).

50

Odpovídající dimethylaminové a cyklopropylaminové analogy amidu (R¹ = R² = CH₃ a R¹ = H, a R² respektive cyklopropyl), jsou připraveny za použití dimethylaminu nebo cyklopropylaminu místo piperidinu ve stupni a), popsaném výše a poté stejnými postupy jako ve stupni b) a ve stupni c).

Příklad 3

Stupeň a)

5

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-22-oxa-9,10-sekochola-5(E), 7,10(19)-trienové kyseliny, morfolinamidu

10 (Vzorec (I) - A = (A-3); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$; $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3 \text{ Si}$; X = valenční vazba; Y = O; Z = $CH_2/$.

Roztok 18-crown-6-etheru (264 mg) ve 4,0 ml tetrahydrofuranu, byl po kapkách přidán k roztoku 1alfa, 3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-beta-hydroxy-9,10-sekopregna-5(E), 7,10(19)-trienu (306 mg),

15

/Vzorec (II) - A = (A-3); $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = (i\text{-Pr})_3 \text{ Si}$; L = OH/

a

20 hydridu draselného (9,9 ml 11,7% (hmotná %) disperze v minerálním oleji) ve 2,0 ml tetrahydrofuranu.

Vzniklá reakční směs byla ochlazena na minus 10 °C a reagována s roztokem N-(bromacetyl)-morfolinu (686 mg) ve 3,0 ml tetrahydrofuranu, přidávaného po kapkách.

25

Po 15 minutách byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, po dobu 2,0 hodin byla míchána a poté reagována s chloridem amonným a dále zpracována.

30 Získaný surový produkt poskytl po chromatografickém zpracování nejprve výchozí alkohol (80 mg) a poté žádaný, v nadpise uvedený produkt (80,2 mg).

UV (Et_2O): λ_{max} = 269, λ_{min} = 231 nm.

35 IR (CCl_4): ν_{max} = 1650; 1460 cm^{-1} .

NMR (CCl_4): delta 5,3 - 6,3 (2H, ABk, 6,7 - H's); 4,7 - 5,0 (2H, š.s., 19-H's); 4,0 - 4,7 (š.m., 1,3,20-H's); 3,87 (2H, s., O- CH_2 -C = O); 3,1 - 3,7 (převážně 3,47); 8H, m., morfolin-H's); 0,67 (3H, s., 18-H's).

40 Stupeň b)

Příprava 1alfa, 3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z), 7,10(19)-trienové kyseliny, morfolinamidu

45 /Vzorec (I) - A = (A-2); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$; $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3 \text{ Si}$; X = valenční vazba; Y = O; Z = $CH_2/$.

Roztok 109,0 mg produktu 5(E), připraveného ve stupni a), popsáném výše, a 506 mg fenazinu ve 14,0 ml benzenu, byl ozařován po dobu 1,0 hodiny.

50

Po odstranění rozpouštědla byl pomocí chromatografie izolován žádaný, v nadpise uvedený produkt (8 mg), 5 (Z).

UV (Et_2O): λ_{max} = 261, λ_{min} = 228 nm.

55

IR (CCl₄): $\nu_{\max.} = 1645; 1455 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (CCl₄): delta 5,5 – 6,3 (2H, ABk, 6,7 –H's); 4,6 a 5,2 (1H, ea., s., 19–H's); 4,0 – 4,6 (š.m., 1,3,20–H's); 3,87 (2H, s., O–CH₂C=O); 3,1–3,6 (8H, m., morfolin–H's); 0,53 (3H, s.; 18–H's).

5

Stupeň c)

Příprava 1alfa–3–beta–dihydroxy–20–epi–22–oxa–9,10–sekochole–5(Z), 7,10(19)–trienové kyseliny, morfolinamidu

10

/Vzorec (I)–A–(A–2); $R^1 + R^2 = \text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---O---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$, $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = \text{H}$; X = valenční vazba; Y = O; Z = CH₂/.

15

Bis–silylether (87 mg), připravený ve stupni b), popsaném výše, v 1,0 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s tetrabutylamoniumfluoridem (0,68 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu).

Po 3,0 hodinách byla reakční směs zpracována a desilylovaný, žádaný, v nadpise uvedený produkt byl izolován pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě (TLC) (7% methanol v ethylacetátu).

20

Výtěžek 40,9 mg žádaného produktu.

UV (EtOH): $\lambda_{\max.} = 263$; $\lambda_{\min.} = 228 \text{ nm}$.

25

IR (CDCl₃): $\nu_{\max.} = 3160 - 3630; 1635; 1450 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (CDCl₃): delta 5,5 – 6,5 (2H, ABk, 6,7 – H's); 4,7 a 5,3 (1H ea., s., 19–H's); 3,8 – 4,5 (š.m., 1,3,20–H's); 3,98 (d., O–CH₂C=O); 3,1 – 3,8 (8H., morfolin–H's); 1,08 (2H, s., J = 5 Hz, 21 H's); 0,57 (3H, s., 18–H's).

30

Příklad 4

Stupeň a)

35

Příprava 1alfa, 3–beta–bis–triizopropylsilyloxy–20–epi–23–bis–homo–22–oxa–9,10–sekochole–5(E),7,10(19)–trienové kyseliny, piperidinamidu

40

/Vzorec (I)–A) = (A–3); $R^1 + R^2 = \text{---}(\text{CH}_2)_5\text{---}$, $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (\text{o-Pr})_3 \text{ Si}$; X = valenční vazba; Y = O; Z = (CH₂)₃/.

Roztok 6,2 g 4–brombutyrylchloridu ve 30,0 ml etheru byl přidán po kapkách při teplotě 0 °C ku 5,8 g piperidinu ve 150 ml etheru. Poté byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 0,5 hodiny při teplotě 0 °C a následně ještě 2,0 hodiny při teplotě místnosti.

45

Etherový roztok byl intenzivně promyt vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, a poté byl vysušen a za vakua zahuštěn.

Bylo získáno 3,33 g pevného produktu, který vykazoval následující parametry infračerveného spektra.

50

IR (CDCl₃): $\nu_{\max.} = 1690; 1630 \text{ cm}^{-1}$.

Takto připravené reagens bylo použito dále bez dalšího zpracování.

55

Roztok 18-crown-6-etheru (198 mg) ve 4,0 ml tetrahydrofuranu byl přidán po kapkách ku směsi 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20beta-hydroxy-9,10-sekpregna-5(E),7,10(19)-trienu (255 mg)

5 /Vzorec (II) - A = (A-3; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; L = OH/

a

10 hydridu draselného (0,225 ml 35% (hmotná %) disperze v minerálním oleji) v 1,0 ml tetrahydrofuranu.

Vzniklá výsledná reakční směs byla vychlazena na teplotu 0 °C a reagována s 526 mg reagens, připraveného v předcházející operaci, popsané výše.

15 Po 15 minutách byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, poté byla přes noc míchána a po reakci s chloridem amonným byla dále zpracována.

Po chromatografickém zpracování surového produktu bylo získáno 53 mg žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

20

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 270; lambda_{min.} = 232 nm.

IR (CCl₄): n_y_{max.} = 1615; 1445 cm⁻¹.

25 NMR (CCl₄): delta 5,2 - 6,4 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,5 - 4,9 (2H, š.s., 19-H's); 3,7 - 4,5 (š.m., 1,3, 20 H's); 3,1 - 3,7 (š.m., NCH₂, OCH₂); 0,6 (3H, s., 18-H's).

Stupeň b)

30 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-bis-homo-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

(Vzorec (I) - A - (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₂; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = valenční vazba; Y = O; Z = (CH₂)₃/.

35

Roztok 53,0 mg produktu 5(E), připraveného ve stupni a), popsaného výše, a 25,0 mg fenazinu v 7,0 ml benzenu, byl ozařován po dobu 1,0 hodiny.

40 Po odstranění rozpouštědla byl žádaný, v nadpise uvedený 5(Z) produkt izolován pomocí chromatografie.

Výtěžek 30 mg žádaného produktu.

45 UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 262; lambda_{min.} = 229 nm.

IR (CCl₄) n_y_{max.} = 1615; 1435 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,4 - 6,3 (2H, ABk, 6,7 - H's),

50 4,5 a 5,3 (1H, ea, s., 19-H's); 3,7 - 4,5 (š.m., 1,3, 20-H's); 3,1 - 3,7 (š.m., NCH₂, OCH₂); 0,58 (3H, s., 18-H's).

Stupeň c)

5 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-bis-homo-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) -A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = valenční vazba: Y = O; Z = (CH₂)₃/.

10 Silylová sloučenina ze stupně b), popsaného výše (30 mg), byla desilylována analogickým postupem, popsaným v příkladu 1, stupeň c).

Bylo získáno 12 mg v nadpise uvedeného, žádaného diolu.

15 UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 262; lambda_{min.} = 226 nm.

IR (CCl₄) n_ymax. = 3100 - 3620; 1600; 1435 cm⁻¹;

20 NMR (CCl₄) delta 5,7 - 6,6 (2H, ABk, 6,7 - H's); 4,8 a 5,3 (1H ea, s., 19-H's); 3,8 - 4,6 (š.m., 1,3,20-H's); 3,2 - 3,8 (š.m., NCH₂; OCH₂); 0,63 (3H, s., 18-H's).

Příklad 5

25 Stupeň a)

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-beta-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu

30 /Vzorec (II)-A = (A-3); R³ = beta-CH₂; R⁴ = R⁵ = (i-Pr) Si; L = CHO/.

35 Ozonolýzou získaný (1,34 g) 20alfa-aldehyd z 1,3-bis-triizopropylsilyletheru aduktu oxidu siřičitého a 1alfa-hydroxy vitaminu D₂, postupem popsaným v britském patentu GB-A-2 114 570, rozpuštěný v 15,0 ml benzenu a 15,0 ml methanolu, byl izomerizován celonočním stáním za přítomnosti DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undek-7-en) (300 µl), při teplotě 0 °C.

40 Surový produkt byl suspendován ve 30,0 ml ethanolu, reagován s 1,46 g hydrogenuhličitanu sodného a zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny za účelem odstranění oxidu siřičitého.

Směs aldehydů byla rozdělena pomocí chromatografie (oxid křemičitý eluovaný s 15 % benzenu v hexanu). Prvá eluovaná sloučenina byl žádaný, v nadpise uvedený (epi)-aldehyd (289 mg).

45 UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 269; lambda_{min.} = 227 nm.

IR (CCl₄) n_ymax. = 1620; 1720 cm⁻¹.

50 NMR (CCl₄) delta 10,0 (1H, d, CHO); 5,5 - 6,4 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,7 - 5,0 (2H, š.s., 19-H's); 3,8 - 4,7 (š.m., 1,3-H's); 0,57 (3H, s., 18-H's).

Stupeň b)

5 Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-beta-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E)-7,10(19)-trienu

/Vzorec (II) – A = (A-3); R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si; L = CH₂OHP.

10 Aldehyd (290 mg), získaný z výše uvedeného stupně a), v 8,0 ml benzenu, byl reagován se 100 mg tetrahydroboritanu sodného ve 4,0 ml ethanolu, přidávaného po kapkách při teplotě 0 °C. Vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě 0 °C další 0,5 hodiny.

15 Po dalším zpracování běžným postupem byl produkt přečištěn pomocí chromatografie a bylo získáno 262 mg žádaného, v nadpise uvedeného alkoholu.

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 269; lambda_{min.} = 228 nm.

IR (CCl₄) n_ymax. = 1620; 330 – 3600 cm⁻¹.

20 NMR (CCl₄) delta 5,4 – 6,5 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,8 – 5,0 (2H, š.s., 19-H's); 3,7 – 4,7 (š.m., 1,3-H's); 0,57 (3H, s., 18-H's).

Stupeň c)

25 Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5-(E),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) – A = (A-3); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = valenční vazba; Y = O; Z = CH₂/.

30 T-butoxid draselný (1,0 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu) byl přidán po kapkách k roztoku alkoholu získaného v předcházejícím, výše popsaném stupni b) (131 mg) a 20 mg 18-crown-6-etheru v 1,0 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny, poté byla ochlazena na minus 10 °C a reagována s 256 mg N-(bromacetyl)piperidinu v 1,0 ml tetrahydrofuranu, přidávaného po kapkách.

Po dalších 10 minutách míchání byla směs zpracována a produkt byl přečištěn chromatograficky.

Bylo získáno 113 mg žádaného, v nadpise uvedeného amidu.

40 UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 270; lambda_{min.} = 231 nm.

IR (CCl₄) n_ymax. = 1645; 1460 cm⁻¹.

45 NMR (CCl₄) delta 5,4 – 6,5 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,7 – 5,0 (2H, š.s., 19-H's); 3,7 – 4,7 (š.m., 1,3-H's); 2,7 – 3,7 (m., N-CH₂-); 0,57 (3H, s., 18-H's).

Stupeň d)

50 Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z), 7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/.

55

Sloučenina 5(E), připravená ve výše opsaném stupni c) (113 mg), ve 14,0 ml benzenu obsahujícího 54 mg fenazinu, byla podrobena fotoizomerické reakci analogickým postupem, popsáním v příkladu 1, stupeň b) (1,0 hodinu).

5 Po přečištění produktu chromatografií bylo získáno 84 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

UV (Et₂O): λ_{\max} = 262; λ_{\min} = 227 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1650; 1465 cm⁻¹.

10

NMR (CCl₄) delta 5,6 – 6,3 (2H, ABk, 6,7 – H's); 4,8 – 5,2 (1H, ea, š.s., 19-H's); 3,6 – 4,8 (š.m., 1,3 – H's); 3,0 – 3,6 (m., N-CH₂); 0,53 (3H, s., 18 – H's).

15 Stupeň e)

Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamid

20 /Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/.

25 Silylether (84 mg), připravený ve stupni d) popsáném výše, v 0,6 ml tetrahydrofuranu, byl desilylován s tetrabutylamoniumfluoridem (0,60 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu) analogickým postupem, popsáním v případu 1, stupeň c).

Po chromatografickém přečištění surového produktu byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina (43 mg).

30 UV (Et₂O): λ_{\max} = 263; λ_{\min} = 227 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1630; 1450; 3400 – 3660 cm⁻¹.

35 NMR (CCl₄) delta 5,6 – 6,4 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,7; 5,4 (1H ea., š.s., 19-H's), 3,8 – 4,6 (š.m., 1,3-H's); 3,0 – 3,7 (m., N-CH₂-); 0,92 (d., 21-H's); 0,53 (3H s., 18-H's).

Příklad 6

40 Stupeň a)

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-formyl-9,10-sekopegna-5(E), 7,10(19)-trienu

45 /Vzorec (II) – A – (A-3); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si; L = CHO/.

50 Ozonolýzou získaný 20-alfa-aldehyd z 1,3-bis-triizopropylsilyletheru aduktu oxidu siřičitého a 1alfa-hydroxy-vitaminu D₂, postupem popsáném v britském patentu GB-1-2 114 570, (0,49 g), byl suspendován v 10,0 ml n-butanolu, reagován s 0,49 g hydrogenuhlčitanu sodného a poté byla reakční směs zahřívána za míchání při teplotě 80 °C po dobu 1,5 hodiny za účelem odstranění oxidu siřičitého.

Po přečištění aldehydu chromatografií byl získán žádaný, v nadpise uvedený (normální) aldehyd v množství 330 mg.

55

UV (Et₂O): λ_{\max} = 268; λ_{\min} = 228 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1620; 1725 cm⁻¹.

- 5 NMR (CCl₄) delta 10,1 (1H, d., CHO); 5,4 – 6,4 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,7 – 5,0 (2H, b.s., 19-H's); 3,8–4,7 (š.m., 1,3-H's), 0,6 (3H, s., 18-H's).

Stupeň b)

- 10 Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E), 7,10(19)-trienu

/Vzorec (I) – A = (A-3); R⁵ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si; L = CH₂OH/.

- 15 Aldehyd (330 mg), připravený ve stupni a), popsaném výše, v 8,0 ml benzenu, byl reagován při teplotě 0 °C se 100,0 mg tetrahydroboritanu sodného ve 4,0 ml ethanolu, přidávaného po kapkách a tato reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C další 0,5 hodiny.

- 20 Po dalším zpracování byl produkt přečištěn chromatografií a bylo získáno 250,0 mg žádaného, v nadpise uvedeného alkoholu.

UV (Et₂O): λ_{\max} = 269; λ_{\min} = 228 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1620; 3400 – 3600 cm⁻¹.

- 25 NMR (CCl₄) delta 5,5 – 6,5 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,7 – 5,0 (2H, š.s., 19-H's); 3,8 – 4,7 (š.m., 1,3-H's); 0,57 (3H, s., 18H's).

Stupeň c)

- 30 Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(E),7,10-(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

- 35 /Vzorec (I)– A = (A-3); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/.

- 40 T-butoxid draselný (1,0 ml 1M, roztoku v tetrahydrofuranu) byl přidán po kapkách k roztoku alkoholu získaného v předcházejícím, výše popsaném stupni b) (132 mg) a 18-crown-6-etheru (20 mg) v 1,0 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny, poté byla ochlazena na minus 10 °C a reagována s 258 mg N-(bromacetyl)-piperidinu v 1,0 ml tetrahydrofuranu, přidávaného po kapkách.

- 45 Po dalších 10 minutách míchání byla směs míchána při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin, poté byla zpracována a po přečištění pomocí chromatografie byl získán žádaný, v nadpise uvedený amid (60 mg).

UV (Et₂O): λ_{\max} = 263; λ_{\min} = 231 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1650; 1475 cm⁻¹.

- 50 NMR (CCl₄) delta 5,4 – 6,4 (2H, ABk, 6,7-H's); 4,7 – 5,1 (2H, š.s., 19-H's); 3,7 – 4,7 (š.m., 1,3-H's); 3,0 – 3,7 (m.; N-CH₂-); 0,63 (3H, s., 18-H's).

Stupeň d)

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10-(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

5

/Vzorec (I)– A = (A–2); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})$; Si; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂.

10 Sloučenina 5(E), připravená ve výše popsaném stupni c), (60 mg), v 8.0 ml benzenu, obsahujícího 29,0 mg fenazinu, byla podrobena fotoizomerizační reakci analogickým postupem, popsaným v příkladu 1, stupeň b) (1,0 hodina).

Po přečištění produktu chromatografií bylo získáno 8,4 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

15

UV (Et₂O): λ_{max} = 261; λ_{min} = 227 nm.

IR (CCl₄) ν_{max} = 1645; 1455 cm⁻¹.

20 NMR (CCl₄) delta 5,6 – 6,4 (2H, ABk, 6,7 – H's); 4,6 – 5,2 (1H, ea., š.s. 19-H's); 3,7 – 4,6 (š.m., 1,3-H's); 3,0 – 3,7 (m. N-CH₃); 0,53 (3H, s., 18-H's).

Stupeň e)

25 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) –A = (A–2); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = \text{H}$; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/.

30

Silylether (40 mg), připravený ve stupni d), popsaném výše, ve 0,3 ml tetrahydrofuranu, byl desilylován s tetrabutylamoniumfluoridem (0,6 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu), analogickým postupem popsaným v příkladu 1, stupeň c).

35 Po chromatografickém přečištění surového produktu byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina (19 mg).

UV (Et₂O): λ_{max} = 262; λ_{min} = 228 nm.

40 IR (CCl₄) ν_{max} = 1640; 1450; 3300 – 3640 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,6 – 6,5 2H, ABk, 6,7 – H's); 4,7 – 5,4 (1H, ea., š.s., 19-H's); 3,8 – 4,7 (š.m., 1,3-H's); 3,0 – 3,8 (m., N-CH₂-); 1,0 (d., 21-H's); 0,52 (3H, s., 18-H's).

45 Sloučeniny 1alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, diethylamid

/Vzorec (I) – A = (A–2); $R^1 = R^2 = \text{Et}$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = \text{H}$; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/ a

50 1alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, cyklopropylamid /Vzorec (I) –A = (A–2); $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{cyklopropyl}$, $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = \text{H}$; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/, jsou připraveny nahražením N-(bromacetyl)piperidinu z příkladu 6, stupeň c); N,N-diethylbromacetamidem, respektive N-cyklopropylbromacetamidem a poté jsou zpracovány postupem popsaným v příkladu 6, stupeň d) a v příkladu 6, stupeň e).

55

Sloučeniny 1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(E),7-dienové kyseliny, piperidinamid

5 /Vzorec (I) - A = (A-5); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/

1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové kyseliny, piperidinamid

10 /Vzorec (I) - A = (A-4); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/

1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(E),7-dienové kyseliny, piperidinamid

15 /Vzorec (I) - A = (A-7); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/

a

20

1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové kyseliny, piperidinamid

25 /Vzorec (I) - A = (A-6); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = CH₂; Y = O; Z = CH₂/

jsou připraveny nahražením sterolu v příkladu 6,

stupeň c)

30

1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxy-methyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dienem,

(viz příprava 1, stupeň b),

35

respektive

1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dienem

40

(viz příprava 2),

1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dienem,

45

(viz příprava 3, stupeň b)

a

50

1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dienem

(viz příprava 4)

55

a poté odstraněním silylových skupin z produktů analogickým postupem, popsáním v příkladu 6, stupeň e).

5 Analogickým postupem, popsaným v příkladu 6, stupeň c), jsou připraveny za použití N,N-diethylbromacetamidu nebo N-cyklopropylbromacetamidu ($R^1 = R^2 = \text{Et}$) diethyl a cyklopropyl ($R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{cyklopropyl}$) analogy amidu výše popsaných produktů dle vzorce (I), majících A = (A-4); respektive (A-5); (A-6) nebo (A-7).

10 Analogickým postupem, popsaným výše, jsou připraveny 20-epi-analogy výše popsaných sloučenin ($R^3 = \text{beta-CH}_3$), za použití příslušných výchozích sloučenin dle vzorce (II), majících $R^3 = \text{beta-CH}_3$ a $L = \text{CH}_2\text{OH}$.

Příklad 7

Stupeň a)

15 Příprava nitrilu kyseliny 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-nor-9,10-sekochola-5(E)-,7,10(19)-trienové (směs 20-normálních a 20-epi-izomerů)

20 /Vzorec (I) - A = (A-3); $R^3 = \text{alfa- a beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3 \text{Si}$; $L = \text{CH}_2\text{CN}/$.

20 Roztok 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20(alfa,beta)-oxyloxymethyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu (1,0 g)

25 /Vzorec (II) - A = A = (A-3); $R^3 = \text{alfa, beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3 \text{Si}$; $L = \text{CH}_2\text{O. tosyl}/$

25 v 5,0 ml dimethylsulfoxidu, obsahujících 390 mg kyanidu draselného, byl zahříván při teplotě 90 °C po dobu 2,0 hodin a poté byl produkt extrahován (diethylether), promyt a přečištěn sloupcovou chromatografií.

30 Bylo získáno 748 mg žádaného, v nadpise uvedeného nitrilu.

UV (Et_2O): $\text{Lambda}_{\text{max.}} = 267$; $\text{lambda}_{\text{min.}} = 229 \text{ nm}$.

35 NMR (CCl_4) delta 5,36 - 6,13 (ABk, 6,7 - H's); 4,83 (š.s., 19-H's); 4,13 - 4,46 (m., 1,3-H's); 0,53 (s., 18-H's).

Stupeň b)

40 Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-nor-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trienového karboxaldehydu (směs 20-normálních a 20-epi izomerů)

45 /Vzorec (II) - A = (A-3); $R^3 = \text{alfa- a beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3 \text{Si}$; $L = \text{CH}_2\text{CHO}/$.

45 Nitril, připravený ve stupni a), popsaném výše (480 mg), ve 3,0 ml hexanu, byl ochlazen na minut 78 °C a reagován s diizobutylaminiumhydridem (1,4 ml 1M roztoku v hexanu).

Vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě 0 °C po dobu 1,0 hodiny a poté zpracována etherem a nasyceným roztokem chloridu amonného a produkt byl izolován vytřepáním do etheru.

50 Analytické parametry surového produktu jsou následující:

UV (Et_2O): $\text{Lambda}_{\text{max.}} = 270$; $\text{lambda}_{\text{min.}} = 229 \text{ nm}$.

55 IR (CCl_4) $\text{ny}_{\text{max.}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$.

NMR (CCl₄) delta 10,6 (š.s., CHO); 5,53 – 6,23 (ABk, 6,7-H's); 4,76 (š.s, 19-H's); 4,16 – 4,43 (m, 1,3-H's); 0,56 (s., 18-H's).

Stupeň c)

5

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-(alfa,beta)-(2-hydroxyethyl)-9,10-sekopregna-5(E)-7,10(19)-trienu

10

/Vzorec (II) – A = (A-3); R³ = alfa- a beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; L = CH₂CH₂OH/.

Aldehyd (440 mg), připravený ve stupni b), popsaném výše, v 10,0 ml benzenu, byl reagován při teplotě 0 °C s roztokem 105 mg tetrahydroboritanu sodného v 10,0 ml ethanolu. Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 45 minut.

15

Po dalším zpracování poskytl produkt po přečištění pomocí chromatografie žádanou, v nadpise uvedenou sloučeninu (380 mg).

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 269; lambda_{min.} = 228 nm.

20

IR (CCl₄) n_y^{max.} = 3500 – 3700 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,53 – 6,3 (ABk, 6,7-H's); 4,73 (š.s., 19-H's); 4,16 – 4,43 (m., 1,3-H's); 0,56 (s., 18-H's).

25

Izomery (s C-20) byly v tomto stadiu rozděleny opatrnou chromatografií směsí (1,2 g) na silikagelu za použití 30% benzenu v hexanu jako elučního činidla.

Izomer 20-beta(epi) (145 mg) byl méně polární a při chromatografii byl eluován jako první a byl následován směsí izomerů a potom teprve 20alfa-(normálním) izomerem (360 mg).

30

Stupeň d)

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-(2-bromethyl)-9,10-sekopregna-5(E)-7,10(19)-trienu

35

/Vzorec (II) – A = (A-3); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = (i-Pr)₃ Si; L = CH₂CH₂Br/.

Normální alkohol (200 mg), připravený ve stupni c), popsaném výše, byl míchán při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin v 5,0 ml dichlormethanu, obsahujícího 110 mg p-toluensulfonchloridu a 243 μl pyridinu.

40

Po přidání 20,0 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla reakční směs míchána další 2,0 hodiny a poté byla dále zpracována.

45

Surový tosylát byl rozpuštěn v 6,6 ml acetonitrilu a 6,6 ml dichlormethanu, obsahujícího 317 mg bromidu lithného a 40 mg 1,8-bis-dimethylaminonaftalenu („protonová houba“).

Tato reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut při teplotě 80 °C. Poté byla směs ochlazena a po dalším zpracování bylo získáno 261 mg, chromatograficky vyčištěného, žádaného a v nadpise uvedeného bromidu.

50

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 267; lambda_{min.} = 228 nm.

NMR (CCl₄) delta 5,43 – 6,16 (ABk, 6,7-H's); 4,76 (š.s., 19-H's); 4,14 – 4,45 (m., 1,3-H's); 3,16 (m., CH₂Br); 0,5 (s., 18-H's).

5 Stupeň e)

Příprava lalfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-homo-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu.

10 /Vzorec (I)– A = (A-3); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si;
X = Y = Z = CH₂/.

N-acetylpiperidin (1,32 ml) ve 24,7 ml tetrahydrofuranu byl lithiován s lithiumdiizopropylamidem [přípravený z diizopropylaminu (2,79 ml) a butyllithia (6,39 ml 1,6M roztoku v hexanu)].

15 Takto připravený roztok (2,75 ml) byl reagován s 261 mg bromidu připraveného v předcházejícím stupni d), popsaném výše, v 1,5 ml tetrahydrofuranu.

20 Po 15 minutách byl přebytek reagens rozrušen s chloridem amonným a po dalším zpracování reakční směsi bylo získáno (po chromatografii) 218 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

UV (Et₂O): Lambda_{max} = 267; lambda_{min} = 228 nm.

IR (CCl₄) ný_{max} = 1620 cm⁻¹.

25 NMR (CCl₄) delta 5,46 – 6,23 (ABk, 6,7-H's); 4,73 (š.s., 19-H's); 3,33 (nm., n-CH₂); 0,53 (s., 18-H's).

30 Stupeň f)

Příprava lalfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

35 /Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si;
X = Y = Z = CH₂/.

40 Sloučenina 5(E), (218 mg), připravená v předcházejícím, výše popsaném stupni e), ve 2,7 ml benzenu, obsahujícího 100 mg fenazinu, byl a podrobena fotoizomerizační reakci, provedené analogickým postupem, popsaným v příkladu 1, stupeň b) (1,0 hodina).

Po izolaci pomocí chromatografie byla získána žádaná, v nadpise uvedené sloučeniny (142 mg).

UV (Et₂O): Lambda_{max} = 263; lambda_{min} = 226 nm.

45 IR (CCl₄) ný_{max} = 1640 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,73 – 6,16 (ABk, 6,7-H's); 5,13; 5,26 (každý s., 19-H's); 3,9 – 4,4 (m., 1,3-H's); 3,43 (nm., n-CH₂); 0,53 (s., 18-H's).

50 Stupeň g)

Příprava lalfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

Vzorec (I) – A = (A-2); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; $X = Y = Z = CH_2$.

5 Silylether (80 mg), připravený v předcházejícím stupni f), popsaném výše, v 1,0 ml tetrahydrofuranu, byl desilylován po dobu 1,0 hodiny s tetrabutylamoniumfluoridem (1,0 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu) při teplotě místnosti.

V nadpise uvedená, žádaná sloučenina (38 mg), byla získána po izolaci preparativní chromatografií na tenké vrstvě (TLC).

10 UV (Et₂O): λ_{max} = 263; λ_{min} = 227 nm.

IR (CCl₄) ν_{max} = 3350 – 3600; 1640 cm⁻¹.

15 NMR (CCl₄) delta 5,5 – 6,23 (ABk, 6,7 – H's); 4,8; 5,13 (každý s., 19-H's); 3,83 – 4,30 (m, 1,3 – H's), 3,60 (nm., n-CH₂); 0,83 – 0,93 (d., 21-H's); 0,53 (s., 18-H's).

Stupeň h)

20 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(Z), 7-dienové kyseliny, piperidinamidu

Vzorec (I) – A – = (A-4); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; $X = Y = Z = CH_2$.

25 V nadpise uvedená sloučenina je připravena hydrogenací produktu získaného ve stupni g) popsaném výše, analogickým postupem popsaným s přípravě 1, stupeň a), nebo podobnou hydrogenací produktu připraveného ve stupni f), popsaném výše, a následnou desilylací, popsanou ve stupni g), uvedeném výše.

Stupeň i)

30 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(E), 7-dienové kyseliny, piperidinamidu

35 Vzorec (I) – A = (A-5); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; $X = Y = Z = CH_2$.

V nadpise uvedená sloučenina je připravena hydrogenací produktu získaného ve stupni e) popsaném výše, analogickým postupem popsaným v přípravě 1), stupeň a) a následnou desilylací, popsanou ve stupni g), uvedené výše.

40 Tyto sloučeniny, tj.

1alfa,3-beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(E), 7-dienové kyseliny, piperidinamid

45 Vzorec (I) – A = (A-5); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = valenční vazba; Y = Z = CH₂/,

1alfa,3-beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z), 7-dienové kyseliny, piperidinamid

50 Vzorec (I) – A = (A-4); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = valenční vazba; Y = Z = CH₂/,

1alfa,3-beta-dihydroxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(E), 7-dienové kyseliny, piperidinamid

/Vzorec (I) – A = (A-7); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = valenční vazba;
Y = Z = $CH_2/$

a

5

1 alfa,3-beta-dihydroxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové kyseliny,
piperidinamid

10 /Vzorec (I)– A = (A-6); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = valenční vazba;
Y = Z = $CH_2/$,

jsou připraveny nahražením výchozího sterolu z příkladu 7; stupeň d) následujícími
sloučeninami.

15 1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E), 7-dienem
(příprava 1, stupeň b),

respektive

20

1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dienem
(viz příprava 2),

25 1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-seko-
pregna-5(E),7-dienem

(viz příprava 3, stupeň b))

30 1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-seko-
pregna-5(Z), 7-dienem,

(viz příprava 4)

35 a následným postupem, analogickým jako v příkladu 7; stupeň e) a konečným odstraněním
silylovaných skupin z produktů analogickým postupem, popsáním v příkladu; stupeň g).

Podobným způsobem jsou připraveny následující sloučeniny:

40 1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(E),7-dienové kyseliny, piperidinamid

/Vzorec (I) – A = (A-5) $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = Y = Z = $CH_2/$,

1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové kyseliny, piperidinamid

45

/Vzorec (I) – A = (A-4); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = Y = Z = $CH_2/$,

1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(E),7-dienové
kyseliny, piperidinamid

50

/Vzorec (I) – A = (A-7); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = Y = Z = $CH_2/$,

1 alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové
kyseliny, piperidinamid

55

/vzorec (I)– A = (A-6); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_3$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; $X = Y = Z = CH_2$ /

a

5 1alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dienové kyseliny, piperidinamid

/Vzorec (I) – A = (A-8); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_3$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; $X = Y = Z = CH_2$ /

z následujících meziproductů, tj.

10

1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dienu

(viz příprava 1, stupeň b),

15

respektive

1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dienu

(viz příprava 2),

20

1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dienu

(viz příprava 3, stupeň b),

25

1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dienu

(viz příprava 4)

30

a

1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dienu

35

/Vzorec (II)– A = (A8); $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3 \text{Si}$; $L = CH_2OH$ /,

40 které jsou tosylovány dle postupu popsaného v příkladu 7, stupeň d) a poté zpracovány postupy uvedenými v příkladu 7, stupeň a) a stupni b), stupni c), stupni d) a stupni e) stejného příkladu 7 a poté desilylovány dle postupu popsaného v příkladu 7, stupeň g).

Příklad 8

45

Stupeň a)

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-beta-(2-bromethyl)-9,10-sekopregna-5(E),-7,10(19)-trienu

50

/Vzorec (II)–A = (A-3); $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3 \text{Si}$; $L = CH_2CH_2Br$ /.

Epi-alkohol, získaný v příkladu 7; stupeň c) (200 mg), popsaného výše,

55

/Vzorec (II)–A = (A-3); $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3 \text{Si}$; $L = CH_2CH_2OH$ /,

byl konvertován analogickým postupem popsaným v příkladu 7, stupeň d), na žádanou, v nadpise uvedenou sloučeninu, tj. příslušný bromid (248 mg).

UV (Et₂O): λ_{\max} = 269; λ_{\min} = 227 nm.

5

NMR (CCl₄) delta 5,46 – 6,23 (ABk, 6,7–H's); 4,7, (š.s., 19–H's); 4,13 – 4,40 (m., 1,3 –H's); 3,16 (m., CH₂Br); 0,56 (s., 18–H's).

Stupeň b)

10

Příprava 1alfa,3–beta–bis–triizopropylsilyloxy–20–epi–23–homo–9,10–sekochole–5(E),7,10–(19)–trienové kyseliny, piperidinamidu

15

/Vzorec (I) – A = (A–3); R¹ + R² = –(CH₂)₅–; R³ = beta–CH₃; R⁴ = R⁵ = (i–Pr)₃Si–; X = Y = Z = CH₂/.

Epi–bromid (248 mg), připravený ve stupni a), popsaném výše, byl reagován s lithiovou solí N–acetyl–piperidinu, postupem popsaným v příkladu 7; stupeň e).

20

Bylo získáno 211 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

UV (Et₂O): λ_{\max} = 269; λ_{\min} = 229 nm.

25

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1640 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,56 – 6,23 (ABk, 6,7 – H's); 4,83, (š.s., 19–H's); 3,36 (nm., n–CH₂); 0,53 (s., 18–H's).

Stupeň c)

30

Příprava 1alfa,3–beta–bis–triizopropylsilyloxy–20–epi–23–homo–9,10–sekochole–5(Z),7,10–(19)–trienové kyseliny, piperidinamidu

35

/Vzorec (I) – A = (A–2); R¹ + R² = –(CH₂)₅–; R³ = beta–CH₃; R⁴ = R⁵ = (i–Pr)₃Si–; X = Y = Z = CH₂/.

Sloučenina 5(E), získaná ve stupni b), popsaném výše (211 mg), ve 2,7 ml benzenu, obsahujícího 100 mg fenazinu, byla podrobena fotoizomerizační reakci analogickým postupem, popsaným v příkladu 1, stupeň b) (1,0 hodinu).

40

V nadpise uvedená, žádaná sloučenina (142 mg), byla izolována pomocí chromatografie.

UV (Et₂O): λ_{\max} = 263; λ_{\min} = 227 nm.

45

IR (CCl₄) ν_{\max} = 165 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,5 – 6,4 (ABk, 6,7–H's); 4,76; 5,1 (každá s., 19–H's); 4,1 – 4,3 (m., 1,3 – H's); 3,4 (nm, n–CH₂); 0,53 (s., 18–H's).

Stupeň d)

5 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) - A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = Y = Z = CH₂/.

10 Silylether (80 mg), získaný ve stupni c), popsaném výše, v 1,0 ml tetrahydrofuranu, byl desilylován s tetrabutylamoniumfluoridem (1,0 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu) při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

15 Žádaná, v nadpise uvedená sloučenina (35 mg) byla získána po izolaci preparativní chromatografií na tenké vrstvě (TLC).

UV (Et₂O): Lambda_{max} = 264; lambda_{min} = 227 nm.

IR (CCl₄) nu_{max} = 3350 - 3600; 1620 cm⁻¹.

20 NMR (CCl₄) delta 5,63 - 6,2 (ABk, 6,7-H's); 4,76; 5,1 (každý s., 19-H's); 3,86 - 4,20 (m., 1,3-H's); 3,3 (nm., n-CH₂); 0,76 - 0,86 (d., 21-H's); 0,53 (s., 18-H's).

Stupeň e)

25 Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) - A = (A-4); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = Y = Z = CH₂/.

30 V nadpise uvedená sloučenina byla připravena hydrogenací produktu získaného v předcházejícím stupni d), popsaném výše, analogickým postupem popsaným v přípravě 1, stupeň a), nebo podobnou hydrogenací produktu získaného ve stupni c), popsaném výše, a následnou desilylací analogickým postupem, popsaným v předcházejícím stupni d), uvedeném výše.

35 Stupeň f)

Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-homo-9,10-sekochola-5(E),7-dienové kyseliny, piperidinamidu

40 /Vzorec (I) - A = (A-5); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = Y = Z = CH₂/.

V nadpise uvedená sloučenina byla připravena hydrogenací produktu získaného ve stupni b) popsaném výše, a následnou desilylací provedenou analogickým postupem popsaným ve stupni d) uvedeném výše.

45

Příklad 9

Stupeň a)

50

Příprava 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-9,10-seko-23-thiachola-5-(E),7,10(19)-trienové kyseliny, ethylesteru

/Vzorec (II) - A = (A-3); R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si; L = CH₂.S.CH₂.CO.OEt/.

55

5 Roztok 20- α -alkoholu (131 mg), získaného ve stupni b), příkladu 5, ve 3,0 ml dichlormethanu, obsahujícího 171 mg, „protonové houby“, byl reagován při teplotě minus 78 °C se 68 mg trifluor-methansulfonového anhydridu. Po vytemperování reakční směsi na teplotu místnosti a opětném ochlazení na minut 78 °C byla směs reagována se 72 mg merkptoethanoátu, přidávaného po kapkách a po vytemperování na teplotu místnosti byla reakční směs míchána další jednu hodinu.

Po dalším zpracování byl produkt přečištěn pomocí chromatografie a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina (75 mg).

10 UV (Et₂O): λ_{\max} = 268; λ_{\min} = 228 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1740; 1630 cm⁻¹.

15 NMR (CCl₄) delta 5,4 – 6,7 (ABk, 6,7 – H's); 4,7 – 5,0 (š.s.; 19-H's); 3,8 – 4,7 (m., k., 1,3-H's); Et-H's); 2,96 (s., S-CH₂-CO₂Et); 0,57 (s., 18-H's).

Stupeň b)

20 Příprava 1 α ,3- β -bis-triizopropylsilyloxy-20- ϵ -23-homo-9,10-seko-23-triachola-5(E)-7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) – A = (A-3); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = β -CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = CH₂; Y = S; Z = CH₂/.

25 Roztok esteru (62 mg), připraveného v předcházejícím stupni a), popsaném výše, v 1,0 ml hexanu, byl reagován při teplotě minus 78 °C s reagens, připraveným ze 34 mg piperidinu a 176 mg Sn/N(TSM)₂/₂ ve 2,1 ml hexanu, přidávaným po kapkách. Reakční směs byla poté vytemperována na teplotu místnosti a po dobu 1,0 hodiny byla míchána.

30 Po vysrážení cínu methanolem byla směs zpracována dále a po přečištění produktu chromatografií byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina (47 mg).

UV (Et₂O): λ_{\max} = 210; 269 nm, λ_{\min} = 230 nm.

35 IR (CCl₄) ν_{\max} = 1645; 146 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,4 – 6,6 (ABk, 6,7-H's); 4,7 – 5,0 (š.s., 19-H's); 3,7 – 4,7 (m., 1,3-H's); 3,2-3,7 (m., N-CH₂'s.); 3,07 (s., S-CH₂-CO₂Et); 0,6 (s., 18-H's).

40 Stupeň c)

Příprava 1 α ,3- β -dihydroxy-20- ϵ -23-homo-9,10-seko-23-thiachola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

45 /Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = H; X = CH₂; Y = S; Z = CH₂/.

Sloučenina 5(E), získaná v předcházejícím stupni b), popsaném výše, byla podrobena fotoizomerizační reakcí analogickým postupem, popsaným v příkladu 1, stupně b).

50 Bylo připraveno 38 mg 5(Z)-sloučeniny

UV (Et₂O): λ_{\max} = 210; 264; λ_{\min} = 229 nm.

55 IR (CCl₄) ν_{\max} = 1645; 1455 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,6 – 6,4 (ABk, 6,7 – H's); 4,7; 5,3 (každý s., 19-H's); 3,9 – 4,7 (m., 1,3-H's); 3,1 – 3,6 (m., N-CH₂'s); 3,07 (s., S-CH₂-COEt); 0,53 (s., 18-H's),

- 5 Tato sloučenina byla desilylována postupem popsáním v příkladu 1, stupeň c), která po přečištění chromatografií poskytla žádanou, v nappise uvedenou sloučeninu (19 mg).

UV (EtOH): Lambda_{max.} = 209; 264, lambda_{min.} = 230 nm.

- 10 IR (CCl₄) n_y_{max.} = 3200 – 3660; 1630; 1450 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,4 – 5,5 (ABk, 6,7-H's); 4,7 a 5,4 (každý s., 19-F's); 3,7 – 4,7 (m., 11,3-H's); 3,0 – 3,7 (m., N-CH₂; S-CH₂); 0,97 (d., J = 6 Hz, 21-H's); 0,55 (s., 18-H's).

- 15 Sloučenina 23-aza-1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-bis-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10-(19)-trienové kyseliny, piperidinamid,

- 20 /Vzorec (I) – A % (A-Z); R¹ + R² = -(CH₂)₅; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = CH₂; Y = NH; Z = (CH₂)₂/, je připravena podobným způsobem, s tím rozdílem, že ester merkptoethanoát je nahražen N-(beta-alanyl)-piperidinam (8 ekvivalentů), poté podroben fotoizomerační reakci analogickým postupem popsáním v příkladu 1, stupeň b) a desilylován analogickým postupem, popsáním v příkladu 1, stupeň c).

- 25 Sloučenina 23-aza-1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10,(19)-trienové kyseliny; piperidinamid,

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅; R³ = beta-CH₃; X = CH₂; Y = NH; Z = CH₂/,

- 30 byla připravena podobným způsobem, s tím rozdílem, že N-(beta-alanyl)piperidin byl nahražen N-glycylpiperidinem (8 ekvivalentů).

Reakcí 20-epi alkoholu (120 mg) bylo získáno 60 mg 5(E)-silylové sloučeniny.

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 204; 269; lambda_{min.} = 230 nm.

- 35 IR (CCl₄) n_y_{max.} = 1640; 1460; 1440 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,5 – 6,6 (ABk, 6,7 –H's); 4,9 – 5,0 (š.s., 19-H's); 3,8 – 4,9 (m., 1,3 – H's); 3,0 – 3,7 (m., H's sousedící s N); 0,53 (s., 18-H's).

- 40 Izomerizací bylo získáno 50 mg příslušné 5(Z)-silylované sloučeniny.

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 207; 263; lambda_{min.} = 227 nm.

- 45 IR (CCl₄) n_y_{max.} = 1630; 1460; 1440 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,6 – 6,5 (ABk, 6,7-H's); 4,7; 5,3 (každý s., 19-H's); 3,9 – 4,7 (m.; 1,3-H's); 3,0 – 3,7 (m.; H's sousedící s N); 0,53 (s.; 18-H's).

- 50 Desilylací byla získána žádaná, 1alfa,3-beta-dihydroxy sloučenina (10 mg).

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 207; 263; lambda_{min.} = 227 nm.

IR (CCl₄) n_y_{max.} = 3660 – 310; 1630; 1440 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,7 – 6,5 (ABk, 6,7-H's); 4,8 – 5,4 (každý s., 19-H's); 3,8 – 4,6 (m., 1,3-H's); 3,0 – 3,8 (m., H's sousedící s N); 0,97 (d., 21-H's); 0,53 (s., 18-H's).

5

Příklad 10

Stupeň a)

- 10 Příprava 1alfa,3-beta-bis-t-butyldimethylsilyloxy-20-beta-hydroxymethyl-19-nor-9,10-sekopregna-5(E)-dienu

/Vzorec (II) – A% (A-8); R³ = beta-CH₃; R⁴ = t-Bu(Me)₂Si; L = CH₂OH/.

- 15 Sloučenina 1alfa,3-beta-t-butyldimethylsilyloxy-20-alfa-formyl-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dien,

/Vzorec (II) – A = (A-8); R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si; L = CHO/.

- 20 získaný postupem popsaným v odborném časopise Tetrahedron Lett, 33, str. 2937 (1992) (cca 1,5 g), je rozpuštěn v 15 ml benzenu a 15 ml methanolu a izomerizován stáním přes noc se 400 µl DBU při teplotě 0 °C.

- 25 Směs normálních (20-alfa-formyl) a epi (20-alfa-formyl)aldehydů může být oddělena pomocí chromatografie (oxid křemičitý a použití 15%ního benzenu v hexanu jako elučního činidla) buď před redukcí nebo po redukcí aldehydu (cca 1,0 g) ve 30 ml benzenu přidáním (po kapkách) 400 mg tetrahydroboritanu sodného v 15 ml ethanolu při teplotě 0 °C poté je reakční směs míchána při teplotě 0 °C další 0,5 hodiny.

- 30 Po dalším zpracování produktu a oddělení pomocí chromatografie (silikagel a použití benzenu nebo etheru v hexanu jako elučních činidel) je získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

Stupeň b)

- 35 Příprava 1alfa,3-beta-bis-t-butyldimethylsilyloxy-20-epi-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dienové kyseliny, piperidinamidu

/Vzorec (I) – A = (A-8); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = t-BuMe)₂Si; X = valenční vazba; Y = Z = CH₂/.

40

Epi-alkohol (200 mg), získaný ve stupni a), popsaném výše, je míchán po dobu 2,0 hodin při teplotě místnosti v 5,0 ml dichlormethanu, obsahujícího 110 mg p-toluensulfonylchloridu a 243 µl pyridinu.

- 45 Po přidání 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného je reakční směs míchána další 2,0 hodiny a poté dále zpracována.

- 50 Surový tosylát je rozpuštěn v 6,6 ml acetonitrilu v 6,6 ml dichlormethanu, obsahujícího 317 mg bromidu lithného a 40 mg 1,8-bis-dimethylaminonaftalenu („protonové houby“). Tato směs je zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem při teplotě 80 °C po dobu 30 minut a po ochlazení je dále zpracována.

Získaný příslušný 20-brommethylový produkt je rozpuštěn v 1,5 ml tetrahydrofuranu a při teplotě minut 78 °C je reagován s roztokem lithio-N-acetylpyridinu (2,75 ml), připraveného

lithiací N-acetylpiperidinu (1,32 ml) ve 24,7 ml tetrahydrofuranu s lithiumdiizopropylamidem; připraveném ze 2,79 ml diizopropylaminu a 6,39 ml butyllithia (1,6M roztok v hexanu).

5 Poté je reakční směs vytemperována na teplotu místnosti a po 15 minutách je přebytek reagent rozrušen chloridem amonným.

Po dalším zpracování je získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

Stupeň c)

10

Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-ei-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dienové kyseliny, piperidinamidu

15 /Vzorec (I) - A = (A-8); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = valenční vazba; Y = Z = $CH_2/$.

Silylether (cca 100 mg), připravený v předcházejícím stupni b), popsaném výše, v 1,5 ml tetrahydrofuranu je desilylován s tetrabutylamoniumfluoridem (1,3 ml 1M roztok v tetrahydrofuranu) při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

20

V nadpise uvedená, žádaná sloučenina, je izolována pomocí chromatografie.

Příklad 11

25

Stupeň a)

Příprava 1alfa,3-beta-bis-t-butyldimethylsilyloxy-23-homo-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7-dienové kyseliny, piperidinamidu

30

/Vzorec (I) - A = (A-8); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = t\text{-Bu(Me)}_2\text{Si}$; X = CH_2 ; Y = O; Z = $CH_2/$.

35 T-butoxid draselný (1,2 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu) je po kapkách přidán k roztoku 1alfa,3-beta-bis-t-butyldimethylsilyloxy-20-alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5,7-dienu [Tetrahedron Lett., 33, str. 2937 (1992)] (cca 150 mg) a 18-crown-6-etheru (25 mg) v 1,0 ml tetrahydrofuranu.

40 Vzniklá reakční směs je poté míchána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny, poté ochlazená na minut 10 °C a reagována s přidávaným (po kapkách) N-(bromacetyl)-piperidinem (256 mg) v 1,0 ml tetrahydrofuranu). Po dalších 10 minutách míchání je směs dále zpracována a produkt po přečištění poskytne žádanou, v nadpise uvedenou sloučeninu.

Stupeň b)

45

Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-23-homo-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,5-dienové kyseliny, piperidinamidu

50 /Vzorec (I) - A = (A-8); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = CH_2 ; Y = O; Z = $CH_2/$.

55 Silylether (80 mg), připravený v předcházejícím stupni a), popsaném výše, v 0,6 ml tetrahydrofuranu, je desilylován s tetrabutylamoniumfluoridem (0,6 ml 1m roztoku v tetrahydrofuranu), postupem popsaným v příkladu 1, stupně c).

Po chromatografickém přečištění se získá z produktu žádané, v nadpise uvedená sloučenina.

Příklad 12

5

Příprava 23-aza-1alfa,3-beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

10 /Vzorec (I) - A = (A-2); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = CH₂; Y = NH; Z = valenční vazba/.

Sloučenina 20-alfa-aminomethyl-1alfa,3-beta-bistriizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),-7,10(19)-dien

15 /Vzorec (II) - A = (A-3); $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$; L = CH₂NH₂/

je rozpuštěna v tetrahydrofuranu a acylována s N-chlorformylpiperidinem (1,2 ekvivalentu).

20 Získaný 1alfa,3beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-aza-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamid,

/Vzorec (I) - A = (A-3); $R^1 + R^2 + -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$; X = CH₂; Y = Nh; Z = valenční vazba/,

25 je podroben fotoizomerizační reakci analogickým postupem, popsáným v příkladu 1, stupeň b) a silylové skupiny jsou odstraněny analogickým postupem, popsáným v příkladu 1, stupeň c).

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

30

Příklad 13

Stupeň a)

35 Příprava směsi 22-aza-1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-23-homo-9,10-sekochola-5(E),-7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu a jeho 20-apimeru

/Vzorec (I) - A = (A-3); $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5-$; $R^3 = \text{alfa, beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$; X = valenční vazba; Y = NH; Z = (CH₂)₂/.

40

Směs 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien-20-enu (248 mg), titan (IV) izopropoxidu (682 mg) a N-(beta-alanyl)piperidinu (187 mg), byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin. K této reakční směsi byl poté přidán kyantetaboritan sodný (38 mg) v 1,0 ml ethanolu a směs byla dále míchána přes noc.

45

Po dalším zpracování byla v nadpise uvedené produkty rozděleny na sloupci aluminy (málo hydratovaný oxid hlinitý) a získaný, méně polární izomer (převážně 20-epi) (170 mg) vykazoval následující analytické parametry:

50 UV (Et₂O): λ_{max} = 208; 269; λ_{min} = 230 nm.

IR (CCl₄) ν_{max} = 1625; 1450 cm⁻¹.

55 NMR (CCl₄) delta 5,5 - 6,8 (ABk, 6,7-H's); 4,8 - 5,1 (š.s., 19-H's); 4,0 - 4,8 (m.; 1,3 - H's); 3,1 - 3,7 (m., H's sousedící s N); 0,58 (s., 18-H's).

Méně polární (menší) izomer (96 mg) vykazoval následující analytické parametry:

UV (Et₂O): λ_{\max} = 208; 268; λ_{\min} = 229 nm.

5

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1630; 1450 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,5 – 6,5 (ABk, 6,7 – H's); 4,7 – 5,0 (š.s., 19-H's); 3,8 – 4,7 (m.; 1,3 – H's); 3,1 – 3,8 (m., H's sousedící s N); 0,53 (s., 18-H's).

10

Stupeň b)

Příprava 22-aza-1 alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),-7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

15

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si; X = valenční vazba, Y = NH; Z = (CH₂)₂/.

Větší, méně polárnější izomer, připravený v předcházejícím stupni a), popsaném výše, (95 mg), byl podroben fotoizomerizační reakci postupem, popsaným v příkladu 1, stupeň b) a bylo získáno 65 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

20

UV (Et₂O): λ_{\max} = 207; 263; λ_{\min} = 227 nm.

25

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1620; 1450 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,6 – 6,4 (ABk, 6,7-H's); 4,7, 5,3 (každý s., 19-H's); 3,1 – 3,7 (H's sousedící s N); 0,57 (s., 18-H's).

30

Stupeň c)

Příprava 22-aza-1 alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, piperidinamidu

35

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ + R² = -(CH₂)₅-; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = valenční vazba; Y = NH; Z = (CH₂)₂/.

Silylether, připravený ve stupni b), popsaném výše, (65 mg), byl desilylován postupem, popsaným v příkladu 1, stupeň c).

40

Zpracováním přes sloupec neutrálního oxidu hlinitého a následnou operací s preparativní chromatografií na tenké vrstvě (TLC) (destičky s oxidem hlinitým), bylo získáno 17 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

45

UV (Et₂O): λ_{\max} = 206; 262; λ_{\min} = 228 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 3640 – 3200; 1615; 1440 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,5 – 6,4 (ABk, 6,7-H's); 4,7, 5,3 (každý s., 19-H's); 3,7 – 4,7 (m.; 1,3-H's); 3,0 – 3,7 (m., H's sousedící s N); 1,17 (d., 21-H's); 0,63 (s., 18-H's).

50

Příklad 14

Stupeň a)

- 5 Příprava 20alfa, aminomethyl-1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu

/Vzorec (II) – A = (A-3); L = CH₂NH₂; R³ = alfa-CH₃; R¹ = R⁵ = (i-Pr)₃Si/.

- 10 Roztok příslušné 20alfa-azidomethylové sloučeniny (L = CH₂N₃) (247 mg) v 0,75 ml etheru byl reagován s tetrahydrohlinitanem lithným (1,9 ml 1M roztoku) při teplotě 0 °C. Vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě místnosti po dobu 45 minut a poté ochlazená na teplotu 0 °C a po naředění s diethyletherem byla zpracována s vlhkým síranem sodným a zfiltrována.

- 15 Filtrát byl promyt vodou a solankou a poté odpařen. Bylo získáno 208 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 269; lambda_{min.} = 228 nm.

20 Stupeň b)

Příprava 23-aza-1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trenové kyseliny, diethylamidu

- 25 /Vzorec (I) – A = (A-3); R¹ = R² = C₂H₅; R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = CH₂; Y = NH; Z = valenční vazba/.

- 30 Roztok 20-alfa-aminomethylové sloučeniny (204 mg), připravené v předcházejícím stupni a), popsaném výše, v 1,0 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (0,720 ml), a po ochlazení na teplotu 0 °C byl reagován s 80 µl N,N-diethylkarbamoylchloridu a poté míchán při teplotě místnosti po dobu 4,0 hodin.

Surový produkt byl vyextrahován do etheru a poté dále zpracován. Po chromatografii bylo získáno 164 mg žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

- 35 UV (Et₂O): Lambda_{max.} = 269; lambda_{min.} = 228 nm.

IR (CCl₄) n_y_{max.} = 1650 cm⁻¹.

- 40 NMR (CCl₄) delta 6,26 – 5,50 (ABk, 6,7-H's); 4,73 (s., 19-H's); 4,46 – 4,0 (m. 1,3-H's); 0,53 (s, 18-H's).

Stupeň c)

- 45 Příprava 22-aza-1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, diethylamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ = R² = C₂H₅; R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃ Si; X = CH₂; Y = NH; Z = valenční vazba).

- 50 Sloučenina 5(E), připravená v předcházejícím stupni b), popsaném výše (160 mg), ve 22,0 ml benzenu, obsahujícího 80 mg fenazinu, byla po dobu 75 minut ozařována.

- 55 Po odstranění rozpouštědla a izolaci preparativní chromatografií na tenké vrstvě (TLC), bylo získáno 102 mg žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

UV (Et₂O): $\lambda_{\max.} = 262-3$; $\lambda_{\min.} = 226$ nm.

IR (CCl₄) $\nu_{\max.} = 1650$ cm⁻¹.

5

NMR (CCl₄) delta 5,7 – 5,93 (ABk, 6,7-H's); 4,6; 4,96 (každá s., 19-H's); 0,56 (s., 18-H's).

Stupeň d)

10 Příprava 22-aza-alfa,3-beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, diethylamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ = R² = C₂H₅; R³ = alfa-CH₃, R⁴ = R⁵ = H; X = CH₂; Y = NH; Z = valenční vazba/.

15

Silylether (102 mg), připravený v předcházejícím stupni c), popsaném výše, v 0,7 ml tetrahydrofuranu, byl desilylován reakcí s tetrabutylamoniumfluoridem (0,7 ml 1M roztok v tetrahydrofuranu) při teplotě místnosti po dobu 5,0 hodin.

20 Po izolaci dvojnásobnou preparativní chromatografií na tenké vrstvě (TLC) bylo získáno 35,8 mg žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

UV (Et₂O): $\lambda_{\max.} = 26$; $\lambda_{\min.} = 226$ nm.

25 IR (CCl₄) $\nu_{\max.} = 1630$; 3200 – 3600 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,76 – 6,36 (ABk, 6,7-H's); 4,8; 5,2 (každý s., 19-H's); 3,0 – 3,30 (m.; H's sousedící s N); 0,9 – 1,23 (m., 21-H's); Me H's ethylu); 0,53 (s., 18-H's).

30

Příklad 15

Stupeň a)

35 Příprava směsi 20alfa- a 20beta- aminomethyl-1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu

/Vzorec (II) – A = (A-3); L = CH₂NH₂; R³ = alfa, beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si/.

40 Roztok příslušné 20-alfa,beta-azidomethylové sloučeniny (L = CH₂N₃) (170 mg) v 0,5 ml etheru, byl reagován s tetrahydrolitanem lithným (1,36 ml, 1M roztoku) při teplotě 0 °C. Poté byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 45 minut, a po ochlazení na teplotu 0 °C a naředění diethyletherem byla zpracována s vlhkým síranem sodným a zfiltrována.

45 Filtrát byl promyt vodou a solankou a vysušen. Bylo získáno 109 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

UV (Et₂O): $\lambda_{\max.} = 268$; $\lambda_{\min.} = 228$ nm.

50 Stupeň b)

Příprava 23-aza-1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trienové kyseliny, diethylamidu a jeho 20-epimeru

/Vzorec (I) – A = (A-3); $R^1 = R^2 = C_2H_5$; $R^3 = \text{alfa,beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$; X = CH_2 ; Y = NH; Z = valenční vazba/.

5 Roztok 20alfa,beta-aminomethylové sloučeniny, (102 mg), připravené v předcházejícím stupni a), popsaném výše, v 0,5 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (0,360 ml).

Po ochlazení na teplotu 0 °C a reakci s N,N-diethylkarbamoylchloridem (39 μ l) byla reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin.

10

Surový produkt byl poté vyextrahován do ethylacetátu a zpracován dále.

Chromatografií byly získány dva produkty, kde převažoval méně polární, 20-epi-produkt (45 mg), s následujícími analytickými parametry:

15

UV (Et_2O): $\lambda_{max} = 268$; $\lambda_{min} = 228$ nm.

IR (CCl_4) $\nu_{max} = 1650$ cm^{-1} .

20

NMR (CCl_4) delta 6,3 – 5,56 (ABk, 6,7-H's); 4,8 (s., 19-H's); 4,36 – 4,03 (m., 1,3-H's); 3,0 – 3,30 (m., H's sousedící s N); 0,56 (s., 18-H's).

Stupeň c)

25

Příprava 23-aza-1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-6(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, diethylamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); $R^1 = R^2 = C_2H_5$; $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$; X = CH_2 ; Y = NH, Z = valenční vazba/.

30

Sloučenina 5(E), připravená v předcházejícím stupni b), popsaném výše, (45 mg), v 11,0 ml benzenu, obsahujícího 38,0 mg fenazinu, byla ozářována po dobu 75 minut a dále zpracována analogickým postupem, popsaným v příkladu 14, stupeň c).

35

Po izolaci preparativní TLC bylo získáno 102 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

UV (Et_2O): $\lambda_{max} = 262$; $\lambda_{min} = 227$ nm.

IR (CCl_4) $\nu_{max} = 1640$ cm^{-1} .

40

NMR (CCl_4) delta 5,56 – 5,90 (ABk, 6,7-H's); 4,59, 4,96 (každý s., 19-H's); 3,96 – 4,30 (m., 1,3-H's); 2,90 – 3,23 (m., H's sousedící s N); 0,56 (s., 18-H's).

Stupeň d)

45

Příprava 23-aza-1afal,3-beta-dihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, diethylamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); $R^1 = R^2 = C_2H_5$; $R^3 = \text{beta-CH}_3$; $R^4 = R^5 = H$; X = CH_2 ; Y = NH; Z = valenční vazba/.

50

Silylether (32 mg), připravený v předcházejícím stupni c), popsaném výše, byl desilylován analogickým postupem, popsaným v příkladu 14, stupeň d), reakcí s 0,35 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu.

55

Po dalším zpracování a chromatografii a další chromatografii na deaktivovaném oxidu hlinitém bylo získáno 6,0 mg žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

UV (Et₂O): λ_{\max} = 263; λ_{\min} = 227 nm.

IR (CCl₄) ν_{\max} = 1630; 3400 cm⁻¹.

NMR (CCl₄) delta 5,76 – 6,3 (ABk, 6,7-H's); 4,83; 5,16 (každý s., 19-H's); 3,73 – 4,30 (m., 1,3-H's); 2,96 – 3,30 (m., H's sousedící s N); 0,80 – 1,16 (m., 21-H's, Me H's ethylu); 0,56 (s., 18-H's).

Příklad 16

Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, N-methyl-N-fenyl amidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ = CH₃; R² = fenyl; R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = CH₂; Y = CH₂; Z = valenční vazba/.

Směs 1alfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny (175 mg) a dicyklohexylkarbodimidu (52 mg) ve 0,75 ml dichlormethanu, byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny a poté byla reagována se 27 mg N-methylanilinu.

Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě místnosti přes noc, a v případě, že kontrolou pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC) bylo zjištěno, že v první fázi reakce vytvořený acylimidát kompletně nezreagoval, je možné přidat více N-methylanilinu (0,5 – 1,0 ekvivalent) a reakční směs míchat dalších 10 – 15 hodin.

Poté je směs naředěna etherem, promyta zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a poté vodou, vysušena a zahuštěna.

Produkt je přečištěn chromatografií na silikagelu. Desilylací takto získaného produktu postupem popsaným v příkladu 14, stupeň d), reakcí s tetrabutylamoniumfluoridem v tetrahydrofuranu, se získá žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, která je v případě potřeby přečištěna ještě chromatografií.

Alternativní hydrogenací silyletheru analogickým postupem, popsaným v přípravě 1, stupeň a), a následnou podobnou desilylací se získá 1alfa,3-beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7-dienová kyselina, N-methyl-N-fenylamid.

/Vzorec (I) – A = (A-4); R¹ = CH₃; R² = fenyl; R³ = alfa-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = CH₂; Y = CH₂; Z = valenční vazba/.

Příklad 17

Příprava 1alfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny, N-methyl-N-fenylamidu

/Vzorec (I) – A = (A-2); R¹ = CH₃; R² = fenyl; R³ = beta-CH₃; R⁴ = R⁵ = H; Y = CH₂; Y = CH₂; Z = valenční vazba/.

Směs lalfa,3-beta-bis-triizopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové kyseliny (175 mg) a dicyklohexalkarbodiimidu (52 mg) v 0,75 ml dichlormethanu je míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny a poté reagována s 27 mg N-methylanilinu.

- 5 Výsledná reakční směs je poté míchána při teplotě místnosti přes noc, a v případě, že kontrolou pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC) bylo zjištěno, že v první fázi reakce vytvořený acylimidát kompletně nezreagoval, je možné přidat více N-methylanilinu (0,5 – 1,0 ekvivalent) a reakční směs míchat dalších 10–15 hodin.
- 10 Poté je směs naředěna etherem, promyta zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a poté vodou, vysušena a zahuštěna za účelem odstranění rozpouštědla.

Poté je produkt přečištěn chromatografií na silikagelu.

- 15 Fotosenzitivní izomerizací tohoto produktu postupem popsaným v příkladu 14, stupeň c) za použití fenazinu v benzenu a následnou desilylací, provedenou analogickým postupem, popsaným v příkladu 14, stupeň d), reakcí s tetrabutylanoiumfluoridem v tetrahydrofuranu, se získá žádaný, v nadpise uvedený produkt, který je v případě potřeby ještě přečištěn chromatografií.

- 20 Alternativní hydrogenací silyletheru analogickým postupem, popsaným v přípravě 1, stupeň a) a následnou podobnou desilylací, se získá:

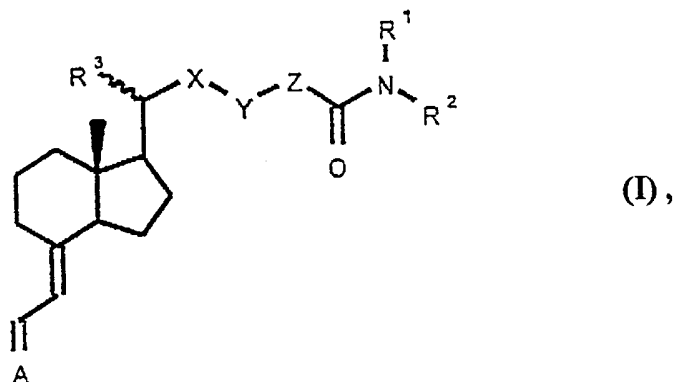
25 lalfa,3-beta-dihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(E),7-dienová kyselina, N-methyl-N-fenylamid

/Vzorec (I)– A = (A-5); R¹ = CH₃; R² = fenyl; R³ = CH₃; R⁴ = R⁵ = H; X = CH₂; Y = CH₂; Z = valenční vazba/.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

- 35 1. Amidové deriváty vitamínu D obecného vzorce I,



- 40 kde R¹ a R², stejné nebo odlišné, znamenají atom vodíku, C1–C6alkyl, C3–C8cykloalkyl nebo C6–C12aryl, C1–C4alkyl nebo C6–C12aryl, popřípadě substituovaný jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny: atom halogenu, C1–C4alkyl, C1–C4alkoxyskupina, C1–C4alkanoyl, C1–C4alkylaminoskupina, di(C1–C4alkyl)aminoskupina, nitroskupina, karbamoyl nebo C1–C4alkanoylaminoskupina, nebo tvoří R¹ a R² spolu s atomem dusíku na nějž jsou vázány heterocyklickou skupinu, obsahující jeden nebo dva 5- nebo 6-členné kruhy a popřípadě obsahující další heteroatomy ze skupiny O, N a S,

R³ znamená methyl v konfiguraci alfa nebo beta,

X znamená jednoduchou chemickou vazbu nebo C1-C2alkylenovou skupinu,

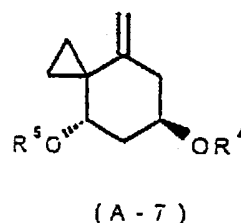
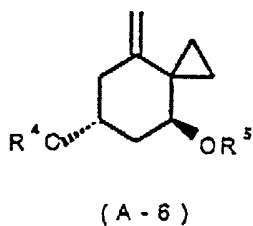
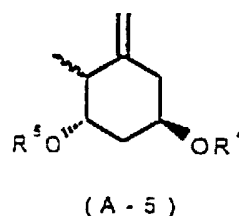
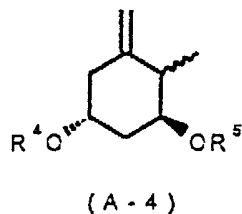
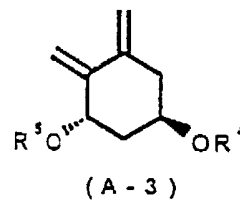
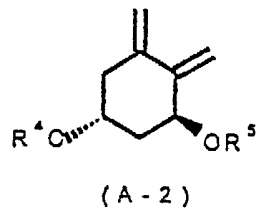
5

Y znamená -O-, -S-, -CH₂- nebo -NR-, kde R znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl, C3-C8cykloalkyl, C6-C12aryl, C1-C4alkyl nebo C1-C6alkanoyl,

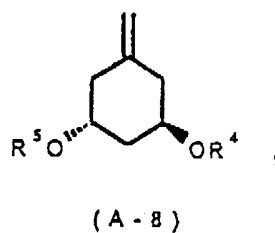
Z znamená jednoduchou chemickou vazbu nebo C1-C3alkylenovou skupinu a

10

A= znamená některou ze skupin



a

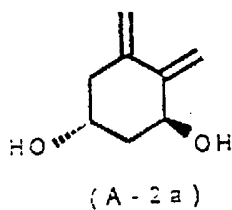


15 kde R⁴ a R⁵, stejné nebo odlišné znamenají atom vodíku nebo ochrannou skupinu na atomu kyslíku, která se volí ze skupiny tri(C1-C6alkyl)silyl, tri(C6-C12aryl)silyl, směsný (C1-C6akyl) (C6-C12aryl)silyl, C1-C6alkyl, popřípadě přerušovaný atomem kyslíku, tetrahydropyranyl, C1-C6alkanoyl, C7-C15aroyl, C1-C6alkansulfonyl, popřípadě halogenovaný a C6-C12aren-sulfonyl, za předpokladu, že v případě, že -X-Y-Z- spolu tvoří alkylenovou skupinu o až 4 atomech uhlíku, nenese skupina A= exocyklickou methylenovou skupinu v poloze 10, jakož

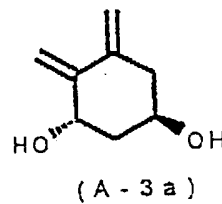
20

2. Amidové deriváty vitamínu D podle nároku 1, obecného vzorce I, kde se R⁴ a R⁵ volí z atomu vodíku a metabolicky labilních ochranných skupin na atomu kyslíku.

3. Amidové deriváty vitamínu D podle nároku 1, obecného vzorce I, kde A= znamená některou ze skupin



a



- 5 4. Amidové deriváty vitamínu D podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R¹ a R² znamenají atom vodíku, C1–C6alkyl nebo C3–C8cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku.
5. Amidové deriváty vitamínu D podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R¹ a R² znamenají atom vodíku, methyl, ethyl nebo cyklopropyl.
- 10 6. Amidové deriváty vitamínu D podle nároků 1 až 3, obecného vzorce I, v němž R¹R²N– znamená piperidinovou skupinu.
7. Amidové deriváty vitamínu D podle nároku 1, ze skupiny
- 15 piperidinamid kyseliny 1-alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové,
- dimethylamin-, cyklopropylamin- a piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové,
- 20 morfolinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové,
- 25 piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-bis-homo-22-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)trienové.
- piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),-7,10(19)-trienové,
- 30 diethylamin-, cyklopropylamin- a piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové a 20-epi analogy této látky,
- diethylamin-, cyklopropylamin- a piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové a 20-epi analogy této látky,
- 35 diethylamin, cyklopropylamin- a piperidinamidy kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-23-homo-23-oxa-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové a 20-epianalogy těchto látek,
- piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové,
- 40 piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové,
- piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové,
- 45 piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-23-homo-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové,

- piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-23-homo-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dienové,
 5 piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-seko-23-thiachola-5(Z),-
 7,10(19)-trienové,
 piperidinamid kyseliny 23-aza-1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-bis-homo-9,10-sekochola-5-
 (Z),7,10(19)-trienové,
 10 piperidinamid kyseliny 23-aza-1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),-
 7,10(19)-trienové,
 piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dienové,
 15 piperidinamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-23-homo-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7-
 dienové,
 piperidinamid kyseliny 23-aza-1alfa,3beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové.
 20 **8.** Amidové deriváty vitamínu D podle nároku 1 ze skupiny piperidinamid kyseliny
 22-aza-1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové,
 diethylamid kyseliny 23-aza-1alfa,3beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trienové
 a 20-epi analog této látky,
 25 N-methyl-N-fenylamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)trienové
 a 20-epianalog této látky a
 N-methyl-N-fenylamid kyseliny 1alfa,3beta-dihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7-dienové
 30 a 20-epianalog této látky.
9. Amidové deriváty vitamínu D obecného vzorce I, podle některého z nároků 1 až 8 pro
 použití k léčení ran, potlačení účinku parathyroidního hormonu nebo k léčení nebo profylaxi
 35 neoplastických onemocnění, infekcí, kostních onemocnění, autoimunitních chorob, odmítnutí
 štěpu nebo transplantátu, reakce mezi hostitelem a štěpem, zánětlivých onemocnění, neoplasií,
 hyperplasií, myopathií, enteropathií, spondylitického srdečního onemocnění, dermatologických
 onemocnění, zvýšeného krevního tlaku, revmatoidní artritidy, artritidy při lupénce, sekundárního
 hyperparathyreoidismu nebo astmatu u člověka nebo jiného živočicha.
 40 **10.** Použití amidových derivátů vitamínu D obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 8
 pro výrobu farmaceutických prostředků, určených pro použití k léčení ran, potlačení účinku
 parathyroidního hormonu nebo k léčení nebo profylaxi neoplastických onemocnění, infekcí,
 45 kostních onemocnění, autoimunitních chorob, odmítnutí štěpu nebo transplantátu, reakce mezi
 hostitelem a štěpem, zánětlivých onemocnění, neoplasií, hyperplasií, myopathií, enteropathií,
 spondylitického srdečního onemocnění, dermatologických onemocnění, zvýšeného krevního
 tlaku, revmatoidní artritidy, arthritidy při lupénce, sekundárního hyperparathyreoidismu nebo
 astmatu u člověka nebo jiného živočicha.
11. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku
 50 obsahuje amidové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároku 1 až 8 ve směsi
 s fyziologicky přijatelným nosičem nebo pomocnými látkami.

 Konec dokumentu
