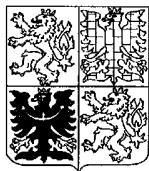


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9804861**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/GB99/00681**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/45024**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3253

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 41/00

C 07 J 43/00

A 61 K 31/575

A 61 P 3/14

A 61 P 5/18

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

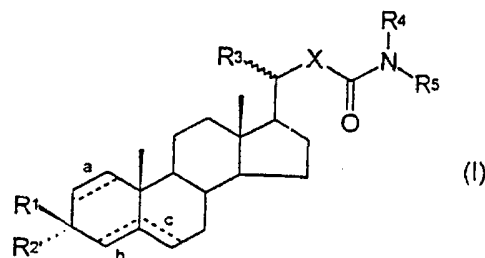
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sterolové deriváty

(57) Anotace:

Sterolové deriváty vzorce I, kde: R¹ znamená hydroxylovou skupinu nebo chráněnou hydroxylovou skupinu, R² znamená atom vodíku a v poloze c je přítomna dvojná vazba, nebo skupiny R¹ a R² spolu znamenají oxoskupinu a dvojná vazba je přítomna v poloze b nebo jsou dvojně vazby přítomny v polohách a a b; R³ znamená methylovou skupinu v konfiguraci α nebo β; R⁴ a R⁵, které mohou být stejné nebo různé, jsou zvoleny z atomů vodíku a alifatických, cykloalifatických, aralifatických a arylových skupin, nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu; a X znamená polymethylenovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, její analog obsahující skupinu oxa, ve které je methylenová skupina jiná než skupina navázaná na skupinu -CO.NR⁴R⁵ nahrazena atomem kyslíku, nebo její nenasycený analog obsahující až dvě dvojně vazby. Účinné sloučeniny podle vynálezu mají silné účinky na modulaci růstu buněk a buněčnou diferenciaci a mají výhodný terapeutická index v důsledku jejich nízké kalcemické aktivity.



Sterolové deriváty

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sterolových derivátů, zvláště sterolových derivátů, u kterých postranní řetězec v poloze 17 končí amidovou skupinou, a které mají modulační účinky na buňky.

Dosavadní stav techniky

Je dobře známo, že 9,10-sekosterolové deriváty, jako je vitamin D_3 , mají klíčovou úlohu v metabolismu vápníku tím, že podporují střevní absorpci vápníku a fosforu, udržují potřebné hladiny vápníku a fosforu v séru a stimulují mobilizaci vápníku z tekutiny kostní tkáně v přítomnosti parathyroidního hormonu. Po objevu, že vitaminy skupiny D se hydroxylují in vivo v poloze 25 v játrech a v poloze 1α v ledvinách, a že výsledný $1\alpha,25$ -dihydroxymetabolit je biologicky účinný materiál, byly prováděny podrobné studie analogů vitaminu D hydroxylovaných například v polohách 1α a 24R nebo 25.

Navíc bylo zjištěno, že přirozený metabolit $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 má účinky na buněčný metabolismus, přičemž mezi tyto modulační účinky na buňky patří stimulace zrání a diferenciace buněk, imunosupresivní účinky a imunopotenciační účinky (například stimulací produkce baktericidních kyslíkatých metabolitů a chemotaktické odezvy leukocytů). Silné účinky takových sloučenin, jako je $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 , na metabolismus vápníku za normálních okolností vylučují jejich použití v této oblasti, protože dávky dostatečné pro vyvolání požadovaného modulačního účinku na buňku povedou k nepřijatelné hyperkalcemii.

To vedlo k pokusům o syntézu nových analogů vitaminu D, které mají snížený vliv na metabolismus vápníku, ale které přesto mají

požadované účinky na buněčný metabolismus. Reprezentativní příklady těchto analogů spolu se souhrny dřívějších pokusů o vyřešení tohoto problému se uvádějí ve WO-A-9309093, WO-A9426707 a WO-A-9525718, jejichž obsah se zde uvádí odkazem.

V současnosti se předpokládá, že tyto analogy vitamínu D působí jako obecné regulátory růstu buněk a jejich diferenciací prostřednictvím procesů podmíněných receptory (zvláště podmíněných receptory jádra) včetně modulace genů odpovídajících na vitamin D (M. R. Waters, Endoc. Rev. 13, str. 719 - 764 [1992]). Dosud bylo také předpokládáno, že 5,7,10(19)trienový systém sekosteroidu nebo podobný 5,7-dienový systém 19-norsekosteroidu je nutnou podmínkou pro jakoukoli formu modulačního účinku na buňky. Při výzkumu analogů vitamínu D byl tedy modifikován kruh A a postranní řetězec v poloze 17 a v některých případech byly prováděny ještě drastičtější modifikace celkové molekulární kostry jako je modifikace nebo dokonce odstranění kruhů C a/nebo D, byla snaha zachovávat trienový nebo konjugovaný dienový systém (Gui-Dong Zhu a další, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 6, str. 1703 - 1708 [1996]; K. Sabbe a další, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 6, str. 1697 - 1702 [1996]).

Nedávno byla ohlášena pozorování negenomových rychlých odpovědí na analogy vitamínu D, které jsou připisovány interakci s domnělým receptorem pro vitamin D umístěným na membráně (A. W. Norman a další, J. Steroid Biochem. a Mol. Biol. 56, str. 13 - 22 [1996]). Bylo také uvedeno, že tyto negenomové rychlé účinky mohou být vyvolány $1\alpha,3,25$ -trihydroxycholesta-5,7-dienem, tj. provitaminovou formou $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamínu D_3 , který není sekosteroidem; tento jev byl připisován schopnosti provitaminu napodobovat konformaci 6,7-s-cis normálního trienu vitamínu D (Norman, viz výše). Bylo však uváděno, že provitamin má malou schopnost vyvolat genomový účinek, o kterém se předpokládá, že je podstatou modulace buněčného růstu a diferenciací (Norman, viz výše), a bylo také

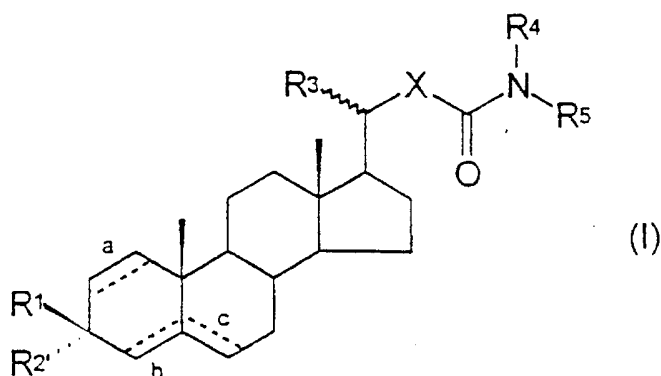
uvedeno, že provitamin nevyvolává typické účinky vitaminu D na kůži (R. Gniadecki a další, British J. Dermatol. 132, str. 841 - 852 [1995]).

Předkládaný vynález je založen na překvapivém zjištění, že řada jednoduchých sterolových derivátů, které mají nedotčené čtyřkruhové jádro a neobsahují tak jak sekosteroidní trienový systém analogů vitaminu D, tak ~~ne~~ nejsou schopny napodobovat jeho konjugovaný konformační isomer, má silné účinky na modulaci buněčného růstu a buněčné diferenciaci, jak se předpokládá na základě jejich schopnosti inhibovat růst a podporovat diferenciaci různých rakovinných buněčných linií. Tyto sloučeniny mají výhodný terapeutický index v důsledku jejich nízké kalcemické účinnosti, jak se například zjistí podle jejich účinků na hladiny sérového vápníku a fosforu u krys.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu zahrnují 3β -steroly (a jejich O-chráněné deriváty) s dvojnou vazbou v poloze 5 (6) a postranním řetězcem v poloze 17 zakončeným amidovou skupinou, stejně jako odpovídající steroid-3-ony substituované v poloze 17, které obsahují 4-enové nebo 1,4-dienové dvojné vazby.

Podstata vynálezu

Podle jednoho provedení předkládaného vynálezu se tedy poskytují sloučeniny vzorce (I)



kde:

R^1 znamená hydroxylovou skupinu nebo chráněnou hydroxylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku a v poloze c je přítomna dvojná vazba, nebo skupiny R^1 a R^2 spolu znamenají oxo skupinu a dvojná vazba je přítomna v poloze b nebo jsou dvojně vazby přítomny v polohách a a b;

R^3 znamená methylovou skupinu v konfiguraci α nebo β ;

R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo různé, jsou zvoleny z atomů vodíku a alifatických, cykloalifatických, aralifatických a arylových skupin, nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu; a

X znamená polymethylenovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, její analog obsahující skupinu oxa, ve které je methylenová skupina jiná než skupina navázaná na skupinu $-\text{CO.NR}^4\text{R}^5$ nahrazena atomem kyslíku, nebo její nenasycený analog obsahující až dvě dvojně vazby.

Tam, kde skupina R^1 znamená chráněnou hydroxylovou skupinu, může být tato ochranná skupina například jakákoli vhodná odštěpitelná O-ochranná skupina běžně známá v oboru. Mezi příklady těchto skupin patří (i) etherifikační skupiny jako jsou silylové skupiny (např. tri(nižší alkyl)silylové skupiny, jako je trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl nebo t-butyldimethylsilyl; tri(aryl)silylové skupiny, jako je trifenylsilyl; a směsné alkyl-arylsilylové skupiny), nižší (např. C_{1-6}) alkylové skupiny, popřípadě přerušené atomem kyslíku (jako je například methyl, methoxymethyl nebo methoxyethoxymethyl) a cyklické etherové skupiny (jako je například tetrahydropyranyl), a (ii) esterifikační skupiny jako je nižší (např. C_{1-6})alkanoyl (jako je například acetyl, propionyl, isobutyryl nebo pivaloyl), aroyl (např. s obsahem 7 - 15 atomů uhlíku, jako je benzoyl nebo 4-

fenylazobenzoyl), nižší (např. C_{1-6})alkansulfonyl (jako je např. methansulfonyl nebo halogenovaný methansulfonyl) a arensulfonyl (jako je například p-toluensulfonyl).

Tyto O-chráněné deriváty sloučenin vzorce (I) jsou použitelné při výrobě účinných sloučenin vzorce (I), ve kterých R^1 znamená hydroxylovou skupinu, a mohou být také v případě, že je O-ochranná skupina metabolicky labilní in vivo, použity přímo při léčení.

Jestliže je skupina R^3 ve vzorci (I) methylová skupina v konfiguraci α , sloučeniny mají konfiguraci 20R charakteristickou pro přírodní steroly jako je cholesterol; jestliže je skupina R^3 v konfiguraci β , sloučeniny mají konfiguraci 20S odpovídajících epiderivátů. Bude zřejmé, že vynález zahrnuje také směsi těchto dvou isomerů.

Mezi alifatické skupiny reprezentované skupinami R^4 a R^5 mohou patřit například skupiny nižší (např. C_{1-6})alkyl, jako je methyl, ethyl, propyl a butyl. Cykloalifatické skupiny mohou být například nižší (např. C_{3-8})cykloalkylové skupiny, jako je cyklopropyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Mezi aralifatické skupiny může patřit například skupina C_{6-12} aryl- C_{1-4} alkyl jako je benzyl nebo fenethyl. Mezi arylové skupiny mohou například patřit C_{6-12} karbocyklické arylové skupiny, jako je fenyl nebo naftyl, popřípadě nesoucí jeden nebo více substituentů, zvolených například ze skupiny atom halogenu (např. chlor nebo brom), nižší (např. C_{1-4})alkyl, jako je methyl, nižší (např. C_{1-4})alkoxy jako je methoxy, nižší (např. C_{2-4})alkanoyl jako je acetyl, nižší (např. C_{1-4})alkylamino nebo dialkylamino jako je methylamino nebo dimethylamino, nitro, karbamoyl a nižší (např. C_{2-4})alkanoylamino jako je acetamido.

Jestliže skupiny R^4R^5N znamenají heterocyklickou skupinu, budou typicky obsahovat alespoň jeden heteroatom zvolený ze skupiny O, N a S, a mohou obsahovat jeden nebo více kruhů, které mohou každý mít například 5 nebo 6 členů. Mezi příklady heterocyklických skupin R^4R^5N tedy patří přes atom dusíku připojený

pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, pyrrolindinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morfolino, thiazolidinyl a thiamorfolino.

Skupina X může mít například vzorec $-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH})_m-(\text{CH}_2)_n-$, kde m je 0, 1 nebo 2 a n je 0 nebo celé číslo takové, že $2m + n = 1, 2, 3$ nebo 4.

Alternativně může být skupina X vzorce $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$, kde p je 0, 1, 2 nebo 3, q je 1, 2, 3 nebo 4 a $p + q$ nepřevyšuje 4.

Modulační účinky na buňky sloučenin podle předkládaného vynálezu včetně O-chráněných derivátů, ve kterých je O-ochranná skupina metabolicky labilní, v kombinaci s jejich v podstatě nepřítomným kalcemickým účinkem, umožňuje použití těchto sloučenin samostatně i ve směsi při zvládání nádorových onemocnění, zvláště myelogenních leukémií stejně jako nádorového onemocnění mozku, prsu, žaludku, gastrointestinálního traktu, prostaty, pankreatu, urogenitálního traktu (mužského a ženského) a nádorů plic. Jejich schopnost podporovat uzavírání otvorů v uchu myši navozuje možnost jejich použití buď samostatně nebo ve směsi jako prostředků pro podporu hojení ran. Mohou být také použitelné, buď samostatně nebo ve směsi, při chemoterapii infekce a při jiných způsobech terapie, při kterých se účastní mononukleární fagocyty, například při léčbě onemocnění kostí (např. osteoporóza, osteopenie a osteodystrofie jako např. křivická nebo renální osteodystrofie), autoimunitních onemocnění, reakce hostitele na štěp, odmítání transplantátů, zánětlivých onemocnění (včetně modulace imunožánětlivých reakcí), neoplasií a hyperplasií, myopatie, enteropatie a spondylitického onemocnění srdce.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být navíc použity při potlačování parathyroidního hormonu (jako například při homeostáze sérového vápníku), při léčení dermatologických onemocnění (například včetně akne, alopecie, ekzému, svědění, lupénky a stárnutí kůže

včetně stárnutí způsobeného světlem), hypertenze, revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, sekundárního hyperparathyroidismu, astmatu, neprávnného vnímání a senilní demence (včetně Alzheimerovy choroby), při řízení plodnosti u lidí i zvířat a při zvládání onemocnění spojených se srážlivostí krve (například rozpouštěním existujících sraženin a/nebo prevencí vytvářením sraženin). Vynález zahrnuje použití těchto sloučenin při léčení nebo prevenci těchto stavů a při výrobě farmaceutických prostředků pro použití při těchto způsobech léčení nebo prevenci.

Účinné sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být formulovány pro podávání jakýmkoli vhodným způsobem, například orálně (včetně sublingválního podávání), parenterálně, rektálně nebo inhalačně; farmaceutické prostředky formulované tímto způsobem tvoří další předmět vynálezu. Orálně podávané prostředky mohou v případě potřeby obsahovat jeden nebo více fyziologicky kompatibilních nosičů a/nebo pomocných látek a mohou být pevné nebo kapalné. Farmaceutické prostředky mohou mít jakoukoli vhodnou formu, například tablet, potahovaných tablet, kapslí, pastilek, vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů, elixírů a suchých produktů vhodných pro rekonstituci s vodou nebo jiným vhodným kapalným vehikulem před použitím. Prostředky mohou být s výhodou připraveny ve formě jednotkové dávky. Tablety a kapsle podle vynálezu mohou v případě potřeby obsahovat běžné složky jako jsou pojiva, například sirup, akácie, želatina, sorbitol, tragakant nebo polyvinylpyrrolidon; plniva, například laktóza, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin; pojiva, například stearan hořečnatý, talek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý; rozvolňovadla, například bramborový škrob; nebo přijatelná smáčedla jako je laurylsulfát sodný. Tablety mohou být v oboru známými způsoby potahovány.

Kapalné prostředky mohou obsahovat běžná aditiva jako jsou suspendující látky, například sorbitolový sirup, methylcelulóza, glukózo/sacharózový sirup, želatina, hydroxymethylcelulóza,

karboxymethylcelulóza, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky; emulgační činidla, jako je například lecitin, sorbitanmonooleát nebo akácie; nevodná vehikula, mezi která mohou patřit jedlé oleje, například rostlinné oleje jako je arašidový olej, mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, oleje z rybích jater, estery olejů jako je polysorbát 80, propylenglykol nebo ethylalkohol; a ochranné látky, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoáty nebo kyselina sorbová. Kapalně prostředky mohou být vhodně zapouzdřeny například v želatině za poskytnutí produktu v jednotkové dávkové formě.

Prostředky pro parenterální podávání mohou být formulovány s použitím injikovatelného kapalného nosiče jako je sterilní apyrogenní voda, sterilní bezperoxidový ethyloleát, dehydratovaný alkohol nebo propylenglykol nebo směs dehydratovaný alkohol/propylenglykol, a mohou být podávány injekcí intravenózně, intraperitoneálně nebo intramuskulárně.

Prostředky pro rektální podávání mohou být formulovány použitím běžného čípkového základu jako je kakaové máslo nebo jiný glycerid.

Prostředky pro inhalační podávání se vhodně formulují v dávkovacím zařízení s vlastním rozprašováním, například ve formě odměřené dávky, například jako suspenze v hnacím prostředku jako je halogenovaný uhlovodík plněný do aerosolové nádoby opatřené odměřovacím dávkovacím ventilem.

Do prostředků podle vynálezu může být výhodné pro prodloužení jejich doby skladování přidán antioxidant, například kyselina askorbová, butylovaný hydroxyanisol nebo hydrochinon.

Jestliže se výše uvedené prostředky připravují v jednotkových dávkových formách, mohou tyto formy obsahovat například 0,2 až 2500 µg, například 0,4 až 500 µg účinné sloučeniny podle vynálezu v jednotkové dávkové formě. Prostředky mohou v případě potřeby

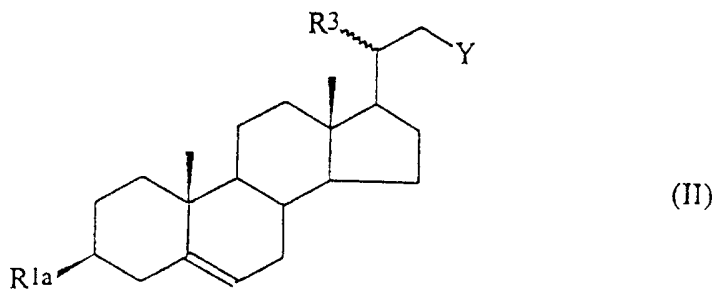
obsahovat jednu nebo více dalších účinných složek.

Vhodná denní dávka účinné sloučeniny podle vynálezu může být například v rozmezí 0,4 až 5000 μg , například 0,8 až 1000 μg za den v závislosti na faktorech jako je vážnost léčeného onemocnění, věku, hmotnosti a stavu pacienta.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být vyráběny běžným způsobem, například reakcí sloučeniny obsahující prekurzor požadovaného vedlejšího řetězce, v jednom nebo více stupních a s použitím jednoho nebo více reakčních činidel, která slouží pro vytvoření požadovaného postranního řetězce v poloze 17, a v případě potřeby a/nebo nutnosti odstraněním popřípadě přítomné O-ochranné skupiny, oxidací 3β -olu na 3-on a následnou isomerací 5(6)-enu na 4-en, a oxidací za avytvoření 1,4-dienů.

Vhodné způsoby pro tvorbu požadovaných postranních řetězců jsou například způsoby popsány ve výše uvedených spisech WO-A-9309093 a WO-A-9426707.

Například sloučeniny vzorce (I), ve kterých X znamená skupinu $-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH})_m-(\text{CH}_2)_n-$ jak bylo definováno výše, mohou být připraveny vhodnou reakcí sloučeniny vzorce (II)



kde:

R^{1a} znamená chráněnou hydroxylovou skupinu,

R^3 je jak definováno výše, a

Y znamená oxo nebo fosforanylidenovou skupinu; metalovanou silanovou nebo sulfonovou skupinu; skupinu $-(CH_2)_xL$, kde x je 0, 1 nebo 2 a L znamená odštěpitelnou skupinu (například sulfonátesterovou skupinu jako je nižší alkylsulfonyloxy, nižší fluoralkylsulfonyloxy nebo arylsulfonyloxy, nebo atom halogenu jako je chlor, brom nebo jod); nebo skupinu $-(CH_2)_yR^6$, kde y je 0, 1, 2 nebo 3 a R^6 znamená skupinu kyano nebo esterifikovanou karboxylovou nebo thiokarboxylovou skupinu (například alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, alkylthiokarbonyl, aralkylthiokarbonyl nebo arylthiokarbonyl).

Mezi reakce, které mohou být použity pro výrobu sloučenin vzorce (I), ve kterých X znamená polymethylenovou skupinu (tj. kde $m = 0$) patří:

(1) Reakce sloučeniny vzorce (II), ve které Y znamená skupinu $-(CH_2)_xL$ jak bylo definováno výše, s metalovanou nebo dimetalovanou solí amidu vzorce (III)



(kde R^4 a R^5 jsou jak definováno výše).

Mezi reprezentativní soli patří soli s alkalickými kovy jako jsou lithné soli, které mohou být připraveny reakcí s bází jako je diisopropylamid lithný.

(2) Reakce sloučeniny vzorce (III), ve které Y znamená skupinu $-(CH_2)_yR^6$ jak bylo definováno výše pro přeměnu esteru, thioesteru nebo kyanoskupiny R^6 na požadovanou amidovou skupinu, např. přímo aminolýzou esteru nebo thioesteru, nebo nepřímo přes odpovídající volnou kyselinu získanou hydrolýzou esteru, thioesteru nebo nitrilu nebo prostřednictvím z nich získaného halogenidu kyseliny. Bude zřejmé, že nitrily vzorce (II) mohou být částečně hydrolyzovány, takže přímo poskytnou sloučeniny (I), ve kterých R^4 a

R^5 znamenají atom vodíku.

(3) Reakce sloučeniny vzorce (II), ve které Y znamená skupinu $-(CH_2)_xL$ jak bylo definováno výše s činidlem jako je kovový kyanid nebo metalovaný trithian, který je schopný zavedení jedné uhlíkové části, a převedení takto získané skupiny na požadovanou skupinu $-CO.NR^4R^5$, například jak se popisuje u způsobu (2).

Mezi reakce, které mohou být použity pro výrobu sloučenin vzorce (I), ve kterých je skupina X nenasycená (tj. kde $m = 1$ nebo 2), patří:

(4) Reakce sloučeniny vzorce (II), ve které Y znamená oxoskupinu, reakcí Wittigova typu, například s fosforanem vzorce (IV)



kde X^1 je alkylenová nebo alkenylenová skupina obsahující až dva atomy uhlíku; z je 0 nebo 1; R^h znamená hydrokarbylovou skupinu (například alkylovou nebo aralkylovou skupinu nebo arylovou skupinu jako je fenyl); a R^c je karbamoylová skupina $-CO.NR^4R^5$ jak bylo definováno výše nebo prekurzorová skupina, kterou je možno na tuto skupinu přeměnit (např. esterová, thioesterová nebo kyanová skupina).

Jestliže skupina R^c znamená prekurzorovou skupinu, po reakci následuje přeměna za vytvoření skupiny $-CO.NR^4R^5$, například jak se popisuje u způsobu (2). Alternativně může být fosforen (IV) nahrazen metalovaným silanem (V)



nebo metalovaným sulfonem (VI)



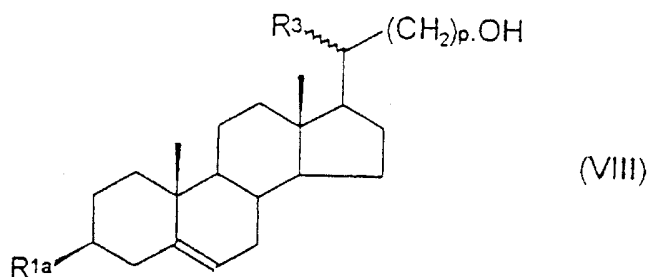
kde X^1 , z , R^h a R^c jsou jak definováno výše a M znamená atom kovu (například alkalického kovu jako je lithium nebo sodík). V tomto naposledy uvedeném případě za reakcí ihned následuje redukce meziproductu hydroxysulfonu pro vytvoření požadované dvojně vazby, například použitím sodíkového amalgamu. Bude zřejmé, že reakce tohoto typu mohou být také uskutečňovány použitím sloučeniny vzorce (II), ve které Y je fosforanylidenová skupina $=P(R^h)_3$ nebo metalovaný derivát sloučeniny (II), ve kterém Y je $-Si(R^h)_3$ nebo $-SO_2R^h$ s aldehydem vzorce (VII)



kde skupiny R^h , X^1 , z a R^c mají výše uvedené významy.

Sloučeniny vzorce (I), kde X znamená skupinu $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ jak je definováno výše, mohou být například připraveny následujícím způsobem:

(5) Reakce sloučeniny (VIII)



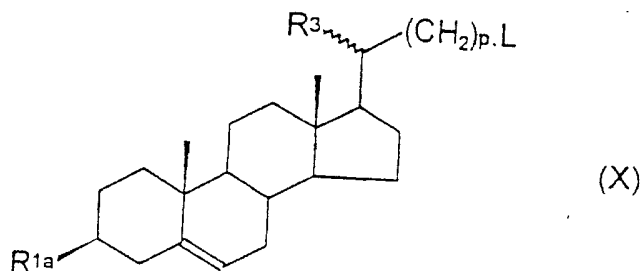
kde R^{1a} , R^3 a p jsou jak definováno výše, se sloučeninou vzorce (IX)



kde R^c , L a q jsou jak definováno výše a L je s výhodou atom halogenu, v případě potřeby s následnou přeměnou prekurzorové

skupiny R^c za vytvoření požadované skupiny $-\text{CO.NR}^4\text{R}^5$, např. jak se popisuje výše pro způsob (2).

(6) Reakce sloučeniny vzorce (X)



kde R^{1a} , R^3 , L a p jsou jak definováno výše, L je s výhodou vysoce reaktivní odštěpitelná skupina jako je trifluoracetát, tosylát nebo trifluormethansulfonát, se sloučeninou vzorce (XI)



kde R^c a q jsou jak definováno výše, v případě potřeby s konverzí prekurzorové skupiny R^c za vytvoření požadované skupiny $-\text{CO.NR}^4\text{R}^5$, např. jak bylo popsáno výše.

(7) jestliže q je 2, Michaelovou adicí za katalýzy bází sloučeniny vzorce (VIII) jak bylo definováno výše na akrylátový ester, např. vzorce (XII)



kde R^e je esterifikační skupina, například hydrokarbylovou skupina jako je skupina nižší alkyl nebo aryl, s následnou konverzí esterové skupiny na požadovanou skupinu $-\text{CO.NR}^4\text{R}^5$, například jak bylo popsáno výše.

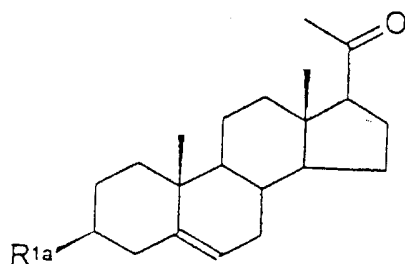
Reakční činidla jako jsou sloučeniny vzorce (IX), ve kterých R^c je

karbamoylová skupina $-\text{CO.NR}^4\text{R}^5$, může být například připravena reakcí vhodného ω -haloalkanoylchloridu (například 4-brombutyrylchloridu, jestliže je potřeba syntetizovat sloučeninu podle vynálezu, ve které q je 3), s aminem $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$, kde R^4 a R^5 jsou jak definováno výše). Je vhodné připravovat takové reakční činidlo in situ, tj. bez následné purifikace, s výhodou použitím molárního přebytku aminu, takže se odštěpí dostatečné množství báze pro reakci s kyselinou uvolněnou při následující vazebné reakci se sloučeninou vzorce (VIII).

Konverze chráněné hydroxylové skupiny R^{1a} v produktu na hydroxylovou skupinu R^1 se může provádět například běžnými způsoby odstraňování ochranných skupin, které jsou dobře popsány v literatuře. Tak například esterifikační ochranná skupina může být odstraněna bazickou hydrolýzou, například s použitím alkoxidu alkalického kovu v alkanolu. Etherifikační ochranné skupiny jako jsou silylové skupiny mohou být odstraněny kyselou hydrolýzou nebo působením fluoridové soli, například tetraalkylamoniumfluoridu, jako je tetrabutylaminoumfluorid. Bude zřejmé, že použití v kyselém prostředí labilních, ale v alkalickém prostředí stabilních silylových ochranných skupin může být zvláště výhodné v průběhu kroků homologace pro výstavbu požadovaného postranního řetězce v poloze 17 z hlediska silně bazických podmínek, které se za normálních okolností pro tyto reakce používají.

Konverze 3β -olů vzorce (I) na odpovídající 3-ony se může provádět jakýmkoli vhodným oxidačním činidlem, například použitím Swernovy oxidace; oxidace bude za normálních podmínek doprovázena spontánní isomerací na 4-en-3-on. Jestliže je požadován 1,4-dien-3-on, další dvojná vazba může být vytvořena například reakcí s oxidem seleničitým v t-butanolu, nebo dehydrogenací použitím 2,3-dichlor-5,6-dikyno-1,4-benzochinonu.

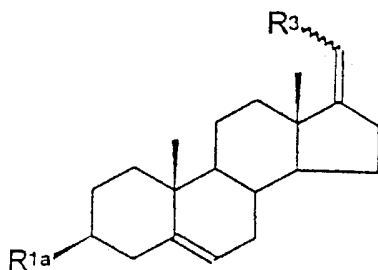
Výchozí látky vzorce (II), ve kterých skupina Y znamená oxo, mohou být vyrobeny ze známých pregnenolonů (XIII)



(XIII)

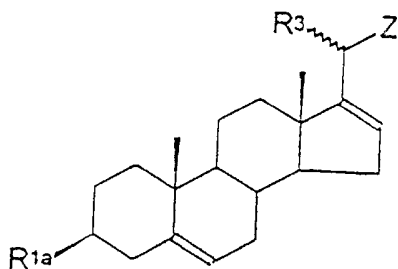
kde skupina R^{1a} je jak definováno výše, Wittigovou reakcí s alkoxymethylenfosforanem nebo jiným způsobem.

Alternativně mohou být známé steroid-5(6)-en-17-ony zpracovány Wittigovou reakcí za vytvoření sloučeniny vzorce (XIV)



(XIV)

R^{1a} a R^3 jsou jak definováno výše, která potom může reagovat s dienofilním činidlem (např. formaldehydem nebo jeho funkčním ekvivalentem nebo proparagylesterem) za získání sloučeniny vzorce (XV)



(XV)

kde R^{1a} a R^3 jsou jak definováno výše a Z je buď $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}.\text{CO}.\text{OR}^h$, kde R^h je jak definováno výše. Jestliže je skupina Z $-\text{CH}_2\text{OH}$, tato skupina může být převedena na skupinu $-\text{CH}_2\text{Y}$, například oxidací za vytvoření sloučeniny, ve které Y znamená oxo, nebo vytvořením sulfonátového esteru (například tosyací) a s výhodou také nukleofilní reakcí s halogenidovým iontem, za získání sloučeniny, ve které skupina Y znamená $-(\text{CH}_2)_x\text{L}$, kde x je 0. Dvojná vazba v poloze 16,17 se snadno redukuje a může být odstraněna hydrogenací v jakémkoli vhodném kroku reakční sekvence.

Výroba výše uvedených výchozích látek a jiných meziproduktů použitelná při výrobě sloučenin podle předkládaného vynálezu se popisuje v Batcho a další, *Helv. Chim. Acta.* 64, str. 1682 - 1687 [1981], Midland a další, *Tetrahedron Lett.* 23 (20), str. 2077 - 2080 [1982], Krubiner a další, *J. Org. Chem.* 31, str. 24 - 26 [1965] a Dauben a další, *J. Am. Chem. Soc.* 103, str. 237 - 238 [1980].

Pro ilustraci vynálezu slouží následující neomezuující příklady.

Příklady provedení vynálezu

Výroba 1

3 β -Triisopropylsilyloxypregn-5(6)-en-20-karboxaldehyd

[Vzorec (II) - $R^{1a} = (\text{i-Pr})_3\text{SiO}$, $R^3 = \text{CH}_3$, Y = O]

Roztok methoxymethyltrifenylfosfoniumchloridu (9,87 g) ve směsi tetrahydrofuranu (50 ml) a toluenu (50 ml) při 0 °C byl smísen s diisopropylamidem lithným (14,46 ml 1,5 M roztoku v tetrahydrofuranu). Po 30 min byl po kapkách přidán 3 β -triisopropylsilyloxypregn-5(6)-en-20-on (6,3 g) v toluenu (4 ml) s následným praním toluenem (2 ml) a získaná směs byla míchána při 0 °C 1 hod, ponechána ohřát na teplotu místnosti a byla skladována přes noc za míchání. Tato směs byla potom smísena s chloridem

amonným a extrahována ethylacetátem za poskytnutí meziprojektu 20-methoxymethylidenové sloučeniny, která byla chromatograficky čištěna: NMR (CDCl₃) δ 0,63 (18-H's), 3,33 (OCH₃), 5,6 (6-H).

Výše uvedený meziprojekt (veškerý) byl převeden do směsi kyseliny octové (54 ml), vody (2,4 ml) a tetrahydrofuranu (27 ml), smísen s kyselinou p-toluensulfonovou (240 mg) a skladován přes noc za míchání. Produkt byl extrahován do ethylacetátu a promyt vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a po odstranění rozpouštědel byl získán 3-desilylovaný analog v názvu uvedené sloučeniny (4,23 g): NMR (CDCl₃) δ 0,63, 0,72 (dva signály, 18-H's), 1,0 (19,20-H's), 5,23 (6-H), 10,7 (HC=O); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 1770 cm⁻¹.

Desilylovaný meziprojekt (veškerý) v methylenchloridu (8,5 ml) s obsahem imidazolu (2,415 g) byl smísen s triisopropylsilylchloridem (1,86 ml), a získaná směs byla za míchání uchována přes noc při pokojové teplotě. Produkt byl extrahován do ethylacetátu, promyt vodou a izolován chromatografií na koloně za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny.

Výroba 2

20 α - a 20 β -hydroxymethyl-3 β -triisopropylsilyloxypregn-5(6)-en

[Vzorec (II) - R^{1a} = (i-Pr)₃SiO, R³ = CH₃, Y = OH]

Roztok 20-karboxaldehydu z výroby 1 (1,2 g) ve směsi methanolu (12 ml) a benzenu (1,2 ml) byl ponechán reagovat s borohydridem sodným (800 mg), směs byla míchána při pokojové teplotě 1 hod, ochlazená, smíchána s chloridem amonným a extrahována ethylacetátem. Odstraněním rozpouštědla z extraktu byly získány v názvu uvedené sloučeniny, které byly rozděleny chromatografií na isomery s menší a větší polaritou, označené jako konfigurace 20 α -, popřípadě 20 β .

Výroba 3

20 α -tosyloxymethyl-3 β -triisopropylsilyloxypregn-5(6)-en

[Vzorec (II) - R^{1a} = (i-Pr)₃SiO, R³ = β -CH₃, Y = OTs]

Polárnější alkohol z výroby 2 (310 mg) v pyridinu s obsahem methylenchloridu (0,355 ml) byl smíchán s tosylchloridem (243 mg), míchán při teplotě místnosti 3 hod, byl smíchán s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a methylenchloridem, a potom byl přes noc míchán a smísen s 1,8-bisdimethylaminonafthalenem (25 mg). Produkt byl extrahován do methylenchloridu a extrakty byly postupně promyty 2% kyselinou chlorovodíkovou, hydrogenuhličitanem sodným a vodou, sušeny a zakoncentrovány ve vakuu. Chromatografie poskytla v názvu uvedenou sloučeninu (380 mg).

Výroba 4

20 β -Brommethyl-3 β -triisopropylsilyloxypregn-5(6)-en

[Vzorec (II) - R^{1a} = (i-Pr)₃SiO, R³ = β -CH₃, Y = Br]

Tosylát z výroby 3 (380 mg) byl rozpuštěn ve směsi acetonitrilu (12 ml) a 1,2-dichloroethanu (12 ml) s obsahem 1,8-bisdimethylaminonafthalenu (33 mg), smísen s bromidem lithným (621 mg) a zahříván pod zpětným chladičem za míchání 3 hod. Produkt byl extrahován do methylenchloridu, promyt a čištěn chromatografií za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl₃) δ 0,66 (18-H's), 5,06 (6-H).

Příklad 1a) Piperidinamid kyseliny 3 β -triisopropylsilyloxy-20-epi-chol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - R¹ (i-Pr)₃SiO, R² = H, R³ = β -CH₃, R⁴ + R⁵ = (CH₂)₅, X = (CH₂)₂, dvojná vazba v poloze c]

Roztok diisopropylamidu lithného (3 ml 2M roztoku v tetrahydrofuranu) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl ochlazen na -78 °C. Byl přidán N-acetylpiperidin (914 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml a 1 ml na promytí) a směs byla přivedena na teplotu místnosti v průběhu 1 hod a potom znovu ochlazená -78 °C. Dvě třetiny směsi byly odstraněny a bromid z výroby 4 (107 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml a 1 ml na promytí) byl přidán ke zbytku. Potom byl přidán hexamethylfosforamid a získaná směs byla míchána při -78 °C 1 hod a přes noc při pokojové teplotě. Po smíchání s chloridem amonným byl produkt extrahován do ethylacetátu, promyt, usušen a čištěn chromatografií za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (120 mg): NMR (CDCl₃) δ 0,63 (18-H's), 3,30-3,2 (m, N-CH₂'s), 5,03 (6-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 1620, 1440 cm⁻¹)

b) Piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxy-20-epi-chol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - R¹ = OH, R² = H, R³ = β -CH₃, R⁴ + R⁵ = (CH₂)₅, X = (CH₂)₂, dvojná vazba v poloze c]

Produkt z odst. (a) výše (120 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml) byl smísen s tetrabutylamoniumfluoridem (1 ml 1M roztoku v tetrahydrofuranu) a ponechán stát za míchání při pokojové teplotě přes noc. Produkt byl extrahován do methylenchloridu, promyt vodou a čištěn chromatografií za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (88 mg): NMR (CDCl₃) δ 0,66 (18-H's), 0,93 (19,21-H's), 1,53 (3-5 H's piperidinového kruhu), 3,26-3,2 (m, N-CH₂'s), 5,06 (6-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3400, 1620, 1440 cm⁻¹.

Příklad 2

Piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-chol-4-enové

[Vzorec (1) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X = (\text{CH}_2)_2$,
dvojná vazba v poloze b]

Roztok isopropoxidu hlinitého (96 mg) v toluenu (2,5 ml) byl po kapkách přidáván k roztoku produktu z příkladu 1(b) (80 mg) v toluenu (4,8 ml) v cyklohexanonu (0,5 ml) za varu pod zpětným chladičem. Zahřívání pokračovalo 2 hod a potom byla směs ochlazena a produkt byl extrahován do ethylacetátu a chromatograficky čištěn za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny (46 mg): NMR (CDCl_3) δ 0,66 (18-H's), 0,93 (21-H's), 1,1 (19-H's), 3,63 (m, N- CH_2 's), 5,46 (4-H); IR (CDCl_3) ν_{max} 1660, 1620, 1440 cm^{-1} .

Příklad 3

a) Piperidinamid kyseliny 3 β -triisopropylsilyloxychol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - $R^1 = (\text{i-Pr})_3\text{SiO}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$,
 $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze c]

Reakce méně polárního alkoholu z výroby 2 podle způsobů uvedených ve výrobě 3 a 4 a příkladu 1(a) poskytly v názvu uvedenou sloučeninu: NMR (CDCl_3) δ 0,66 (18-H's), 3,56 (m, N- CH_2 's), 5,03 (6-H); IR (CDCl_3) ν_{max} 1620, 1440 cm^{-1}

b) Piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxychol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$,
 $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze c]

Produkt z kroku (a) výše byl zpracován postupem podle příkladu 1 (b) za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl_3) δ 0,66

(18-H's), 0,96 (19,21-H's), 1,6 (3-5 H's piperidinového kruhu), 3,3 (m, N-CH₂'s), 5,1 (6-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3600, 1620, 1440 cm⁻¹.

Příklad 4

Piperidinamid kyseliny 3-oxochol-4-enové

[Vzorec (I)- $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze b]

Produkt z příkladu 3(b) byl zpracován způsobem podle příkladu 2 za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl₃) δ 0,7 (18-H's), 1,1, 1,21 (19,21-H's), 3,26 (m, N-CH₂'s), 5,33 (4-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 1660, 1620 cm⁻¹.

Příklad 5

Morfolinamid kyseliny 3 β -hydroxychol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze c]

Postupy z příkladu 3 byly opakovány, přičemž N-acetylpiperidin v (a) byl nahrazen N-acetylmorfinem, za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl₃) δ 0,63 (18-H's), 0,96 (19-H's), 3,2-3,7 (m, morfolin-CH₂'s), 5,1 (6-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640-3200, 1620, 1430 cm⁻¹.

Příklad 6Morfolinamid kyseliny 3-oxochol-4-enové

[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze b]

Produkt z příkladu 5 byl zpracován postupem z příkladu 2 za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl_3) δ 0,66 (18-H's), 3,1-3,7 (m, morfolin- CH_2 's), 5,5 (4-H).

Příklad 7Thiamorfolinamid kyseliny 3 β -hydroxychol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$, $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze c]

Postupy z příkladu 3 byly opakovány s náhradou N-acetylpiiperidinu v kroku (a) N-acetylthiamorfinem, za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl_3) δ 0,63 (18-H's), 0,93 (19-H's), 2,3-2,7 (m, thiamorfolin- CH_2 's), 3,1-3,8 (m, N- CH_2 's), 5,0-5,3 (b, 6-H); IR (CDCl_3) ν_{max} 3640-3100, 1620, 1430 cm^{-1} .

Příklad 8Thiamorfolinamid kyseliny 3-oxochol-4-enové

[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$, $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze b]

Produkt z příkladu 7 byl zpracován způsobem z příkladu 2 za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl_3) δ 0,66 (18-H's), 1,13 (19-H's), 2,3-2,7 (m, thiamorfolin- CH_2 's), 3,4-3,9 (m, N- CH_2 's), 5,5 (4-H).

Příklad 9

Diisopropylamid kyseliny 3 β -hydroxychol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = \text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze c]

Postup z příkladu 3 byl opakován, přičemž N-acetylpiperidin v kroku (a) byl nahrazen N-acetyldiisopropylaminem, za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl_3) δ 0,63 (18-H's), 0,96 (19-H's), 3,0-3,8 (m, 3-H, N-CH's), 5,0-5,3 (b, 6-H); IR (CDCl_3) ν_{max} 3640-3100, 1610, 1440 cm^{-1} .

Příklad 10

Diisopropylamid kyseliny 3-oxochol-4-enové

[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = \text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $X = (\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze b]

Produkt z příkladu 9 byl zpracován postupem z příkladu 2 za získání v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl_3) δ 0,7 (18-H's), 1,17 (19-H's), 3,0-4,0 (m, N-CH's), 5,57 (s, 4-H).

Příklad 11

Piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxy-24,24a-bishomo-chol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X = (\text{CH}_2)_4$, dvojná vazba v poloze c]

V názvu uvedená sloučenina byla vyrobena z kyseliny 3 β -triisopropylsilyloxychol-5(6)-enové redukcí lithiualuminiumhydridem s použitím postupů uvedených v příkladu 3.

Příklad 12

Piperidinamid kyseliny 3-oxo-24,24a-bishomo-chol-4-enové

[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X = (\text{CH}_2)_4$,
dvojná vazba v poloze c]

Produkt z příkladu 11 se zpracovává postupem z příkladu 2 za získání v názvu uvedené sloučeniny.

Příklad 13

Piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxy-20-epi-24-homo-22-oxachol-5(6)- -enové

[Vzorec (I) - $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$,
 $X = \text{O}(\text{CH}_2)_2$, dvojná vazba v poloze c]

Směs 3 β -triisopropylsilyloxy pregn-5(6)-en-20 β -olu (390 mg), ethylakrylátu (2,3 ml), hydroxidu sodného (9,2 ml, 50% vodný roztok), tetrabutylamoniumhydroxidu (0,038 ml, 40% vodný roztok) a toluenu (23 ml) byla míchána při pokojové teplotě přes noc, potom byla zředěna etherem a promyta vodou a roztokem soli. Organický podíl byl zakoncentrován ve vakuu a produkt (ethylester kyseliny 3 β -triisopropylsilyloxy-20-epi-24-homo-22-oxachol-5(6)-enové) byl izolován chromatografií.

Tento ester (60 mg) v hexanu (6 ml) byl při -78 °C smísen (přikapáváním) s roztokem piperidylcín-N,N-bis(trimethylsilylamidu) (vyrobeného reakcí bis(N,N-bis(trimethylsilylamidu) cínu (264 mg) v hexanu (6 ml) s piperidinem (51 mg). Reakční směs byla přivedena na pokojovou teplotu, zředěna ethylacetátem, potom promyta postupně 5M fluoridem draselným a roztokem soli, sušena a zakoncentrována ve vakuu. 3-triisopropylsilylether v názvu uvedeného produktu (20 mg) byl izolován chromatografií: NMR (CDCl_3) δ 0,63 (18-H's), 3,0-3,9 (m, 3-H, 20-H, -O-CH's, N-CH's), 4,9-5,2 (b, 6-H); IR

(CDCl₃) $\nu_{\max}$ 1640, 1470 cm⁻¹. Desilylací jako v příkladu 1(b) byla získána v názvu uvedená sloučenina: NMR (CDCl₃) δ 0,66 (18-H's), 1,0 (19-H's), 3,1-4,0 (m, 3-H, 20-H, -O-CH's, N-CH's), 5,2-5,5 (b, 6-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640-3300, 1620, 1445 cm⁻¹.

Příklad 14

Piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxy-20-epi-22-oxachol-5(6)-enové

[Vzorec (I) - R¹ = OH, R² = H, R³ = β -CH₃, R⁴ + R⁵ = (CH₂)₅, X = O(CH₂), dvojná vazba v poloze c]

Roztok 18-crown-6 (264 mg) v tetrahydrofuranu byl po kapkách přidán ke směsi 3 β -triisopropylsilyloxypregn-5(6)-en-20 β -olu (474 mg) a hydridu draselného (0,3 ml disperze v minerálním oleji, 35 % hmotnostních) v tetrahydrofuranu (1 ml). Získaná směs byla míchána 30 min při pokojové teplotě, ochlazená na -10 °C, potom smísena (přikapáním) s N- α -bromacetyl-piperidinem (0,5 ml) s tetrahydrofuranem (1 ml). Po 30 min byla reakční směs ohřáta na pokojovou teplotu a ponechána stát přes noc. Reakce byla potom ukončena přidáním nasyceného vodného chloridu amonného, produkt byl extrahován do etheru, promyt vodou a roztokem soli a rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu. 3-triisopropylsilylether v názvu uvedeného produktu (360 mg) byl izolován chromatografií: NMR (CDCl₃) δ 0,7 (18-H's), 3,1-3,6 (m, 3-H, 20-H, N-CH's), 3,83 (s, -O-CH₂-C=O), 4,9-5,3 (b, 6-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 1640, 1450 cm⁻¹.

Desilylace s použitím postupu z příkladu 1(b) poskytla v názvu uvedenou sloučeninu: NMR (CDCl₃) δ 0,7 (18-H's), 1,0 (19-H's), 3,2-3,7 (m, 3-H, 20-H, N-CH's), 3,9-4,1 (d, -O-CH₂-C=O), 5,1-5,4 (b, 6-H); IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640-3300, 1640, 1450 cm⁻¹.

Příklad 15

Piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-33-oxachol-4-enové

[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X = \text{O}(\text{CH}_2)$,
dvojná vazba v poloze b]

Produkt z příkladu 14 byl oxidován postupem z příkladu 2 za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny: NMR (CDCl_3) δ 0,7 (18-H's), 1,1 (19-H's), 3,0-3,5 (m, 3-H, 20-H, N-CH's), 3,7-4,0 (d, -O-CH₂-CÓ), 5,43 (b, 6-H); IR (CDCl_3) ν_{max} 1640, 1450 cm^{-1} .

Příklad 16

Piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxychol-5(6)-22-dienové

[Vzorec (I) - $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$,
 $X = \text{CH}=\text{CH}$, dvojná vazba v poloze c]

Aldehyd z výroby 1 se převede na odpovídající ethylester 5(6),22-nenasycené kyseliny cholenové reakcí s trifenyfosfor-anilidenovým derivátem ethylacetátu [Vzorec (IV) - $R^c = \text{CO.OCH}_2\text{H}_5$, $R^h = \text{C}_6\text{H}_5$, $z = 0$], a tato sloučenina se zase převede na sloučeninu uvedenou v názvu reakcí s cínovým činidlem z příkladu 13, a následnou desilylací způsobem z příkladu 1(b).

Příklad 17

Piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-chol-1,4-dienové

[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X = (\text{CH}_2)_2$,
dvojná vazba v poloze b]

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí dehydrogenací produktu z příkladu 2 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonem.

Příklad 18

Piperidinamid kyseliny 3-oxochol-1,4-dienové

[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X = (\text{CH}_2)_2$,
dvojná vazba v poloze b]

V názvu uvedená sloučenina se připraví dehydrogenací produktu z příkladu 4 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonem.

Příklad 19

Piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxy-20-epi-24-homo-23-oxachol-5(6)-
-enové

[Vzorec (I) - $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$,
 $X = (\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)$, dvojná vazba v poloze c]

V názvu uvedená sloučenina se připraví z polárnějšího produktu z výroby 2 postupem z příkladu 14.

Příklad 20

Piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-24-homo-23-oxachol-4-enové

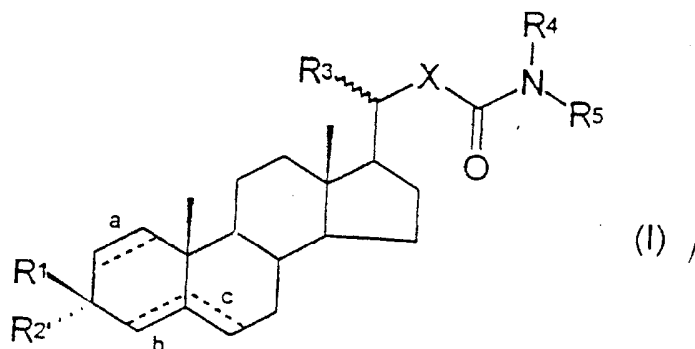
[Vzorec (I) - $R^1 + R^2 = O$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 + R^5 = (\text{CH}_2)_5$, $X =$
 $(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)$, dvojná vazba v poloze b]

V názvu uvedená sloučenina se vyrobí oxidací produktu z příkladu 19 postupem z příkladu 2.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny vzorce (I)



kde:

R^1 znamená hydroxylovou skupinu nebo chráněnou hydroxylovou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku a v poloze c je přítomna dvojná vazba, nebo skupiny R^1 a R^2 spolu znamenají oxo skupinu a dvojná vazba je přítomna v poloze b, nebo jsou dvojně vazby přítomny v polohách a a b;

R^3 znamená methylovou skupinu v konfiguraci α nebo β ;

R^4 a R^5 , které mohou být stejné nebo různé, jsou zvoleny z atomů vodíku a alifatických, cykloalifatických, aralifatických a arylových skupin, nebo spolu s atomem dusíku, na který jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu; a

X znamená polymethylenovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, její analog obsahující skupinu oxa, ve které je methylenová skupina jiná, než skupina navázaná na skupinu $-CO.NR^4R^5$ nahrazena atomem kyslíku, nebo její nenasycený analog obsahující až dvě dvojně vazby, s podmínkou, že:

- i) jestliže skupina R^3 znamená α -CH₃ a skupina X znamená (CH₂)₂, potom skupina R^4R^5N - neznámá skupinu amino, dimethylamino, diethylamino, imidazolyl nebo triazolyl;
- ii) jestliže skupina R^3 znamená α -CH₃ a skupina X znamená (CH₂)₃, potom skupina R^4R^5N - neznámá skupinu morfolino; a
- iii) jestliže skupina R^3 znamená α -CH₃ a skupina X znamená O(CH₂)₂, potom skupina R^4R^5N - neznámá skupinu dimethylamino.
2. Sloučeniny vzorce (I) podle nároku 1, kde R^1 znamená hydroxylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu substituovanou metabolicky labilní O-ochrannou skupinou.
3. Sloučeniny vzorce (I) podle nároku 1 nebo 2, kde skupiny R^4 a R^5 jsou zvoleny z atomu vodíku, C₁₋₆alkylových skupin, C₃₋₈cykloalkylových skupin, C₆₋₁₂aryl-C₁₋₄alkylových skupin a popřípadě substituovaných C₆₋₁₂karbocyklických arylových skupin.
4. Sloučeniny vzorce (I) podle nároku 1 nebo 2, kde skupina R^4R^5N - znamená heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo více 5- a/nebo 6-členných kruhů a obsahující alespoň jeden heteroatom zvolený ze skupiny O, N a S.
5. Sloučeniny vzorce (I) podle nároku 4, kde skupina R^4R^5N - znamená skupinu piperidino, morfolino nebo thiamorfolino.
6. Sloučeniny vzorce (I) podle některého z předcházejících nároků, kde skupina X znamená skupinu vzorce -CH₂-

$-(CH=CH)_m-(CH_2)_n-$, kde m je 0, 1 nebo 2 a n je 0 nebo celé číslo takové, že $2m + n = 1, 2, 3$ nebo 4.

7. Sloučeniny vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 5, kde skupina X znamená skupinu vzorce $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$, kde p je 0, 1, 2 nebo 3, q je 1, 2, 3 nebo 4 a $p + q$ nepřevyšuje 4.
8. Sloučenina, kterou je:
piperidinamid kyseliny 3β -hydroxy-20-epi-chol-5(6)-enové;
piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-chol-4-enové;
piperidinamid kyseliny 3β -hydroxychol-5(6)-enové; a
piperidinamid kyseliny 3-oxochol-4-enové.
9. Sloučenina, kterou je:
morfolinamid kyseliny 3β -hydroxychol-5(6)-enové;
morfolinamid kyseliny 3-oxochol-4-enové;
thiamorfolinamid kyseliny 3β -hydroxychol-5(6)-enové;
thiamorfolinamid kyseliny 3-oxochol-4-enové;
diisopropylamid kyseliny 3β -hydroxychol-5(6)-enové;
diisopropylamid kyseliny 3-oxochol-4-enové;
piperidinamid kyseliny 3β -hydroxy-24,24a-bishomo-chol-5(6)-enové;
piperidinamid kyseliny 3-oxo-24,24a-bishomo-chol-4-enové;
piperidinamid kyseliny 3β -hydroxy-20-epi-24-homo-22-oxachol-5(6)-enové;

piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxy-20-epi-22-oxachol-5(6)-
-enové;

piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-33-oxachol-4-enové;

piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxychol-5(6)-22-dienové;

piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-chol-1,4-dienové;

piperidinamid kyseliny 3-oxochol-1,4-dienové;

piperidinamid kyseliny 3 β -hydroxy-20-epi-24-homo-23-oxachol-
-5(6)-enové; a

piperidinamid kyseliny 3-oxo-20-epi-24-homo-23-oxachol-4-
-enové.

10. Účinná sloučenina vzorce (I) podle některého z předcházejících nároků pro použití při léčení poranění, potlačování parathyroidního hormonu, řízení plodnosti nebo terapii nebo prevenci nádorových onemocnění, při léčení infekce, onemocnění kostí, autoimunitních onemocnění, reakce hostitele na štěp, odmítání transplantátu, zánětlivých onemocnění, neoplasie, hyperplasie, myopatie, enteropatie, spondylitického onemocnění srdce, dermatologických onemocnění, hypertenze, revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, sekundárního hyperparathyroidismu, astmatu, nesprávného vnímání nebo senilní demence u lidí nebo zvířat.
11. Použití účinné sloučeniny vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 9 pro výrobu farmaceutického prostředku pro použití při léčení poranění, potlačování parathyroidního hormonu, řízení plodnosti nebo terapii nebo prevenci nádorových onemocnění, při léčení infekce, onemocnění kostí, autoimunitních onemocnění, reakce hostitele na štěp, odmítání transplantátu,

zánětlivých onemocnění, neoplasie, hyperplasie, myopatie, enteropatie, spondylitického onemocnění srdce, dermatologických onemocnění, hypertenze, revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, sekundárního hyperparathyroidismu, astmatu, nesprávného vnímání nebo senilní demence u lidí nebo zvířat.

12. Farmaceutické prostředky, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e obsahují účinnou sloučeninu vzorce (I) podle některého
z nároků 1 až 9 ve směsi s jedním nebo více fyziologicky
přijatelnými nosiči nebo pomocnými látkami.

13. Způsob léčení člověka nebo zvířete podporováním léčení
poranění, potlačováním parathyroidního hormonu, řízením
plodnosti nebo terapií nádorových onemocnění, infekce,
onemocnění kostí, autoimunitních onemocnění, reakce
hostitele na štěp, odmítání transplantátu, zánětlivých
onemocnění, neoplasie, hyperplasie, myopatie, enteropatie,
spondylitického onemocnění srdce, dermatologických
onemocnění, hypertenze, revmatoidní artritidy, psoriatické
artritidy, sekundárního hyperparathyroidismu, astmatu,
nesprávného vnímání nebo senilní demence u lidí nebo zvířat,
které zahrnuje podávání účinného množství aktivní sloučeniny
vzorce (I) podle některého z nároků 1 až 9 uvedenému
pacientovi.

14. Způsob výroby sloučeniny vzorce (I) podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se provede reakce
sloučeniny obsahující prekurzor postranního řetězce
požadovaného v poloze 17 v jednom nebo více stupních a

s jedním nebo více reakčními činidly, která slouží pro vytvoření požadovaného postranního řetězce, v případě potřeby a/nebo nutnosti se provede odstranění jakékoli přítomné O-ochranné skupiny, oxidace 3β -olu na 3-on a následná isomerace 5(6)-enu na 4-en a oxidace za vytvoření 1,4-dienů.

Zastupuje: