

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

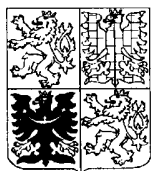
1999 - 2133

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 9/00
A 61 K 31/575
A 61 P 15/00
A 61 P 15/08
A 61 P 15/16
A 61 P 15/18

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



(22) Přihlášeno: **19.12.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.1996 11.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/1478 1997/041488**

(33) Země priority: **DK US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/DK97/00584**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/28323**

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(71) Přihlašovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce:

Grondahl Christian, Vaerlose, DK;
Dronvald Frederik Christian, Vedbaek, DK;
Faarup Peter, Vaerlose, DK;
Murray Anthony, Hallerup, DK;
Ottesen Jan Lund, Vaerlose, DK;

(74) Zástupce:

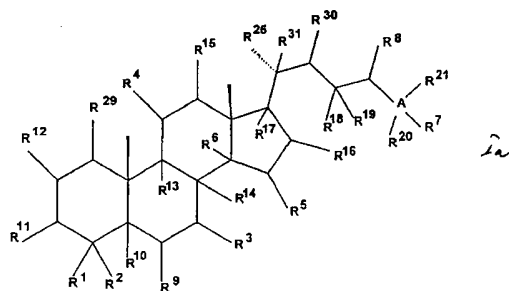
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
140 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sloučeniny regulující meiózu

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce Ia, strukturně příbuzné s přírodními sloučeninami, lze využít k regulaci meiózy ve vaječných zárodečných buňkách a v samčích zárodečných buňkách. Použití sloučenin obecného vzorce Ib jako léčivo a sloučeniny obecného vzorce Ic pro použití v regulaci meiózy.



Sloučeniny regulující meiózu

Oblast techniky

Předložený vynález se vztahuje k farmakologicky aktivním sloučeninám a jejich použití jako léčiv. Přesněji bylo zjištěno, že zde popsané sterolové deriváty mohou být použity k regulování meiózy.

Dosavadní stav techniky

V publikaci autorů L.F. Fieser & M. Fieser: Steroids, Reinhold Publishing Corporation, 1967 jsou v předmětném seznamu uvedeny 5 α -bromcholestan-3 β ,6 β -diol, 7 α -bromcholestan-3 β ,6 α -diol, 7 α -bromcholestan-3 β ,6 β -diol, 7 α -bromcholestan-3 β ,5 α -diol-6-on, 7 β -bromcholestan-3 β ,5 α -diol-6-on, 3 β -bromcholestan-2 α -ol, 5 α -chlorcholestan-3 β ,6 α -diol, 5 α -chlorcholestan-3 β ,6 β -diol, 6 β -chlorcholestan-3 β ,5 α -diol, cholesta-7,9(11)-dien-3 β ,6 α -diol, cholesta-7,9(11)-dien-3 β ,6 β -diol, cholestan-2 α ,3 α -diol, cholestan-2 α ,3 β -diol, cholestan-2 β ,3 α -diol, cholestan-2 β ,3 β -diol, cholestan-3 α ,4 α -diol, cholestan-3 α ,4 β -diol, cholestan-3 β ,4 β -diol, cholestan-3 α ,5 α -diol, cholestan-3 β ,5 α -diol, cholestan-3 β ,6 α -diol, cholestan-3 β ,6 β -diol, cholestan-3 β ,22 α -diol, cholestan-3 β ,22 β -diol, cholestan-3 β ,7 α ,8 α -triol, 5-cholesten-3 β ,4 α -diol, 5-cholesten-3 β ,4 β -diol, 5-cholesten-3 β ,20 α -diol, 5-cholesten-3 β ,22 α -diol, 5-cholesten-3 β ,22 β -diol, 5-cholesten-3 β ,24 α -diol, 5-cholesten-3 β ,24 β -diol, 6-cholesten-3 β ,5 α -diol, 8(14)-cholesten-3 β ,9 α -diol, 11-cholesten-3 α ,24-diol, 5-cholesten-3 β ,6-diol-7-on, 5-cholesten-4 α -ol-3-on, 5-cholesten-3 β ,4 β ,7 α -triol, koprostan-3 α ,5 β -diol, koprostan-3 β ,5 β -diol, koprostan-3 β ,6 β -diol, koprostan-4 β ,5 β -diol-3-on a 20 β -hydroxy-20-isocholesterol.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 1 183 079 je v příkladu 5 uveden způsob přípravy 4 α -hydroxy-5 α -cholestan-3-onu. O této sloučenině se neprohlašuje, že má jiné využití, než jako intermediát.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 1 224 738 jsou v uvedeném pořadí v příkladech 1 až 5 uvedeny cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -hemisukcinat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -hemisukcinat-6 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -hemisukcinat-6 β -formiat, cholestan-

3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -sulfat a cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -fosfat. O sloučeninách tam popsaných se uvádí, že mohou být použity pro léčbu arteriosklerózy.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 2 201 991 C2 je popsán způsob přípravy insekticidů jako je 2 β ,3 β ,14 α , (22R),25-pentahydroxycholest-7-en-6-onu.

Německá patentová přihláška s číslem publikace 2 236 778 B2 se vztahuje k novému insekticidu, to je cholest-7-en-2 β ,3 β ,5 β ,11 α ,14 α , (20R), (22R)-heptahydroxy-6-onu.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 2 409 971 B2 jsou v příkladu 1, 1, 2, 3, 3 a 6 v uvedeném pořadí uvedeny cholesta-5,24-dien-3 β -ol, 5-cholesten-3 β ,24,25-triol-3 β -acetat, 5-cholesten-3 β ,24,25-triol-3 β ,24-diacetat, cholesta-5,25-dien-3 β -ol-acetat, 5-cholesten-3 β ,25,26-triol-3 β -acetat a 5-cholesten-3 β ,25,26-triol. O tam uvedených sloučeninách je uvedeno, že jsou cennými intermediáty pro technickou přípravu 24,25(nebo 25,26)-dihydroxycholecalciferolu.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 2 453 648 B2 jsou ve sloupci 6 uvedeny jako intermediáty 5 α -cholestan-3 β ,6 α -diol, 5 β -cholestan-3 β ,6 β -diol, 5 α -cholestan-3,6-dion, 5 α -cholestan-6 β -ol-3-on a 5 α -cholestan-2 α -brom-6 β -ol-3-on.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 2 415 676 jsou postupně jako sloučeniny III, IV, X, XI, XII a XIII uvedeny cholestan-3 β ,25-diol-3 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,25-triol-3 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,25-triol, cholestan-5 α ,25-diol-3-on, 4-cholesten-25-ol-3-on a cholesta-4,6-dien-25-ol-3-on. O tam popsaných sloučeninách je uvedeno, že mohou být podstatně silnější než vitamín D₃.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 2 546 715 A1 je v příkladu 1 (sloučeniny V a II) uveden způsob přípravy 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholestenu a 1 α ,3 β -dihydroxy-6-cholestenu. O tam popsaných sloučeninách je uvedeno, že jsou výhodnými aditivy do potravin a mohou být užity ve vitamínových přípravcích.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 2 822 486 jsou v příkladu 3, 4, 5a a 6c a jako vzorec VII uvedeny postupně 3 α ,6 α -dihydroxy-5 β -cholestan-24-on, 3 α ,6 α ,24-trihydroxy-5 β -cholestan, 3-chlorcholesta-5,24-dien, 3 β -hydroxy-5-cholesten-24-on-acetat a 3-chlor-5-cholesten-24-on. V práci se tvrdí, že tam popsané sloučeniny mohou být použity jako intermediáty pro přípravu desmosterinu, jeho derivátů a dalšího aktivního vitamínu D.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 3 241 172 A1 jsou postupně v nárocích 2, 3, 5, 6 a 7 uvedeny 25-fluorcholestan-3 β , (22S)-diol, 25-chlorcholestan-3 β , (22S)-

diol, 25-methylcholestan-3 β ,22-diol, 25-methylcholestan-3 β ,22-diol-3-hydrogenbutandioat a 25-methylcholestan-3 β ,22-diol-bis-hydrogenbutandioat. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny inhibují aktivitu HMGCOA reduktasy a tvorbu cholesterolu v krvi.

V německé patentové přihlášce s číslem publikace 3 390 016 C2 je popsán způsob přípravy 1 α ,25-dihydroxy-26,26,26,27,27,27-hexafluor-5-cholestenu. V práci je uvedeno, že tato sloučenina může být snadno převedena na sloučeninu, která má podobnou aktivitu jako vitamín D₃.

V dánské patentové přihlášce s číslem publikace 123 767 je uveden způsob přípravy 2 β ,3 β ,14 α ,22,25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-onu. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny mají vliv na centrální nervovou soustavu.

V evropské patentové přihlášce s číslem publikace 15 122 B1 jsou postupně v příkladech 1, 1, 4, 4, 5ii, 5(1), 6i, 7, 7(2), 8iii, 8iv, 8iv, 9iii a 9iv uvedeny 25-hydroxy-3 β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-cholesten-24-on, 3 β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-5-cholesten-24-on, 25-hydroxy-24-oxocholesterol-3 β -acetat, 24-oxocholesterol-3 β -acetat, 25-hydroxy-24-oxocholesterol, 24,25-dihydroxycholesterol, 3 α ,6 α ,25-trihydroxy-24-oxo-5 β -cholestan, 1 α ,25-dihydroxy-24-oxocholesterol, 1 α ,24,25-trihydroxycholesterol, 3 β -hydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, 3 β ,25-dihydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, 3 β -hydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, 1 α ,3 β -dihydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien a 1 α ,3 β ,25-trihydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny jsou výhodné intermediáty převeditelné na aktivní vitamín D₃.

V evropské patentové přihlášce s číslem publikace 63 678 B1 jsou postupně v příkladech 1e, 3e a 4f uvedeny (24R)-3 β ,24,25-trihydroxy-5-cholesten, (24RS)-3 β ,24,25-trihydroxy-5-cholesten a (24R)-1 β ,3 β ,24,25-tetrahydroxy-5-cholesten. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny mohou být použity jako intermediáty v přípravě derivátů vitamínu D₃.

V evropské patentové přihlášce s číslem publikace 322 036 A1 jsou v tabulkách I (1 +2), II (5 až 9) a III (11 až 14) popsány 4,4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxycholesta-8,14-dien-2 α ,11 β -diol, 4,4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxycholest-8-en-2 α ,11 β -diol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8,14-dien-2 α ,3 β ,11 β -triol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8,14-dien-3 β ,11 β -diol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholest-8-en-2 α ,3 β ,11 β -triol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholest-8-en-3 β ,11 β -diol, 4,4-dimethyl-24-methylencholest-8-en-2,3 β ,11 β ,12 α -tetraol, 4,4-dimethyl-24-

methylen-3 β -sulfoxycholesta-8,14-dien-2 α ,11 β ,12 α -triol, 4,4-dimethyl-24-methylencholesta-8,14-dien-2 α ,3 β ,11 β ,12 α -tetraol, 4,4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxycholest-8-en-2-ol-11-on a mono(4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8,14-dien-2 α ,11 β -diol)-3 β -sukcinat. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny mají protizánětlivé účinky.

V evropské patentové přihlášce s číslem publikace 349 869 A2 jsou postupně v příkladu 1 a 2 uvedeny 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten a 1 α ,3 β ,24-trihydroxy-5-cholesten. V práci je uvedeno, že v pořadí druhá sloučenina je vhodná pro výrobu 1 α ,24-dihydroxyderivátu vitamínu D₃.

V britské patentové přihlášce s číslem publikace 2 089 810 A jsou v příkladu 1 uvedeny cholesta-5,7-dien-3 β ,25-triol a cholesta-5,7-dien-3 β ,25-triol. V práci je uvedeno, že tyto popsané sloučeniny by mohly najít uplatnění při různých terapeutických aplikacích jako náhrada 25-hydroxyderivátu vitamínu D₃.

V norské patentové přihlášce s číslem publikace 144 264 jsou v příkladu 1 a 3 postupně popsány 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten a 1 α ,3 β ,25-trihydroxy-5-cholesten. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny lze použít ve veterinární oblasti.

Ve švédské patentové přihlášce s číslem publikace 314 978 je popsán v příkladu 3 způsob využívající jako výchozí materiál (pro přípravu 7-koprosten-2 β ,3 β ,14 α -triol-6-onu) 7-cholesten-2 β ,3 β -diol-6-on. Poslední sloučenina je účinná proti metamorfózním hormonům hmyzu.

Ve švédské patentové přihlášce s číslem publikace 330 883 jsou postupně v příkladu 4 a 5 popsány 2 β ,3 β ,14 α ,25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on a 2 β ,3 β ,14 α ,25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti, avšak žádná není specifikována.

Ve švédské patentové přihlášce s číslem publikace 430 508 jsou v uvedeném pořadí v příkladech 5, 8, 9, 11 a 12 popsány 5-cholesten-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β ,25-triol. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny mají farmaceutické účinky, například inhibují (HMG-CoA) reduktasu.

V americkém popisu patentu číslo 3 931 403 jsou v příkladu I a II uvedeny 3 α ,7 α ,12 α ,24,25-pentahydroxykoprostan, 3 α ,7 α ,12 α ,25-tetrahydroxykoprostan, 3 α ,7 α ,25-trihydroxykoprostan, 3 α ,7 α ,24,25-tetrahydroxykoprostan, 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,24 α ,25-

pentol, 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,24 β ,25-pentol, 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,25,26-pentol a 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,25-tetrol. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny lze použít k přípravě přípravku, který má antimikrobiální, antibiotické a bakteriostatické vlastnosti.

V americkém popisu patentu číslo 4 011 250 jsou v uvedeném pořadí v příkladu 1 a 3 popsány jako intermediáty 1 α ,2 α ,3 β -trihydroxycholesta-5,7-dien a 1 α ,2 α -dihydroxy-3 β -acetoxy-5-cholesten.

V americkém popisu patentu číslo 4 254 045 je jako sloučenina 3 uveden 5-cholesten-2 β -fluor-1 α ,3 β -diol. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny mají aktivitu podobnou vitamínu D.

V americkém popisu patentu číslo 4 329 295 je v příkladech 3 až 6 v uvedeném pořadí popsána příprava 24-cyklopropyl-5-cholesten-3 β , (22S)-diol-3-acetatu, 24-cyklopropyl-5-cholesten-3 β , (22S)-diolu, 24-cyklopropylchol-5-en-3 β , (22S)-diol-3-hydrogenbutandioatu a 24-cyklopropyl-5 α -cholan-3 β , (22S)-diolu. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny inhibují aktivitu HMG CoA reductasy.

V americkém popisu patentu číslo 4 670 190 jsou v uvedeném pořadí v příkladech 1a, 1c, 2b', 3c, 4c, 9b a 9c popsány cholesta-1,4,6-trien-3-on, 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten, 1 α ,3 β -dihydroxy-5 α -cholestan, 1 α ,3 β -dihydroxycholesta-5,7-dien, 1 α ,3 β ,25-trihydroxy-5-cholesten, 1 α ,25-dihydroxycholesterol a 1 α ,25-dihydroxycholesterol-3-benzoat. V práci je uvedeno, že tam popsané sloučeniny mají terapeutické aplikace.

Dalšími známými sloučeninami jsou 5-cholesten-3 β , (20S)-diol (Sigma, St. Louis, Mo, USA, katalogové číslo H 6378), 5-cholesten-3 β , (22S)-diol (Sigma, St. Louis, Mo, USA, katalogové číslo H 5884), 5-cholesten-3 β ,4 β -diol (Steraloid Inc., Wilton, NH, USA, katalogové číslo C 6410, várka L 1066), 5-cholesten-3 β , (22R)-diol (Sigma, St. Louis, Mo, USA, katalogové číslo H 9384) a 2 β ,3 β ,14 α , (22R),25-pentahydroxycholest-7-en-6-on.

V žádné z výše uvedených publikací není jakákoliv zmínka o sloučeninách, které mají schopnost regulovat meiózu. Obsah výše uvedených publikací je zahrnut v referencích.

Meióza je jedinou a konečnou činností zárodečných buněk, na kterých ^{je} založena sexuální reprodukce. Meióza zahrnuje dvě meiotická dělení. Během prvního dělení se uskutečňuje výměna mezi geny matky a otce, před tím, než se páry chromozomů oddělí do dvou dceřiných buněk. Tyto buňky obsahují pouze poloviční množství (1n) chromozomů a 2c DNA. Druhé meiotické dělení probíhá bez syntézy DNA. Výsledkem tohoto dělení je proto tvorba

haploidních zárodečných buněk s pouze 1c DNA. Meiotické procesy jsou podobné v samčích a samičích zárodečných buňkách, ale časový rozvrh a diferenciační procesy, které vedou k vajíčku a spermii, se hluboce liší. Všechny samičí zárodečné buňky vstupují do profáze prvního meiotického dělení brzy v životě, často před narozením, ale jsou později drženy jako vaječné zárodečné buňky v profázi (klidové stadium meiózy) až do ovulace po pubertě. Tak má žena (samice) od časného života zásobu ženských (samičích) zárodečných buněk, která je používána, dokud se zásoba nevyčerpá. Meióza není u samic dokončena až do oplodnění a jejím výsledkem je pouze jedno vajíčko a dvě nezralá polární tělíska na zárodečnou buňku. Naproti tomu pouze některé z mužských (samčích) zárodečných buněk projdou od puberty meiózou a během života opustí kmenovou populaci zárodečných buněk. Meióza v mužské (samčí) buňce probíhá po iniciaci bez podstatného zpoždění a dává vznik 4 semenným buňkám.

O mechanismu, který kontroluje iniciaci meiózy v samci a samici, je známo pouze málo. Nové studie ukazují, že za zbrždění meiózy v samičí zárodečné buňce mohou být zodpovědné folikulární puriny, hypoxanthin nebo adenosin (Downs, S.M. et al Dev. Biol. 82, 454 až 458 (1985), Eppig, J.J. et al Dev. Biol. 119, 313 až 321 (1986) a Downs, S.M. Mol. Reprod. Dev. 35, 82 až 94 (1993)). Přítomnost difuzibilní látky, která reguluje meiózu, byla poprvé popsána Byskovem et al v kultivačním systému plodových zárodečných gonád myši (Byskov, A.G. et al Dev. Biol. 52, 193 až 200 (1976)). Látka aktivující meiózu (MAS) byla uvolňována zárodečným vaječným myši, kde probíhala meióza a látka zabraňující meióze (MPS) byla uvolňována z morfologicky diferencovaných varlat s nemeiotickými zárodečnými buňkami v klidové fázi. Bylo navrženo, že relativní koncentrace MAS a MPS regulovaly započetí, zbrždění a opětovné zahájení meiózy v samčích a samičích zárodečných buňkách (Byskov, A.G. et al v The Physiology of Reproduction (Knobil, E. a Neill, J.D., editoři, Raven Press, New York (1994)). Je jasné, že jestliže může být meióza regulována, může být kontrolována reprodukce. Nedávný článek (Byskov, A.G. et al Nature 374, 559 až 562 (1995)) popisuje izolaci určitých sterolů z býčích varlat a lidské folikulární tekutiny, které aktivují meiózu vaječných zárodečných buněk. Bohužel tyto steroly jsou dosti nestálé a využití tohoto zajímavého poznatku by se tak vysoce urychlilo, kdyby byly k dispozici stabilnější sloučeniny aktivující meiózu.

Sloučeniny, o kterých je známo, že stimulují meiózu a liší se od sloučenin nárokových v předložené patentové přihlášce, jsou popsány ve WO 96/27658.

Zde popsané sloučeniny mají výhody ve srovnání se známými sloučeninami.

Podstata vynálezu

Účelem předloženého vynálezu je poskytnout sloučeniny a způsoby vhodné pro zbavení se neplodnosti u samic a samců, zvláště u savců, konkrétněji u lidí.

Dalším účelem předloženého vynálezu je poskytnout sloučeniny a způsoby vhodné jako antikoncepční prostředky u samic a samců, zvláště u savců, konkrétněji u lidí.

Podle předloženého vynálezu jsou poskytnuty nové sloučeniny se zajímavými farmakologickými vlastnostmi. Zvláště sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou vhodné pro regulaci meiózy ve vaječných zárodečných buňkách a v samčích zárodečných buňkách.

V jednom aspektu se předložený vynález vztahuje ke sloučeninám obecného vzorce Ia v níže uvedeném nároku 1.

V jiném ztělesnění se vynález vztahuje k esterům sloučenin obecného vzorce Ia. Tyto estery se formálně odvodí esterifikací jedné nebo více hydroxylových skupin sloučeniny vzorce Ia s kyselinou, která může být například vybrána ze skupiny kyselin zahrnující jantarovou kyselinu a jiné alifatické dikarboxylové kyseliny, nikotinovou kyselinu, isonikotinovou kyselinu, kyselinu ethyluhličitou, kyselinu fosforečnou, sulfonovou kyselinu, sulfamovou kyselinu, benzoovou kyselinu, octovou kyselinu, propionovou kyselinu a další alifatické monokarboxylové kyseliny.

V ještě dalším zvýhodněném ztělesnění se předložený vynález vztahuje ke sloučeninám obecného vzorce Ib a jejich esterům jako léčivům.

V ještě dalším zvýhodněném ztělesnění se předložený vynález vztahuje ke sloučeninám obecného vzorce Ic nebo jejich esterům ve výrobě léčiva pro použití v regulaci meiózy.

V dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje k použití výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru jako léčiva, zvláště jako léčiva pro použití v regulaci meiózy. Sloučenina může být použita v čisté formě nebo ve formě kapalného nebo pevného přípravku obsahujícího pomocné látky, v oboru konvenčně používané.

Ve zde uvedeném kontextu se výraz "regulující meiózu" používá k vyjádření toho, že určité sloučeniny vynálezu mohou být použity ke stimulaci meiózy in vitro, in vivo nebo ex vivo. Tak sloučeniny, které mohou být agonisté přirozeně se vyskytující látky aktivující meiózu, lze použít v léčbě neplodnosti, která je způsobena nedostatečnou stimulací meiózy u samic a u samců. Další sloučeniny vynálezu, které mohou být antagonisté přirozeně se vyskytující látky aktivující meiózu, lze použít k regulaci meiózy, s výhodou in vivo, a to způsobem, který je dělá



vhodnými jako antikoncepční prostředky. V tomto případě znamená regulace částečnou nebo úplnou inhibici.

V ještě dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje k použití výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru v regulaci meiózy vaječné zárodečné buňky, zvláště savčí vaječné zárodečné buňky, konkrétněji lidské vaječné zárodečné buňky.

V ještě dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje k použití výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru ve stimulaci meiózy vaječné zárodečné buňky, zvláště savčí zárodečné vaječné buňky, konkrétněji lidské vaječné zárodečné buňky.

V ještě dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje k použití výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru v inhibici meiózy vaječné zárodečné buňky, zvláště savčí vaječné zárodečné buňky, konkrétněji lidské vaječné zárodečné buňky.

V ještě dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje k použití výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru v regulaci meiózy samčí zárodečné buňky, zvláště savčí samčí zárodečné buňky, konkrétněji lidské samčí zárodečné buňky.

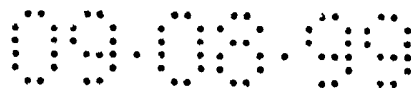
V ještě dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje k použití výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru ve stimulaci meiózy samčí zárodečné buňky, zvláště savčí samčí zárodečné buňky, konkrétněji lidské samčí zárodečné buňky.

V ještě dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje k použití výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru v inhibici meiózy samčí zárodečné buňky, zvláště savčí samčí zárodečné buňky, konkrétněji lidské samčí zárodečné buňky.

V ještě dalším zvýhodněném aspektu se předložený vynález vztahuje ke způsobu regulace meiózy v savčí zárodečné buňce, kterýžto způsob zahrnuje podání účinného množství výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru zárodečné buňce, která takové působení potřebuje.

V ještě dalším aspektu se předložený vynález vztahuje ke způsobu regulace meiózy v savčí zárodečné buňce, kde výše uvedená sloučenina vzorce Ic nebo její ester se přivede do zárodečné buňky podáním této sloučeniny uvedené buňce savčího hostitele.

V ještě dalším aspektu se předložený vynález vztahuje ke způsobu, kde zárodečnou buňkou, jejíž meióza se má regulovat prostřednictvím výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru, je vaječná zárodečná buňka.



V ještě dalším aspektu se předložený vynález vztahuje ke způsobu regulace meiózy ve vaječné buňce, kde výše uvedená sloučenina vzorce Ic nebo její ester se zavede do vaječné zárodečné buňky ex vivo.

V ještě dalším aspektu se předložený vynález vztahuje ke způsobu regulace meiózy samčí zárodečné buňky přivedením výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru do buňky.

V ještě dalším aspektu se předložený vynález vztahuje ke způsobu, kde zralé samčí zárodečné buňky jsou produkovány in vivo nebo in vitro podáním výše uvedené sloučeniny vzorce Ic nebo jejího esteru do tkáně varlat která obsahující nezralé buňky.

Zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^1 a R^2 jsou obě vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde jedna ze skupin R^1 a R^2 je vodík, zatímco druhá je methylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^1 a R^2 jsou obě methylové skupiny.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^1 je rozvětvená nebo nerozvětvená C_1 až C_6 alkylová skupina, výhodně substituovaná halogenem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^2 je rozvětvená nebo nerozvětvená C_1 až C_6 alkylová skupina, výhodně substituovaná halogenem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^1 je hydroxyskupina a skupina R^2 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku a rozvětvené nebo nerozvětvené C_1 až C_6 alkylové skupiny, která může být substituována halogenem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^2 je hydroxyskupina a skupina R^1 se vybere ze skupiny sestávající z vodíku a rozvětvené nebo nerozvětvené C_1 až C_6 alkylové skupiny, která může být substituována halogenem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^1 a R^2 společně tvoří methylenovou skupinu.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^1 a R^2 společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^1 a R^2 společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří cyklopentanový kruh.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^1 a R^2 společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří cyklohexanový kruh.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je methylenová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je methoxyskupina nebo acetoxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je skupina $=NOH$.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je skupina $=NOR^{26}$, kde R^{26} je C_1 až C_3 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 je hydroxyskupina a C_1 až C_4 alkylová skupina vázaná ke stejnému uhlíkovému atomu sterolové kostry.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 tvoří společně se skupinou R^9 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny R^3 a R^9 .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^3 tvoří společně se skupinou R^{14} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny R^3 a R^{14} .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je methylenová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je methoxyskupina nebo acetoxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je skupina $=NOH$.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je skupina $=NOR^{27}$, kde R^{27} je C_1 až C_3 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 je hydroxyskupina a C_1 až C_4 alkylová skupina vázaná ke stejnému uhlíkovému atomu sterolové kostry.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 tvoří společně se skupinou R^{13} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny R^4 a R^{13} .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^4 tvoří společně se skupinou R^{15} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny R^4 a R^{15} .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je C_1 až C_4 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je methylenová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je methoxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je skupina $=NOH$.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 je skupina $=NOR^{22}$, kde R^{22} je C_1 až C_3 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^5 tvoří společně se skupinou R^6 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny R^5 a R^6 .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^6 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^6 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^6 tvoří společně se skupinou R^{14} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny R^6 a R^{14} .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^9 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^9 je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^9 je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^9 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^9 tvoří společně se skupinou R^{10} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny R^9 a R^{10} .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{10} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{10} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{10} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je alkoxykupina, aralkyloxykupina, alkoxyalkoxykupina nebo alkanoyloxyalkylová skupina, přičemž každá skupina obsahuje celkem až do 10 uhlíkových atomů, s výhodou do 8 uhlíkových atomů.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je C_1 až C_4 alkoxykupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je methoxykupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je ethoxykupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je skupina CH_3OCH_2O- .

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je pivaloyloxymethoxykupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je acyloxykupina odvozená od kyseliny s 1 až 20 uhlíkovými atomy.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je acyloxykupina vybraná ze skupiny zahrnující acetoxyskupinu, benzoyloxykupinu, pivaloyloxykupinu, butyryloxykupinu, nikotinoyloxykupinu, isonikotinoyloxykupinu, hemisukcinoyloxykupinu, hemiglutaroyloxykupinu, butylkarbamoyloxykupinu,

fenylkarbamoyloxyskupinu, butoxykarbonyloxyskupinu, terc.butoxykarbonyloxyskupinu a ethoxykarbonyloxyskupinu.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je sulfonyloxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je fosfonyloxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je skupina =NOH.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je skupina =NOR²⁸, kde R^{28} je C_1 až C_3 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} je hydroxyskupina a C_1 až C_4 alkylová skupina vázaná ke stejnému uhlíkovému atomu sterolové kostry.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{11} tvoří společně se skupinou R^{12} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou R^{11} a R^{12} umístěny.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{12} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{12} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{12} je C_1 až C_3 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{12} je C_1 až C_3 alkoxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{12} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{13} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{13} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{13} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{13} společně se skupinou R^{14} tvoří další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou R^{13} a R^{14} umístěny.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{14} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{14} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{14} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je C_1 až C_4 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je methylenová skupina.

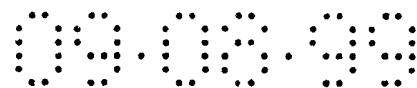
Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je methoxyskupina nebo acetoxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je skupina $=NOH$.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{15} je skupina $=NOR^{23}$, kde R^{23} je C_1 až C_3 alkylová skupina.



Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je C_1 až C_3 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je methylenová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je methoxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je skupina $=NOH$.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} je skupina $=NOR^{24}$, kde R^{24} je C_1 až C_3 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{16} společně seskupinou R^{17} tvoří další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na které jsou R^{16} a R^{17} umístěny.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{17} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{17} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^{18} a R^{19} jsou obě vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde jedna ze skupin R^{18} a R^{19} je vodík, zatímco druhá je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde jedna ze skupin R^{18} a R^{19} je vodík, zatímco druhá je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde jedna ze skupin R^{18} a R^{19} je vodík, zatímco druhá je methoxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde jedna ze skupin R^{18} a R^{19} je fluor a druhá je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^{18} a R^{19} společně tvoří oxoskupinu.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{25} je hydroxymethylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{25} je C_1 až C_4 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^{25} a R^{31} společně tvoří methylenovou skupinu.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupiny R^{25} a R^{31} společně tvoří oxoskupinu.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{29} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{29} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{29} je methylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{29} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{29} je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{30} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{30} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{30} je methylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{30} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{31} je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{31} je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{31} je methylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde skupina R^{31} je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^7 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^7 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^7 je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^7 společně se skupinou R^8 tvoří další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na kterých jsou R^7 a R^8 umístěny.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^8 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^8 je C_1 až C_4 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^8 je methylenová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^8 je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^8 je kyanoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^8 je halogen.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^8 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{20} je C_1 až C_4 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{20} je trifluormethylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{20} je C_3 až C_6 cykloalkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{21} je C_1 až C_4 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{21} je C_1 až C_4 hydroxyalkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{21} je C_1 až C_4 halogenalkylová skupina obsahující do tří halogenových atomů.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{21} je methoxymethylová nebo acetoxymethylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupina R^{21} je C_3 až C_6 cykloalkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je uhlíkový atom a skupiny R^{20} a R^{21} společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový zbytek kruhu, s výhodou cyklopropylový zbytek kruhu, cyklopentylový zbytek kruhu nebo cyklohexylový zbytek kruhu.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je dusíkový atom.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je dusíkový atom a skupina R^8 je vodík.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je dusíkový atom a skupina R^8 je hydroxyskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je dusíkový atom a skupina R^8 je C_1 až C_4 alkylová skupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je dusíkový atom a skupina R^8 je oxoskupina.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde A je dusíkový atom a skupiny R^{20} a R^{21} se nezávisle vyberou ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu.

Další zvýhodněné sloučeniny vzorce Ia, Ib a Ic jsou takové sloučeniny, kde dlouhý postranní řetězec v poloze 17 je v β poloze.

Rozumí se, že výše uvedené zvýhodněné substituenty lze kombinovat jakýmkoliv způsobem mezi sebou.

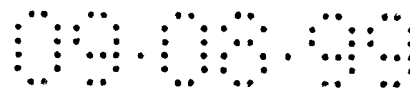
Další zvýhodněná ztělesnění vynálezu jsou uvedena v připojených nárocích.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz C_1 až C_3 alkylová skupina znamená alkylovou skupinu, která má jeden až tři uhlíkové atomy, přičemž zvýhodněnými příklady jsou methylová skupina, ethylová skupina a propylová skupina, výhodněji methylová skupina a ethylová skupina. Podobně výraz C_1 až C_4 alkylová skupina znamená alkylovou skupinu, která má jeden až čtyři uhlíkové atomy, přičemž zvýhodněnými příklady jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina a butylová skupina, výhodněji methylová skupina a ethylová skupina. Výraz C_1 až C_6 alkylová skupina znamená alkylovou skupinu, která má jeden až šest uhlíkových atomů, přičemž zvýhodněnými příklady jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, terc.butylová skupina, pentylová skupina a hexylová skupina, výhodněji methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina a terc.butylová skupina, ještě výhodněji methylová skupina a ethylová skupina.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz C_1 až C_3 alkoxykupina znamená alkoxykupinu, která má jeden až tři uhlíkové atomy, přičemž zvýhodněnými příklady jsou methoxykupina, ethoxykupina a propoxykupina, výhodněji methoxykupina a ethoxykupina.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz halogen s výhodou označuje fluor a chlor, výhodněji fluor.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz C_1 až C_4 alkandiylová skupina označuje rozvětvený nebo nerozvětvený alkan, ze kterého byly odstraněny dva vodíkové atomy. Pohledem na vzorec I lze vidět, že v těchto alkandiylových skupinách jsou dvě volné vazby napojeny na tentýž uhlíkový atom sterolové kostry. Obecné termíny pro alkandiylovou skupinu jsou alkylidenová a alkylénová skupina. Příklady zvýhodněných alkandiylových skupin jsou



methylenová skupina, ethylenová skupina, propylenová skupina, propylidenová skupina, isopropylidenová skupina, sek.butylidenová skupina a 1,4-butylenová skupina.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz C_3 až C_6 cykloalkylová skupina označuje cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů v řetězci. Zvýhodněnými příklady jsou cyklopropylová skupina a cyklopentylová skupina.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz acyloxyskupina označuje jednovazný substituent obsahující případně substituovanou C_1 až C_6 alkylovou nebo fenylovou skupinu spojenou s karbonyloxyskupinou, jako je například acetoxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, isobutyryloxyskupina, pivaloyloxyskupina, valeryloxyskupina, benzoyle skupina a podobně.

Podle Sloučeniny nároku 1 mají mnoho chirálních center v molekule a tak existují v několika isomerních formách. Všechny tyto isomerní formy a jejich směsi patří do oblasti vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny analogicky s přípravou známých sloučenin. Syntéza sloučenin vzorce I může sledovat dobře zavedené syntetické reakční postupy popsané v obsáhlé literatuře o sterolech a steroidech. Následující knihy mohou být použity jako klíčový zdroj pro syntézu: L.F. Fieser & M. Fieser: Steroids, Reinhold Publishing Corporation, NY 1959, Rood's Chemistry of Carbon Compounds (S. Coffrey, editor), Elsevier Publishing Company, 1971 a zvláště Dictionary of Steroids (R.A. Hill, D.N. Kirk, H.L.J. Makin a G.M. Murphy, editoři), Chapman & Hall. Poslední knížka obsahuje rozsáhlý seznam odkazů na originální články, které pokrývají časový úsek do roku 1990. Všechny tyto knihy, v to zahrnující i poslední zmíněné citace, jsou zahrnuty v odkazech.

Sloučeniny předloženého vynálezu ovlivňují meiózu ve vaječných zárodečných buňkách stejně jako v samčích zárodečných buňkách.

Existence přírodní sloučeniny, která indukuje meiózu, je známa již nějaký čas. Avšak až do nedávna byla identita sloučeniny nebo sloučenin indukujících meiózu neznáma.

Šanci k možnosti ovlivnění meiózy je několik. Podle zvýhodněné konkrétní formy předloženého vynálezu může být ke stimulaci meiózy použita sloučenina nároku 1 nebo její ester. Podle další zvýhodněné konkrétní formy předloženého vynálezu může být ke stimulaci meiózy u lidí použita sloučenina nároku 1 nebo její ester. Sloučeniny nároku 1 a jejich estery jsou slibné jako nová, plodnost regulující činidla, bez obvyklých postranních účinků na tělní buňky, jež jsou známy z dosavad používaných hormonálních antikoncepčních prostředků, které jsou založeny na estrogenech a/nebo gestagenech.

Pro použití jako antikoncepčních prostředků u samic lze podat látku indukující meiózu tak, aby se předčasně indukovalo pokračování meiózy ve vaječných zárodečných buňkách, dokud jsou ještě v rostoucím folikulu, ještě před tím, než se objeví ovulační pík gonadotropinů. U žen lze pokračování meiózy například vyvolat po týdnu od ukončení předchozí menstruace. Při ovulaci potom nejsou výsledné přezrálé vaječné zárodečné buňky s největší pravděpodobností oplodněny. Normální menstruační cyklus není pravděpodobně ovlivněn. V tomto spojení je důležité si povšimnout, že biosyntéza progesteronu v kultivovaných lidských granulosaových buňkách (tělních buňkách folikulu) není ovlivněna přítomností látky indukující meiózu, zatímco estrogeny a gestageny v dosavad používaných hormonálních antikoncepčních prostředcích mají ^e ~~napříznivý~~ vliv na biosyntézu progesteronu.

Podle další ^{zodl} zvýhodněné konkrétní formy tohoto vynálezu může být sloučenina nároku 1 nebo její ester použita formou podání těchto látek při léčbě určitých případů neplodnosti samic, v to zahrnujíc žen, které vzhledem k nedostatečné vlastní tvorbě látky aktivující meiózu nejsou schopné vyprodukovat zralé vaječné buňky. Také když se provádí oplodnění in vitro, může být dosaženo lepších výsledků, když se sloučenina nároku 1 nebo její ester přidá do prostředí, ve kterém jsou vaječné zárodečné buňky uchovávány.

Když je neplodnost samců, v to zahrnujíc muže, způsobena nedostatečnou vlastní produkcí látky aktivující meiózu a tím nedostatkem zralých spermiových buněk, podání ^{zodl} sloučeniny nároku 1 nebo jejího esteru může tento problém zmírnit.

Jako alternativa k výše popsanému způsobu lze také u samic dosáhnout ochrany před otěhotněním podáním ^{zodl} sloučeniny nároku 1 nebo jejího esteru, která inhibuje meiózu, takže nevznikají žádné zralé vaječné zárodečné buňky. Podobně lze dosáhnout antikoncepce u samců podáním ^{zodl} sloučeniny nároku 1 nebo jejího esteru, která inhibuje meiózu, takže nevznikají žádné zralé spermie.

^{zodl} Cesta podání prostředků obsahujících sloučeninu nároku 1 nebo jejího esteru může být jakákoliv cesta, která účinně transportuje aktivní sloučeninu na místo její činnosti.

Když se tak sloučeniny tohoto vynálezu podávají savci, jsou tyto pohodlně poskytovány ve formě farmaceutického přípravku, který obsahuje alespoň jednu ^{zodl} sloučeninu nároku 1 nebo její ester ve spojení s farmaceuticky přátelným nosičem. Pro orální použití jsou takové přípravky s výhodou ve formě kapslí nebo tablet.

Z výše uvedeného se rozumí, že žádaný režim podávání bude záviset na léčeném stavu. Tak když se používá v léčbě neplodnosti, může se podání uskutečnit pouze jednou nebo po

omezenou periodu času, například do dosažení otěhotnění. Když se sloučenina ^{podle} nároku 1 nebo její ester používá jako antikoncepční prostředek, musí být podávána buď kontinuálně nebo cyklicky. Když se používá jako antikoncepční prostředek u samic a nebere se průběžně, potom bude důležitá doba podání vzhledem k ovulaci.

Níže jsou uvedeny příklady zvýhodněných sloučenin podle tohoto vynálezu:

5-Cholesten-3 α ,1 β -diol, 5-cholesten-3 α ,1 α -diol, 5-cholesten-3 α ,2 β -diol, 5-cholesten-3 α ,2 α -diol, 5-cholesten-3 α ,4 β -diol, 5-cholesten-3 α ,4 α -diol, 5-cholesten-3 α ,7 β -diol, 5-cholesten-3 α ,7 α -diol, 5-cholesten-3 α ,11 β -diol, 5-cholesten-3 α ,11 α -diol, 5-cholesten-3 α ,12 β -diol, 5-cholesten-3 α ,12 α -diol, 5-cholesten-3 α ,15 β -diol, 5-cholesten-3 α ,15 α -diol, 5-cholesten-3 α ,16 β -diol, 5-cholesten-3 α ,16 α -diol, 5-cholesten-3 α ,17 β -diol, 5-cholesten-3 α ,17 α -diol, 5-cholesten-3 α , (20R)-diol, 5-cholesten-3 α , (20S)-diol, 5-cholesten-3 α ,21-di-ol, 5-cholesten-3 α , (22R)-diol, 5-cholesten-3 α , (22S)-diol, 5-cholesten-3 α , (23R)-diol, 5-cholesten-3 α , (23S)-diol, 5-cholesten-3 α , (24R)-diol, 5-cholesten-3 α , (24S)-diol, 5-cholesten-3 α ,25-di-ol, (25R)-5-cholesten-3 α ,26-di-ol, (25S)-5-cholesten-3 α ,26-di-ol, 5-cholesten-3 β ,1 β -diol, 5-cholesten-3 β ,1 α -diol, 5-cholesten-3 β ,2 β -diol, 5-cholesten-3 β ,2 α -diol, 5-cholesten-3 β ,4 β -diol, 5-cholesten-3 β ,4 α -diol, 5-cholesten-3 β ,7 β -diol, 5-cholesten-3 β ,7 α -diol, 5-cholesten-3 β ,11 β -diol, 5-cholesten-3 β ,11 α -diol, 5-cholesten-3 β ,12 β -diol, 5-cholesten-3 β ,12 α -diol, 5-cholesten-3 β ,15 β -diol, 5-cholesten-3 β ,15 α -diol, 5-cholesten-3 β ,16 β -diol, 5-cholesten-3 β ,16 α -diol, 5-cholesten-3 β ,17 β -diol, 5-cholesten-3 β ,17 α -diol, 5-cholesten-3 β , (20R)-diol, 5-cholesten-3 β , (20S)-diol, 5-cholesten-3 β ,21-di-ol, 5-cholesten-3 β , (22S)-diol, 5-cholesten-3 β , (23R)-diol, 5-cholesten-3 β , (23S)-diol, 5-cholesten-3 β , (24R)-diol, 5-cholesten-3 β , (24S)-diol, 5-cholesten-3 β ,25-di-ol, (25S)-5-cholesten-3 β ,26-di-ol, cholesta-5,24-dien-3 α ,1 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,1 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,2 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,2 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,4 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,4 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,7 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,7 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,11 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,11 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,12 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,12 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,15 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,15 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,16 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,16 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,17 β -diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,17 α -diol, cholesta-5,24-dien-3 α , (20R)-diol, cholesta-5,24-dien-3 α , (20S)-diol, cholesta-5,24-dien-3 α ,21-di-ol, cholesta-5,24-dien-3 α , (22R)-diol, cholesta-5,24-dien-3 α , (22S)-diol, cholesta-5,24-dien-3 α , (23R)-diol, cholesta-5,24-dien-3 α , (23S)-diol, cholesta-

24

3 β , (23S)-diol, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3 β , (24R)-diol, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3 β , (24S)-diol, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3 β , 25-diol, (25R)-4,4-dimethyl-5-cholesten-3 β , 26-diol, (25S)-4,4-dimethyl-5-cholesten-3 β , 26-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 1 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 1 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 2 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 2 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 7 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 7 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 11 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 11 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 12 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 12 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 15 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 15 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 16 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 16 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 17 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 17 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , (20R)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , (20S)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 21-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , (22R)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , (22S)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , (23R)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , (23S)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 α , 26-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 1 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 1 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 2 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 2 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 7 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 7 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 11 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 11 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 12 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 12 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 15 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 15 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 16 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 16 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 17 β -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 17 α -diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , (20R)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , (20S)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 21-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , (22R)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , (22S)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , (23R)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , (23S)-diol, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3 β , 26-diol, spiro[5-cholesten-3 α , 7 β -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 7 α -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 11 β -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 11 α -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 12 β -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 12 α -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 15 β -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 15 α -diol-4, 1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3 α , 16 β -

26

5,24-dien-3 α , (22R)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 α , (22S)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 α , (23R)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 α , (23S)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 α , 26-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 7 β -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 7 α -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 11 β -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 11 α -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 12 β -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 12 α -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 15 β -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 15 α -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 16 β -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 16 α -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 17 β -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 17 α -diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , (20R)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , (20S)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 21-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , (22R)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , (22S)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , (23R)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , (23S)-diol-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3 β , 26-diol-4,1'-cyklopropan], 3 α -hydroxy-5-cholesten-1-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-2-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-7-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-11-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-12-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-15-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-16-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-22-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-23-on, 3 α -hydroxy-5-cholesten-24-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-1-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-2-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-7-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-11-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-12-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-15-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-16-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-22-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-23-on, 3 β -hydroxy-5-cholesten-24-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-1-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-2-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-7-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-11-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-12-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-15-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-16-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-22-on, 3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-23-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-1-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-2-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-7-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-11-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-12-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-15-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-16-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-22-on, 3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-23-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-cholesten-1-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-cholesten-2-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-cholesten-7-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-

cholesten-11-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-cholesten-12-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-
 cholesten-15-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-cholesten-16-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-
 cholesten-22-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-cholesten-23-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxy-5-
 cholesten-24-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-cholesten-1-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-
 cholesten-2-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-cholesten-7-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-
 cholesten-11-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-cholesten-12-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-
 cholesten-15-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-cholesten-16-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-
 cholesten-22-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-cholesten-23-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxy-5-
 cholesten-24-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-1-on, 4,4-dimethyl-3 α -
 hydroxycholesta-5,24-dien-2-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-7-on, 4,4-
 dimethyl-3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-11-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-12-
 on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-15-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxycholesta-5,24-
 dien-16-on, 4,4-dimethyl-3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-22-on, 4,4-dimethyl-3 α -
 hydroxycholesta-5,24-dien-23-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-1-on, 4,4-
 dimethyl-3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-2-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-7-on,
 4,4-dimethyl-3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-11-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-
 12-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-15-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxycholesta-
 5,24-dien-16-on, 4,4-dimethyl-3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-22-on, 4,4-dimethyl-3 β -
 hydroxycholesta-5,24-dien-23-on, spiro[3 α -hydroxy-5-cholesten-7-on-4,1'-cyklopropan],
 spiro[3 α -hydroxy-5-cholesten-11-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxy-5-cholesten-12-on-
 4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxy-5-cholesten-15-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxy-5-
 cholesten-16-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxy-5-cholesten-22-on-4,1'-cyklopropan],
 spiro[3 α -hydroxy-5-cholesten-23-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxy-5-cholesten-24-on-
 4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxy-5-cholesten-7-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxy-5-
 cholesten-11-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxy-5-cholesten-12-on-4,1'-cyklopropan],
 spiro[3 β -hydroxy-5-cholesten-15-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxy-5-cholesten-16-on-
 4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxy-5-cholesten-22-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxy-5-
 cholesten-23-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxy-5-cholesten-24-on-4,1'-cyklopropan],
 spiro[3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-7-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxycholesta-5,24-
 dien-11-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-12-on-4,1'-cyklopropan],
 spiro[3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-15-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxycholesta-5,24-

dien-16-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 α -hydroxycholesta-5,24-dien-22-on-4,1'-cyklopropan],
 spiro[3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-7-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxycholesta-5,24-
 dien-11-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-12-on-4,1'-cyklopropan],
 spiro[3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-15-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxycholesta-5,24-
 dien-16-on-4,1'-cyklopropan], spiro[3 β -hydroxycholesta-5,24-dien-22-on-4,1'-cyklopropan],
 4,4-dimethyl-5-cholesten-1,3-dion, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3,7-dion, 4,4-dimethyl-5-
 cholesten-3,11-dion, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3,12-dion, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3,15-dion,
 4,4-dimethyl-5-cholesten-3,16-dion, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3,22-dion, 4,4-dimethyl-5-
 cholesten-3,23-dion, 4,4-dimethyl-5-cholesten-3,24-dion, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-1,3-
 dion, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3,7-dion, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3,11-dion, 4,4-
 dimethylcholesta-5,24-dien-3,12-dion, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3,15-dion, 4,4-
 dimethylcholesta-5,24-dien-3,16-dion, 4,4-dimethylcholesta-5,24-dien-3,22-dion, 4,4-
 dimethylcholesta-5,24-dien-3,23-dion, spiro[5-cholesten-3,7-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[5-
 cholesten-3,11-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3,12-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[5-
 cholesten-3,15-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3,16-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[5-
 cholesten-3,22-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[5-cholesten-3,23-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[5-
 cholesten-3,24-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3,7-dion-4,1'-cyklopropan],
 spiro[cholesta-5,24-dien-3,11-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3,12-dion-4,1'-
 cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3,15-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-
 3,16-dion-4,1'-cyklopropan], spiro[cholesta-5,24-dien-3,22-dion-4,1'-cyklopropan],
 spiro[cholesta-5,24-dien-3,23-dion-4,1'-cyklopropan], 4,4-dimethyl-1 β -hydroxy-5-cholesten-3-
 on, 4,4-dimethyl-1 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-2 β -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-2 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-7 β -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-7 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-11 β -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-11 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-12 β -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-12 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-15 β -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-15 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-16 β -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-16 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-17 β -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-17 α -hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-(20R)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-(20S)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-21-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-
 dimethyl-(22R)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-(22S)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-

dimethyl-(23R)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-(23S)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-(24R)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-(24S)-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-25-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-(25R)-26-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-(25S)-26-hydroxy-5-cholesten-3-on, 4,4-dimethyl-1 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-1 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-2 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-2 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-7 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-7 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-11 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-11 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-12 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-12 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-15 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-15 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-16 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-16 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-17 β -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-17 α -hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-(20R)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-(20S)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-21-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-(22R)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-(22S)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-(23R)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-(23S)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, 4,4-dimethyl-26-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on, spiro[7 β -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[7 α -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[11 β -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[11 α -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[12 β -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[12 α -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[15 β -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[15 α -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[16 β -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[16 α -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[17 β -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[17 α -hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(20R)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(20S)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[21-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(22R)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(22S)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(23R)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(23S)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(24R)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(24S)-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[25-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(25R)-26-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-

cyklopropan], spiro[(25S)-26-hydroxy-5-cholesten-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[7β-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[7α-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[11β-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[11α-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[12β-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[12α-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[15β-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[15α-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[16β-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[16α-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[17β-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[17α-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(20R)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(20S)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[21-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(22R)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(22S)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(23R)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan], spiro[(23S)-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan] a spiro[26-hydroxycholesta-5,24-dien-3-on-4,1'-cyklopropan].

Farmaceutické přípravky

zde
Farmaceutické přípravky obsahující sloučeninu nároku 1 nebo její ester mohou dále obsahovat nosiče, zřed'ovadla, urychlovače vstřebávání, konzervační činidla, pufrý, činidla pro nastavení osmotického tlaku, disintegrační činidla tablet a další součásti, které se běžně používají v oboru. Příklady pevných nosičů jsou uhličitán hořečnatý, stearat hořečnatý, dextrin, laktosa, cukr, mastek, želatina, pektin, tragant, methylcelulosa, karboxymethylcelulosa sodná, nízkotající vosky a kakaové máslo.

Kapalné přípravky zahrnují sterilní roztoky, suspenze a emulze. Tyto kapalné přípravky mohou být vhodné pro injekce nebo pro použití ve spojení s ex vivo a in vitro oplodněním. Kapalné přípravky mohou obsahovat jiné složky, které se běžně v oboru používají, z nichž některé jsou uvedeny ve výše uvedeném seznamu.

Dále je počítáno s přípravkem pro podání sloučeniny tohoto vynálezu kůží, a to ve formě náplasti a přípravek pro nosní podání ve formě nosního spreje v kapalné nebo práškové formě.

Dávka použité sloučeniny tohoto vynálezu je určena lékařem a mezi jiným závisí na konkrétní použité sloučenině, na cestě podání a na účelu použití.

zde
Sloučeniny nároku 1 a jejich estery mohou být syntetizovány známými způsoby.

Předložený vynález je dále popsán následujícími příklady, které však nejsou chápány jako limitující sféru ochrany. Rysy popsané v předcházejícím popisu a v následujících příkladech mohou v jakékoliv jejich kombinaci být konkrétní formou realizace vynálezu v jeho různých formách.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Testování 5-cholesten-3 β ,4 β -diolu jako látky aktivující meiózu v testu s vaječnou zárodečnou buňkou.

Živočichové

Vaječné zárodečné buňky byly získány z nedospělých samic myši (C57BI/6J x DBA/2J F1-hybridů, Bomholtgaard, Dánsko) o váze 13 až 16 gramů. Buňky byly drženy za kontrolovaného osvětlení a teploty. Myši dostaly intraperitoneální injekci 0,2 ml gonadotropinů (Gonal-F, Serono, Solna, Švédsko, obsahující 20 IU FSH nebo Puregon, Organon, Swords, Irsko, obsahující 20 IU FSH) a po 48 hodinách byly živočichové usmrceni zlomením šíje.

Odběr a kultivace vaječných zárodečných buněk

Vaječníky byly vypreparovány a vaječné zárodečné buňky byly pod binokulárním mikroskopem izolovány do Hx prostředí (viz níže) manuálním natržením folikulu použitím páru jehel o velikosti 27. Kulovité vaječné zárodečné buňky, které měly netknutý zárodečný měchýřek (GV), byly rozděleny na vaječné zárodečné buňky uzavřené ve vyklenutí (CEO) a na holé vaječné zárodečné buňky (NO) a byly umístěny do α -minimálního základního prostředí (α -MEM bez ribonukleosidů, Gibco BRL, katal. č. 22561) doplněného 3 mM hypoxanthinem (Sigma, katal. č. H-9377), 8 mg/ml lidského sérumalbuminu (HSA, State Serum Institute, Dánsko), 0,23 mM pyruvatem (Sigma, katal. č. S-8636), 2mM glutaminem (Flow, katal. č. 16-801), 100 IU/ml penicilinu a 100 μ l/ml streptomycinu (Flow, katal. č. 16-700). Toto prostředí bylo označeno jako Hx prostředí.

Vaječné zárodečné buňky byly třikrát promyty Hx prostředím a vaječné zárodečné buňky o uniformní velikosti byly rozděleny do skupin CEO a NO. CEO a NO byly kultivovány ve vícečetných miskách se 4 jímkovými prostory (Nuncclon, Dánsko), v nichž každý jímkový

prostor obsahoval 0,4 ml Hx prostředí a 35 až 45 vaječných zárodečných buněk. Jeden kontrolní pokus (to jest 35 až 45 vaječných zárodečných buněk kultivovaných v Hx prostředí bez přídavku testované sloučeniny) byl vždy prováděn simultánně s testovanými kulturami, které byly připraveny o různých koncentracích testovaných sloučenin, jak je vyznačeno v níže uvedených tabulkách.

Kultivace byly prováděny při 37 °C a 100 % vlhkosti s 5 % CO₂ ve vzduchu. Doba kultivace byla 22 až 24 hodin.

Prohlídka vaječných zárodečných buněk

Po ukončení kultivační periody byl při použití binokulárního mikroskopu nebo invertního mikroskopu s diferenčním interferenčním kontrastním vybavením spočítán počet vaječných zárodečných buněk se zárodečným měchýřkem (GV) nebo odštěpeným zárodečným měchýřkem (GVB) a polárním tělískem (PB). Byla vypočtena procenta vaječných zárodečných buněk s GVB z celkového počtu vaječných zárodečných buněk a procenta vaječných zárodečných buněk s PB z celkového počtu vaječných zárodečných buněk v testovaných kulturách a srovnána s kontrolní kulturou.

Aktivace meiózy ve vaječných zárodečných buňkách použitím 5-cholesten-3 β ,4 β -diolu

Zdroj sloučeniny: Steraloids Inc., Wilton, NH, USA, katal. č. C 6410, várka č. L1066.

Výsledky jsou uvedeny v níže uvedené tabulce:

NO:

% GVB	% PB	Testovaná koncentrace, μ M
18,6	1,7	kontrolní vzorek
50,2	17,2	7,0

CEO:

% GVB	% PB	Testovaná koncentrace, μ M
27,0	10,8	kontrolní vzorek
44,4	25,9	7,0

Jak je vidět z tabulky, 5-cholesten-3 β ,4 β -diol indukuje meiózu jak u holých vaječných zárodečných buněk, tak i u vaječných zárodečných buněk uzavřených ve vyklenutí, jsou-li kultivovány in vitro.

Příklad 2

Test látek inhibujících meiózu v testu vaječných zárodečných buněk

Vaječné zárodečné buňky se zárodečným měchýřkem (GV) byly získány z nedospělých samic myší, na které se působilo FSH stejnými způsoby, jak je popsáno v příkladu 1 (viz výše).

Vaječné zárodečné buňky byly třikrát promyty v Hx prostředí a vaječné zárodečné buňky o uniformní velikosti byly rozděleny do skupin CEO a NO. Dříve bylo ukázáno, že 4,4-dimethylcholesta-8,14,24-trien-3 β -ol (FF-MAS) indukuje meiózu u CEO a NO buněk in vitro (Byskov A.G. et al Nature 374, 559 až 562 (1995)). CEO a NO byly kultivovány v Hx prostředí doplněném 0,7 až 7,0 μ M FF-MAS v souběžné kultivaci s testovanými sloučeninami o různých koncentracích ve vícečetných miskách se 4 jímkovými prostory (Nuncclon, Dánsko), v nichž každý jímkový prostor obsahoval 0,4 ml Hx prostředí a 35 až 45 vaječných zárodečných buněk. Jeden kontrolní pokus (to jest 35 až 45 vaječných zárodečných buněk kultivovaných v Hx prostředí obsahujícím FF-MAS bez přidání testované sloučeniny) byl vždy prováděn souběžně s testovanými kulturami, ke kterým byly přidány různé koncentrace testovaných sloučenin.

Výsledky testu inhibice meiózy ve vaječných zárodečných buňkách použitím 5-cholesten-3 β , (22R)-diolu (v následujícím textu označeném jako 22R) jsou uvedeny v níže uvedených tabulkách.

NO:

% GVB	% PB	Koncentrace FF-MAS, μ M	Koncentrace 22R, μ M	Poměr koncentrací FF-MAS : 22R
19,5	9,5	1,2	-	Kontrolní vzorek
4,6	0	1,2	25	1 : 20
33,0	7,8	0,7	-	Kontrolní vzorek
16,9	0	0,7	13	1 : 19
2,9	0	0,7	25	1 : 36

CEO:

% GVB	% PB	Koncentrace FF-MAS, μM	Koncentrace 22R, μM	Poměr koncentrací FF-MAS : 22R
21,7	10,8	0,7	-	Kontrolní vzorek
6,9	3,4	0,7	25	1 : 36
39,0	18,9	7	-	Kontrolní vzorek
21	3,5	7	12,5	1 : 2

Jak je z tabulek vidět, v závislosti na dávce 22R působí tato látka antagonisticky k FF-MAS indukovanému pokračování meiózy.

Tento vynález může být konkrétně ztělesněn jinými formami nebo proveden jinými cestami bez toho, aniž by se odbočilo od ducha nebo jeho základních charakteristik. Tento popis je proto ve všech svých zřetelích považován jako ilustrativní a ne jako omezující, přičemž rozsah vynálezu je indikován v připojených nárocích a všechny změny, které se týkají významu a oblasti ekvivalence jsou zde zahrnuty.

Příklad 3

4,4-Dimethylcholesta-5,8-dien-3-on

Dvojná vazba D-8 se vnese způsobem popsáním v literatuře (J. Lip. Res. 37, 1529 (1996)). Podle postupu z literatury se připraví cholesta-5,8-dien-3 β -ol v sérii tří kroků. Tento alkohol se oxiduje klasickou Oppenauerovou oxidací (Helv. Chim. Acta 22, 1178 (1939)) za zisku cholesta-4,8-dien-3-onu. Tento keton se použije jako výchozí materiál pro některé z následujících sloučenin.

Terc.butylat draselný (550 mg) se rozpustí ve 13 ml terc.butanolu při 45 °C. Po kapkách se přidá roztok cholesta-4,8-dien-3-onu (470 mg) v 1,5 ml tetrahydrofuranu. Po 10 minutách se přidá methyljodid (0,63 ml). Reakční směs se míchá jednu hodinu. Po promytí vodou a kolonové chromatografii se izoluje 4,4-dimethylcholesta-5,8-dien-3-on (310 mg).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,64 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,04 (s, 3H, H-19), 1,24 (s, 3H, 4- CH_3), 1,29 (s, 3H, 4- CH_3), 2,63 (m, 2H, H-7), 5,69 (t, J = 3 Hz, 1H, H-6). $\text{C}_{29}\text{H}_{46}$ = MW (relativní molekulová hmotnost): 410,684.

Příklad 4

4,4-Dimethylcholesta-5,8-dien-3 β -ol

4,4-Dimethylcholesta-5,8-dien-3-on (100 mg) se redukuje hydridem lithno-hlinitým (5 mg) ve 2 ml tetrahydrofuranu při laboratorní teplotě. Roztok se míchá jednu hodinu. Po promytí vodou a kolonové chromatografii se izoluje 4,4-dimethylcholesta-5,8-dien-3 β -ol (60 mg).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (s x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,12 (s, 3H, H-19), 1,15 (s, 3H, 4- CH_3), 1,21 (s, 3H, 4- CH_3), 2,56 (m, 2H, H-7), 3,82 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-3), 5,75 (t, J = 3 Hz, 1H, H-6). $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$, MW: 412,700.

Příklad 5

Cholesta-5,8-dien-3 β -yl-acetat

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,64 ppm (s, 3H, H-18), 0,87 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,20 (s, 3H, H-19), 2,03 (s, 3H, 3-OAc), 2,28 (m, 2H, H-4), 2,53 (m, 2H, H-7), 4,61 (m, 1H, H-3), 5,45 (m, 1H, H-6). $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 426,683. J. Lipid Res. 37, 1529 (1996).

Příklad 6

5 β -Cholest-8-en-3 β ,5 β -diol

Cholesta-5,8-dien-3-on se epoxidizuje v analogii k postupu z literatury (J. Med. Chem. 39, 5092 (1996) za zisku 4 α ,5-epoxy-5 α -cholest-8-en-3-onu. Tato látka se zredukuje postupem popsaným níže. 4 α -5-Epoxy-5 α -cholest-8-en-3-on (75 mg) se rozpustí ve 3 ml tetrahydrofuranu. Při laboratorní teplotě se přidá hydrid lithno-hlinitý (30 mg). Reakční směs se míchá 15 hodin. Po promytí vodou a kolonové chromatografii se izolují 5 β -cholest-8-en-3 β ,5 β -diol (19 mg) a 5 β -cholest-8-en-3 α ,5 β -diol (24 mg).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,06 (s, 3H, H-19), 2,53 (široký pás, 1H, OH), 4,09 (m, 1H, H-3). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661.

Příklad 7

5 β -Cholest-8-en-3 α ,5 β -diol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 ppm (s, 3H, H-18), 0,87 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 0,99 (s, 3H, H-19), 3,97 (m, 1H, H-3). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661.

Příklad 8

4,4-Dimethylcholesta-5,7,14-trien-3-on

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,87 ppm (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (s, H3), 0,95 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,09 (s, 3H), 1,17 (s, 3H, 4- CH_3), 1,36 (s, 3H, 4- CH_3), 5,69 (s, 1H, H-14), 6,05 (d, J = 10 Hz, 1H, H-7), 6,57 (d, J = 10 Hz, 1H, H-6), $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}$, MW: 408,668. J. Chem. Soc. P. T. 1, 812 (1977).

Příklad 9

3 β -(Acetoxy)-5 α -cholest-8-en-6 α -ol

Cholesta-5,8-dien-3 β -yl-acetat (1,0 g) se rozpustí ve 250 ml diethyletheru. Reakční směs se ochladí na 0 °C a přidá se 2,35 ml komplexu boran-dimethylsulfid (2 M roztok v tetrahydrofuranu). Reakční směs se během 2 hodin zahřeje na laboratorní teplotu. Poté se přidá 26 ml vody, 26 ml roztoku hydroxidu sodného (10 % vodný) a 3,65 ml peroxidu vodíku (30 %) při 0 °C. Po promytí vodou a kolonové chromatografii se izoluje 3 β -(acetoxy)-5 α -cholest-8-en-6 α -ol (140 mg).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,59 ppm (s, 3H, H-18), 0,87 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 0,99 (s, H3, H-19), 2,03 (s, 3H, 3-OAc), 2,26 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,72 (m, 1H, H-6), 4,69 (m, 1H, H-3), $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$, MW: 444,698.

Příklad 10

5 α -Cholest-7-en-3 β ,5 α ,6 β -triol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,59 ppm (s, 3H, H-18), 0,87 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,08 (s, H3, H-19), 3,63 (m, 1H, H-6), 4,08 (m, 1H, H-3), 5,35 (m, 1H, H-7). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$, MW: 418,660. J. Org. Chem. 50, 1835 (1985).

Příklad 11

Cholesta-5,8,14-trien-3 β -ol

Cholesta-5,8-dien-3 β -ol (1,54 g) se rozpustí v 50 ml dichlormethanu. Při laboratorní teplotě se přidá roztok m-chlorperoxybenzoové kyseliny (1,04 g) v 50 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 5 hodin. Po promytí vodou a následné kolonové chromatografii se izoluje 8 α ,9 α -epoxy-5-cholesten-3 β -ol (740 mg).

8 α ,9 α -Epoxy-5-cholesten-3 β -ol (200 mg) se rozpustí v dichlormethanu a roztok se ochladí na 0 °C. Po kapkách se přidá 1,5 ml roztoku diethylaluminumkyanidu (1 M roztoku v toluenu). Po přidání se reakční směs zahřeje na laboratorní teplotu a míchá dalších 18 hodin. Po základní úpravě a kolonové chromatografii se izoluje cholesta-5,8,14-trien-3 β -ol (51 mg).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,84 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,22 (s, H3, H-19), 2,59 (m, 1H, H-7), 2,88 (m, 1H, H-7), 3,57 (m, 1H, H-3), 5,38 (m, 1H, H-15), 5,52 (m, 1H, H-6). $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}$, MW: 382,630.

Příklad 12

1 α -Hydroxy-5 β -cholestan-3-on

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,68 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,21 (s, H3, H-19), 3,62 (m, 1H, H-1). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661. J. Chem. Soc. P. T. 1, 2488 (1977).

Příklad 13

5-Cholesten-3 β ,9 α -diol

8 α ,9 α -Epoxy-5-cholesten-3 β -ol (200 mg) se rozpustí ve 13 ml diethylaminu při -20 °C. Po malých částech se přidá lithium (100 mg). Reakční směs se míchá 3 hodiny. Po úpravě vodou se izoluje surový produkt (207 mg). Krystalizací z diisopropyletheru se získá 5-cholesten-3 β ,9 α -diol (62 mg).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,68$ ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, $J = 7$ Hz, 6H, H-26/27), 0,93 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21), 1,15 (s, 3H, H-19), 2,37 (m, 1H), 3,52 (m, 1H, H-3), 5,40 (m, 1H, H-6).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661.

Příklad 14

5 α -Cholest-7-en-3 β ,5 α -diol

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,56$ ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, $J = 7$ Hz, 6H, H-26/27), 0,92 (s, 3H, H-19), 0,94 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21), 2,24 (m, 1H), 4,05 (m, 1H, H-3), 5,08 (m, 1H, H-7).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661. Biochem. J. 105, 1194 (1967).

Příklad 15

5 α -Cholestan-1 α ,3 α -diol

1 α -Hydroxy-5 β -cholestan-3-on (J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 2488 (1977)) (110 mg) se rozpustí v 6 ml ethanolu. Najednou se při laboratorní teplotě přidá borohydrid sodný (52 mg). Reakční směs se míchá 4 hodiny. Po úpravě vodou a kolonové chromatografii se izoluje 5 β -cholestan-1 α ,3 α -diol (75 mg).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,64$ ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, $J = 7$ Hz, 6H, H-26/27), 0,88 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21), 1,12 (s, 3H, H-19), 3,29 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H, H-1), 3,77 (m, 1H, H-3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$, MW: 404,677.

Příklad 16

5 α -Cholestan-3 β ,5 β -diol

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,65$ ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, $J = 7$ Hz, 6H, H-26/27), 0,92 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21), 0,95 (s, 3H, H-19), 2,01 (m, 1H, H-4), 2,20 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 4$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H, H-4), 3,00 (široký pás, 1H, OH), 4,13 (m, 1H, H-3). $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$, MW: 404,677. J. Org. Chem. 27, 1433 (1962).

Příklad 17

5 β -Cholestan-3 α ,5 β -diol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,64 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,89 (s, 3H, H-19), 0,91 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 4,02 (m, 1H, H-3). $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$, MW: 404,677. J. Org. Chem. 27, 1433 (1962).

Příklad 18

5 α -Cholestan-3 α ,5 α -diol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,92 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 0,95 (s, 3H, H-19), 3,25 (široký pás, 1H, OH), 4,10 (m, 1H, H-3). $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_2$, MW: 404,677. J. Org. Chem. 4482 (1961).

Příklad 19

3 β -(Benzoyloxy)-22-hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholest-8(14)-en-15,24 dion

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,85 ppm (s, 3H, H-18), 0,96 až 1,16 (m, 18H, H-19, H-21, 2 x 4-CH₃, H-26/27), 2,6 (m, 1H, H-25), 3,3 (d, J = 2 Hz, 1H, 22-OH), 4,06 (m, 1H, H-22), 4,22 (m, 1H, H-7), 4,8 (dd, J = 11 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-3). $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_5$, MW: 562,790. J. Am. Chem. Soc. 11, 278 (1989).

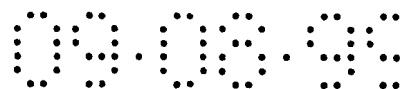
Příklad 20

3 β -(Benzoyloxy)-4,4-dimethyl-5 α -cholest-8(14)-en-15,24-dion

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,85 ppm (s, 3H, H-18), 0,97 až 1,14 (m, 18H, 2 x 4-CH₃, H-19, H-21, H-26/27), 2,6 (m, 1H, H-25), 4,21 (m, 1H, H-7), 4,8 (dd, J = 11 Hz, J = 5 Hz, 1H, H-3). $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_4$, MW: 546,791. J. Am. Chem. Soc. 11, 278 (1989).

Příklad 21

3 β -(Benzoyloxy)-24-hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholest-8(14)-en-15-on



^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,85$ ppm (s, 3H, H-18), 0,88 až 1,04 (m, 18H, H-19, H-21, 2 x 4- CH_3 , H-26/27), 2,38 (m, 1H, H-16), 3,31 (m, 1H, H-24), 4,21 (m, 1H, H-7), 4,8 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H, H-3). $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_4$, MW: 548,807. J. Am. Chem. Soc. 11, 278 (1989).

Příklad 22

5 β -Cholest-7-en-3 β ,5 β -diol

5,6 β -Epoxy-5 β -cholest-7-en-3 β -ol (J. Org. Chem. 50, 1835 (1985)) (150 mg) se rozpustí ve 2,5 ml roztoku hydroxidu draselného (5 % roztoku v methanolu). Reakční směs je jednu hodinu zahřívána pod refluxem. Po úpravě vodou, extrakci ethylacetatem a kolonové chromatografií se získá 5 β -cholest-7-en-3 β ,5 β -diol (54 mg).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,55$ ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (2 x d, $J = 7$ Hz, 9H, H-26/27), 0,92 (s, 3H, H-19), 0,94 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21), 4,16 (m, 1H, H-3), 5,05 (m, 1H, H-7). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661.

Příklad 23

5 β -Cholest-6-en-3 β ,5 β ,8 β -triol

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,66$ ppm (s, 3H, H-18), 0,87 (3 x d, $J = 7$ Hz, 9H, H-21/26/27), 1,28 (s, 3H, H-19), 2,24 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,48 (m, 1H, H-3), 5,64 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 11$ Hz, 1H). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$, MW: 418,660. J. Org. Chem. 50, 1835 (1961).

Příklad 24

5 α -Cholest-8-en-3 β ,6 α -diol

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,60$ ppm (s, 3H, H-18), 0,87 (2 x d, $J = 7$ Hz, 6H, H-26/27), 0,94 (d, $J = 7$ Hz, 3H, H-21), 0,98 (s, 3H, H-19), 2,48 (m, 1H), 3,62 (m, 1H, H-3), 3,75 (m, 1H, H-6). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661. Proc. Chem. Soc. London 450 (1961).

Příklad 25

5 β -Cholest-8-en-3 β ,6 β -diol

3 β -(Acetoxy)-5 α -cholest-8-en-6 α -ol (124 mg) se rozpustí ve 20 ml ethanolu. Přidá se pevný hydroxid draselný (710 mg) a reakční směs se míchá 2 hodiny. Po úpravě vodou se izoluje 5 β -cholest-8-en-3 β ,6 β -diol (96 mg).

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 ppm (s, 3H, H-18), 0,87 (2 x d, J = 7 Hz, 6H, H-26/27), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,14 (s, 3H, H-19), 2,33 (m, 2H), 3,83 (m, 2H, H-3/6). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402,661.

Příklad 26

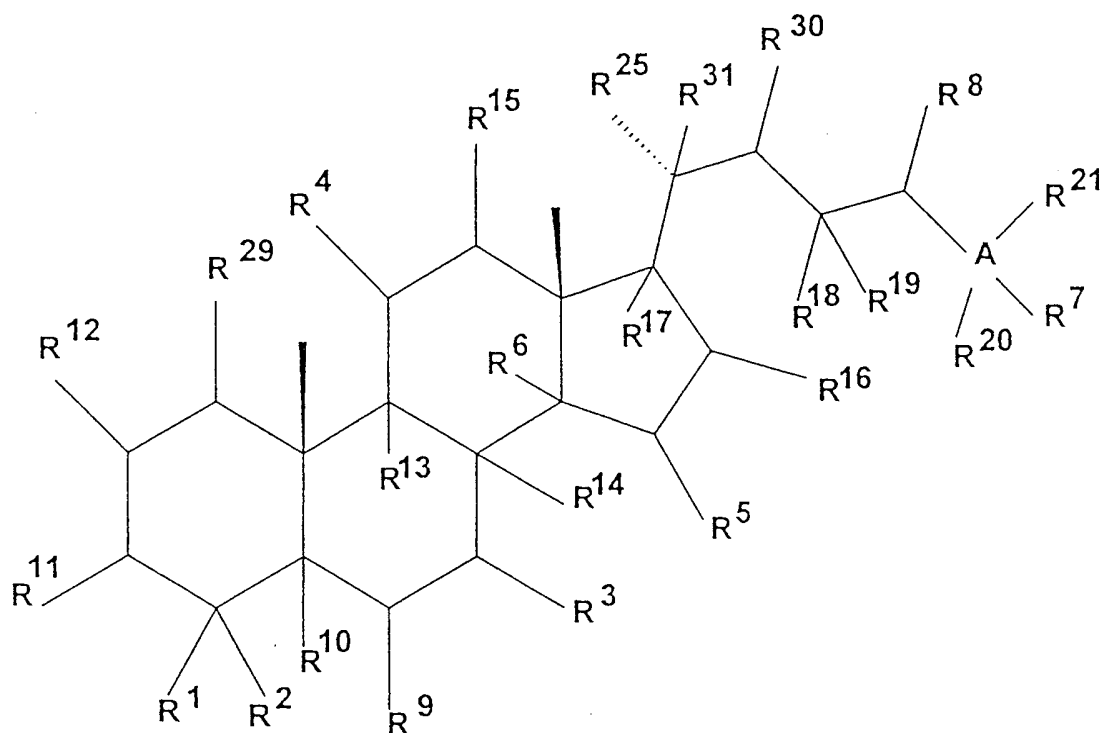
(24R,S)-4,4-Dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β ,24-diol

^1H NMR (CDCl_3): 5,36 ppm (s, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,23 (dd, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (m, 9H), 0,84 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

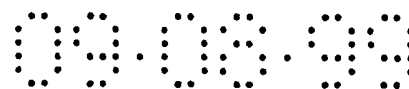
Tato sloučenina byla rozseparována na (24R) a (24S) izomery.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny, vyznačující se tím, že mají obecný vzorec Ia,



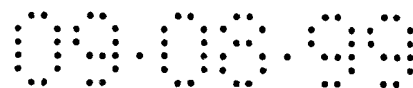
kde skupiny R^1 a R^2 , které jsou různé nebo identické pod podmínkou, že nejsou obě hydroxyskupina, se vyberou ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxyskupinu a rozvětvenou nebo nerozvětvenou C_1 až C_6 alkylovou skupinu, která může být substituována halogenem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou nebo kde skupiny R^1 a R^2 společně tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu nebo společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány tvoří cyklopropanový kruh, cyklopentanový kruh nebo cyklohexanový kruh, skupina R^3 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu, halogen, C_1 až C_4 alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu $=NOR^{26}$, kde skupina R^{26} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^3 tvoří společně se skupinami R^9 nebo R^{14} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^3 a R^9 nebo R^{14} umístěny, skupina R^4 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu, halogen, C_1 až C_4 alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu $=NOR^{27}$, kde skupina R^{27} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^4 tvoří společně se skupinami R^{13} nebo R^{15}



další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^4 a R^{13} nebo R^{15} umístěny, skupina R^5 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{22}$, kde skupina R^{22} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^5 tvoří společně se skupinou R^6 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^5 a R^6 umístěny, skupina R^6 je vodík nebo hydroxyskupina nebo skupina R^6 tvoří společně se skupinou R^5 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^5 a R^6 umístěny, skupina R^6 je vodík, hydroxyskupina, halogen, nebo oxoskupina nebo skupina R^9 tvoří společně se skupinami R^3 nebo R^{10} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^9 a R^3 nebo R^{10} umístěny, skupina R^{10} je vodík, halogen, nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{10} tvoří společně se skupinou R^9 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{10} a R^9 umístěny, skupina R^{11} se vybere ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, výhodně substituovanou alkokyskupinu, acyloxyskupinu, sulfonyloxyskupinu, fosfonyloxyskupinu, oxoskupinu, halogen, C_1 až C_4 alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu $=NOR^{28}$, kde skupina R^{28} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{11} tvoří společně se skupinou R^{12} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{11} a R^{12} umístěny, skupina R^{12} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu, C_1 až C_3 alkylovou skupinu, vinylovou skupinu, C_1 až C_3 alkokyskupinu a halogen nebo skupina R^{12} tvoří společně se skupinou R^{11} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{12} a R^{11} umístěny, skupina R^{13} je vodík, hydroxyskupina nebo halogen nebo skupina R^{13} tvoří společně se skupinami R^4 nebo R^{14} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{13} a R^4 nebo R^{14} umístěny, skupina R^{14} je vodík, hydroxyskupina nebo halogen nebo skupina R^{14} tvoří společně se skupinami R^3 , R^6 nebo R^{13} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{14} a R^3 nebo R^6 nebo R^{13} umístěny, skupina R^{15} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{23}$, kde skupina R^{23} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{15} tvoří společně se skupinou R^4 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{15} a R^4 umístěny, skupina R^{16} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_3 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{24}$, kde skupina R^{24} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{16} tvoří společně se skupinou R^{17} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{16} a R^{17} umístěny, skupina R^{17} je vodík nebo hydroxyskupina



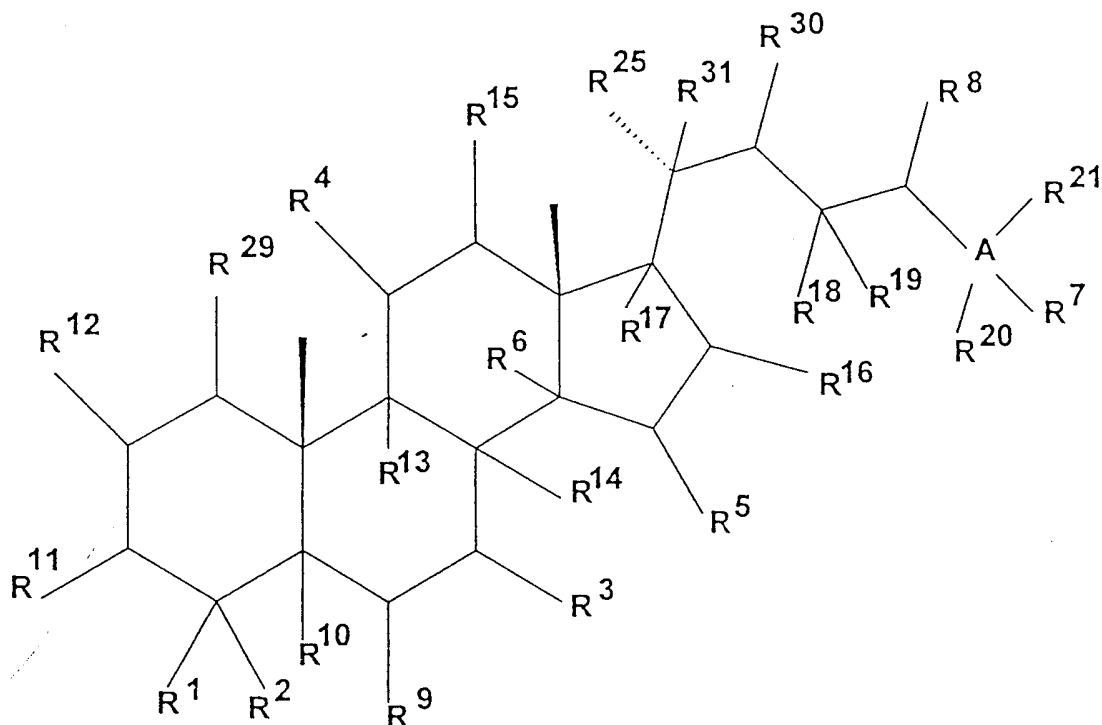
nebo skupina R^{17} tvoří společně se skupinou R^{16} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{17} a R^{16} umístěny, skupiny R^{18} a R^{19} jsou obě vodík nebo jedna ze skupin R^{18} a R^{19} je vodík, zatímco druhá je halogen, hydroxyskupina nebo methoxyskupina nebo skupiny R^{18} a R^{19} společně tvoří oxoskupinu, skupina R^{25} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu a hydroxymethylovou skupinu nebo skupiny R^{25} a R^{31} společně tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu, skupina R^{29} je vodík, halogen, methylová skupina, hydroxyskupina nebo oxoskupina, skupina R^{30} je vodík, halogen, methylová skupina nebo hydroxyskupina, skupina R^{31} je vodík, halogen, methylová skupina nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{31} společně se skupinou R^{25} tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu a A je uhlíkový atom nebo atom dusíku a když A je uhlíkový atom, skupina R^7 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu a halogen a skupina R^8 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxyskupinu, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu a oxoskupinu nebo skupina R^7 tvoří společně se skupinou R^8 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny skupiny R^7 a R^8 , skupina R^{20} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinu, skupina R^{21} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, C_1 až C_4 hydroxyalkylovou skupinu, C_1 až C_4 halogenalkylovou skupinu obsahující až tři halogenové atomy, methoxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinu nebo skupiny R^{20} a R^{21} společně s uhlíkovým atomem, na kterém jsou umístěny, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh a když A je dusíkový atom, skupina R^7 tvoří volný elektronový pár a skupina R^8 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, kyanoskupinu a oxoskupinu a skupiny R^{20} a R^{21} jsou nezávisle C_1 až C_4 alkylová skupina nebo C_3 až C_6 cykloalkylová skupina pod podmínkou, že alespoň jedna ze skupin R^1 , R^2 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{19} , R^{29} , R^{30} a R^{31} je hydroxyskupina nebo skupina R^{25} je hydroxymethylová skupina a s další obecnou podmínkou, že skupiny R^9 , R^{10} a R^{11} nejsou všechny hydroxyskupina a s další obecnou podmínkou, že to není 5 α -bromcholestan-3 β ,6 β -diol, 7 α -bromcholestan-3 β ,6 α -diol, 7 α -bromcholestan-3 β ,6 β -diol, 7 α -bromcholestan-3 β ,5 α -diol-6-on, 7 β -bromcholestan-3 β ,5 α -diol-6-on, 3 β -bromcholestan-2 α -ol, 5 α -chlorcholestan-3 β ,6 α -diol, 5 α -chlorcholestan-3 β ,6 β -diol, 6 β -chlorcholestan-3 β ,5 α -diol, cholesta-7,9(11)-dien-3 β ,6 α -diol, cholesta-7,9(11)-dien-3 β ,6 β -diol, cholestan-2 α ,3 α -diol, cholestan-2 α ,3 β -diol, cholestan-2 β ,3 α -diol, cholestan-2 β ,3 β -diol, cholestan-3 α ,4 α -diol, cholestan-3 α ,4 β -diol, cholestan-3 β ,4 β -diol, cholestan-3 α ,5 α -diol, cholestan-3 β ,5 α -diol, cholestan-3 β ,6 α -diol, cholestan-3 β ,6 β -diol, cholestan-3 β ,22 α -diol,



cholestan-3 β ,22 β -diol, cholestan-3 β ,7 α ,8 α -triol, 5-cholesten-3 β ,4 α -diol, 5-cholesten-3 β ,4 β -diol, 5-cholesten-3 β ,20 α -diol, 5-cholesten-3 β ,22 α -diol, 5-cholesten-3 β ,22 β -diol, 5-cholesten-3 β ,24 α -diol, 5-cholesten-3 β ,24 β -diol, cholest-6-en-3 β ,5 α -diol, cholest-8(14)-en-3 β ,9 α -diol, cholest-11-en-3 α ,24-diols, 5-cholesten-3 β ,6-diols-7-on, 5-cholesten-4 α -ol-3-on, 5-cholesten-3 β ,4 β ,7 α -triols, koprostan-3 α ,5 β -diols, koprostan-3 β ,5 β -diols, koprostan-3 β ,6 β -diols, koprostan-4 β ,5 β -diols-3-on, 20 β -hydroxy-20-isocholesterol, 4 α -hydroxy-5 α -cholestan-3-on, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triols-3 β -hemisukcinat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triols-3 β -hemisukcinat-6 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triols-3 β -hemisukcinat-6 β -formiat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triols-3 β -sulfat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triols-3 β -fosfat, 2 β ,3 β ,14 α , (22R),25-pentahydroxycholest-7-en-6-on, cholest-7-en-2 β ,3 β ,5 β ,11 α ,14 α , (20R), (22R)-heptahydroxy-6-on, cholesta-5,24-dien-3 β -ol, 5-cholesten-3 β ,24,25-triols-3 β -acetat, 5-cholesten-3 β ,24,25-triols-3 β ,24-diacetat, cholesta-5,25-dien-3 β -ol-acetat, 5-cholesten-3 β ,25,26-triols-3 β -acetat, 5-cholesten-3 β ,25,26-triols, 24,25(nebo 25,26)-dihydroxycholecalciferol, 5 α -cholestan-3 β ,6 α -diols, 5 β -cholestan-3 β ,6 β -diols, 5 α -cholestan-3,6-dions, 5 α -cholestan-6 β -ol-3-on, 5 α -cholestan-2 α -brom-6 β -ol-3-on, cholestan-3 β ,25-diols-3 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,25-triols-3 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,25-triols, cholestan-5 α ,25-diols-3-on, cholest-4-en-25-ol-3-on, cholesta-4,6-dien-25-ol-3-on, 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten, 1 α ,3 β -dihydroxycholest-6-en, 3 α ,6 α -dihydroxy-5 β -cholestan-24-on, 3 α ,6 α ,24-trihydroxy-5 β -cholestan, 3-chlorcholesta-5,24-dien, 3 β -hydroxy-5-cholesten-24-on-acetat, 3-chlor-5-cholesten-24-on, 25-fluorcholestan-3 β , (22S)-diols, 25-chlorcholestan-3 β , (22S)-diols, 25-methylcholestan-3 β ,22-diols, 25-methylcholestan-3 β ,22-diols-3-hydrogenbutandioat, 25-methylcholestan-3 β ,22-diols-bis-hydrogenbutandioat, 1 α ,25-dihydroxy-26,26,26,27,27,27-hexafluor-5-cholesten, 2 β ,3 β ,14 α ,22,25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on, 25-hydroxy-3 β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]5-cholesten-24-on, 3 β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]5-cholesten-24-on, 25-hydroxy-24-oxocholesterol-3 β -acetat, 24-oxocholesterol-3 β -acetat, 25-hydroxy-24-oxocholesterol, 24,25-dihydroxycholesterol, 3 α ,6 α ,25-trihydroxy-24-oxo-5 β -cholestan, 1 α ,25-dihydroxy-24-oxocholesterol, 1 α ,24,25-trihydroxycholesterol, 3 β -hydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, 3 β ,25-dihydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, 3 β -hydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, 1 α ,3 β -dihydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, 1 α ,3 β ,25-trihydroxy-24-oxocholesta-5,7-dien, (24R)-3 β ,24,25-trihydroxy-5-cholesten, (24RS)-3 β ,24,25-trihydroxy-5-cholesten, (24R)-1 β ,3 β ,24,25-tetrahydroxy-5-cholesten, 4,4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxcholesta-8,14-dien-2 α ,11 β -diols, 4,4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -

acetoxycholest-8-en-2 α ,11 β -diol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8,14-dien-2 α ,3 β ,11 β -triol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8,14-dien-3 β ,11 β -diol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholest-8-en-2 α ,3 β ,11 β -triol, 4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholest-8-en-3 β ,11 β -diol, 4,4-dimethyl-24-methylencholest-8-en-2,3 β ,11 β ,12 α -tetraol, 4,4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxycholesta-8,14-dien-2 α ,11 β ,12 α -triol, 4,4-dimethyl-24-methylencholesta-8,14-dien-2 α ,3 β ,11 β ,12 α -tetraol, 4,4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxycholest-8-en-2-ol-11-on, mono(4,4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8,14-dien-2 α ,11 β -diol)-3 β -sukcinat, 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten, 1 α ,3 β ,24-trihydroxy-5-cholesten, cholesta-5,7-dien-3 β , (23R),25-triol, cholesta-5,7-dien-3 β , (23S),25-triol, 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten, 1 α ,3 β ,25-trihydroxy-5-cholesten, cholest-7-en-2 β ,3 β -diol-6-on, 2 β ,3 β ,14 α , (22R),25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on, 2 β ,3 β ,14 α , (22S),25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on, 5-cholesten-3 β , (22R,S),25-triol, 5-cholesten-25-fluor-3 β , (22R,S)-diol, 5-cholesten-25-fluor- (22R,S)-ol-3 β -semisukcinat, 5-cholesten-25-chlor-3 β ,22-diols, 5-cholesten-25-chlor-22-ol-3 β -hemisukcinat, 3 α ,7 α ,12 α ,24,25-pentahydroxykoprostan, 3 α ,7 α ,12 α ,25-tetrahydroxykoprostan, 3 α ,7 α ,25-trihydroxykoprostan, 3 α ,7 α ,24,25-tetrahydroxykoprostan, 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,24 α ,25-pentols, 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,24 β ,25-pentols, 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,25,26-pentols, 5 β -cholestan-3 α ,7 α ,12 α ,25-tetrols, 1 α ,2 α ,3 β -trihydroxycholesta-5,7-dien, 1 α ,2 α -dihydroxy-3 β -acetox-5-cholesten, 5-cholesten-2 β -fluor-1 α ,3 β -diol, 24-cyklopropylchol-5-en-3 β , (22S)-diol-3-acetat, 24-cyklopropylchol-5-en-3 β , (22S)-diol, 24-cyklopropylchol-5-en-3 β , (22S)-diol-3-hydrogenbutandioat, 24-cyklopropyl-5 α -cholan-3 β , (22S)-diol, cholesta-1,4,6-trien-3-on, 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten, 1 α ,3 β -dihydroxy-5 α -cholestan, 1 α ,3 β -dihydroxycholesta-5,7-dien, 1 α ,3 β ,25-trihydroxy-5-cholesten, 1 α ,25-dihydroxycholesterol, 1 α ,25-dihydroxycholesterol-3-benzoat, 5-cholesten-3 β , (20S)-diol, 2 β ,3 β ,14 α , (22R),25-pentahydroxycholest-7-en-6-on a 5-cholesten-3 β , (22S)-diol, 5-cholesten-3 β , (20S)-diol, 5-cholesten-3 β , (22S)-diol, 5-cholesten-3 β ,4 β -diol, 5-cholesten-3 β , (22R)-diol a 2 β ,3 β ,14 α , (22R),25-pentahydroxycholest-7-en-6-on.

2. Použití sloučenin, vyznačující se tím, že tyto sloučeniny mají obecný vzorec Ib,



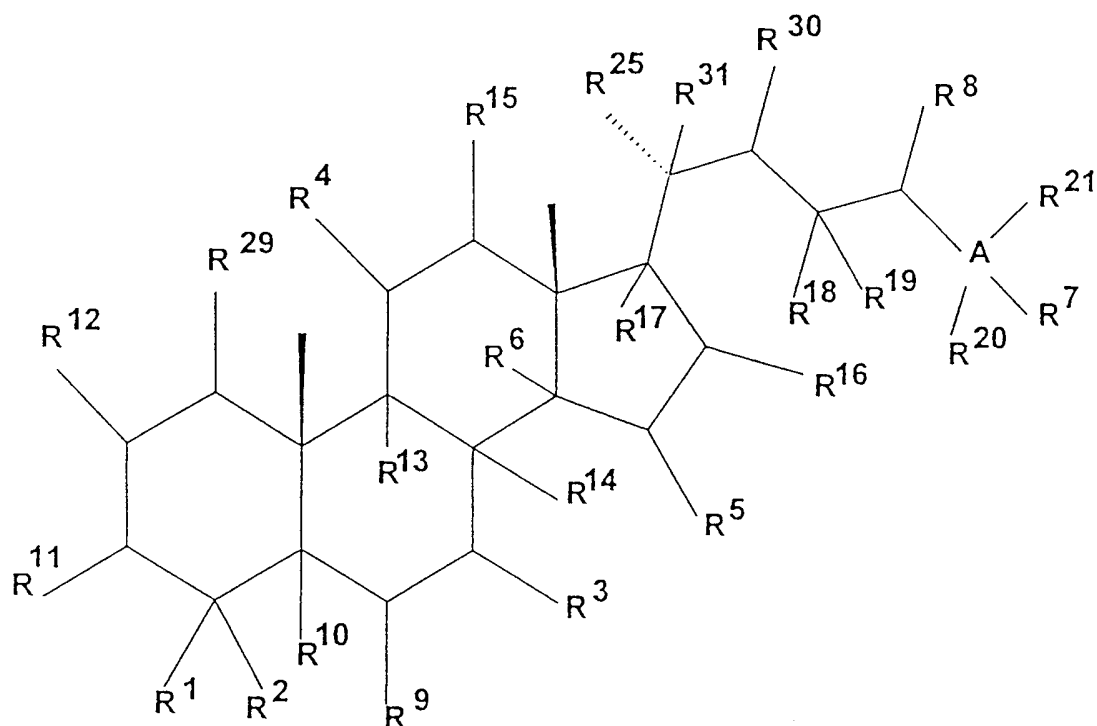
kde skupiny R^1 a R^2 , které jsou různé nebo identické pod podmínkou, že nejsou obě hydroxyskupina, se vyberou ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxyskupinu a rozvětvenou nebo nerozvětvenou C_1 až C_6 alkylovou skupinu, která může být substituována halogenem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou nebo kde skupiny R^1 a R^2 společně tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu nebo společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh, cyklopentanový kruh nebo cyklohexanový kruh, skupina R^3 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu, halogen, C_1 až C_4 alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu $=NOR^{26}$, kde skupina R^{26} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^3 tvoří společně se skupinami R^9 nebo R^{14} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^3 a R^9 nebo R^{14} umístěny, skupina R^4 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu, halogen, C_1 až C_4 alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu $=NOR^{27}$, kde skupina R^{27} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^4 tvoří společně se skupinami R^{13} nebo R^{15}

další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^4 a R^{13} nebo R^{15} umístěny, skupina R^5 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{22}$, kde skupina R^{22} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^5 tvoří společně se skupinou R^6 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^5 a R^6 umístěny, skupina R^6 je vodík nebo hydroxyskupina nebo skupina R^6 tvoří společně se skupinou R^5 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^5 a R^6 umístěny, skupina R^9 je vodík, hydroxyskupina, halogen, nebo oxoskupina nebo skupina R^9 tvoří společně se skupinami R^3 nebo R^{10} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^9 a R^3 nebo R^{10} umístěny, skupina R^{10} je vodík, halogen, nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{10} tvoří společně se skupinou R^9 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{10} a R^9 umístěny, skupina R^{11} se vybere ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, výhodně substituovanou alkoxykupinu, acyloxykupinu, sulfonyloxykupinu, fosfonyloxykupinu, oxoskupinu, halogen, C_1 až C_4 alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu $=NOR^{28}$, kde skupina R^{28} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{11} tvoří společně se skupinou R^{12} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{11} a R^{12} umístěny, skupina R^{12} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu, C_1 až C_3 alkylovou skupinu, vinylovou skupinu, C_1 až C_3 alkoxykupinu a halogen nebo skupina R^{12} tvoří společně se skupinou R^{11} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{12} a R^{11} umístěny, skupina R^{13} je vodík, hydroxyskupina nebo halogen nebo skupina R^{13} tvoří společně se skupinami R^4 nebo R^{14} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{13} a R^4 nebo R^{14} umístěny, skupina R^{14} je vodík, hydroxyskupina nebo halogen nebo skupina R^{14} tvoří společně se skupinami R^3 , R^6 nebo R^{13} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{14} a R^3 nebo R^6 nebo R^{13} umístěny, skupina R^{15} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{23}$, kde skupina R^{23} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{15} tvoří společně se skupinou R^4 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou R^{15} a R^4 umístěny, R^{16} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_3 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{24}$, kde skupina R^{24} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{16} tvoří společně se skupinou R^{17} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{16} a R^{17} umístěny, skupina R^{17} je vodík nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{17} tvoří společně se

skupinou R^{16} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{17} a R^{16} umístěny, skupiny R^{18} a R^{19} jsou obě vodík nebo jedna ze skupin R^{18} a R^{19} je vodík, zatímco druhá je halogen, hydroxyskupina nebo methoxyskupina nebo skupiny R^{18} a R^{19} společně tvoří oxoskupinu, skupina R^{25} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu a hydroxymethylovou skupinu nebo skupiny R^{25} a R^{31} společně tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu, skupina R^{29} je vodík, halogen, methylová skupina, hydroxyskupina nebo oxoskupina, skupina R^{30} je vodík, halogen, methylová skupina nebo hydroxyskupina, skupina R^{31} je vodík, halogen, methylová skupina nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{31} společně se skupinou R^{25} tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu a A je uhlíkový atom nebo atom dusíku a když A je uhlíkový atom, skupina R^7 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu a halogen a skupina R^8 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxyskupinu, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu a oxoskupinu nebo skupina R^7 tvoří společně se skupinou R^8 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny skupiny R^7 a R^8 , skupina R^{20} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinu, skupina R^{21} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, C_1 až C_4 hydroxyalkylovou skupinu, C_1 až C_4 halogenalkylovou skupinu obsahující až tři halogenové atomy, methoxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinu nebo skupiny R^{20} a R^{21} společně s uhlíkovým atomem, na kterém jsou umístěny, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh a když A je dusíkový atom, skupina R^7 tvoří volný elektronový pár a skupina R^8 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, kyanoskupinu a oxoskupinu a skupiny R^{20} a R^{21} jsou nezávisle C_1 až C_4 alkylová skupina nebo C_3 až C_6 cykloalkylová skupina pod podmínkou, že alespoň jedna ze skupin R^1 , R^2 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{19} , R^{29} , R^{30} a R^{31} je hydroxyskupina nebo skupina R^{25} je hydroxymethylová skupina a s další obecnou podmínkou, že skupiny R^9 , R^{10} a R^{11} nejsou všechny hydroxyskupina a s další obecnou podmínkou, že to není cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -hemisukcinat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -hemisukcinat-6 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -hemisukcinat-6 β -formiat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -sulfat, cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol-3 β -fosfat, cholestan-3 β ,25-diol-3 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,25-triol-3 β -acetat, cholestan-3 β ,5 α ,25-triol, cholestan-5 α ,25-diol-3-on, cholest-4-en-25-ol-3-on, cholesta-4,6-dien-25-ol-3-on, 1 α ,3 β -dihydroxy-5-cholesten, 1 α ,3 β -dihydroxy-cholest-6-en, 3 α ,6 α -dihydroxy-5 β -cholestan-24-on, 3 α ,6 α ,24-trihydroxy-5 β -cholestan, 3-chlorcholesta-5,24-dien, 3 β -hydroxy-5-cholesten-24-on-acetat, 3-chlor-5-cholesten-

24-on, 25-fluorcholestan-3 β , (22S)-diol, 25-chlorcholestan-3 β , (22S)-diol, 25-methylcholestan-3 β , 22-diol, 25-methylcholestan-3 β , 22-diol-3-hydrogenbutandioat, 25-methylcholestan-3 β , 22-diol-bis-hydrogenbutandioat, 2 β , 3 β , 14 α , 22, 25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on, (24R)-3 β , 24, 25-trihydroxy-5-cholesten, (24RS)-3 β , 24, 25-trihydroxy-5-cholesten, (24R)-1 β , 3 β , 24, 25-tetrahydroxy-5-cholesten, 4, 4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxycholesta-8, 14-dien-2 α , 11 β -diol, 4, 4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxycholest-8-en-2 α , 11 β -diol, 4, 4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8, 14-dien-2 α , 3 β , 11 β -triol, 4, 4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8, 14-dien-3 β , 11 β -diol, 4, 4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholest-8-en-2 α , 3 β , 11 β -triol, 4, 4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholest-8-en-3 β , 11 β -diol, 4, 4-dimethyl-24-methylencholest-8-en-2, 3 β , 11 β , 12 α -tetraol, 4, 4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxycholesta-8, 14-dien-2 α , 11 β , 12 α -triol, 4, 4-dimethyl-24-methylencholesta-8, 14-dien-2 α , 3 β , 11 β , 12 α -tetraol, 4, 4-dimethyl-24-methylen-3 β -sulfoxy-12 α -acetoxycholest-8-en-2-ol-11-on, mono(4, 4-dimethyl-24-methylen-12 α -acetoxycholesta-8, 14-dien-2 α , 11 β -diol)-3 β -sukcinat, cholesta-5, 7-dien-3 β , (23R), 25-triol, cholesta-5, 7-dien-3 β , (23S), 25-triol, 2 β , 3 β , 14 α , (22R), 25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on, 2 β , 3 β , 14 α , (22S), 25-pentahydroxy-5 β -cholest-7-en-6-on, 5-cholesten-3 β , (22R, S), 25-triol, 25-fluor-5-cholesten-3 β , (22R, S)-diol, 25-fluor-5-cholesten-(22R, S)-ol-3 β -semisukcinat, 25-chlor-5-cholesten-3 β , 22-diol, 25-chlor-5-cholesten-22-ol-3 β -hemisukcinat, 3 α , 7 α , 12 α , 24, 25-pentahydroxykoprostan, 3 α , 7 α , 12 α , 25-tetrahydroxykoprostan, 3 α , 7 α , 25-trihydroxykoprostan, 3 α , 7 α , 24, 25-tetrahydroxykoprostan, 5 β -cholestan-3 α , 7 α , 12 α , 24 α , 25-pentol, 5 β -cholestan-3 α , 7 α , 12 α , 24 β , 25-pentol, 5 β -cholestan-3 α , 7 α , 12 α , 25, 26-pentol, 5 β -cholestan-3 α , 7 α , 12 α , 25-tetrol, 2 β -fluor-5-cholesten-1 α , 3 β -diol, 24-cyklopropylchol-5-en-3 β , (22S)-diol-3-acetat, 24-cyklopropylchol-5-en-3 β , (22S)-diol, 24-cyklopropylchol-5-en-3 β , (22S)-diol-3-hydrogenbutandioat, 24-cyklopropyl-5 α -cholan-3 β , (22S)-diol, cholesta-1, 4, 6-trien-3-on, 1 α , 3 β -dihydroxy-5-cholesten, 1 α , 3 β -dihydroxy-5 α -cholestan, 1 α , 3 β -dihydroxycholesta-5, 7-dien, 1 α , 3 β , 25-trihydroxy-5-cholesten, 1 α , 25-dihydroxycholesterol a 1 α , 25-dihydroxycholesterol-3-benzoat jako léčivo.

3. Sloučeniny, vyznačující se tím, že mají obecný vzorec Ic,



kde skupiny R¹ a R², které jsou různé nebo identické pod podmínkou, že nejsou obě hydroxyskupina, se vyberou ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxyskupinu a rozvětvenou nebo nerozvětvenou C₁ až C₆ alkylovou skupinu, která může být substituována halogenem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou nebo kde skupiny R¹ a R² společně tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu nebo společně s uhlíkovým atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh, cyklopentanový kruh nebo cyklohexanový kruh, skupina R³ se vybere ze skupiny zahrnující vodík, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu, halogen, C₁ až C₄ alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu =NOR²⁶, kde skupina R²⁶ je vodík nebo C₁ až C₃ alkylová skupina nebo skupina R³ tvoří společně se skupinami R⁹ nebo R¹⁴ další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R³ a R⁹ nebo R¹⁴ umístěny, skupina R⁴ se vybere ze skupiny zahrnující vodík, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu, halogen, C₁ až C₄ alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu =NOR²⁷, kde skupina R²⁷ je vodík nebo C₁ až C₃ alkylová skupina nebo skupina R⁴ tvoří společně se skupinami R¹³ nebo R¹⁵ další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R⁴ a R¹³ nebo R¹⁵ umístěny, skupina

R^5 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{22}$, kde skupina R^{22} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^5 tvoří společně se skupinou R^6 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^5 a R^6 umístěny, skupina R^6 je vodík nebo hydroxyskupina nebo skupina R^6 tvoří společně se skupinou R^5 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^5 a R^6 umístěny, skupina R^9 je vodík, hydroxyskupina, halogen, nebo oxoskupina nebo skupina R^9 tvoří společně se skupinami R^3 nebo R^{10} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^9 a R^3 nebo R^{10} umístěny, skupina R^{10} je vodík, halogen, nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{10} tvoří společně se skupinou R^9 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{10} a R^9 umístěny, skupina R^{11} se vybere ze skupiny zahrnující hydroxyskupinu, výhodně substituovanou alkoxykupinu, acyloxykupinu, sulfonyloxykupinu, fosfonyloxykupinu, oxoskupinu, halogen, C_1 až C_4 alkandiylovou skupinu (vázanou k témuž uhlíkovému atomu sterolové kostry) a skupinu $=NOR^{28}$, kde skupina R^{28} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{11} tvoří společně se skupinou R^{12} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{11} a R^{12} umístěny, skupina R^{12} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu, C_1 až C_3 alkylovou skupinu, vinylovou skupinu, C_1 až C_3 alkoxykupinu a halogen nebo skupina R^{12} tvoří společně se skupinou R^{11} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupina R^{12} a R^{11} umístěny, skupina R^{13} je vodík, hydroxyskupina nebo halogen nebo skupina R^{13} tvoří společně se skupinami R^4 nebo R^{14} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{13} a R^4 nebo R^{14} umístěny, skupina R^{14} je vodík, hydroxyskupina nebo halogen nebo skupina R^{14} tvoří společně se skupinami R^3 , R^6 nebo R^{13} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{14} a R^3 nebo R^6 nebo R^{13} umístěny, skupina R^{15} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, acetoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{23}$, kde skupina R^{23} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{15} tvoří společně se skupinou R^4 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{15} a R^4 umístěny, skupina R^{16} se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 až C_3 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu, hydroxyskupinu, methoxyskupinu, oxoskupinu a skupinu $=NOR^{24}$, kde skupina R^{24} je vodík nebo C_1 až C_3 alkylová skupina nebo skupina R^{16} tvoří společně se skupinou R^{17} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou skupiny R^{16} a R^{17} umístěny, skupina R^{17} je vodík nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{17} tvoří společně se skupinou R^{16} další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž

jsou skupiny R^{17} a R^{16} umístěny, skupiny R^{18} a R^{19} jsou obě vodík nebo jedna ze skupin R^{18} a R^{19} je vodík, zatímco druhá je halogen, hydroxyskupina nebo methoxyskupina nebo skupiny R^{18} a R^{19} společně tvoří oxoskupinu, skupina R^{25} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu a hydroxymethylovou skupinu nebo skupiny R^{25} a R^{31} společně tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu, skupina R^{29} je vodík, halogen, methylová skupina, hydroxyskupina nebo oxoskupina, skupina R^{30} je vodík, halogen, methylová skupina nebo hydroxyskupina, skupina R^{31} je vodík, halogen, methylová skupina nebo hydroxyskupina nebo skupina R^{31} společně se skupinou R^{25} tvoří methylenovou skupinu nebo oxoskupinu a A je uhlíkový atom nebo atom dusíku a když A je uhlíkový atom, skupina R^7 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu a halogen a skupina R^8 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxyskupinu, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, methylenovou skupinu a oxoskupinu nebo skupina R^7 tvoří společně se skupinou R^8 další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na nichž jsou umístěny skupiny R^7 a R^8 , skupina R^{20} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu a C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinu, skupina R^{21} se vybere ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, C_1 až C_4 hydroxyalkylovou skupinu, C_1 až C_4 halogenalkylovou skupinu obsahující až tři halogenové atomy, methoxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu a C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinu nebo skupiny R^{20} a R^{21} společně s uhlíkovým atomem, na kterém jsou umístěny, tvoří C_3 až C_6 cykloalkylový kruh a když A je dusíkový atom, skupina R^7 tvoří volný elektronový pár a skupina R^8 se vybere ze skupiny zahrnující vodík, hydroxyskupinu, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, kyanoskupinu a oxoskupinu a skupiny R^{20} a R^{21} jsou nezávisle C_1 až C_4 alkylová skupina nebo C_3 až C_6 cykloalkylová skupina pod obecnou podmínkou, že alespoň jedna ze skupin R^1 , R^2 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{19} , R^{29} , R^{30} a R^{31} je hydroxyskupina nebo skupina R^{25} je hydroxymethylová skupina a s další obecnou podmínkou, že skupiny R^9 , R^{10} a R^{11} nejsou všechny hydroxyskupina a s další obecnou podmínkou, že tomu tak není, pro použití v regulaci meiózy.

4. Použití výše popsané sloučeniny obecného vzorce Ic, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina se použije pro přípravu léčiva pro použití v regulaci meiózy.

5. Způsob regulace meiózy savčích zárodečných buněk, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje poskytnutí účinného množství výše popsané sloučeniny obecného vzorce Ic zárodečné buňce, která potřebuje takové působení.

6. Způsob, v y z n a č u j í c í s e t í m, že výše popsaná sloučenina obecného vzorce Ic se poskytne zárodečné buňce jejím podáním uvedené savčí hostitelské buňce.
7. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nároků 5 a 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zárodečnou buňkou, jejíž meióza se má regulovat, je vaječná zárodečná buňka.
8. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nárokových způsobů nároků 5 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina podle kteréhokoliv z předchozích látkových nároků 1 až 4 se poskytne vaječné zárodečné buňce ex vivo.
9. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nárokových způsobů nároků 5 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zárodečnou buňkou, jejíž meióza se má regulovat, je samčí zárodečná buňka.
10. Způsob podle kteréhokoliv z předchozích nárokových způsobů nároků 5 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zralé samčí zárodečné buňky jsou produkovány po poskytnutí sloučeniny podle kteréhokoliv z předchozích látkových nároků 1 až 4 do tkáně varlat in vivo nebo in vitro.