

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

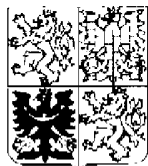
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1947-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9526208**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/GB96/03218**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/23453**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 401/00
A 61 K 31/59

(71) Přihlášovatel:

RESEARCH INSTITUTE FOR MEDICINE
AND CHEMISTRY, INC., Cambridge, MA, US;

(72) Původce:

Hesse Robert Henry, Winchester, MA, US;
Pechet Maurice Murdoch, Cambridge, MA,
US;

Setty Sundara Katugam Srinivasasetty,
Cambridge, MA, US;

(74) Zástupce:

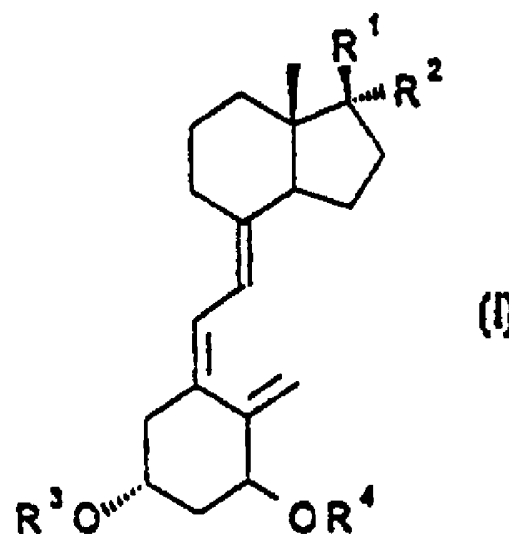
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty vitamínu D, způsob výroby
a farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Popisují se 1-hydroxyderiváty pregnakalcif-
rolu a jejich odpovídající 5,6-transizomery,
kde R^1 je hydroxylová skupina nebo nižší
alkoxylová skupina a R^2 je popřípadě hydro-
xylovaný nebo níže alkoxylovaný nižší alkinyl
a R^B je hydroxyl nebo nižší alkoxy a R^A a R^B
spolu znamenají oxo a R^2 je atom vodíku,
hydroxyl nebo nižší alkoxy a R^3 a R^4 zname-
nají atomy vodíku, které mají antiprogrestero-
nové účinky a mohou být použity jako proti-
nádorové, antiproliferativní, imunosupresivní
a/nebo protizánětlivé prostředky nebo
prostředky proti plodnosti.



Deriváty vitaminu D, způsob výroby a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů 1-hydroxypregnakalciferolu, zvláště derivátů 1-hydroxypregnakalciferolu s antiprogesteronovým účinkem.

Dosavadní stav techniky

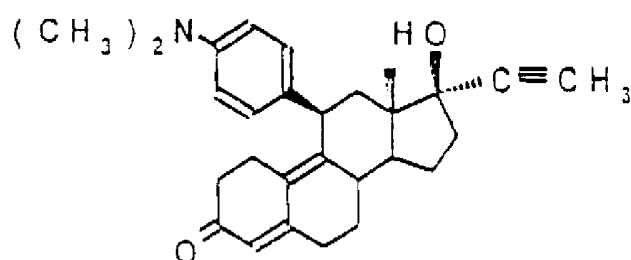
Je již dlouho známo, že vitamin D₃ hraje klíčovou roli v metabolismu vápníku. Objev, že vitaminy D podléhají hydroxylaci in vivo vedl k syntéze mnoha analogů vitaminu D, jejichž výzkum ukázal, že hydroxylové skupiny v poloze 1 α a v poloze buď 24R- nebo 25- jsou nezbytné k tomu, aby sloučeniny nebo jejich metabolity měly podstatný vliv na metabolismus vápníku.

Následující práce ukázaly, že přírodní metabolit 1 α ,25-dihydroxy vitamin D₃ vykazoval účinek na buněčnou modulaci, včetně stimulace zrání a diferenciaci buněk, a imunosupresivní účinky, a měl také zesilující účinek na imunologické děje, neboť stimuloval produkci baktericidních metabolitů kyslíku a chemotaktickou odpověď leukocytů.

Terapeutický potenciál 1 α ,25-hydroxy vitaminu D₃ v těchto oblastech je však vážně omezena jeho silným účinkem na metabolismus vápníku. Dávky dostatečné pro vyvolání požadovaného modulačního účinku na buňky, imunosupresivní nebo imunopotenciační účinky, vedou nakonec k nepříjemné hyperkalcemii. Bylo proto věnováno značné úsilí syntéze analogů se sníženými účinky na metabolismus vápníku, které však stále mají vliv na

buněčný metabolismus, například jak se souhrnně uvádí ve WO 95/16672.

DeLuca a spolupracovníci (Tetrahedron Letters 35(15) 1994), str. 2295 - 2298 a Program Abstracts, 77th Annual Meeting of the Endocrine Society (1995), Abstract No. P2-662, str. 456) ukázali, že v jejich výzkumech těchto analogů vitamínu D testovali různé 20-oxopregnakalciferoly a zjistili, že jsou neaktivní co se týče účinku na metabolismus vápníku. Protože je známo, že tyto sloučeniny sdílely některé strukturní rysy s progesteronem a vzhledem k vývoji sloučenin jako je RU 486, 19-nor steroidu vzorce



15

a dále měly tyto sloučeniny silný antiprogesteronový a antiglukokortikosteroidní účinek, testovali tyto sloučeniny také na schopnost vázat se na receptor progesteronu. Bylo zjištěno, že 20-oxopregnakalciferoly, a v menší míře 22-aldehyd a 22-hydroxykalciferoly se váží na progesteronový receptor. Z „mnoha dalších“ testovaných analogů vitamínu D neměly žádné jiné významnou vazebnou aktivitu. 1 α -hydroxy-20-oxopregnakalciferol a jemu odpovídající 19-nor analogy se konkrétně uvádějí jako látky, které nemají tento vazebný účinek.

Naopak k RU 486, o 20-oxopregnakalciferolu se uvádí, že se neváže na receptor pro glukokortikoidy, ale bylo zjištěno, že in vitro potlačuje růst lidských buněk rakoviny prsu (T47D) (Program Abstracts, 76th Annual Meeting of the Endocrine Society (1994), Abstract No. 1744, str. 636).

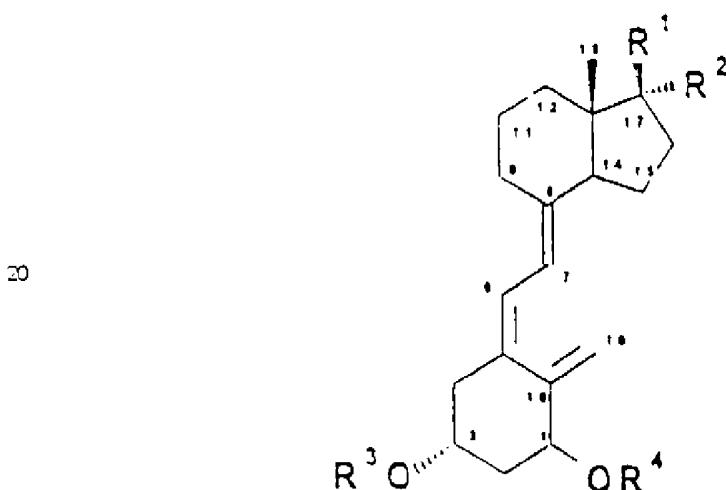
25

Předkládaný vynález je založen na překvapivém zjištění, že velké množství 1-hydroxypregnakalciferolů, v úplném rozporu s objevy DeLuca a dalších, působí ve skutečnosti silně antagonisticky na účinek progesteronu, jak je dokázáno například antikoncepčním
 5 účinkem, antiprogesteronovým testem a inhibicí růstu rakoviny prsních žláz buněčných linií T47D a MCF-7. Ještě překvapivěji bylo zjištěno, že antiprogesteronové účinky co se týče těchto 1-hydroxysloučenin mohou být překonány účinky odpovídajících 1-deoxysloučenin.

Nehledě na sloučeninu 1α -hydroxy-20-oxopregnakalciferol, pokud mohla být popsána u DeLuca a dalších, jsou tyto 1-hydroxypregnakalciferoly a jejich O-chráněné deriváty nové a představují znak vynálezu.

Podstata vynálezu

15 Podle jednoho hlediska vynálezu se tedy poskytují sloučeniny obecného vzorce (I):



(jde R^1 označuje popřípadě chráněnou hydroxylovou skupinu
 25 nebo nižší alkoxylovou skupinu a R^2 označuje nižší alkynylovou skupinu popřípadě substituovanou hydroxylovou, chráněnou hydroxylovou nebo nižší alkoxylovou skupinou; nebo R^1 znamená skupinu $-C(R^A)(R^B)CH_3$, kde R^A je nižší alkynylová skupina popřípadě

substituovaná hydroxylovou, chráněnou hydroxylovou nebo nižší alkoxylovou skupinou a R^B je popřípadě chráněná hydroxylová skupina nebo nižší alkoxylová skupina, nebo R^A a R^B spolu znamenají oxoskupinu, a R^2 znamená atom vodíku, popřípadě chráněnou hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu; a R^3 a R^4 , které
 5 mohou být stejné nebo různé, vždy označují atom vodíku nebo O-ochrannou skupinu) a odpovídající 5,6-trans (tj. 5E-izomery) těchto sloučenin s podmínkou, že jestliže R^1 znamená skupinu $-C(R^A)(R^B)CH_3$, kde R^A a R^B spolu znamenají oxoskupinu a skupina
 10 $-OR^4$ je v α -konfiguraci, je skupina R^2 různá od atomu vodíku.

Kde jakákoliv ze skupin R^1 , R^2 a R^B označuje nebo obsahuje nižší alkoxylové skupiny, mohou jimi být například C_{1-6} alkoxylové skupiny jako methoxy, ethoxy, propoxy a butoxy skupiny, které mohou mít, kde je to vhodné, přímý nebo rozvětvený řetězec.

15 Kde R^2 nebo R^A znamená nižší alkinylovou skupinu, může tato skupina obsahovat například až šest atomů uhlíku, a může jí být například alk-1-in-1-ylová skupina jako je ethinyl, 1-propinyl, 1-butinyl, 1-pentinyl nebo 1-hexinyl, nebo ω -alkinylová skupina jako je propargyl. Hydroxyl nebo nižší alkoxylové substituenty mohou být
 20 přítomny, jako například ve skupinách 3-hydroxypropinyl a 3-methoxypropinyl.

Kde skupiny R^3 a R^4 znamenají O-ochranné skupiny, může jít například o odštěpitelné O-ochranné skupiny, které jsou běžně známy v oboru. Vhodné skupiny zahrnují etherifikační skupiny jako jsou
 25 silylové skupiny (např. tri(nižší alkyl)silylové skupiny jako je trimethylsilyl, triethylsilyl, triizopropylsilyl nebo t-butyldimethylsilyl; tri(aryl)silylové skupiny jako trifenylsilyl; a směsné alkyl-arylsilylové skupiny); nižší (například C_{1-6}) alkylové skupiny popřípadě přerušené atomem kyslíku, jako je methyl, methoxymethyl nebo
 30 methoxyethoxymethyl; a cyklické skupiny jako je tetrahydropyranyl. Esterifikující O-ochranné skupiny zahrnují nižší (například

C₁₋₆)alkanoyl jako je acetyl, propionyl, izobutyryl nebo pivaloyl; aroyl (například obsahující 7 až 15 atomů uhlíku) jako je benzoyl nebo 4-fenylazobenzoyl; nižší alkansulfonyl jako je (popřípadě halogenovaný) methansulfonyl; a arensulfonyl, jako je p-toluensulfonyl.

- 5 O-chráněné deriváty jsou použitelné jako meziprodukty při výrobě aktivních 1,3 β -diolů vzorce (I). Navíc, kde jsou skupiny chránící atom kyslíku metabolicky labilní *in vivo*, tyto ethery a estery vzorce (I) mohou být použitelné přímo při léčení.

- 10 5,6-trans izomery sloučenin obecného vzorce (I) jsou použitelné jako meziprodukty při výrobě odpovídajících 5,6-cis izomerů, například jak se popisuje podrobněji dále. Kde R³ a R⁴ znamenají atomy vodíku nebo metabolicky labilní skupiny jako 5,6-trans izomery mohou sloučeniny také vykazovat biologickou účinnost, i když řádově nižší než odpovídající 5,6-cis izomery, a mohou být tedy použitelné
15 v terapii.

- Antiprogestační účinek jak 1 α -hydroxy-20-oxopregnakalciferolu, tak i aktivních sloučenin obecného vzorce (I) jak je definováno výše napovídají možnosti jejich použití jako například antiproliferativních prostředků, například při léčení a/nebo prevenci tumorů nebo
20 hyperplasii odpovídajících na hormony (jako je rakovina prsu, prostaty nebo vaječníků, fibroidy nebo endometrióza) nebo jako látek pro potlačení účinku progesteronu, například u edému, akné, melasmy nebo při řízení plodnosti (jako např. při indukci potratu nebo při antikoncepci) u lidí nebo zvířat. Vynález tedy zahrnuje použití těchto
25 sloučenin jak při léčení tak i prevenci výše uvedených stavů a použití těchto sloučenin pro výrobu farmaceutických prostředků pro takové léčení nebo prevenci.

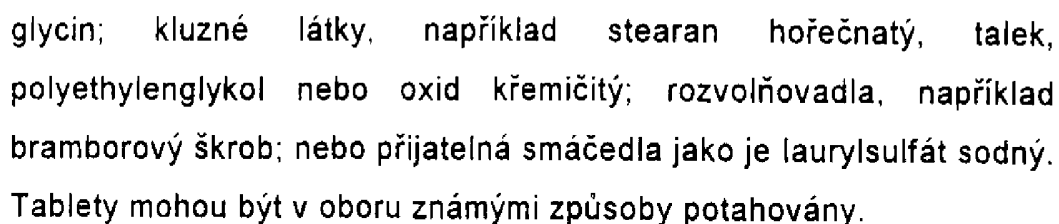
- Zatímco antiproliferativní účinek sloučenin podle předkládaného vynálezu je poněkud nižší než účinek analogů 1 α -hydroxy vitaminu D
30 s modulačním účinkem na buňky, např. jak se popisuje v naší mezinárodní patentové přihlášce No. WO-A-9309093, WO-A-9426707,

WO-A-9503273, WO-A-9516672 a WO-A-9525718, je nicméně
signifikantní a může být použit terapeuticky, protože sloučeniny mají
extrémně nízký vliv na metabolismus vápníku a mají tedy výhodný
terapeutický poměr. Mohou tedy nalézt použití v některé z aplikací
5 popisovaných ve výše uvedených WO-A-9309093, WO-A-9426707,
WO-A-9503273, WO-A-9516672 a WO-A-9525718, jejichž obsah se
zde zahrnuje odkazem, například jako imunosupresivní a/nebo
protizánětlivé prostředky.

Je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu mohou vykazovat
10 rozdílné profily účinnosti co se týče jejich antineoplastických,
antifertilitních, antiproliferativních, imunosupresivních a/nebo
protizánětlivých účinků apod. Pro volbu nejvhodnějších konkrétních
sloučenin ke konkrétnímu terapeutickému použití je možno známým
způsobem použít rutinních biochemických testů.

15 Aktivní sloučeniny podle vynálezu mohou být přítomny
v prostředcích pro podávání jakoukoliv běžnou cestou, například
orálně (včetně sublingválního podávání), parenterálně, rektálně nebo
inhalačně; takto vytvořené farmaceutické prostředky představují
rovněž předmět vynálezu.

20 Prostředky pro orální podávání mohou v případě potřeby
obsahovat jeden nebo více fyziologicky kompatibilních nosičů a/nebo
pomocných látek a mohou být pevné nebo kapalné. Prostředky mohou
mít jakoukoliv vhodnou formu včetně například tablet, potahovaných
tablet, kapslí, pastilek, vodných nebo olejových suspenzí, roztoků,
25 emulzí, sirupů, elixírů a suchých produktů vhodných pro rekonstituci
s vodou nebo jiným vhodným kapalným vehikulem před použitím.
Prostředky mohou být s výhodou připraveny ve formě dávkovací
jednotky. Tablety a kapsle podle vynálezu mohou v případě potřeby
obsahovat běžné složky jako jsou pojiva, například sirup, akácie,
30 želatina, sorbitol, tragakant nebo polyvinylpyrrolidon; plniva, například
laktóza, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo



5 Kapaln  prostředky mohou obsahovat b e n  aditiva jako jsou
suspendující prostředky, nap říklad sorbitolov  sirup, methylcelulóza,
sirup glukóza/cukr, želatina, hydroxymethylcelul za, karboxy-
methylcelulóza, stearan hlinit  ve formě gelu nebo hydrogenovan 
jedl  tuky; emulga n  prostředky, nap říklad lecitin, sorbitan monooleát
10 nebo ak cie; nevodn  vehikula, mezi kter  mohou patřit jedl  oleje,
nap říklad rostlinn  oleje jako ara idov  olej, mandlov  olej,
frakcionovan  kokosov  olej, oleje z ryb ch jater, estery olejů jako
polysorbát 80, propylenglykol nebo ethylenglykol; a ochrann  látky,
nap říklad methyl- nebo propyl- p-hydroxybenzo ty nebo kyselina
15 sorbov . Kapaln  prostředky mohou být s výhodou zapouzdřeny
nap říklad v želatině za poskytnutí produktu v jednotkov  dávkovací
formě.

Prostředky pro parenterální podávání mohou být vytvořeny s použitím injikovatelných kapalných nosičů jako je sterilní apyrogenní voda, sterilní bezperoxidový ethyloleát, dehydratovaný alkohol nebo propylenglykol nebo směs dehydratovaný alkohol/propylenglykol a mohou být injikovány intravenózně, intraperitoneálně nebo intramuskulárně.

Prostředky pro rektální podávání mohou být vytvořeny
s použitím běžné čípkové báze jako je kakaové máslo nebo jiný
glycerid.

Prostředky pro inhalační podávání se vhodně vytvářejí jako dávkovací formy schopné samostatného dávkování, například ve formě odměřené dávky, například jako suspenze v hnacím prostředku jako je halogenovaný uhlovodík, naplněná do aerosolové nádoby opatřené dávkovacím rozprašovacím ventilem.

Může být výhodné přidat do prostředků podle vynálezu pro zvýšení jejich doby skladování antioxidant, například kyselinu askorbovou, butylovaný hydroxylanisol nebo hydrochinon.

Jestliže se některý z výše uvedených prostředků připravuje ve formě jednotlivé dávky, může tato dávka obsahovat 0,5 až 2500 µg, například 1 až 500 µg aktivní sloučeniny podle vynálezu na jednotlivou dávkovací formu. Prostředky mohou v případě potřeby obsahovat jednu nebo více dalších účinných složek, například antiprogesteronů jako je RU 486, estrogenů nebo antagonistů estrogenů.

Vhodná denní dávka aktivní sloučeniny podle vynálezu může být například v rozmezí 1 až 5000 µg, např. 2 až 1000 µg za den, v závislosti na faktorech jako je vážnost léčeného stavu a věk, hmotnost a stav pacienta.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být vyrobeny jakoukoliv vhodnou metodou, zahrnující například jeden nebo více z následujících kroků:

A) Izomerace odpovídající 5,6-trans sloučeniny s výhodou v 1,3-di(O-chráněné) formě. Izomerizace může být například uskutečněna působením jódu spolu se sirníkem nebo selenidem nebo ozářením ultrafialovým zářením, s výhodou v přítomnosti tripletového senzitizeru. Samotné tyto 5,6-trans sloučeniny mohou být vyrobeny oxidací odpovídající 1-dezoxy-5,6-trans sloučeniny použitím selenitového esteru nebo oxidu seleničitého nebo kyseliny selenové v přítomnosti alkoholu, například jak se popisuje v GB-A-2038834, jejíž obsah se zde zahrnuje odkazem. Tento způsob bude vytvářet odpovídající 1 α - a 1 β -hydroxysloučeniny jako hlavní, popřípadě vedlejší produkty; tyto mohou být snadno odděleny, například chromatograficky. 1-dezoxy-5,6-trans výchozí materiál může být v případě potřeby připraven in situ izomerizací odpovídající 1-dezoxy-5,6-cis sloučeniny za oxidačních podmínek.

C) Reakce s výhodou 1,3-di(O-chráněné) sloučeniny vzorce (I) nebo odpovídajícího 5,6-trans izomeru, ve kterém R^1 a R^2 společně nebo R^A a R^B společně označují oxoskupinu s nižším alkinylovým aniontem, za poskytnutí sloučeniny vzorce (I), ve které R^1 nebo R^A je nižší alkynyl a R^2 nebo R^B je hydroxylová skupina. Nižší alkinylový aniont může být přidán ve formě soli (např. soli s alkalickým kovem jako je sůl lithná) nebo vhodného nižšího alkinu, v případě potřeby ve

etherem a zpracována za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (190 mg izolované chromatograficky): IR (CDCl₃) 1610, 1720 cm⁻¹.

Tato sloučenina může být převedena na produkt výroby 1 oxidací jak se popisuje v GB-A-2038834 a vhodnou silylací takto
5 získané 1 α -hydroxysloučeniny.

Výroba 3

1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17 α -hydroperoxy-20-oxo-9,10-
sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde
10 R¹ = CH₃CO, R² = OOH, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

Roztokem 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-5,6-transpregna-kalciferolu [5,6-trans analog sloučeniny (I) kde R¹ = CH₃CO, R² = H, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si] (490 mg) v t-butanolu (7,5 ml) s obsahem t-butoxidu draselného (4 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu) udržovaném při
15 teplotě 0 °C byl probubláván vzduch. Po 2,5 hod byl průtok vzduchu zastaven, reakční směs byla 20 min proplachována argonem, zředěna etherem a zpracována za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (250 mg izolované chromatograficky): IR (CDCl₃) 3600-3100, 1620 cm⁻¹. Tato sloučenina může být převedena na produkt výroby 1
20 zahřátím v přítomnosti báze, například alkoxidu alkalického kovu, jako je t-butoxid draselný.

Příklad 1

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17 α -hydroxy-20-oxo-9,10-
25 sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde
R¹ = CH₃CO, R² = OH, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

Roztokem 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-5,6-transpregna-kalciferolu [5,6-trans analog sloučeniny (I) kde R¹ = CH₃CO, R² = H, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si] (440 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (2 ml), t-

λ_{min} 226 nm; IR (CDCl₃) 3640-3300, 1695, 1630 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,57 (s, 18-H's), 2,18 (s, 21-H's), 3,7-4,6 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,3 (každý s, 19-H's), 5,8-6,4 (ABq, 6,7-H's).

5 Příklad 2

a) 17 α -hydroxy-20-oxo-3 β -triisopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [1-dezoxy-5,6-trans analog sloučeniny (I), kde R¹ = CH₃CO, R² = OH, R³ = (i-Pr)₃Si]

5(E),7,10(19)-trien [1-dezoxy-5,6-trans analog sloučeniny (I), kde R¹ = CH₃CO, R² = OH, R³ = (i-Pr)₃Si]

Roztokem 20-oxo-3 β -triizopropylsilyloxy-5,6-transpregnakalci-
ferolu [1-dezoxy-5,6-trans analog sloučeniny (I) kde R¹ = CH₃CO, R² =
H, R³ - (i-Pr)₃Si] (130 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (0,75 ml), t-
butanolu (0,25 ml) a N,N-dimethylformamidu (0,75 ml) obsahujícím
triethylfosfit (0,1 ml) a t-butoxid draselný (0,75 ml 1M roztok
v tetrahydrofuranu) udržovaném při - 20 °C byl probubláván vzduch.
Po 1 hod byla reakční směs zředěna etherem a zpracována za
poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (115 mg izolované
chromatograficky: UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 270, $\lambda_{\min}$ 229 nm; IR (CDCl₃) 3620-
3300, 1690, 1615 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H's), 2,22 (s, 21-
H's), 3,3-4,1 (m, 3-H), 4,4, 4,9 (každý s, 19-H's), 5,5-6,5 (ABq, 6,7-
H's).

Desilylací tohoto produktu (40 mg) s použitím tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu byl získán 3 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [1-dezoxy-5,6-trans analog sloučeniny (I) kde R¹ = CH₃CO, R² = OH, R³ = H] (28 mg):
 25 UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 271, $\lambda_{\min}$ 229 nm; IR (CDCl₃) 3640-3200, 1690, 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,62 (s, 18-H's), 2,27 (s, 21-H's), 3,4-4,1 (m, 3-H), 4,5, 5,0 (každý s, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's).

b) 17 α -hydroxy-20-oxo-3 β -triizopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [1-dezoxy analog sloučeniny (I), kde R¹ = CH₃CO, R² = OH, R³ = (i-Pr)₃Si]

Silylether z kroku (a) výše (75 mg) v benzenu (16 ml) obsahující
 5 fenazin (57 mg) byl fotoizomerizován UV zářením (1 hod) za získání
 v názvu uvedené sloučeniny (55 mg izolované chromatograficky): UV
 (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 226 nm; IR (CDCl₃) 3620-3300, 1695, 1630 cm⁻¹;
 NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H's), 2,23 (s, 21-H's), 3,5-4,1 (m, 3-H), 4,5,
 5,0 (každý s, 19-H's), 5,6-6,2 (ABq, 6,7-H's).

10 Desilylací tohoto produktu (55 mg) s použitím
 tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu byl získán 3 β ,17 α -
 dihydroxy-20-oxo-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [1-dezoxy
 analog sloučeniny (I) kde R¹ = CH₃CO, R² = OH, R³ = H]: UV(EtOH)
 $\lambda_{\max}$ 262, $\lambda_{\min}$ 225 nm; IR (CDCl₃) 3640-3200, 1695 cm⁻¹; NMR (CDCl₃)
 15 δ 0,6 (s, 18-H's), 2,23 (s, 21-H's), 3,5-4,1 (m, 3-H), 4,5, 5,1 (vždy s,
 19-H's), 5,6-6,2 (ABq, 6,7-H's).

1-dezoxysloučeniny vyrobené podle tohoto příkladu mohou být
 konvertovány na 1 α -hydroxysloučeniny podle vynálezu oxidací podle
 popisu v GB-A-2038834.

20

Příklad 3

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-9,10-
 sekoandrosta-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde
 R¹ = OH, R² = CH $\equiv$ C, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

25

Roztok 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17-oxo-9,10-sekoandrosta-
 5(E),7,10(19)-trien z výroby 1 (115 mg) a acetylid lithný v komplexu
 s ethylendiaminem (184 mg) v dioxanu (3 ml) byl míchán při pokojové
 teplotě 4 hod. Reakce byla potom ukončena pomocí ledu, zředěna
 etherem a reakční směs byla zpracována. Chromatografií byl získán

Příklad 4

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-9,10-sekoandrosta-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{CH} \equiv \text{C}$, $R^3 = R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$]

5 Hydrid draselný (200 μl 35 % disperze v minerálním oleji) byl po kapkách přidáván k roztoku produktu z příkladu 3 (a) výše (190 mg) v tetrahydrofuranu (4 ml) obsahujícím 18-crown-6 (75 mg) a methyljodid (200 μl) a směs byla udržována při teplotě - 10 °C. Po 40 min byla reakce zastavena vodou a zpracována za poskytnutí
10 v názvu uvedené sloučeniny (185 mg čištěné chromatografií): UV (Et_2O) λ_{max} 267, λ_{min} 227 nm; IR (CCl_4) 3300, 1620 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0,63 (s, 18-H's), 2,43 (s, $\equiv\text{CH}$), 3,3 (s, OMe-H's), 4,0-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,0 (bs, 19-H's), 5,5-6,6 (ABq, 6,7-H's).

15 b) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-9,10-sekoandrosta-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{CH} \equiv \text{C}$, $R^3 = R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$]

Produkt z kroku (a) výše (185 mg) v benzenu (28 ml) s obsahem fenazinu (102 mg) byl fotoizomerizován UV zářením (1,4 hod) za
20 poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (165 mg čištěné chromatograficky): UV (Et_2O) λ_{max} 260, λ_{min} 225 nm; IR (CCl_4) 3300, 1630 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0,63 (s, 18-H's), 2,4 (s, $\equiv\text{CH}$), 3,23 (s, OMe-H's), 4,0-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,3 (každý s, 19-H's), 5,8-6,3 (ABq, 6,7-H's).

c) 1 α ,3 β -dihydroxy-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-9,10-sekoandrosta-
5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = OCH₃, R² = CH $\equiv$ C, R³ =
R⁴ = H]

Produkt z kroku (b) výše (165 mg) byl desilylován působením
5 tetrabutylamoniumfluoridu (1,5 ml) v tetrahydrofuranu (1,5 ml) po dobu
3 hod při pokojové teplotě a v názvu uvedená sloučenina (70 mg) byla
izolována chromatograficky: UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 261, $\lambda_{\min}$ 225 nm; IR
(CDCl₃) 3620-3200, 3290, 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,7 (s, 18-H's),
2,27 (s, $\equiv$ CH), 3,35 (s, OMe-H's), 3,7-4,7 (m, 1,3-H's), 4,8, 5,4 (každý
10 s, 19-H's), 5,7-6,5 (ABq, 6,7-H's).

Příklad 5

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-ethinyl-20-hydroxy-9,10-
sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde
15 R¹ = CH₃ C(OH) (C $\equiv$ CH), R² = H, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

Roztok 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-5,6-transpregna-
kalciferol [5,6-trans analog sloučeniny (I) kde R¹ = CH₃CO, R² = H, R³
= R⁴ = (i-Pr)₃Si] (321 mg) a komplexu acetylidu lithného
v ethylendiaminu (230 mg) v dioxanu (10 ml) byl míchán při pokojové
20 teplotě 1 hod. Reakce byla potom zastavena pomocí ledu, reakční
směs byla zředěna etherem a zpracována. Chromatografií bylo
získáno 50 mg nezreagovaného výchozího materiálu a v názvu
uvedená sloučenina (245 mg): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 268, $\lambda_{\min}$ 229 nm; IR
(CDCl₃) 3580, 3300, 1615 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-H's), 2,33 (s,
25 $\equiv$ CH), 3,8-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,0 (bs, 19-H's), 5,4-6,4 (ABq, 6,7-H's).

b) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-ethinyl-20-hydroxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde $R^1 = \text{CH}_3 \text{C}(\text{OH}) (\text{C} \equiv \text{CH})$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$]

Produkt z kroku (a) výše (120 mg) v benzenu (18 ml) obsahujícím fenazin (65 mg) byl fotoizomerizován UV zářením (1,75 hod) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (100 mg čištěné chromatograficky): UV (Et_2O) λ_{max} 263, λ_{min} 229 nm; IR (CDCl_3) 3600, 3300, 1610 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,8 (s, 18-H's), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,3 (vždy s, 19-H's), 5,8-6,3 (ABq, 6,7-H's).

10

c) 20-ethinyl-1 α ,3 β ,20-trihydroxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde $R^1 = \text{CH}_3 \text{C}(\text{OH}) (\text{C} \equiv \text{CH})$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$]

Produkt z kroku (b) výše (100 mg) byl desilylován reakcí s tetrabutylamoniumfluoridem (1 ml) v tetrahydrofuranu (1 ml) 4 hod při pokojové teplotě za získání v názvu uvedené sloučeniny (40 mg izolováno chromatograficky): UV (EtOH) λ_{max} 262, λ_{min} 225 nm; IR (CDCl_3) 3620-3320, 3300, 1600 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,83 (s, 18-H's), 1,47 (s, 21-H's), 2,56 (s, $\equiv\text{CH}$), 3,9-4,8 (m, 1,3-H's), 4,8, 5,4 (každý s, 19-H's), 5,8-6,6 (ABq, 6,7-H's).

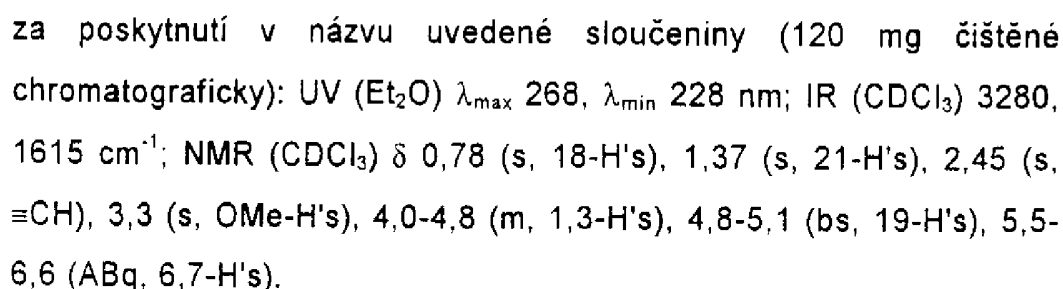
20

Příklad 6

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-ethinyl-20-methoxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde $R^1 = \text{CH}_3 \text{C}(\text{OCH}_3) (\text{C} \equiv \text{CH})$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$]

Hydrid draselný (100 μl 35 % disperze v minerálním oleji) byl po kapkách přidáván k roztoku produktu z příkladu 5 (a) výše (120 mg) v tetrahydrofuranu (3 ml) s obsahem 18-crown-6 (50 mg) a methyljodidu (100 μl) a byl udržován při teplotě - 10 °C. Po 40 min byla reakce zastavena pomocí ledu a reakční směs byla zpracována

25



b) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-ethynyl-20-methoxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = CH₃ C(OCH₃) (C $\equiv$ CH), R² = H, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

10 Produkt z kroku (a) výše (120 mg) v benzenu (18 ml) s obsahem fenazinu (65 mg) byl fotoizomerizován UV zářením (2 hod) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (100 mg čištěno chromatograficky): UV (Et₂O) λ_{max} 262, λ_{min} 227 nm; IR (CDCl₃) 3300, 1630 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-H's), 1,37 (s, 21-H's), 2,43 (s, $\equiv$ CH), 3,27 (s, OMe-H's), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,3 (každý s, 15 19H's), 5,8-6,3 (ABq, 6,7-H's).

c) 1 α ,3 β -dihydroxy-20-ethynyl-20-methoxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = CH₃ C(OCH₃) (C $\equiv$ CH), R² = R³ = R⁴ = H]

Produkt z kroku (b) výše (100 mg) byl desilylován působením tetrabutylamoniumfluoridu (0,9 ml) v tetrahydrofuranu (0,9 ml) 3 hod při pokojové teplotě za získání v názvu uvedené sloučeniny (48 mg izolované chromatograficky): UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 262, $\lambda_{\min}$ 225 nm; IR (CDCl₃) 3620-3320, 3300, 1630 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,73 (s, 18-H's), 1,38 (s, 21-H's), 2,63 (s, $\equiv$ CH), 3,27 (s, OMe-H's), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,4 (každý s, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's).

Příklad 7

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-propinyl-20-trimethylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde $R^1 = \text{CH}_3 \text{C}(\text{OSiMe}_3) (\text{C} \equiv \text{CCH}_3)$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$]

5 Roztok 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-5,6-transpregna-kalciferol [5,6-trans analog sloučeniny (I) kde $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$] (525 mg) a 1-trimethylsilylpropin (242 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) byl při -15 °C smísen s tetrabutylamoniumfluoridem (50 mg, sušen při 95 °C a < 67 Pa 6 hod)
10 v tetrahydrofuranu (1 ml), a míchán 1 hod při 0 °C, potom byl přidán další 1-trimethylsilylpropin (242 mg) a tetrabutylamoniumfluorid (50 mg, sušen jako výše) v tetrahydrofuranu (1 ml) a ponechán ohřát na pokojovou teplotu. Po další hodině byl přidán ether a reakční směs byla zpracována. V názvu uvedená sloučenina (225 mg) byla
15 izolována chromatografií na silikagelu s elucí 10 % toluenu v hexanu: UV (Et_2O) λ_{max} 268, λ_{min} 228 nm; IR (CCl_4) 1620 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0,13 (s, $\text{SiMe}_3\text{-H's}$), 0,7 (s, 18-H's), 1,33 (s, 21-H's), 1,76 (s, $\equiv\text{CCH}_3$), 3,8-4,7 (m, 1,3-H's), 4,7-5,4 (bs, 19-H's), 5,4-6,5 (ABq, 6,7H's).

Další elucí 1 % ethylacetátem v hexanu byl získán materiál
20 (265 mg), o kterém se předpokládalo, že je analog v názvu uvedené sloučeniny s jednou z triizopropylsilylových skupin kruhu A nahrazenou trimethylsilylem: UV (Et_2O) λ_{max} 270, λ_{min} 229 nm; IR (CCl_4) 1615 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0,13 (s, $\text{SiMe}_3\text{-H's}$), 0,7 (s, 18-H's), 1,33 (s, 21-H's), 1,73 (s, $\equiv\text{CCH}_3$), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6-5,0 (d, 19-H's), 5,4-6,4 (ABq, 6,7-H's).
25

b) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-propinyl-20-trimethylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = CH₃C(OSiMe₃) (C $\equiv$ CCH₃), R² = H, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

V názvu uvedená sloučenina v kroku (a) výše (225 mg) v benzenu (30 ml) obsahujícím fenazin (108 mg) byla fotoizomerizována UV zářením (1,5 h - roztok byl ozářen ve dvou lahvích) za získání v názvu uvedené sloučeniny (200 mg, čištěno chromatograficky): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 262, $\lambda_{\min}$ 226 nm; IR (CCl₄) 1630 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,13 (s, SiMe₃-H's), 0,63 (s, 18-H's), 1,33 (s, 21-H's), 1,76 (s, $\equiv$ CCH₃), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6, 5,3 (každý s, 19-H's), 5,6-6,3 (ABq, 6,7-H's).

c) 1 α ,3 β ,20-trihydroxy-20-propinyl-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = CH₃C(OH) (C $\equiv$ CCH₃), R² = R³ = R⁴ = H]

Produkt z kroku (b) výše (200 mg) byl desilylován působením tetrabutylamoniumfluoridu (2,6 ml) v tetrahydrofuranu 3 hod při pokojové teplotě a v názvu uvedená sloučenina (90 mg) byla izolována chromatograficky): UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 225 nm; IR (CDCl₃) 3660-3100, 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-H's), 1,43 (s, 21-H's), 1,76 (s, $\equiv$ CCH₃), 3,8-4,7 (m, 1,3-H's), 4,8, 5,4 (každý s, 19-H's), 5,7-6,5 (ABq, 6,7H's).

Příklad 8

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17 α -(3-triizopropylsilyloxypropin-1-yl)-17 β -trimethylsilyloxy-9,10-sekoandrosta-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde R¹ = OSiMe₃, R² = -C $\equiv$ C-CH₂OSi(i-Pr)₃, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

Roztok 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17-oxo-9,10-sekoandrosta-5(E),7,10(19)-trien z výroby 1 (350 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml) s obsahem suchého tetrabutylamoniumfluoridu (50 mg) byl ponechán reagovat s 1-trimethylsilyl-3-triizopropylsilyloxypropinem, (340 mg) podle postupu v příkladu 7 (a) za získání v názvu uvedené sloučeniny (260 mg, izolováno chromatografií na koloně): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 268, $\lambda_{\min}$ 227 nm; IR (CDCl₃) 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,13 (s, SiMe₃-H's), 0,6 (s, 18-H's), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's, $\equiv$ C-CH₂O-), 4,6-5,0 (bs, 19-H's), 5,3-6,3 (ABq, 6,7-H's).

15

b) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-17 α -(3-triizopropylsilyloxypropin-1-yl)-17 β -trimethylsilyloxy-9,10-sekoandrosta-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = OSiMe₃, R² = -C $\equiv$ C-CH₂OSi(i-Pr)₃, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

Sloučenina z kroku (a) výše (120 mg) v benzenu s obsahem fenazinu (47 mg) byla fotoizomerizována jako v příkladu 7 (b) za získání v názvu uvedené sloučeniny (85 mg, čištěno chromatograficky): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 261, $\lambda_{\min}$ 224 nm; IR (CDCl₃) 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,13 (s, SiMe₃-H's), 0,57 (s, 18-H's), 3,9-4,6 (m, 1,3-H's, $\equiv$ C-CH₂O-), 4,6-5,3 (2xbs, 19-H's), 5,5-6,3 (ABq, 6,7-H's).

25

c) $1\alpha,3\beta,17\beta$ -trihydroxy- 17α -(3-hydroxypropin-1-yl)-9,10-seko-androsta-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = -\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$, $R^3 = R^4 = \text{H}$]

Sloučenina z kroku (b) výše (85 mg) v tetrahydrofuranu (1,2 ml) byla desilylována tetrabutylamoniumfluoridem (1,2 ml) v tetrahydrofuranu (1,2 ml) postupem podle příkladu 7 (c) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (21 mg, izolované preparativní tenkovrstvou chromatografií): UV (EtOH) λ_{max} 262, λ_{min} 225 nm; NMR (CD_3OD) δ 0,63 (s, 18-H's), 3,3-4,4 (m, 1,3-H's, $\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-$), 4,4-5,4 (2xbs, 19-H's), 5,7-6,4 (ABq, 6,7-H's).

Příklad 9

a) $1\alpha,3\beta$ -bis-triizopropylsilyloxy-20-(3-triizopropylsilyloxypropin-1-yl)-20-trimethylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde $R^1 = -\text{C}(\text{OSiMe}_3)(\text{C} \equiv \text{C}-\text{CH}_2\text{OSi}(\text{i-Pr})_3\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = R_4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$]

Roztok $1\alpha,3\beta$ -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-5,6-transpregna-kalciferolu (575 mg) v tetrahydrofuranu (3 ml) byl smísen se suchým tetrabutylamoniumfluoridem (100 mg) a 1-trimethylsilyl-3-triizopropylsilyloxypropinem (ve dvou částech, 575 mg a 256 mg) podle postupu v příkladu 7 (a) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (315 mg, izolována chromatografií na koloně): IR (CDCl_3) 1610 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,73 (s, 18-H's), 1,4 (s, 21-H's), 3,9-4,7 (m, 1,3-H's, $\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-$), 4,7-5,4 (bs, 19-H's), 5,3-6,6 (ABq, 6,7-H's).

b) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-(3-triizopropylsilyloxypropin-1-yl)-20-trimethylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde $R^1 = -C(OSiMe_3) (C \equiv C-CH_2OSi(i-Pr)_3)CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = R_4 = (i-Pr)_3Si$]

5 Sloučenina z kroku (a) výše (315 mg) v benzenu (17 ml) s obsahem fenazinu (122 mg) byla fotoizomerizována jako v příkladu 7 (b) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (225 mg, izolována chromatograficky): UV λ_{max} 261, λ_{min} 225 nm; IR (CDCl₃) 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,17 (s, SiMe₃-H's), 0,7 (s, 18-H's), 3,8-4,5 (m, 1,3-H's, $\equiv C-CH_2O-$), 4,5-5,3 (2xbs, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

c) 1 α ,3 β ,20-trihydroxy-20-(3-hydroxypropin-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde $R^1 = -C(OH) (C \equiv C-CH_2OH)CH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$]

15 Sloučenina z kroku (b) výše (225 mg) v tetrahydrofuranu (2,9 ml) byla desilylována tetrabutylamoniumfluoridem (2,9 ml) v tetrahydrofuranu (2,9 ml) jako v příkladu 7 (c) za získání v názvu uvedené sloučeniny (45 mg, izolována chromatograficky): UV (EtOH) λ_{max} 261, λ_{min} 225 nm; NMR (CDCl₃, CD₃OD) δ 0,73 (s, 18-H's), 1,4 (s, 21-H's), 3,7-4,5 (m, 1,3-H's, $\equiv C-CH_2O-$), 4,6-5,3 (2xbs, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

Příklad 10

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-propargyl-20-hydroxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde $R^1 = -C(OH) (CH_2-C \equiv C-H)CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$]

25 Roztok 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-5,6-transpregna-kalciferolu (445 mg) v tetrahydrofuranu (12 ml) byl při pokojové teplotě po kapkách přidáván k roztoku "propargyl alumina"

[připraveného přidavkem roztoku propargyl bromidu (769 mg 80 %
hmotnostních roztoku v toluenu) v etheru (5 ml) ke směsi práškového
hliníku (93 mg) a chloridu rtuťnatého v etheru (1 ml), a zahříváním pod
zpětným chladičem 5 hod]. Reakční směs byla uchovávána při
5 pokojové teplotě 30 min, zředěna etherem, byl přidán vlhký síran
sodný a směs byla zfiltrována a filtrát byl koncentrován ve vakuu.
Produkt (100 mg, izolován chromatograficky po skladování v mrazicím
boxu 4 týdny) měl spektrum UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 271, $\lambda_{\min}$ 228 nm; IR(CDCl₃)
3700-3300, 3280, 1610 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,66 (s, 18-H's), 3,8-4,5
10 (m, 1,3-H's), 4,5-4,8 (bs, 19-H's), 5,2-6,3 (ABq, 6,7H's).

b) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-propargyl-20-hydroxy-9,10-
sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = -C(OH) (CH₂-
C $\equiv$ C-H)CH₃, R² = H, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

15 Sloučenina z (a) výše (100 mg) v benzenu (7 ml) s obsahem
fenazinu (53 mg) byla fotoizomerizována jako v příkladu 7 (b) za
získání v názvu uvedené sloučeniny (60 mg, izolována
chromatograficky): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 262, $\lambda_{\min}$ 225 nm; IR (CDCl₃) 3660-
3200, 3300, 1600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H's), 1,36 (21-H's),
20 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6-5,3 (2xbs, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

c) 1 α ,3 β ,20-trihydroxy-20-propargyl-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-
trien [sloučenina (I), kde R¹ = -C(OH) (CH₂-C $\equiv$ C-H)CH₃, R² = R³ = R⁴
= H]

25 Sloučenina z bodu (b) výše (60 mg) v tetrahydrofuranu (0,6 ml)
byla desilylována tetrabutylamoniumfluoridem (0,6 ml)
v tetrahydrofuranu (0,6 ml) jako v příkladu 7 (a) za poskytnutí v názvu
uvedené sloučeniny (45 mg, izolována chromatograficky): UV (EtOH)
 $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 225 nm; IR (CDCl₃) 3640-3200, 3300, 1620 cm⁻¹; NMR

(CDCl₃) δ 0,66 (s, 18-H's), 1,33 (21-H's), 3,6-4,4 (m, 1,3-H's), 4,6-5,2 (2xbs, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

Příklad 11

- 5 a) 1 β ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-propinyl-20-trimethylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [5,6-trans analog sloučeniny (I), kde $R^1 = -C(OSiMe_3)(C \equiv C-CH_3)CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = R^4 = (i-Pr)_3Si$]

Roztok 1 β ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-5,6-transpregna-
kalciferolu (419 mg) a 1-(trimethylsilyl)propinu (145 mg)
10 v tetrahydrofuranu (2 ml) byl dvakrát smísen při teplotě 0 °C se
sušeným tetrabutylamoniumfluoridem (2 x 50 mg) v tetrahydrofuranu
(2 x 1 ml) podle postupu v příkladu 7 (a) za poskytnutí v názvu
uvedené sloučeniny (135 mg, izolována chromatograficky): W (Et₂O)
 λ_{max} 265, λ_{min} 227 nm; IR (CCl₄) 1620 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,13 (s,
15 SiMe₃-H's), 0,73 (s, 18-H's), 1,36 (s, 21-H's), 1,76 (s, $\equiv C-CH_3$), 3,3-4,4
(m, 1,3-H's), 4,7-5,2 (bs, 19-H's), 5,4-6,5 (ABq, 6,7-H's).
[Pregnakalciferolový výchozí materiál byl připraven z 1 β ,3 β -bis-
triizopropylsilyloxy vitaminu D₂ podle postupu Claverlyho a dalších
(WO 90/09991), nebo silylací menšinového 1 β -OH produktu získaného
20 1-hydroxylací 20-oxo-3 β -triizopropylsilyloxy-5,6-transpregnakalci-
ferolu podle postupu v GB-A-2038834. 1 β ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy
vitamin D₂ samotný byl připraven izolací a silylací menšinového
produktu 1 β -OH získaného 1-hydroxylací vitaminu D₂ postupem podle
GB-A-2038834.]

chromatograficky): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 266, $\lambda_{\min}$ 227 nm; IR (CCl₄) 3600-3200, 3000, 1615 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,77 (s, 18-H's), 1,4 (s, 21-H's), 2,26 (s, $\equiv$ CH), 3,3-4,2 (m, 1,3-H's), 4,6-5,1 (bs, 19-H's), 5,4-6,4 (ABq, 6, 7-H's).

5

b) 1 β ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-ethynyl-20-hydroxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = C(OH) (C $\equiv$ CH)CH₃, R² = H, R³ = R₄ = (i-Pr)₃Si]

Ethynylová sloučenina z kroku (a) výše (170 mg) v benzenu
 10 (26 ml) s obsahem fenazinu (92 mg) byla fotoizomerizována jako v příkladu 7 (b) ozářením (2,5 hod) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (150 mg, čištěné chromatograficky): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 257, $\lambda_{\min}$ 224 nm; IR (CCl₄) 3620-3200, 3300, 1630 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,77 (s, 18-H's), 1,43 (s, 21-H's), 2,3 (s, $\equiv$ C-H), 3,4-4,2 (m, 1,3-H's), 4,6,
 15 5,1 (každé bs, 19-H's), 5,6-6,2 (ABq, 6,7-H's).

c) 20-ethynyl-1 β ,3 β ,20-trihydroxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = C(OH) (C $\equiv$ CH)CH₃, R² = R³ = R⁴ = H]

Silylether z kroku (b) výše (150 mg) byl desilylován jako v
 20 příkladu 7 (c) s použitím tetrabutylamoniumfluoridu (1,5 ml) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (68 mg, izolována chromatograficky): UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 260, $\lambda_{\min}$ 224 nm; IR (CDCl₃) 3660-3100, 3280, 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,8 (s, 18-H's), 1,48 (s, 21-H's), 2,47 (s, $\equiv$ C-H), 3,7-4,5 (m, 1,3-H's), 4,7, 5,3 (každé bs, 19-H's),
 25 5,7-6,3 (ABq, 6,7-H's).

Příklad 13

a) 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien [sloučenina (I), kde R¹ = CH₃CO-, R² = H, R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

- 5 Sloučenina 1 α ,3 β -bis-triizopropylsilyloxy-20-oxo-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien připravená podle metody Claverly a další (WO 90/09991) (170 mg) v benzenu (27 ml) s obsahem fenazinu (89 mg) byla fotoizomerizována jako v příkladu 7 (b) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (130 mg, izolována chromatograficky):
- 10 UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 261, $\lambda_{\min}$ 226 nm; IR (CDCl₃) 1690, 1620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,46 (s, 18-H's), 2,03 (21-H's), 3,7-4,6 (m, 1,3-H's), 4,6-5,2 (2xbs, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

- b) 1 α ,3 β -dihydroxy-20-oxo-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien
- 15 [sloučenina (I), kde R¹ = CH₃CO-, R² = R³ = R⁴ = H]

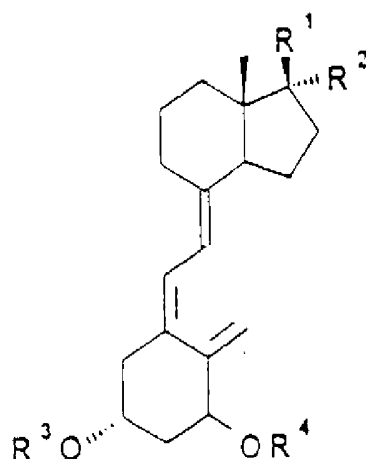
- Sloučenina z kroku (a) výše (130 mg) v tetrahydrofuranu (1,2 ml) byla desilylována tetrabutylamoniumfluoridem (1,2 ml) v tetrahydrofuranu (1,2 ml) jako v příkladu 7 (c) za získání v názvu uvedené sloučeniny (53 mg, izolována chromatograficky):
- 20 UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 226 nm; IR (CDCl₃) 3660-3200, 3300, 1700, 1640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 2,07 (21-H's), 3,7-4,4 (m, 1,3-H's), 4,7-5,4 (2xbs, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7H's).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce (I)

5

10



a jejich odpovídající 5,6-trans izomery, kde:

15

R¹ znamená hydroxyl, chráněný hydroxyl nebo C₁₋₆ alkoxylovou skupinu a R² označuje C₁₋₆ alkinylovou skupinu, popřípadě substituovanou hydroxylem, chráněným hydroxylem nebo C₁₋₆ alkoxylovou skupinou;

20

nebo R¹ znamená skupinu -C(R^A)(R^B)CH₃, kde R^A je C₁₋₆ alkinylová skupina popřípadě substituovaná hydroxylem, chráněným hydroxylem nebo C₁₋₆ alkoxylovou skupinou a R^B je hydroxyl, chráněný hydroxyl nebo C₁₋₆ alkoxylová skupina, nebo R^A a R^B spolu znamenají oxoskupinu, a R² znamená atom vodíku nebo hydroxyl, chráněný hydroxyl nebo C₁₋₆ alkoxylovou skupinu;

25

a R³ a R⁴ jsou vždy zvoleny z atomů vodíku a O-ochranných skupin;

s podmínkou, že jestliže R^1 znamená skupinu $-C(R^A)(R^B)CH_3$, ve které R^A a R^B spolu znamenají oxoskupinu a skupina $-OR^4$ je v konfiguraci α , tak R^2 je různé od vodíku.

5 2. Sloučeniny podle nároku 1, kde:

R^1 znamená hydroxyl, tri(C_{1-6} alkyl)silyloxy nebo methoxylovou skupinu a R^2 znamená C_{1-6} alkinylovou skupinu popřípadě substituovanou skupinou hydroxyl, tri(C_{1-6} alkyl)silyloxy nebo methoxy; nebo

10 R^1 znamená skupinu $-C(R^A)(R^B)CH_3$, kde R^A je C_{1-6} alkinylová skupina popřípadě substituovaná skupinou hydroxy, tri(C_{1-6} alkyl)silyloxy nebo methoxy a R^B je skupina hydroxy, tri(C_{1-6} alkyl)silyloxy nebo methoxy nebo R^A a R^B spolu znamenají oxoskupinu a R^2 znamená atom vodíku nebo skupinu hydroxy,
15 tri(C_{1-6} alkyl)silyloxy nebo methoxy.

3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, kde R^2 nebo R^A znamenají C_{1-6} alk-1-in-1-ylovou skupinu a skupina $-OR^4$ je v konfiguraci α .

20

4. Sloučeniny, kterými jsou:

$1\alpha, 3\beta, 17\alpha$ -trihydroxy-20-oxo-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien;

$1\alpha, 3\beta, 17\alpha$ -trihydroxy-20-oxo-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien;

25

$1\alpha, 3\beta, 17\beta$ -trihydroxy-17 α -ethinyl-9,10-sekoandrosta-5(Z),7,10(19)-trien;

1 α ,3 β -dihydroxy-17 α -ethinyl-17 β -methoxy-9,10-sekoandrosta-5(Z),7,10(19)-trien;

20-ethinyl-1 α ,3 β ,20-trihydroxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien;

5 1 α ,3 β ,dihydroxy-20-ethinyl-20-methoxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien; a

1 α ,3 β ,20-trihydroxy-20-propinyl-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien.

10 5. Sloučeniny, kterými jsou

1 α ,3 β ,17 β -trihydroxy-17 α -(3-hydroxypropin-1-yl)-9,10-sekoandrosta-5(Z),7,10(19)-trien;

1 α ,3 β ,20-trihydroxy-20-(3-hydroxypropin-1-yl)-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien;

15 1 α ,3 β ,20-trihydroxy-20-propargyl-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien;

1 β ,3 β ,20-trihydroxy-20-propinyl-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien; a

20 20-ethinyl-1 β ,3 β ,20-trihydroxy-9,10-sekopregna-5(Z),7,10(19)-trien.

6. Účinné sloučeniny obecného vzorce (I) a jejich 5,6-trans izomery definované v některém z předcházejících nároků, včetně aktivních sloučenin obecného vzorce (I), pro které
25 neplatí podmínka uvedená v nároku 1, pro použití jako protinádorové, antiproliferativní, imunosupresivní a/nebo protizánětlivé prostředky a prostředky proti plodnosti.

7. Použití účinné sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího 5,6-trans izomeru definovaného v některém z nároků 1 až 5, včetně aktivní sloučeniny obecného vzorce (I), pro kterou
5 neplatí podmínka uvedená v nároku 1, pro výrobu farmaceutického prostředku pro použití jako protinádorového, antiproliferativního, imunosupresivního a/nebo protizánětlivého prostředku a prostředku proti plodnosti.
8. Farmaceutické prostředky v y z n a č u j í c í s e t í m ,
10 ž e obsahují aktivní sloučeninu obecného vzorce (I) nebo její 5,6-trans izomer definovaný v některém z nároků 1 až 5, včetně aktivní sloučeniny obecného vzorce (I), pro kterou neplatí podmínka uvedená v nároku 1, ve směsi s jedním nebo
15 více fyziologicky přijatelnými nosiči a/nebo pomocnými látkami.
9. Způsob léčení člověka nebo zvířete dosažením terapeutického nebo profylaktického antineoplastického, antifertilního, antiproliferativního, imunosupresivního a/nebo protizánětlivého
20 účinku, který zahrnuje podávání účinného množství účinné sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího 5,6-trans izomeru definovaných v některém z nároků 1 až 5, včetně účinné sloučeniny obecného vzorce (I), pro kterou neplatí podmínka uvedená v nároku 1 pacientovi.
25
10. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1, který zahrnuje jeden nebo více následujících kroků:
- A) izomerizace odpovídajícího 5,6-trans izomeru;

5 B) oxidace sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího 5,6-transizomeru nebo odpovídající 1-dezoxysloučeniny, ve které R^1 znamená skupinu $-C(R^A)(R^B)CH_3$, kde R^A a R^B spolu znamenají oxoskupinu a R^2 znamená atom vodíku, za získání sloučeniny, ve které R^2 znamená hydroxylovou skupinu, následovaná v případě potřeby hydroxylací v poloze 1;

10 C) reakce sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího 5,6-trans izomeru, kde R^1 a R^2 společně nebo R^A a R^B společně znamenají oxoskupinu s C_{1-6} alkinylovým aniontem za poskytnutí sloučeniny, ve které R^1 nebo R^A je C_{1-6} alkynyl a R^2 nebo R^B je hydroxylová skupina; a

15 D) reakce sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejího 5,6-trans izomeru, kde R^1 , R^2 nebo R^B znamená hydroxylovou skupinu, s alkylačním činidlem za poskytnutí sloučeniny, ve které R^1 , R^2 nebo R^B znamená C_{1-6} alkylovou skupinu;

následovaných v případě nutnosti a/nebo potřeby odstraněním ochranných skupin.

20 11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že v kroku (B) se sloučenina obecného vzorce (I) nebo její 5,6-trans izomer nebo odpovídající 1-dezoxysloučenina, ve které R^1 znamená skupinu $-C(R^A)(R^B)CH_3$, kde R^A a R^B spolu znamenají oxoskupinu a R^2 znamená atom vodíku, oxiduje vzduchem za přítomnosti silné báze a fosfinu nebo fosfitu za poskytnutí sloučeniny, ve které R^2 znamená hydroxylovou skupinu.

30 12. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že v kroku (C) se použije výchozího materiálu obecného vzorce (I) nebo jeho 5,6-trans izomeru, kde R^1 a R^2 spolu

znamenají oxoskupinu, přičemž výchozí materiál se připravuje vzdušnou oxidací odpovídajícího 20-oxocholekalCIFerolu nebo jeho O-chráněného derivátu nebo 1-dezoxy analogu v přítomnosti silné báze, následovanou v případě nutnosti hydroxylací v poloze 1.

13. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce (I) a jejich 5,6-trans izomerů, ve kterých R^1 a R^2 spolu znamenají oxoskupinu a R^3 a R^4 jsou vždy zvoleny z atomů vodíku a O-ochranných skupin, vyznačující se tím, že zahrnuje vzdušnou oxidaci odpovídajícího 20-oxocholekalCIFerolu nebo jeho O-chráněného derivátu nebo 1-dezoxyanalogu v přítomnosti báze a potom následuje v případě nutnosti hydroxylace v poloze 1.

Zastupuje: