



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 196 143** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 J 1/00, 17/00, 21/00,**
51/00, 71/00, A 61 K 31/56

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

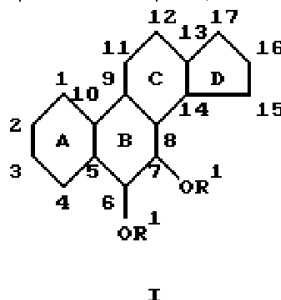
(21), (22) Заявка: 99103025/04, 11.07.1997
(24) Дата начала действия патента: 11.07.1997
(30) Приоритет: 11.07.1996 US 60/023,450
12.07.1996 US 08/679,642
(43) Дата публикации заявки: 20.12.2000
(46) Дата публикации: 10.01.2003
(56) Ссылки: US 5506221, 09.04.1996, WO 9414451,
07.07.1994. US 3026320, 20.03.1962. GB
1474436, 25.05.1977. ФИЗЕР М., ФИЗЕР Л.
Стероиды. - М.: Мир, 1964, с.357.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 11.02.1999
(86) Заявка РСТ:
CA 97/00490 (11.07.1997)
(87) Публикация РСТ:
WO 98/02450 (22.01.1998)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег. № 0112

(71) Заявитель:
ИНФЛАЗИМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД. (СА),
ЮНИВЕРСИТИ ОФ БРИТИШ КОЛАМБИА (СА),
ЮНИВЕРСИТИ ОФ АЛЬБЕРТА (СА)
(72) Изобретатель: БЕРГОЙН Дэвид Л. (СА),
ШЕН Япинг (СА), ЛЭНГЛЭНДЗ Джон М.
(СА), РОДЖЕРС Кристин (СА), ЧАУ Джозеф
Х.-Л. (СА), ПИРС Эдвард (СА), САЛАРИ Хассан
(СА)
(73) Патентообладатель:
ИНФЛАЗИМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД. (СА),
ЮНИВЕРСИТИ ОФ БРИТИШ КОЛАМБИА (СА),
ЮНИВЕРСИТИ ОФ АЛЬБЕРТА (СА)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **6,7-ОКИСЛЕННЫЕ СТЕРОИДЫ**

(57)
Описываются стероидные соединения
формулы I, имеющие различное замещение
кислородом на стероидном кольце.
Конкретной функциональностью,
присутствующей на многих стероидных
соединениях, является замещение
кислородом в обоих положениях 6 и 7. Так,
некоторые стероиды имеют замещение
кислородом у C6 и C7 и некоторые имеют
определенную стереохимию, такую как 6 α -
и 7 β -кислородное замещение и
альфа-водород в 5-положении, кроме 6 α - и
7 β -кислородного замещения. Описываются
также стероиды, имеющие
3,4-эпоксифункциональность. Кроме того,
описываются стероиды, имеющие

C17-пирановую и δ -лактоновую
функциональность с замещением кислородом
у C6 и C7 или у C15 стероидного кольца.
Соединения I обеспечивают безопасное и
эффективное ослабление симптомов астмы и
аллергии. 30 з.п.ф-лы, 21 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 196 143** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 J 1/00, 17/00, 21/00,
51/00, 71/00, A 61 K 31/56**

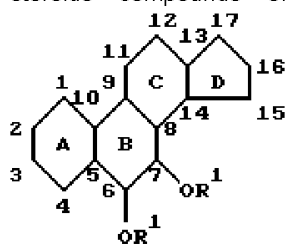
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99103025/04, 11.07.1997
(24) Effective date for property rights: 11.07.1997
(30) Priority: 11.07.1996 US 60/023,450
12.07.1996 US 08/679,642
(43) Application published: 20.12.2000
(46) Date of publication: 10.01.2003
(85) Commencement of national phase: 11.02.1999
(86) PCT application:
CA 97/00490 (11.07.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/02450 (22.01.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoy, reg. № 0112

(71) Applicant:
INFLAZIM FARMAS'JU'TIKALZ LTD. (CA),
JuNIVERSITI OF BRITISH KOLAMBIA (CA),
JuNIVERSITI OF AL'BERTA (CA)
(72) Inventor: BERGOJN Dehvid L. (CA),
ShEN Japing (CA), LEhNGLEhNDZ Dzhon M.
(CA), RODZhERS Kristin (CA), ChAU Dzhozef
Kh.-L. (CA), PIRS Ehdvard (CA), SALARI Khassan
(CA)
(73) Proprietor:
INFLAZIM FARMAS'JU'TIKALZ LTD. (CA),
JuNIVERSITI OF BRITISH KOLAMBIA (CA),
JuNIVERSITI OF AL'BERTA (CA)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) 6,7-OXIDIZED STEROIDS

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, steroids,
medicine. SUBSTANCE: invention describes
steroids compounds of the formula (I)
with different



(I)

substitution with oxygen atom in steroid
ring. Particular functionality presenting in

many steroid compounds is substitution with
oxygen atom at both positions 6 and 7. For
example, some steroids have substitution
with oxygen atom at C6 and C7 and some of
their have definite stereochemistry, for
example, 6 α - and 7 β -oxygen substitution and
alpha-hydrogen at 5-position except for 6 α - and
7 β -oxygen substitution. Invention describes
also steroids having 3,4-epoxy
functionality. Except for, invention
describes steroids having C17-pyrane and δ -
lactone functionality with oxygen
substitution at C6 and C7 or at c15 atoms of
steroid ring. Compounds of the formula (I)
provide safety and effective relieve of
asthma and allergy symptoms. EFFECT:
valuable medicinal properties of steroids.
31 cl, 21 tbl

Перекрестная ссылка на относящиеся к данному изобретению заявки

По данной заявке требуется приоритет на основании предварительной заявки на патент США 60/023450, поданной 11 июля 1996, и заявки на патент США 08/679642, поданной 12 июля 1996, эти заявки включены здесь в качестве ссылки во всей их полноте.

ТЕХНИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ

Данное изобретение относится к стероидным соединениям, особенно к 6,7-окисленным стероидным соединениям и относящемуся к ним терапевтическому использованию.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Астма и аллергия близко связаны надежным доказательством из клинических исследований, демонстрирующим строгую корреляцию между тяжестью заболевания астмой и степенью атопии (аллергии). Считается, что сенсибилизация к аллергенам является наиболее важным фактором риска для астмы как у детей, так и у взрослых людей, причем приблизительно в 90% случаях астмы проявляется атопия.

Аллергия характеризуется повышенным уровнем IgE (антитела) в сыворотке крови. В процессе, названном сенсибилизацией, обычно требуется неоднократное воздействие аллергенами, чтобы вызвать достаточное продуцирование В-клетками IgE, специфичного для данного антигена или ряда аллергенов, для запуска механизма атопии и последующей астматической или аллергической реакции. После того как В-клетки подвергнутся воздействию аллергенов, они продуцируют антитела, которые связываются с поверхностью тучных клеток. Перекрестное сшивание 2 антител антигеном вызывает ряд реакций, вызывающих дегрануляцию и высвобождение ряда медиаторов, которые модулируют воспалительную реакцию. Медиаторы, которые высвобождаются или генерируются во время астматической или аллергической реакции, включают гистамин, лейкотриены, простагландины, цитокины и триптазу.

Астма характеризуется гипервосприимчивостью дыхательных путей, эпизодическими периодами бронхоспазма и хроническим воспалением легких. Закупорка дыхательных путей обратима со временем или в ответ на терапию лекарственными средствами. Пациенты, проявляющие нормальную проходимость дыхательных путей, могут быть гиперактивными на различные существующие в природе стимулы, например холодный воздух, физическую нагрузку, химикалии и аллерген. Наиболее обычным случаем, инициирующим астматическую реакцию, является немедленная повышенная чувствительность к обычным аллергенам, включая пыльцу амброзии, травяную пыльцу, различные грибы, клещи пыли, тараканы и домашние животные. Симптомы этой болезни включают сжатие грудной клетки, стертостное дыхание, одышку и кашель. Слабые формы этой болезни встречаются вплоть до у 10% населения США, тогда как Великобритания, Австралия и Новая Зеландия сообщают о более высоком распространении данной болезни. Частота заболевания и летальность астмы повышались во всем мире, удваиваясь

на протяжении последних 20 лет, несмотря на современные способы лечения.

Ответная реакция дыхательных путей на аллерген комплексная и состоит из ранней астматической реакции (EAR), которая достигает максимума через 20-30 мин после воздействия стимула, характеризуется бронхоконстрикцией (бронхостенозом) и обычно устраняется через промежуток времени от 1,5 до 2 часов. Поздняя астматическая реакция (LAR) обычно имеет место через 3-8 часов после первоначального воздействия и включает как бронхостеноз, так и развитие воспаления и отека в легочной ткани. Это воспаление часто становится хроническим с проявлением эпителиального повреждения и инфильтрацией легких воспалительными клетками, такими как эозинофилы и нейтрофилы.

Современные методы лечения астмы

Глюкокортикостероиды (стероиды) являются наиболее эффективной долговременной терапией для лечения астмы. Пероральные стероиды не очень полезны для задерживания развития острых приступов астмы, и их хроническое использование при подавлении астмы минимально вследствие введения вдыхаемых стероидов. Вследствие наличия воспаления дыхательных путей даже при слабой астме вдыхаемые стероиды используют даже при терапии лекарственным средством на ранней стадии. Какими бы активными ни были вдыхаемые стероиды, побочное действие ограничивает их использование, и часто используют комбинированную терапию. Комбинированную терапию разделяют на следующие сферы: противовоспалительные лекарственные средства (например, вдыхаемые и пероральные стероиды), бронхолитические средства (например, β_2 -агонисты, ксантины, антихолинергические средства) и ингибиторы медиаторов (например, кромолины и антагонисты лейкотриенов).

Кромолины (например, динарийкромогликат и недокромил) ингибируют высвобождение гистамина in vitro и предотвращают бронхиальную гиперактивность, в то же время почти не проявляя побочного действия. Они не эффективны перорально и не обладают бронхолитическим действием. Обычно требуется постоянное лечение (несколько дней) для достижения оптимального противовоспалительного действия, хотя кромолины проявляют благоприятное действие против вызванной физической нагрузкой астмы, когда их вводят только за 10 минут до физической нагрузки. Кромолины, в лучшем случае, только более или менее эффективны против форм астмы от слабой до тяжелой.

Глюкокортикостероиды (стероиды) обладают глубоким действием против воспаления легких и являются, несомненно, наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения астмы и аллергии. В тучных клетках они ингибируют продуцирование метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов и простагландинов) и цитокинов. Ответные реакции на вдыхаемые стероиды или системные стероиды могут иметь место в пределах 4 часов, но могут быть в течение нескольких дней в

зависимости от тяжести болезненного состояния. Без регулярного постоянного лечения симптомы болезни часто возвращаются. Побочное действие вдыхаемых стероидов, используемых на постоянной основе, включают дисфонию, локальное раздражение и внутриротовой кандидоз (грибковая инфекция). Более высокие дозы вдыхаемых стероидов вызывают подавление НРА-оси, которая ответственна за регуляцию уровня кортизола в сыворотке, метаболизм, стресс, функцию ЦНС и иммунитет. Непрерывное использование высокой дозы вдыхаемых стероидов и пероральных стероидов вызывает более серьезные побочные действия: серьезное подавление НРА-оси, влияющей на иммунную систему, гипертензию, остеопороз, язвы, замедление роста у детей, поведенческие проблемы, репродуктивные проблемы, катаракты и гематологические нарушения.

Бета-антагонисты вызывают обратное развитие бронхоспазма, проявляемого во время астматического приступа, и обладают умеренной активностью против начала реакции. Пути введения и продолжительность действия их могут изменяться. Пролонгированное использование этих средств может вызвать уменьшенную реакцию на саму терапию с развитием толерантности. Эти соединения не оказывают действия на саму воспалительную реакцию.

Ксантины, которые являются ингибиторами циклической-АМФ-фосфодиэстеразы, также используют в бронхолитической терапии. Хотя ксантины эффективны, на их активность влияет ряд факторов, включая пищу, возраст, курение и так далее. Терапевтическое окно относительно узкое, и побочные действия включают желудочно-кишечные нарушения, расстройство ЦНС, головную боль, тревогу и сердечную аритмию. Важность лечения воспаления при астме и аллергии привела к снижению использования ксантинов для терапии.

Антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид, используют для блокирования сокращения бронхиальной гладкой мышцы, индуцированного ацетилхолином, высвобождаемым в качестве нейротрансмиттера. Некоторые положительные действия описываются при лечении астмы, причем эти лекарственные средства значительно эффективнее против хронической закуривающей легочной болезни. Эти лекарственные средства проявляют большое число побочных действий, включая задержку мочи, ксеростомию, тахикардию, тошноту, рвоту, прилив крови к лицу и гипертензию.

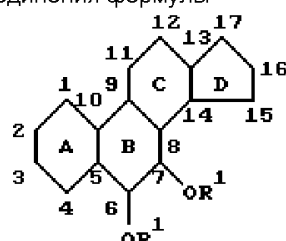
Ингибиторы 5-липоксигеназы ингибируют генерацию лейкотриенов, тогда как антагонисты лейкотриенов предотвращают действие лейкотриенов, которые являются сильнодействующими бронхоспастическими медиаторами, высвобождаемыми во время астматической реакции. Использование ингибиторов синтеза лейкотриенов было связано с повышенным содержанием ферментов в печени, указывающим на потребность в тщательном регулировании функции печени у некоторых популяций пациентов. Ингибиторы лейкотриенов

проявляли активность, сравнимую с активностью кромолинов, и активность, эквивалентную активности кортикостероидов при низких дозах.

В общем, для пациентов, страдающих астмой от умеренной до тяжелой форм, недостаточное лечение существующим набором лекарственных средств. Лекарственные средства, которые безопасны, только более или менее эффективны, тогда как эффективные лекарственные средства обладают неприемлемым побочным действием с требуемым экстенсивным мониторингом пациентов. Существует значительная потребность в терапевтических средствах, которые обеспечивают безопасное и эффективное ослабление симптомов астмы и аллергии. Настоящее изобретение предлагает эти и относящиеся к ним преимущества, как здесь описано

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте изобретение предлагает соединения формулы



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается согласно любому из (a) и (b):

(a) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n-$ и $-(O(C(R^4)(R^4))_nO)-$, где n равно числу от 1 до около 6;

(b) двумя из -X, $-R^4$ и $-OR^1$, каждый выбран независимо;

каждый из C5, C6, C7, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, $-R^4$ или $-OR^1$;

C17 замещается согласно любому из (c), (d), (e), (f), (g), (h) и (i);

(c) $=C(R^2)(R^3)$, за исключением случая, когда C14 замещается метилом;

(d) $-R^5$ и $-OR^6$, с условием, что когда C10 замещается метилом, то C5 не соединяется непосредственно с кислородом, где R^5 и R^6 могут вместе образовать прямую связь, поэтому C17 представляет карбонильную группу, или могут вместе с C17 образовать циклический 3-6-членный простой эфир или 4-6-членный лактон; в противном случае R^5 представляет R^4 или $-OR^6$ и R^6 представляет собой R^1 или R^4 ;

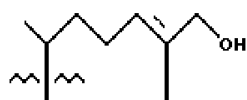
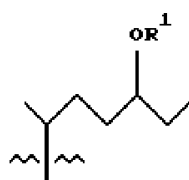
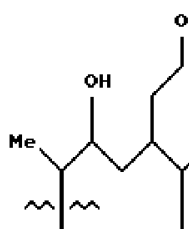
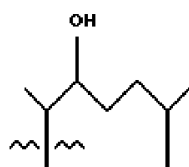
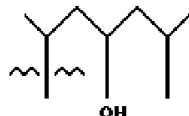
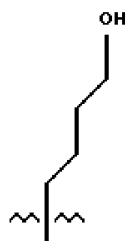
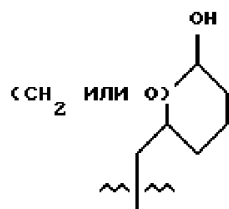
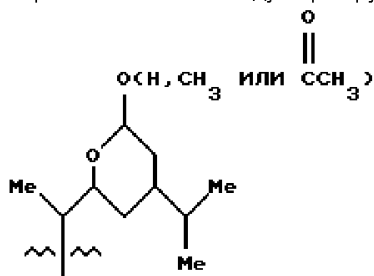
(e) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n-$ и $-(O(C(R^4)(R^4))_nO)-$, где n равно числу от 1 до около 6, с условием, что применяется одно из следующих условий i), ii), iii) или iv):

i) C5 замещается водородом в альфа-конфигурации и C3 не соединяется с кислородом;

ii) если C10 замещается метилом и кольцо A ароматическое, то ни C13, ни C14 не замещается метилом;

iii) если C3 и C4 связываются с атомами кислорода и заместитель $-OR^1$ у C6 имеет

альфа-конфигурацию и заместитель $-OR^1$ у C7 имеет бета-конфигурацию, то C17 не замещается любой из следующих групп:

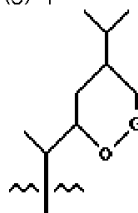


iv) C3 и C4 каждый соединяется с одним и тем же атомом кислорода с образованием кольца оксирана с условием, что C7 не имеет карбонильного замещения, когда C5 имеет

замещение гидроксилом или $-OR^1$;

(f) двумя из следующих заместителей, которые независимо выбирают из $-X$, R^4 и $-OR^1$, при условии, что применяется одно из указанных выше условий i), ii), iii) или iv);

(g) циклической структурой формулы



где G представляет $-C(=O)-$, $-CH(OR^1)-$, $-C(R^4)(OR^1)-$ или $-C(OR^1)(OR^1)-$, с условием, что C3 и C4 не замещаются одновременно гидроксилом или защищенным гидроксилом;

(h) двумя атомами водорода, если C3 не замещается карбонильной группой;

(i) одним атомом водорода и одной группой, выбранной из C_{1-30} -углеводородных групп и галогензамещенных C_{1-30} -углеводородных групп, исключая $-CH(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$;

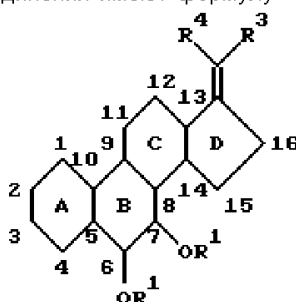
кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщенными, частично насыщенными или полностью ненасыщенными;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные (смежные) группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из $-OR^1$ или оба $-OR^1$ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R^2 , R^3 и R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C_{1-30} -органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

В предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается

(a) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n-$ и $-(O(C(R^4)(R^4))_nO)-$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: -X, -R⁴ и -OR¹;

каждый из C5, C8, C9, C10 и C13 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

C14 замещен -X, -OR¹ или -R⁴, исключая метил;

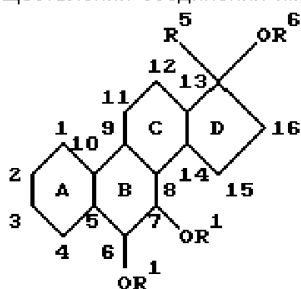
кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R², R³ и R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

В другом предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается

(a) одним из: = O, = C(R⁴)(R⁴), -C(R⁴)(R⁴)(C(R⁴)(R⁴))_n- и -(O(C(R⁴)(R⁴))_nO)-, где n равно числу от 1 до около 6, или

(b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: -X, -R⁴ и -OR¹;

каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или

защищенную карбонильную группу;

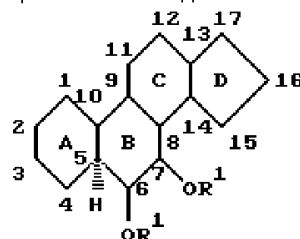
R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

R⁵ и R⁶ могут вместе образовать прямую связь, следовательно, C17 представляет карбонильную группу, или могут вместе с C17 образовать циклический 3-6-членный простой эфир или 4-6-членный лактон; в противном случае R⁵ представляет R⁴ или -OR⁶ и R⁶ представляет R¹ или R⁴, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид,

с условием, что когда C10 замещается метилом, то C5 не связывается непосредственно с атомом кислорода.

В другом предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

каждый из C1, C2, C4, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается

(a) одним из: = O, = C(R⁴)(R⁴), -C(R⁴)(R⁴)(C(R⁴)(R⁴))_n- и -(O(C(R⁴)(R⁴))_nO)-, где n равно числу от 1 до около 6, или

(b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: -X, -R⁴ и -OR¹;

каждый из C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

C3 замещается одним из =C(R⁴)(R⁴) и -C(R⁴)(R⁴)(C(R⁴)(R⁴))_n- где n равно числу от 1 до около 6, или двумя из -X и -R⁴, с условием, что C3 не связывается с атомом кислорода;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

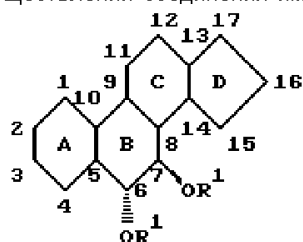
R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две

геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

В другом предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается

(а) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n-$ и $-O(C(R^4)(R^4))_nO-$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(б) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$; каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из $-X$, $-R^4$ или $-OR^1$,

с условием, что (а) C10 и C13 не замещаются одновременно метилом и (б) когда C10 замещается метилом, то C14 не может быть замещен метилом;

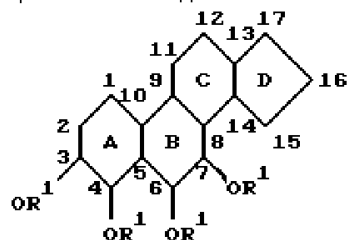
кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из $-OR^1$ или оба $-OR^1$ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C_{1-30} -органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

В другом предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C11, C12, C15, C16 и

C17 независимо замещается

(а) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n-$ и $-O(C(R^4)(R^4))_nO-$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(б) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$, с условием, что C17 не замещается никакой из следующих групп:

5

10

15

20

25

30

35

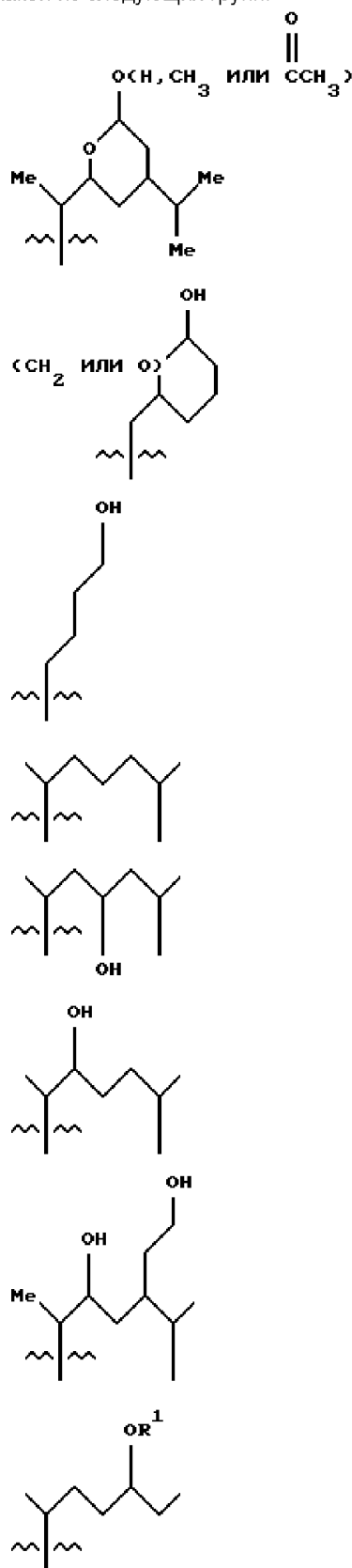
40

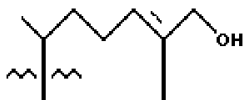
45

50

55

60





каждый из C5, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

C8 замещается -X или R⁴ и, что предпочтительно, не связывается непосредственно с кислородом;

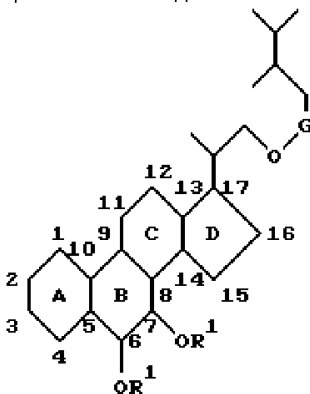
кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу;

R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

В другом предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается

(a) одним из = O, = C(R⁴)(R⁴), -C(R⁴)(R⁴)(C(R⁴)(R⁴))_n- и -(O(C(R⁴)(R⁴))_nO)-, где n равно числу от 1 до около 6, или

(b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: -X, -R⁴ и -OR¹, с условием, что C3 и C4 не замещаются одновременно гидроксильной группой или защищенной гидроксильной группой и, что предпочтительно, не замещаются одновременно атомами кислорода;

каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

G представляет -C(=O)-, -CH(OR¹)-, -C(R⁴)(OR¹)- или -C(OR¹)(OR¹)-;

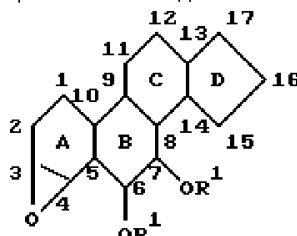
кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

В другом предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается

(a) одним из = O, = C(R⁴)(R⁴), -C(R⁴)(R⁴)(C(R⁴)(R⁴))_n- и -O(C(R⁴)(R⁴))_nO-, где n равно числу от 1 до около 6, или

(b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: -X, -R⁴ и -OR¹, каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

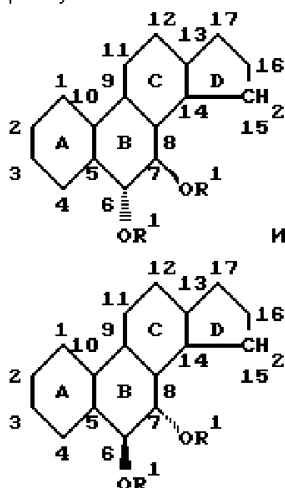
R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид,

с условием, что C7 не имеет карбонильное замещение, когда C5 имеет гидроксид- или OR¹-замещение.

В другом предпочтительном осуществлении соединения имеют формулу, выбранную из



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12 и C16 независимо замещается согласно (a) или (b)

(a) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-O(C(R^4)(R^4))_nO$ -, где n равно числу от 1 до около 6;

(b) двумя из -X, -R⁴ и -OR¹, каждый выбирают независимо;

C5 замещается атомом водорода;

каждый из C6, C7, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹, и

C17 замещается согласно (c), (d), (e) или (f);

(c) двумя заместителями, выбранными из группы, включающей водород, галоген, C₁-C₃₀-насыщенный углеводородный радикал, исключая $-CH(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$, галогензамещенный C₁-C₃₀-насыщенный углеводородный радикал, C₁-C₃₀-ненасыщенный углеводородный радикал и галогензамещенный C₁-C₃₀-ненасыщенный углеводородный радикал;

(d) одним заместителем, выбранным из $=C(R^4)(R^4)$, с условием, что C14 не замещается метилом;

(e) по меньшей мере одним содержащим атом кислорода заместителем, выбранным из $=O$, $-O(C(R^4)(R^4))_nO$ -, где n равно числу от 1 до около 6, -OH и -OR¹;

(f) по меньшей мере одним содержащим атом азота заместителем, выбранным из $-N(R^4)(R^4)$, где две группы R⁴ могут вместе с атомом азота образовать одно или несколько колец, так что содержащий атом азота заместитель включает содержащие атом азота гетероциклические группы, где

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где группы -OR¹, связанные с соседними атомами углерода, могут вместе образовать циклическую

структуру, которая защищает обе гидроксильные группы;

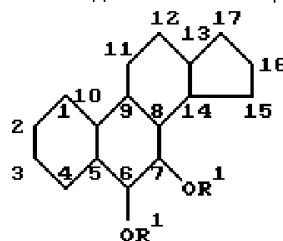
R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и R⁵;

R⁵ представляет C₁₋₃₀-органическую часть, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две гемеинальные группы R⁵ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид или иодид.

В другом аспекте изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно любому из приведенных выше описаний в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В другом аспекте изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, причем соединение имеет формулу



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

каждый из C5, C6, C7, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается -X, -R⁴ и -OR¹;

каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается заместителем, выбранным из (a) или (b), где (a) представляет один из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-O(C(R^4)(R^4))_nO$ -, где n равно числу от 1 до около 6, и

(b) представляет два из -X, -R⁴ и -OR¹, которые независимо выбирают в каждом случае;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где группы -OR¹ у C6 и C7 могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает обе гидроксильные группы;

R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и R⁵;

R⁵ представляет C₁₋₃₀-органическую часть, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две гемеинальные группы R⁵ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид или иодид,

с условием, что C15 не связывается с атомом кислорода.

В другом аспекте изобретение относится к использованию вышеуказанных соединений

(любого одного соединения или их смеси) для изготовления лекарственного средства для лечения астмы, аллергии, воспаления, включая артрит, и/или тромбоза или для лечения состояния, связанного с повышенным уровнем NF-kB.

В другом аспекте изобретение предлагает способ лечения астмы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества упомянутого соединения или его соли, или фармацевтической композиции, причем каждый из них такой, как описано выше.

В другом аспекте изобретение предлагает способ лечения аллергии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества упомянутого соединения или его соли, или фармацевтической композиции, причем каждый из них такой, как описано выше.

В другом аспекте изобретение предлагает способ лечения воспаления, обусловленного артритом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества упомянутого соединения или его соли, или фармацевтической композиции, причем каждый из них такой, как описано выше.

В другом аспекте изобретение предлагает способ лечения тромбоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества упомянутого соединения или его соли, или фармацевтической композиции, причем каждый из них такой, как описано выше.

В другом аспекте изобретение предлагает способ лечения состояния, связанного с активностью повышенного уровня NF-kB у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества упомянутого соединения или его соли, или фармацевтической композиции, причем каждый из них такой, как описано выше.

В другом аспекте изобретение предлагает способ введения экзациклической олефиновой группы в положение C17 6,7-диокисленного стероида, включающий получение соединения формулы (10), взаимодействие соединения формулы (10) с реагентом Виттига формулы (11) в присутствии оснований для получения олефинового соединения формулы (12) (схема I, приведенная в конце описания), где каждое из соединений формул (10) и (12) включает его фармацевтически приемлемые соли и сольваты и где

каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается согласно любому из (a) и (b):

(a) одним из $= O$, $= C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ - и $-(O(C(R^4)(R^4))_nO)-$, где n равно числу от 1 до около 6;

(b) двумя из -X, -R⁴ и -OR¹, каждый выбран независимо;

каждый из C5, C6, C7, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где

геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

Ra, Rb и R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид или иодид, который независимо выбирают в каждом случае.

В другом аспекте изобретение предлагает способ введения 6 α , 7 β -диоксигенирования в стероид, включающий получение стероида формулы (13), имеющего карбонильную группу у C17 и двойную связь между C5 и C6, восстановление карбонильной группы в гидроксильную группу, затем гидроборирование двойной связи для образования гидроксильной группы у C6, где C6-гидроксильная группа

имеет α -конфигурацию и C7-гидроксильная группа имеет β -конфигурацию (схема II, приведенная в конце описания),

где каждое из соединений формул (13) и (14) включает его фармацевтически приемлемые соли и сольваты и где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается согласно любому из (a) и (b):

(a) одним из $= O$, $= C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ - и $-(O(C(R^4)(R^4))_nO)-$, где n равно числу от 1 до около 6;

(b) двумя из -X, -R⁴ и -OR¹, каждый выбран независимо;

каждый из C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать

циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид или иодид.

В другом аспекте изобретение относится к способу стереорегулируемого введения гидроксильной группы у C3 кольца стероида, включающему получение стероидного

соединения формулы (15), имеющего карбонильную группу у C3, и восстановление карбонильной группы в гидроксильную группу восстанавливающим агентом (восстановителем) так, чтобы получить по меньшей мере одно соединение формул (16) и (17) (схема III, приведенная в конце описания),

где каждое из соединений формул (15), (16) и (17) включает его фармацевтически приемлемые соли и сольваты и где каждый из C1, C2, C4, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается согласно любому из (а) и (b):

(а) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-(O(C(R^4)(R^4))_nO)-$, где n равно числу от 1 до около 6;

(b) двумя из $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$, каждый выбран независимо;

каждый из C5, C6, C7, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из $-X$, $-R^4$ или $-OR^1$;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из $-OR^1$ или оба $-OR^1$ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C_{1-30} -органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

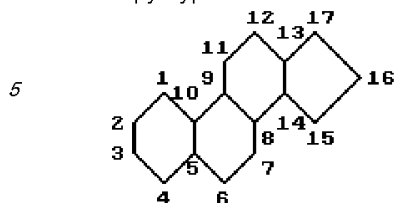
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к различным стероидным производным, имеющим определенную функциональность, как описано здесь подробно. Описанные здесь соединения демонстрируют эффективность в качестве полезных средств для подавления астматических и аллергических реакций в том, что они проявляют эффективность против дегрануляции тучных клеток, ингибирование аллерген-индуцированного бронхоспазма (острая фаза) и ингибирование аллерген-индуцированного воспаления легких (поздняя фаза). Эта группа соединений представляет новый ряд агентов, которые обладают потенциальной терапевтической пользой при лечении астмы и аллергии, с высокой активностью, широким спектром активности и пониженной вероятностью побочного действия.

Для удобства идентификации новых отличительных признаков соединений настоящего изобретения незамещенное стероидное кольцо, у которого каждый атом углерода обозначен своим числом, приводится ниже как структура 1. Эта система нумерации будет использоваться здесь все

время.

Структура 1



Соединения настоящего изобретения содержат по меньшей мере два асимметричных атома углерода и, таким образом, существуют в виде энантиомеров и диастереомеров. Если не оговорено особо, настоящее изобретение включает все энантиомерные и диастереомерные формы соединений вышеуказанной формулы. Чистые стереоизомеры, смеси энантиомеров и/или диастереомеров и смеси различных соединений вышеуказанных формул включаются в пределы настоящего изобретения.

Методики синтеза, описанные здесь, особенно, когда они взяты вместе с общими знаниями в данной области техники, обеспечивают достаточное руководство для специалистов в данной области техники для проведения синтеза, выделения и очистки предпочтительных соединений, описанных здесь, и других аналогичных соединений. Индивидуальные энантиомеры можно получить, если необходимо, из смесей различных форм известными способами разделения, такими как образование диастереомеров с последующей перекристаллизацией.

Соединения вышеуказанной формулы могут быть в форме сольвата или фармацевтически приемлемой соли, например кислотно-аддитивной соли. Такие соли включают гидрохлорид, сульфат, фосфат, цитрат, фумарат, метансульфонат, ацетат, тартрат,

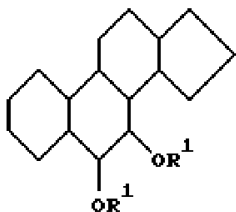
малеат, лактат, манделат, салицилат, сукцинат и другие соли, известные в данной области.

Соединение настоящего изобретения можно получить в виде композиции путем комбинирования его с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие носители или разбавители включают физиологический солевой раствор. Для специалистов в данной области очевидно, что композиция настоящего изобретения может содержать более чем одно стероидное соединение или одно или несколько стероидных соединений в комбинации с одним или несколькими нестероидными соединениями.

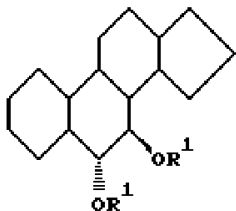
Характерная функциональность, присутствующая на многих стероидных соединениях изобретения, представляет собой замещение кислородом в обоих из положений 6 и 7. Таким образом, некоторые стероиды изобретения имеют модель замещения кислородом, показанную на приведенной ниже структуре 2. Некоторые из этих стероидов дополнительно характеризуются тем, что имеют определенную стереохимию. Например, стероиды, имеющие 6α - и 7β -кислородное замещение, как показано на структуре 3, и стероиды, имеющие альфа-водород в положении 5 помимо того, что имеют 6α - и

7 β-кислородное замещение, как показано на приведенной ниже структуре 4, включаются в пределы объема изобретения.

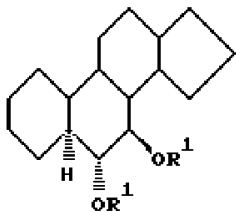
Структура 2



Структура 3



Структура 4



В структурах 2, 3 и 4 каждый из атомов кислорода, которые связываются с углеродами 6 и 7, одновременно связывается с группой R¹. Группа R¹ представляет водород или защитную группу для гидроксильной группы. Подходящие защитные группы приводятся в Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York NY (1981). Когда соединение структур 2-4 содержит вицинальные группы -OR¹ (т.е. группы -OR¹ на смежных атомах углерода), эти вицинальные группы OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы. Кеталь является примером защищенной вицинальной группы OR¹. Геминальные группы -OR¹ (т.е. две группы -OR¹ на одном и том же атоме углерода) могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу. Кеталь является примером такой циклической структуры. Должно быть понятно, что один или оба из -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу и, таким образом, R¹ у C6 и C7 может быть прямой связью между атомом кислорода и углеродом (C6 или C7), с которым связан данный атом кислорода.

Стероиды изобретения могут иметь заместители либо с α-, либо с β-стереохимией в положениях C8 и/или C9. Атом водорода у C8 стероидов изобретения обычно находится в β-конфигурации. Кроме того, предпочтительные стероиды изобретения могут иметь метильные заместители с β-стереохимией в положениях C10 и/или C13. Соединения изобретения предпочтительно имеют C14-водород с α-стереохимией, когда C15 не является кетоном. В предпочтительных стероидах

изобретения, которые имеют заместитель у C17, C17-заместитель имеет β-стереохимию.

Стероиды, имеющие 6,7-диоксигенирование в В-кольце согласно структуре 2, можно синтезировать из ряда коммерчески доступных стероидных предшественников, имеющих α,β-ненасыщенную карбонильную группу в А-кольце, включая 4-андростен-3,17-дион (указанное ниже соединение 1) и дегидроизоандростерон (приведенное ниже соединение 247). Эти определенные стероидные предшественники доступны от Steraloids Inc., Wilton, N.H. Другие подходящие стероидные предшественники, имеющие C3-кислородные функциональности и Δ⁵-углерод-углеродную двойную связь, можно получить, например, от Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.

Примерная синтетическая последовательность для получения соединения структуры 2 из 4-андростен-3,17-диона суммирована на схеме 1, приведенной в конце описания.

Сначала карбонильные функциональности 4-андростен-3,17-диона защищают карбонильными защитными группами. Как показано на схеме 1, это можно выполнить взаимодействием соединения 1 с раствором (CH₂OH)₂ в бензоле и p-TsOH, тем самым превращая карбонильные группы в кетальные группы. Другие подходящие карбонильные защитные группы перечисляются в Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York NY (1981). В кислотных условиях, в которых образуются защитные кетонные группы, имеет место сопутствующая миграция C4-C5-углерод-углеродной двойной связи в C5-C6-положение с образованием в конечном счете соединения 2.

Аллиловое окисление C5-C6-углерод-углеродной двойной связи соединения 2 вводит карбонильный кислород у C7, тем самым образуя соединение 3. Для этого аллилового окисления можно использовать ряд окисляющих агентов (окислители) и экспериментальные условия, включая комплекс триоксид хрома/3,5-диметилпиразол, хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC) или RuCl₃ и трет-бутилгидропероксид.

Восстановление получаемого C7-кетона подходящим восстанавливающим агентом дает гидроксильную функциональность у C7, как показано в соединении 4. Для этой цели в качестве восстанавливающих агентов можно использовать любой из нескольких гидридов металлов, включая борогидрид натрия или литийалюминийгидрид. Обычно при восстановлении C7-кетона образуется конфигурация β-ОН путем гидридной атаки по меньшей мере от затрудненной поверхности стероида. C7-Гидроксильную группу затем предпочтительно защищают гидроксильной защитной группой, например трет-бутилдиметилсиланом (TBDMS), для получения защищенного аллилового спирта, как в соединении 5. Другие подходящие гидроксильные защитные группы перечисляются в Greene, см. выше.

Введение C6-кислорода можно осуществить до и после защиты C7-гидроксильной группы, такими способами,

как гидробориро-вание/окисление или эпоксицирование с последующим раскрытием кольца. Например, Δ^5 -углерод-углеродную двойную связь соединения 5 можно эпоксицировать любой из ряда перкислот, включая м-хлорпербензойную кислоту, трифторперуксусную кислоту или 3,5-динитропероксибензойную кислоту, для получения эпоксида, такого как в соединении 6. Обычно введенный эпексид имеет α -конфигурацию, возникающую в результате атаки по меньшей мере на затрудненную поверхность структуры стероидного кольца. Последующее раскрытие кольца эпоксида можно выполнить в кислотных условиях, таких как 80% водная уксусная кислота, при 60 °C. Сырая смесь содержит как соединение 7 (имеющее аллиловый спирт в C6-положении с α -конфигурацией), так и его C7-силиловое производное. Эту сырую смесь можно обработать фторидом тетрабутиламмония (TBAF) в тетрагидрофуране (ТГФ) для получения одного соединения (7).

Альтернативно гидроборирование Δ^5 -двойной связи подходящим борановым комплексом с последующим окислением с использованием таких реагентов, как основной (щелочной) пероксид водорода, также будет вводить гидроксильную группу в α -конфигурации у C6.

Соединение 7 представляет собой пример соединений, имеющих модель окисления структур 2 и 3. Методология, которой соединение 1 можно превратить в соединение структур 2 и/или 3, обычно пригодна для широкого ряда соединений, имеющих α,β -ненасыщенную карбонильную группу в А-кольце стероида. Дополнительные соединения структур 2 и/или 3 можно получить модификацией дигидроксисоединения, такого как соединение 7. В таком случае может быть необходимо защитить каждую из C6- и C7-гидроксильных групп, методология для достижения такой защиты описывается здесь ниже.

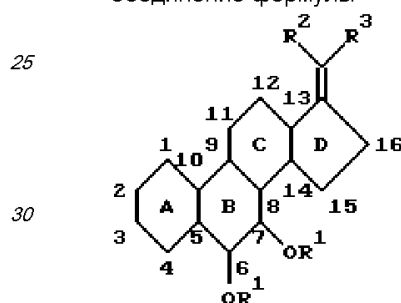
Соединение 7 или его аналог можно превратить в соединение структуры 4. По существу, это можно выполнить путем защиты C6-и C7-гидроксильных групп и C17-карбонильной группы и затем восстановления Δ^4 -углерод-углеродной двойной связи. Литий в смеси аммиак/ТГФ является примером подходящего восстанавливающего агента. Такое восстановление дает енолят, который можно уловить подходящим электрофилом, например триметилсилилхлоридом или диэтилхлорфосфатом.

Пример такого превращения приводится на схеме 2 (см. в конце описания). Так, защиту C6- и C7-гидроксильных групп соединения 7 можно выполнить путем обработки 2,2-диметоксипропаном и каталитическим количеством (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты (CSA) для получения ацетонида 8. C17-Карбонильную группу соединения 8 можно защитить посредством превращения ее в гидроксильную группу и затем защиты гидроксильной группы. Хемоселективное восстановление C17-карбонильной группы можно выполнить путем использования NaBH_4 в метаноле для получения

соединения 9, которое, в свою очередь, подвергают взаимодействию с подходящей гидроксильной защитной группой, например трет-бутилдиметилсилилхлоридом, для получения силилового простого эфира соединения 10. Соединение 10 можно подвергнуть взаимодействию с литием в смеси жидкий аммиак/ТГФ с последующим гашением реакции диэтилхлорфосфатом для получения соединения 11. Соединение 11 имеет 5α -водород, а также C6- и C7-дигидроксилирование и, таким образом, является репрезентативным соединением структуры 4.

В аспекте настоящего изобретения предлагаются олефиновые стероиды, имеющие экзоциклический олефин у C17 и атомы кислорода у обоих C6 и C7. В одном осуществлении олефиновый стероид имеет структуру 5, включая его индивидуальные энантиомерные или геометрические изомеры и далее включая его сольват или фармацевтически приемлемую соль. Структура 5 определяется следующим образом.

Соединение формулы



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается

(a) одним из $= \text{O}$, $= \text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^4)$, $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^4)(\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^4))_n$ - и $-(\text{O}(\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^4))_n\text{O})$,

где n равно числу от 1 до около 6, или (b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: -X, -R⁴ и -OR¹;

каждый из C5, C8, C9, C10 и C13 независимо замещается одним из -X, -R⁴ или -OR¹;

C14 независимо замещается одним из -X, -R⁴, исключая метил или -OR¹;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет Н или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы -OR¹ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из -OR¹ или оба -OR¹ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R², R³ и R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из Н и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две

геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

Введение экзоциклической двойной связи у C17 легко выполняется реакцией Виттига, исходя из C17-карбонильного соединения. Стероиды данного изобретения, имеющие C17-карбонильную функциональность, легко доступны, например, как соединение 7, получаемое согласно схеме 1 или путем синтетической последовательности, суммированной на схеме 3, приведенной в конце описания, которая начинается с соединения 10 (получаемого по схеме 2).

Так, А-кольцо соединения 10 можно восстановить для образования C3-карбонильной группы в качестве единственной функциональности в А-кольце. Схема 3 иллюстрирует двухстадийную последовательность для осуществления этого восстановления, где соединение 10 восстанавливают литием в жидком аммиаке и простым эфирном растворителе, например диэтиловом простом эфире или ТГФ, получая смесь соединений 12 и 13. Эту смесь можно затем окислить подходящим окисляющим агентом, например PDC, для получения исключительно соединения 13. Соединение 13 можно затем восстановить LS-Selectride[®] (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) или другим селективным восстанавливающим агентом для получения соединения 14, имеющего указанную стереохимию.

3 α -Гидроксильную группу соединения 14 можно затем защитить в виде ацетата с использованием уксусного ангидрида и пиридина для получения соединения 15. Вместо ацетатной группы можно использовать другие подходящие гидроксильные защитные группы. Удаление силильной защитной группы у C17 можно выполнить в стандартных условиях, известных в данной области для удаления этой силильной защитной группы, например, с использованием фторида тетрабутиламмония (TBAF), для получения C17-гидроксильного соединения, такого как соединение 16. C17-Гидроксильную группу можно окислить в карбонильную группу в обычных условиях окисления, например, с использованием оксалилхлорида в ДМСО (диметилсульфоксиде) и Et₃N, для получения кетонового соединения 17.

Соединение 17 можно использовать во множестве реакций олефинирования, включая реакции типа Виттига, для получения соединений структуры 5, имеющих олефин у C17. Например, соединение 17 можно подвергнуть взаимодействию с бромидом этилтрифенилфосфония для получения этилиденевого соединения 18. Для получения других стероидов, имеющих экзоциклическую двойную связь у C17, можно использовать другие исходные кетоны.

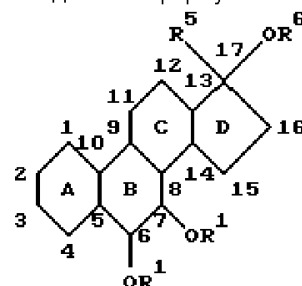
Как описано ранее, соединения, содержащие карбонил у C17 (или соединения, которые содержат функциональность, которая легко превращается в карбонильную группу), можно превратить в соединения, содержащие углерод-углеродную двойную связь у C17 с использованием реакции Виттига. Например, как показано на схеме 4, приведенной в конце

описания, соединение 19 можно превратить в соответствующее C17-этилиденево соединение 23 пятистадийным способом. Так, 2 α , 3 β -дигидроксифункциональность соединения 19 можно защитить гидроксильными защитными группами (например, с использованием 2,2-диметоксипропана и камфорсульфоновой кислоты (CSA) в N,N-диметилформамиде (ДМФ)) для получения соединения, такого как соединение 20. Освобождение C17-гидроксильной группы от защитной группы можно осуществить с использованием условий реакции, подходящих для определенной гидроксильной защитной группы (в этом случае можно использовать TBAF в ТГФ) с последующим окислением образуемой гидроксильной группы (например, с использованием PDC в CH₂Cl₂) для получения соединения, содержащего C17-кетон (21). Взаимодействие соединения 21 с реагентом Виттига, например бромидом этилтрифенилфосфония и трет-бутоксидом калия в толуоле дает соединение 22. Освобождение гидроксильных групп от защитных групп в олефине 22 дает тетрагидроксисоединение 23.

В некоторых случаях до дериватизации (превращение в производное) у C17 могут требоваться стадии защиты. Например, в соединении 24 (получено согласно схеме 14) C3-кетон нужно сначала защитить, до того как приступить к превращениям у C17 (см. схему 5, приведенную в конце описания). Так, соединение 24 можно сначала восстановить (например, взаимодействием с NaBH₄ в этаноле), затем ацилировать (например, с использованием уксусного ангидрида в пиридине), чтобы получить C3, C5-ацетоксипроизводное 25. Для получения соединения 27 можно использовать удаление защитной группы, окисление и химическое превращение по Виттигу у C17, аналогичные стадиям, описанным в схеме 4. Последующее удаление защитной группы у C6- и C7-гидроксильных групп (для удаления кетальной группы соединения 27 обычно используют 80% уксусную кислоту) дает соединение 28, которое содержит экзоциклический Δ^{17} -олефин.

В аспекте настоящего изобретения предлагаются стероиды, имеющие C17-оксигенирование, а также оксигенирование у C6 и C7. В одном осуществлении стероид имеет структуру 6, включая его индивидуальные энантиомерные или геометрические изомеры и далее включая его сольват или фармацевтически приемлемую соль. Структура 6 определяется следующим образом.

Соединение формулы



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15 и C16 независимо замещается

(а) одним из $= O$, $= C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n^-$ и $-(O(C(R^4)(R^4)))_nO^-$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(б) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$;

каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из $-X$, $-R^4$ или $-OR^1$;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из $-OR^1$ или оба $-OR^1$ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

R^5 и R^6 могут вместе образовать прямую связь, поэтому C17 представляет карбонильную группу, или могут вместе с C17 образовать циклический 3-6-членный простой эфир или 4-6-членный кетон; в противном случае R^5 представляет R^4 или $-OR^6$ и R^6 представляет R^1 или R^4 , и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

Выше уже было предложено много примеров соединений структуры 6 и их синтезы. Например, соединения 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 24, 25 и 26 являются репрезентативными соединениями структуры 6. В связи с другими соединениями изобретения здесь предложено много дополнительных соединений структуры 6, включая их синтез. Следовательно, средний специалист в данной области способен получить много соединений структуры 6, принимая во внимание данное описание.

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у C1. Примерная синтетическая методология для обеспечения кислородного и/или углеводородного замещения у C1 для соединения структуры 6 предоставляется ниже и изображается на схемах 6, 7 и 8. Должно быть признано, что ту же самую или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C1 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C1-кислородное и/или углеводородное замещение в C1.

Введение кислородной функциональности у C1 углеродного скелета стероида можно

выполнить сначала генерированием модели функциональности 1-ен-3-он в А-кольце стероида с последующим присоединением по Михаэлю с использованием любого из числа алкоксид-анионов, как изображено на схеме 6, приведенной в конце описания. Например, енон 29 можно получить из соединения 13 с использованием стандартной методологии. Бензилоксисоединение 30 можно затем получить взаимодействием енона (29) с бензиловым спиртом и KOH. За восстановлением C3-кетона соединения 30 и защитой получаемого вторичного спирта в виде силилоксипроизводного (для получения соединения 31) может следовать каталитическое гидрирование для образования C1-гидроксильной функциональности в соединении 32. Окислением этого вторичного спирта с использованием, например, PDC в CH₂Cl₂ можно получить соединение 33, имеющее C1-кетон.

Соединения, содержащие как алкильную группу, так и гидроксильную группу у C1, можно получить взаимодействием соединения 33 с алкиллитиевым реагентом. Например, взаимодействие соединения 33 с CH₃Li в простом эфире дает третичный спирт в соединении 34 (схема 7, приведенная в конце описания).

Реакцию присоединения по Михаэлю, аналогичную реакции, описанной в схеме 6, можно использовать для присоединения алкильной группы в C1-положение. Это можно выполнить с использованием ряда реагентов, включающих R₂CuLi, где R может быть алкилом, винилом или арилом. Например, соединение 29 можно подвергнуть взаимодействию с Me₂CuLi в простом эфире для получения C1-метилзамещенного производного 35 (схема 8, приведенная в конце описания).

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у C2. Примерная синтетическая методология для обеспечения кислородного и/или углеводородного замещения у C2 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для обеспечения кислородного и/или углеводородного замещения у C2 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C2-кислородное и/или углеводородное замещение.

Соединения, содержащие кислород у C2, можно получить различными путями, включая гидроборирование силилового эфира енола, как показано на схеме 9, приведенной в конце описания. Силиловый эфир енола можно получить из енона 29 восстановлением Li/NH₃ с последующим улавливанием получаемого енолята с использованием TMSCl для получения соединения 36 (или других реагентов R₃SiCl для получения аналогичного силилового эфира енола). Гидроборирование углерод-углеродной связи в 36 может дать модель 2 α , 3 β -дигидрокси-функционализации (соединение 19). Окислением этого дигидроксисоединения с использованием PDC в CH₂Cl₂ можно получить дикетон 38.

C2-Замещенные углеводородом

соединения можно получить, например, α -алкилированием соединения, содержащего C3-кетонную функциональность. Например, восстановление енона 29 при помощи Li/NH_3 с последующим улавливанием получаемого аниона алкилирующим агентом обеспечивает C2-алкилирование. Обработка получаемого енолата метилиодидом может дать C2-метилованное соединение 39 (схема 10, приведенная в конце описания). Эту методологию можно применять для ряда различных соединений с использованием ряда различных алкилгалогенидов.

Соединения структуры 6 могут иметь углеводородное замещение у C3. Примерная синтетическая методология для обеспечения углеводородного замещения у C3 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования углеводородного замещения у C3 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C3-углеводородное замещение.

Реакция Виттига соединения 13 с последующим восстановлением двойной связи или альтернативными модификациями даст алкил- или диалкилпроизводное у C3. Например, взаимодействие соединения 13 с бромидом метилтрифенилфосфония и трет-БуОК в толуоле можно использовать для получения соединения 40 (схема 11). Реакцию Симмонс-Смита соединения 40 с CH_2I_2 и Zn-Cu с последующим каталитическим гидрогенолизом производного циклопропана 41 с использованием H_2 , Pd/C в этаноле можно использовать для получения диалкилпроизводного 42 (схема 11, приведенная в конце описания).

Соединения структуры 6 могут иметь углеводородное замещение у C4. Примерная синтетическая методология для обеспечения углеводородного замещения у C4 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования углеводородного замещения у C4 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C4-углеводородное замещение.

Алкилирование у C4 можно выполнить сначала получением енолат-аниона из енона в соединении 10 (с использованием, например, восстановления литием в жидком аммиаке) с последующей обработкой подходящим алкилгалогенидом, как показано на схеме 12, приведенной в конце описания.

Альтернативно соединения структуры 6 могут иметь карбонильную функциональность у C4. Примерная синтетическая методология для образования карбонильной функциональности у C4 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования карбонильной функциональности у C4 для любого соединения структур 5-12, где необходима C4-карбонильная группа. Как описано ниже, карбонильная функциональность у C4 обеспечивает удобный путь к получению соединений, имеющих третичный спирт и углеводородную группу у C4.

Соединения с кетонной (карбонильной) функциональностью у C4 можно получить из

соединения 44 (которое, в свою очередь, получают деацетилизацией ацетата 147 из схемы 44) селективным тозилацией, эпексидированием и затем раскрытием кольца эпексида с последующим окислением получаемой 4 β -гидроксильной функциональности. Например, как

иллюстрировано на схеме 13, приведенной в конце описания, обработка диола 44 п-толуолсульфонилхлоридом в пиридине и ДМФ и последующее взаимодействие получаемого тозилата 45 с трет-БуОК могут ввести 3 β , 4 β -эпексид (соединение 46). Обработка эпексида Me_2CuLi дает 3 α -метилпроизводное 47 и последующее окисление с использованием, например, PDC в CH_2Cl_2 дает целевой кетон (карбонил) у C4 (соединение 48). Эпимеризацию в 3 β -метилпроизводное можно осуществить с использованием трет-БуОК в трет-БуОН и последующей обработкой кетона метиллитием в ТГФ можно получить третичный спирт у C4 (соединение 49).

Альтернативно соединения структуры 6 могут иметь кислородное или углеводородное замещение у C5. Примерная синтетическая методология для образования кислородного или углеводородного замещения у C5 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного или углеводородного замещения у C5 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C5-кислородное или углеводородное замещение.

Эпексидирование соединения 10 с последующим раскрытием кольца можно использовать для образования гидрокси- и затем алкоксизамещения у C5 углеродного скелета. Например, эпексидирование двойной связи в соединении 10 может дать соответствующее эпексидное производное 50, которое можно легко превратить в третичное гидроксильное соединение 24 (схема 14, приведенная в конце описания). Последующее восстановление соединения 24 с использованием NaNH_4 в ТГФ и метилирование с использованием MeI в присутствии трет-БуОК в ТГФ может дать диацетоксисоединение 51 (схема 15, приведенная в конце описания). Алкильное замещение у C5 можно осуществить с использованием подходящего алкилмедьлитиевого реагента. Например, обработка соединения 10 $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ в простом эфире может дать C5-метилпроизводное 52 (схема 16, приведенная в конце описания).

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у C9. Примерная синтетическая методология для образования кислородного или углеводородного замещения у C9 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C9 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C9-кислородное и/или углеводородное замещение.

Гидроксिलирование у C9-положения можно осуществить взаимодействием $\Delta^{9,11}$ -олефинового соединения с м-хлорпербензойной кислотой с последующим восстановлением LiAlH_4 , как изображено на схеме 17, приведенной в конце описания. Например, с использованием этой методики соединение 53 (получено дегидратацией соединения 60, например, при помощи NaNH , CS_2 , MeI , нагревания) можно использовать в качестве исходного продукта для получения соединения 54, которое при восстановлении эпоксида может образовать C9-гидроксилсодержащее производное 55. Последующее взаимодействие третичного спирта в соединении 55 с диметилсульфатом в водном гидроксиде натрия можно использовать для получения соответствующего алкоксипроизводного, соединения 56.

Альтернативно соединения структуры 6 могут иметь углеводородное замещение у C9. Примерная синтетическая методология для образования углеводородного замещения у C9 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования углеводородного замещения у C9 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C9-углеводородное замещение.

Циклопропанирование соединения 53 с использованием CH_2I_2 и Zn-Cu с последующим каталитическим гидрированием может дать соответствующее C9-алкилзамещенное соединение 57 (схема 18, приведенная в конце описания).

Альтернативно соединения структуры 6 могут иметь галогенидное замещение у C9. Примерная синтетическая методология для образования галогенидного замещения у C9 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования галогенидного замещения у C9 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C9-галогенидное замещение.

Введение атома галогена у C9 можно осуществить рядом путей, включающих взаимодействие C9-третичного спирта (см., например, соединение 55 в схеме 17) с тионилхлоридом. Так, взаимодействие соединения 55 с SOCl_2 в CH_2Cl_2 можно использовать для получения хлорпроизводного 59, как показано на схеме 19, приведенной в конце описания.

Соединения структуры 6 предпочтительно имеют метильный заместитель у C10. Однако C10-положение можно дериватизировать так, чтобы оно имело много функциональных групп, других, чем метил. Примерная синтетическая методология для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C10 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для обеспечения кислородного и/или углеводородного замещения у C10 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C10-кислородное и/или углеводородное замещение.

Дериватизацию C10-положения можно

осуществить путем, показанным на схеме 20, приведенной в конце описания.

10 β -Гидроксистероид 60 (получен, например, как изображено на приведенной ниже схеме 22) можно превратить в производное с использованием нитрозилхлорида (NOCl) в пиридине для получения нитритного производного, такого как 61. Облучение нитрила 61 затем может привести к смеси оксимов 62 и 63. Соединение 63 восстанавливают в соответствующий имин 64 обработкой водным TiCl_3 в диоксане и уксусной кислоте. Ацетат полуацетала 65 можно получить обработкой 64 NaNO_2 в водной уксусной кислоте. Это может также привести к удалению защитных групп у 6,7-гидроксильных групп. Ацетонид можно снова ввести взаимодействием сырого продукта с 2,2-диметоксипропаном и камфорсульфоновой кислотой. За щелочным гидролизом (NaOH , MeOH) для получения гидроксиальдегида 66 следует защита вторичного спирта у C11 в виде бензильного эфира с использованием BnBr , NaN в ДМФ для получения соединения 67.

Реакцией Гриньяра соединения 67 с CH_3MgBr с последующим окислением PDC в CH_2Cl_2 , затем окислением по Байер-Виллигеру м-хлорпербензойной кислотой в метиленхлориде можно получить C10-ацетоксипроизводное 68. Удаление ацетатной группы можно выполнить основанием, например метоксидом натрия в метаноле, для получения C10 β -спирта 69. Эту C10-гидроксильную группу можно затем далее превратить в алкоксидный аналог 70 с использованием, например, гидрида натрия в ТГФ с последующей обработкой алкилирующим агентом, таким как метилиодид. Альтернативно превращение C10-гидроксильной группы в соединении 69 в соответствующее хлоридное производное 71 осуществляют с использованием хлорирующего агента, например тионилхлорида, как показано на схеме 21, приведенной в конце описания.

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у C11. Примерная синтетическая методология для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C11 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C11 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C11-кислородное и/или углеводородное замещение.

Получение соединений структуры 6, содержащих кислородную функцию в C11-положении, можно осуществить согласно пути, показанному на схеме 22, приведенной в конце описания, из коммерчески доступного исходного продукта 72 и относящихся к нему соединений.

Если исходить из стероида, имеющего гидроксильную группу в А-кольце, как в соединении 75 (получено из коммерчески доступного соединения 72, схема 22), удаление C3-гидроксила можно осуществить с использованием двустадийной методики, включающей получение метилксантата с

использованием NaN , CS_2 и CH_3I в ТГФ с последующим восстановлением при помощи $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ и удалением защитной группы (80% AcOH) для получения соединения 77. После восстановления и защиты С17-кетона с использованием NaBH_4 в метаноле, затем TBDMSC1 и имидазола в ДМФ, окисление С7-положения можно осуществить с использованием ряда окисляющих условий, таких как CrO_3 и 3,5-диметилпиразол в CH_2Cl_2 или RuCl_3 и трет- BuOOH в H_2O и циклогексане. Последующее восстановление (NaBH_4 , CeCl_3 , ТГФ- MeOH) С7-кетона и ацетилирование может дать С7-ацетоксипроизводное 80. Гидроборирование соединения 80 дает продукт с моделью 6α , 7β , 11β -гидроксирования, как в триоле 81. Защита 6α , 7β -гидроксильных в соединении 81 с использованием 2,2-диметоксипропана в присутствии камфорсульфоновой кислоты (CSA) с последующим окислением с использованием PDC в CH_2Cl_2 дает соединение 82, которое содержит С11-кетон.

Соединения структуры 6 могут альтернативно или дополнительно иметь углеводородное замещение у С11. Примерная синтетическая методология для образования углеводородного замещения у С11 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для осуществления углеводородного замещения у С11 для любого соединения структур 5-12, где необходимо С11-углеводородное замещение.

Превращение соединения 82, С11-кетостероида, в соединение с четвертичным алкильным центром можно осуществить, как показано на схеме 23, приведенной в конце описания.

Так, С11-кетостероид 82 в толуоле можно добавить к раствору бромидов метилтрифенилфосфония и трет- BuOK для получения соединений с Δ^{11} -углерод-углеродной двойной связью, таких как 83. Последующей обработкой соединения 83 CHI_2 , Zn-Cu можно получить циклопропилпроизводное 84. Гидрирование кольца циклопропана (H_2 , Pd/C в этаноле) может дать диалкилпроизводное 85. Для получения аналогичных алкилзамещенных стероидов можно использовать другие реагенты Виттига.

Моноалкилирование С11-положения можно осуществить путем применения химического превращения по Виттигу соединений с С11-кетонами, как описано выше, с последующим непосредственным каталитическим гидрированием (как показано на схеме 24, приведенной в конце описания). Например, каталитическое гидрирование (H_2 , Pd/C в этаноле) соединения 83 дает С11-метилованный стероид 86.

Соединения структуры 6 могут иметь галогенидное замещение у С11. Примерная синтетическая методология для образования галогенидного замещения у С11 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования галогенидного замещения у С11 для любого

соединения структур 5-12, где необходимо С11-галогенидное замещение.

Так, галогенирование С11-положения можно осуществить согласно пути, показанному на схеме 25, приведенной в конце описания. Например, обработка соединения 60 галогенирующим агентом, например тионилхлоридом в CH_2Cl_2 , дает соответствующее 11β -хлорпроизводное 87. В общем, гидроксильная функциональность может служить в качестве предшественника галогенидной функциональности.

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у С12. Примерная синтетическая методология для обеспечения кислородного и/или углеводородного замещения у С12 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного и/или углеводородного замещения у С12 для любого соединения структур 5-12, где необходимо С12-кислородное и/или углеводородное замещение.

Введение кислородной функции у С12 можно осуществить, как показано на схеме 26, приведенной в конце описания.

Так, С11-кетостероид, такой как соединение 82, можно подвергать взаимодействию с LDA в ТГФ с последующим улавливанием енолат-аниона соединением $(\text{Me}_3\text{N})_2\text{P}(\text{O})\text{C1}$ и затем восстановлением фосфата енола с использованием Li и EtNH_2 для получения соединения, такого как 88, с $\Delta^{11,12}$ -углерод-углеродной двойной связью. Эпоксидирование можно осуществить с использованием эпоксидирующего агента, например $m\text{-CPBA}$ в CH_2Cl_2 , для получения соответствующего 11α , 12α -эпоксидного производного 89. Последующим восстановлением LiAlH_4 эпоксидов можно получить 12α -гидроксипроизводное (90), которое можно окислить с использованием подходящего окисляющего агента, например дихромата пиридиния (PDC) в метиленхлориде, для получения целевого С12-кетостероида 91.

Соединения структуры 6 могут иметь углеводородное замещение у С12. Примерная синтетическая методология для обеспечения углеводородного замещения у С12 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования углеводородного замещения у С12 для любого соединения структур 5-12, где необходимо С12-углеводородное замещение.

Алкильные группы, такие как метил, можно ввести в С12-положение, как показано на схеме 27, приведенной в конце описания. С11-Кетостероид 82 (получен, например, согласно схеме 22) и сильное основание, например диизопропиламид лития в ТГФ, смешивают и обрабатывают алкилирующим агентом, например метилиодидом, для получения С12-метилованного продукта 92. На этой стадии С11-кетон можно удалить с использованием ряда способов, включая способы, описанные в связи со схемой 26, для получения монометилованного продукта 93. Дальнейшая обработка сильным

основанием и алкилирующим агентом, например диизопропиламидом лития и метилиодидом, дает C12-диметилированный продукт 94. И снова, это соединение можно подвергнуть восстанавливающим условиям для удаления C11-кетонной группы, таким образом получая C12-диметилпроизводное 95.

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и углеводородное замещение у C12. Примерная синтетическая методология для обеспечения кислородного и углеводородного замещения у C12 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного и углеводородного замещения у C12 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C12-кислородное плюс углеводородное замещение.

На схеме 28, представленной в конце описания показано, получение третичного спирта у C12-положения из соответствующего C12-кетона. На схеме 28 C12-кетон 91 обрабатывают алкиллитиевым реагентом, например метиллитием в диэтиловом простом эфире, получая целевой третичный спирт 96.

Соединения структуры 6 могут иметь углерод, кислород или галоген, которые называют несколькими атомами, связанными с C13. Примерная синтетическая методология для получения такого замещения у C13 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для обеспечения такого же или аналогичного замещения у C13 для любого соединения структур 5-12, где необходимо такое C13-замещение.

Заместители у C13-положения можно ввести согласно пути, показанному на схеме 29, приведенной в конце описания. Способом, подобным способу, ранее описанному в схеме 20, C13-положение можно заместить гидрокарбилоксигруппой, например метоксигруппой. Так, оксимное производное 62 (получено, например, как описано в схеме 20) восстанавливают в соответствующий имин 97 обработкой водным $TiCl_3$ в диоксане и уксусной кислоте. Ацетат полуацетала 98 можно получить обработкой соединения 97 $NaNO_2$ в водной уксусной кислоте. Щелочной гидролиз ($NaOH$, $MeOH$) для получения гидроксиальдегида 99 и последующая защита вторичного спирта у C11 в виде бензильного эфира с использованием $BnBr$, NaN в ДМФ дают соединение 100.

Реакцию Гриньяра соединения 100 можно использовать для введения дополнительной функциональности у C13. Например, обработка соединения 100 метилмагнийбромидом с последующим окислением получаемого C13-вторичного спирта дает метилкетонный заместитель у C13. Его можно окислить, например, с использованием окисления по Байер-Виллигеру м-хлорпербензойной кислотой в метилхлориде для получения C13-ацетоксипроизводного 101. Этот эфир можно гидролизовать обработкой метоксидом натрия в метаноле для получения третичного спирта 102. Последующее взаимодействие спирта с гидридом натрия в ТГФ и затем гашение метилиодидом можно использовать

для получения C13-метоксистероида 103. Для получения других гидрокарбилоксипроизводных можно использовать другие алкилирующие агенты. C13-Гидроксильную часть можно затем превратить в галогенид, например хлорид, взаимодействием спирта 102 с тионилхлоридом, таким образом получая C13-хлорстероид 104, как показано на схеме 30, приведенной в конце описания.

Соединения структуры 6 могут иметь углеводородное замещение у C14. Примерная синтетическая методология для обеспечения углеводородного замещения у C14 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования углеводородного замещения у C14 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C14-углеводородное замещение.

Например, введение алкильной группы у C14-углеводородного скелета стероида можно осуществить путем алкилирования у C14-положения. Один подход для достижения такого алкилирования указывается на схеме 31, приведенной в конце описания. Сначала получение енона 107 можно осуществить путем освобождения от защитных групп (TBAF, ТГФ) соединения 105 с последующим окислением вторичного спирта с использованием PDC в CH_2Cl_2 для получения C17-кетонного производного 106. Превращение кетона 106 в енон 107 можно осуществить с использованием изопропенилацетата и $p-TsOH$ для получения промежуточного ацетата енола и последующим получением енона с использованием реагентов, приведенных на схеме 31. За этим следует превращение енона 107 в силиловый эфир енола 108 путем взаимодействия енона 107 с диэтиламидом лития в ТГФ и последующим взаимодействием получаемого аниона с триизопропилсилилтрифлатом (TIPSOTf). Производное циклопропана 109 затем получают из силилового простого эфира 108 с использованием CH_2I_2 и $Zn-Cu$. Освобождение от защитной группы силилового эфира енола и расщепление кольца циклопропана достигается с использованием TBAF в ТГФ и затем трет-БуОК в ДМСО и методик водных обработок.

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у C15. Примерная синтетическая методология для обеспечения кислородного и/или углеводородного замещения у C15 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C15 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C15-кислородное и/или углеводородное замещение.

Например, введение кислородной функциональности у C15 углеродного скелета стероида можно выполнить реакцией типа присоединения Михаэля с использованием любого из ряда алкоксид-анионов. Как показано на схеме 32, приведенной в конце описания, 4-метоксibenзилоксисоединение

111 (репрезентативное производное C15-гидрокарбилоксистероида изобретения, где 4-метоксибензилоксигруппа (МРМО) служит в качестве гидроксильной защитной группы) можно получить взаимодействием енона 107 с 4-метоксибензиловым спиртом и основанием (например, порошкообразным КОН). 4-Метоксибензиловую защитную группу можно удалить в условиях окисления, например окислением 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ), для образования C15-гидроксильной группы (соединение 112). Когда за этим следует окисление вторичного спирта (с использованием, например, PDC в CH_2Cl_2), можно получить соответствующий C15-кетон (соединение 113).

Соединения, содержащие алкильную группу у C15, можно также получить присоединением к сопряженным связям по типу реакции Михаэля. Например, взаимодействие соединения 107 с органолитийкупратом (например, Me_2CuLi) в Et_2O можно использовать для получения метилпроизводного 114, как показано на схеме 33, приведенной в конце описания.

Соединения, содержащие как углеводородную (например, алкильную) группу, так и гидрокарбилоксигруппу (например, алкоксигруппу) у C15, можно получить с использованием реакции Гриньяра соединения 117, как показано на схеме 34, приведенной в конце описания. Соединение 117 можно получить трехстадийным способом, включающим восстановление (например, восстановление при помощи $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ метилксантата, полученного из C17-гидроксианалога соединения 111) для получения стероида 115, последующее окислительное удаление (например, с использованием DDQ) МРМ-защитной группы для получения производного вторичного спирта 116. Последующее окисление соединения 116 в соответствующий кетон дает соединение 117. Реакция Гриньяра соединения 117 с использованием реагента алкилмагнибромид (например, CH_3MgBr) в простом эфире дает третичный спирт 118. Метилирование третичного спирта в 118 алкилирующим агентом, например CH_3I (следует заметить, что ацилирующий агент можно использовать вместо алкилирующего агента в схеме 34 и в каждой схеме здесь, имеющей алкилирующий агент), в присутствии основания (например, K_2CO_3) дает третичное метоксисоединение 119.

Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у C16. Примерная синтетическая методология для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C16 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования кислородного и/или углеводородного замещения у C16 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C16-кислородное и/или углеводородное замещение.

Введение третичной гидроксильной группы у C16 углеродного скелета стероида можно выполнить с использованием реакции Гриньяра соединения 121, как показано на

схеме 35, приведенной в конце описания. Кетон 121 можно получить гидроборированием олефина (с использованием, например, Si_2BH в ТГФ, затем водного NaOH , H_2O) соединения 308 (получено из соединения 106, как показано на схеме 35) с образованием спирта 120. Целевую C16-кетонную функциональность можно затем генерировать окислением вторичного спирта у C16 с использованием, например, PDC в CH_2Cl_2 , получая соединение 121. Взаимодействие кетона 121 с реагентом Гриньяра, например с CH_3MgBr в простом эфире, можно использовать для получения соответствующего производного третичного спирта, в этом примере соединения 122. Соответствующее алкоксипроизводное 123 можно затем получить непосредственно из соединения 122 с использованием подходящего основания и алкилгалогенида.

Алкоксигруппы у C16 можно получить непосредственно из соответствующего C16-гидроксисоединения. Например, соединение 124 можно получить взаимодействием соединения 120 с реагентом, например CH_3I , и основанием, например K_2CO_3 (схема 36, приведенная в конце описания).

C16-Алкильные группы можно ввести прямым алкилированием соединений, которые содержат C17-карбонил. Например, взаимодействие соединения 106 с CH_3I и LDA (можно было использовать другие сильные основания и алкилирующие агенты) в ТГФ дает C16-метилсоединение 125 (схема 37, приведенная в конце описания).

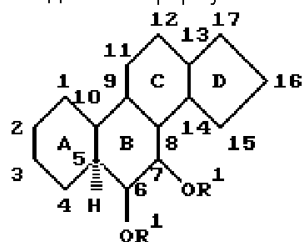
Соединения структуры 6 могут иметь кислородное и/или углеводородное замещение у C17, включая третичную спиртовую и гидроксильную функциональность. Примерная синтетическая методология для обеспечения третичного спиртового и гидроксильного замещения у C17 для соединения структуры 6 приводится ниже. Следует признать, что такую же или аналогичную синтетическую методологию можно применять для образования третичного спиртового и гидроксильного замещения у C17 для любого соединения структур 5-12, где необходимо C17-третичное спиртовое замещение.

Так, превращение по реакции Гриньяра, сходное с превращением, описанным в схеме 34, можно использовать для присоединения третичной спиртовой функциональности к C17-положению. Например, как указано на схеме 38, приведенной в конце описания, соединение 106 можно подвергнуть взаимодействию с CH_3MgBr в простом эфире для получения производного третичного спирта 126. Метилирование получаемого третичного спирта дает соответствующее C17-метоксисоединение 127. Конечно, другие алкилирующие агенты можно было использовать для получения широкого ряда гидрокарбилоксисоединений.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагаются C5-стереоопределенные стероиды, имеющие гидроксилирование у C6 и C7, 5α -водород и не имеющие атома кислорода, связанного с C3. В одном осуществлении стереоопределенный стероид имеет структуру 7, включая его индивидуальные энантиомерные или

геометрические изомеры и далее включая его сольват или фармацевтически приемлемую соль. Структура 7 определяется следующим образом.

Соединение формулы



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C4, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается

(a) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-(O(C(R^4)(R^4))_nO)-$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$;

каждый из C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из $-X$, $-R^4$ или $-OR^1$;

C3 замещается одним из $=C(R^4)(R^4)$ и $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$, где n равно числу от 1 до около 6, или двумя из $-X$ и $-R^4$, с условием, что C3 не связывается с атомом кислорода;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где vicinalные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает vicinalные гидроксильные группы, и где geminalные группы $-OR^1$ могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из $-OR^1$ или оба $-OR^1$ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C_{1-30} -органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две geminalные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

Соединения структуры 7 имеют гидроксирование у C6 и C7 и 5 α -водород. Синтетическая последовательность для получения соединений, имеющих эти структурные особенности, приводилась на схеме 2, которая показывает получение соединения 11. Хотя соединение 11 имеет атом кислорода, связанный с C3, и, таким образом, не является репрезентативным соединением структуры 7, соединение 11 можно превратить в соединение структуры 7. Так, как показано на схеме 39, приведенной в конце описания, соединение 11 можно восстановить в соединение 128, где литий в смеси жидкий аммиак/трет-бутанол можно

использовать для проведения необходимого восстановления. Гидрирование соединения 128 может дать соединение 105, имеющее группу $-CH_2-$ у C3, как также показано на схеме 39.

Как показано на схеме 40, приведенной в конце описания, соединение 128 можно альтернативно превратить в дополнительные соединения структуры 7. Так, C17-защищенную гидроксильную группу 128 можно освободить от защитной группы для получения соединения 129 и затем C17-гидроксильную группу соединения 129 можно окислить в C17-карбонильную группу, как в соединении 106.

Соединения структуры 7, содержащие метилен у C3, можно получить из соединений с гидроксильной, защищенной гидроксильной или кетонной функциональностью у C3. Ту же самую или аналогичную синтетическую методологию можно использовать для получения любой из структур 5-12, где необходима метиленовая группа у C3.

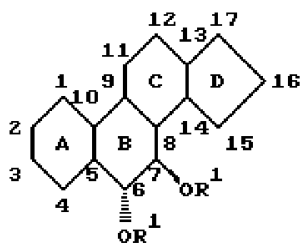
Например, в приведенной схеме 39 описывается превращение соединения 11 в соединение 105 с использованием описанного ранее химического превращения. Так, химическое превращение, описанное здесь в связи со схемами, можно расширить для включения соединений, содержащих метилен, а не гидроксильную или карбонильную группу у C3. В некоторых случаях, однако, сначала необходим ряд стадий защиты и/или удаления защитных групп.

На схеме 41, приведенной в конце описания, показан пример, где C3-силилоксифункциональность нужно сначала освободить от защитной группы до реакции дезоксигенирования. Группу TBDMS в соединении 31 можно удалить с использованием TBAF в THF. Получение метилксантанного производного соединения 130 с использованием KH , CS_2 и MeI и последующее восстановление с использованием $n-Bu_3SnH$ дает соединение (131), содержащее метиленовую группу у C3 и защищенную гидроксильную группу у C1. Окисление в C1-кетон затем осуществляют путем удаления C1-защитной группы с последующим использованием подходящего окисляющего агента, например PDC в CH_2Cl_2 , для получения соединения 132.

Соединения структур 5-12, включая структуру 7, имеющую C3-алкильную функциональность, можно получить с использованием реагента Виттига (получен из C3-кетона, как описано в связи со схемой 11). Ряд реагентов Виттига, которые можно использовать для этой цели, дают заместители с разной длиной и разветвлением цепи.

В аспекте настоящего изобретения предлагаются деметилированные стероиды, которые имеют кислородное и/или углеводородное замещение у C6 и C7, однако не имеют метильных групп как у C10, так и у C13. В одном осуществлении деметилированный стероид имеет структуру 8, включая ее индивидуальные энантиомерные или геометрические изомеры и далее включая ее сольват или фармацевтически приемлемую соль. Структура 8 определяется следующим образом.

Соединение формулы



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается

(а) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-(O(C(R^4)(R^4)))_n$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(б) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$, каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из $-X$, $-R^4$ или $-OR^1$;

при условии, что (а) C10 и C13 не замещаются одновременно метилом и (б) когда C10 замещается метилом, то C14 не замещается метилом;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы $-OR^1$ могут вместе образовывать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы $-OR^1$ могут вместе образовывать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из $-OR^1$ или оба $-OR^1$ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C_{1-30} -органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

Ряд примеров соединений, содержащих заместители, другие, чем метил, у C10 или C13, описываются здесь в связи со схемами 20, 29 и 30. Заместители включают карбонил, гидроксиметил, метокси, кеталь, карбонил лактона, альдегид, гидрокси и так далее. Не описанными в связи со схемами 20, 29 и 30 являются соединения, не имеющие замещения (то есть имеющие замещение только водородом) у C10 и/или C13. Ниже приводятся примеры, обсуждающие синтетические подходы к получению 19-нор-6 $\alpha,7\beta$ -диокисленных стероидов.

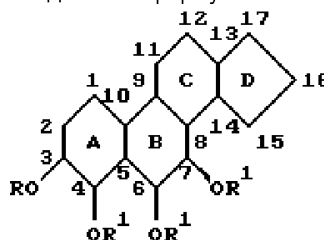
Синтез многих из различных соединений настоящего изобретения подробно описан в связи с соединениями 1 и 247, обоих коммерчески доступных исходных продуктов. Однако получение аналогичных соединений, например соединения 141, которые отличаются только отсутствием C10-метильного заместителя, можно осуществить согласно схеме 42, приведенной

в конце описания.

В схеме 42 исходным продуктом является коммерчески доступный 19-нортестостерон (133) (Steraloids Inc., Wilton, NH, or Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI). Восстановление соединения 133 с использованием $NaBH_4$ в этаноле может дать соединение 134, которое содержит 3 β -гидроксильную группу. После защиты 3 β -гидроксильной группы с использованием TBDMSC1 и имидазола в ДМФ аллиловое окисление получаемого, освобожденного от защитной группы соединения (135), можно использовать для получения производного енона 136. Восстановление и ацетилирование, как описано в предыдущих разделах (схема 1), с последующим гидроборированием с использованием BH_3-TGF и окислительной обработкой (H_2O_2 , 30% $NaOH$) дает соединение 138, которое содержит модель $6\alpha,7\beta$, 17 β -гидроксирования. За защитой $6\alpha,7\beta$ -гидроксильных с использованием 2,2-диметоксипропана и камфорсульфоновой кислоты может следовать окисление C17-гидроксильной группы с использованием PDC в CH_2Cl_2 для получения соединения 140, содержащего C17-кетонную функцию. Взаимодействие соединения 140 с реагентом Виттига, полученным из бромидом этилтрифенилфосфония и трет-БуОК в толуоле, дает этилиденпроизводное, которое можно освободить от защитных групп в 80% уксусной кислоте для получения тригидроксисоединения 141, которое идентично с соединением 333, за исключением отсутствия C10-метильного заместителя.

В аспекте настоящего изобретения предлагаются полиокисленные стероиды, имеющие кислородное и/или углеводородное замещение у каждого из C3, C4, C6 и C7, где кислородное и/или углеводородное замещение у C6 имеет альфа-стереохимию и кислородное и/или углеводородное замещение у C7 имеет бета-стереохимию. В одном осуществлении полиокисленный стероид имеет структуру 9, включающую ее индивидуальные энантиомерные или геометрические изомеры и далее включающую ее сольват или фармацевтически приемлемую соль. Структура 9 идентифицируется следующим образом.

Соединение формулы

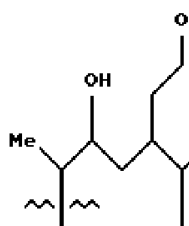
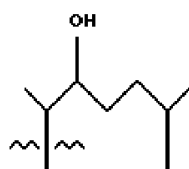
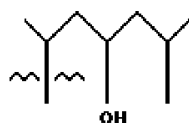
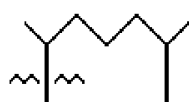
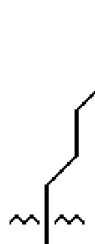
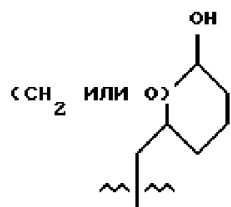
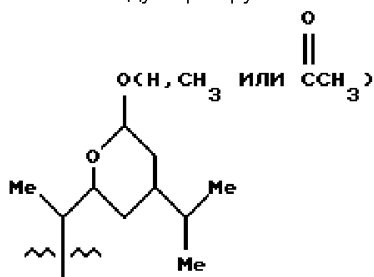


включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается

(а) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-O(C(R^4)(R^4))_nO$ -, где n равно числу от 1 до около 6, или

(б) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$,

при условии, что С17 не замещается
никакой из следующих групп:



каждый из С5, С9, С10, С13 и С14
независимо замещается одним из -X, -R⁴ или
-OR¹;

С8 замещается -X или R⁴ и, что
предпочтительно, не связывается
непосредственно с кислородом;

кольца А, В, С и D могут быть независимо
полностью насыщены, частично насыщены
или полностью ненасыщены;

R¹ представляет Н или защитную группу,
так что -OR¹ представляет защищенную
гидроксильную группу, где вицинальные
группы -OR¹ могут вместе образовать
циклическую структуру, которая защищает
вицинальные гидроксильные группы, и где
геминальные группы -OR¹ могут вместе

образовать циклическую структуру, которая
защищает карбонильную группу;

R⁴, в каждом случае независимо,
выбирают из Н и С₁₋₃₀-органической части,
которая может необязательно содержать по
меньшей мере один гетероатом, выбранный
из группы, состоящей из бора, галогена,
азота, кислорода, кремния и серы, где две
геминальные группы R⁴ вместе с атомом
углерода, с которым они связаны, могут
образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и
иодид.

Соединения, имеющие кислородное и/или
углеводородное замещение, показанные на
структуре 9, можно получить из соединения
142, которое получают, как описано в схеме
52. Так, как показано на схеме 43,
приведенной в конце описания, соединение
142 можно эпоксидировать рядом условий
эпоксидирования, например, с
использованием м-хлорпербензойной кислоты
(m-CPBA) в дихлорметане для получения
эпоксидного соединения 143. Раскрытие
кольца эпоксидной группы с использованием
слабой органической кислоты (например,
безводной уксусной кислоты, которая
предпочтительна) дает соединение 144,
которое является репрезентативным
соединением структуры 9.

Из соединения 144 можно получить много
других соединений структуры 9. Например,
как показано на схеме 43, соединение 144
можно деацетилировать для получения
тетрагидроксикетонного соединения 148.
Кетонную группу у С17 можно подвергнуть
превращению по Виттигу, как описано выше,
для обеспечения пути подхода к большому
классу тетрагидроксиолефиновых соединений
структуры 9.

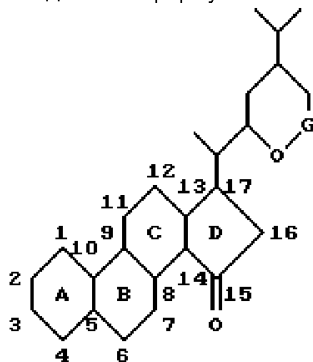
Структура 6, которая имеет
3,4,6,7-тетраокисленную систему, может
дополнительно содержать дальнейшие
кислородсодержащие заместители.
Например, соединение структуры 9 может
иметь атом кислорода у С11. Синтетическая
методология для введения С11-атома
кислорода, которую можно применять для
получения соединений структур 5-12, включая
структуру 9, может быть осуществлена путем
химического превращения, показанного на
схеме 44, приведенной в конце описания, или
химического превращения, аналогичного
химическому превращению, показанному на
схеме 44.

Например, лучше, чем с использованием
коммерчески доступного продукта с
С11-гидроксильной функциональностью
или $\Delta^{9,11}$ -углерод-углеродной двойной
связью, образованием
м-бис-хлориодозобензилформилового эфира
с последующим его фотолизом генерируют
целевую ненасыщенность в $\Delta^{9,11}$ -положении
(соединение 149). Так, С6- и С7-гидроксилы в
соединении 146 (получено согласно схеме 61)
можно защитить с использованием
2,2-диметоксипропана и камфорсульфоново
кислоты для получения соединения 147.
Последующее взаимодействие 147 с
м-бис-хлориодозобензилформилхлоридом в
пиридине с последующим фотолизом в
СС1₄ дает соединение 149. Защита
гидроксильных групп А-кольца с
последующим

гидроборированием/окислением дает C11-гидроксипроизводное 151. Полное удаление защитных групп с использованием 80% уксусной кислоты дает гексол 152.

В аспекте настоящего изобретения предлагаются стероидные кетоны, имеющие кольцо пирана или δ -лактона в C17-боковой цепи. В одном осуществлении стероидный кетон имеет структуру 10, включающую ее индивидуальные энантиомерные или геометрические изомеры и далее включающую ее сольват или фармацевтически приемлемую соль. Структура 10 идентифицируется следующим образом.

Соединение формулы



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C3, C4, C6, C7, C11, C12 и C16 независимо замещается

(a) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-(O(C(R^4)(R^4)))_nO-$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(b) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$; с условием, что C3, C4, C6 и C7 не замещаются одновременно гидроксильной или защищенной гидроксильной группой, и что предпочтительно, не замещаются одновременно атомами кислорода;

каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из $-X$, $-R^4$ или $-OR^1$;

G представляет $-C(=O)-$, $-CH(OR^1)-$, $-C(R^4)(OR^1)-$ или $-C(OR^1)(OR^1)-$;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы $-OR^1$ могут вместе образовывать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы $-OR^1$ могут вместе образовывать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу;

R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C₁₋₃₀-органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовывать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и иодид.

Удобный подход к C17-боковой цепи в соединениях структуры 10 начинается с L-карвона, как показано на схеме 45, приведенной в конце описания.

L-Карвон (153) можно превратить в соединение 154 согласно литературным методикам. См., например, Tetrahedron Letters, 25(41): 4685-4688 (1984). Первичный спирт в соединении 154 затем защищают, например, превращением в ацетатный эфир. Удаление кетальной защитной группы в соединении 155 с использованием кислотных условий дает альдегид 156.

Соединение 156 может обеспечить подход к образованию C17-боковой цепи в соединениях структуры 10, как показано на схеме 46, приведенной в конце описания. Так, соединение 145, получаемое по схеме 43, можно обработать илидом, полученным из бромид этилтрифенилфосфония и основания, для получения соединения 157 (использовано в качестве исходного продукта в схеме 46). Затем четыре гидроксильные группы можно превратить в защищенные гидроксильные группы, например бензилоксигруппы, как показано в соединении 158. Соединение 158 затем сочетают с альдегидом 156 (схема 45) в присутствии кислоты Льюиса для получения соединения 159. Освобождение C29-ацетоксигруппы от защитной группы можно затем выполнить основанием для получения диолового соединения 160, которое можно затем окислить в δ -лактоновое соединение 161. Аллиловое окисление соединения 161 может ввести карбонильную часть у C15 с совместным окислением бензиловых групп (Bn) в бензоатные (Bz) группы для образования соединения 162.

Восстановление сопряженной Δ^{16} -углерод-углеродной двойной связи в D-кольце соединения 162 дает соединение 163. Удаление бензоатных групп в 163 можно осуществить с использованием основных условий (например, NaOMe в MeOH) с совместной эпимеризацией у C14 для получения продукта 164, который содержит эпимерную смесь соединений, имеющих цис-соединение C/D-колец и транс-соединение C/D-колец. Наконец, можно выполнить защиту C15-кетона с последующим восстановлением δ -лактона в лактол и удалением защитных групп (80% уксусная кислота) для получения 22,29-эпоксид-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 β -стигмастан-15-она (соединение 165) и его C14-эпимера, 22,29-эпоксид-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 α -стигмастан-15-она.

Соединения структуры 10 могут иметь C15-кетон и C22,C29-эпоксифункциональность. Фактически, соединения, содержащие различные функциональности в кольцах A-D, кроме C15-кетона и полуацетата боковой цепи, можно получить с использованием комбинации описанных здесь методологий.

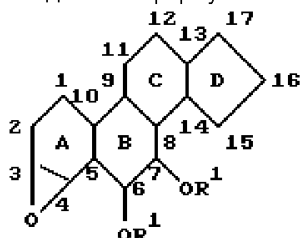
Например, как показано на схеме 47, приведенной в конце описания, соединение 176, которое содержит метилен у C3, карбонил у C15 и полуацеталь боковой цепи, можно получить с использованием описанной здесь методологии. C15-Кетон и полуацеталь

используемыми для превращения соединения 190 в соединение 196. То же самое распространяется на превращения соединений 55 в 200 и 200 в 207 соответственно.

Химические превращения, описанные в приведенных выше схемах 49 и 50, представляют как раз два примера того, как способы, обсуждаемые здесь, можно применять для получения соединений, содержащих модель 6,7-диоксигенирования и боковую цепь с полуацеталем или δ -лактоном. Так, методологию, описанную ранее, можно использовать для получения соединений с функциональностью у C2, C4, C8 и т.д.

В аспекте настоящего изобретения предлагаются стероидные эпоксиды. В одном осуществлении стероидный эпоксид имеет структуру 12, включающую ее индивидуальные энантиомерные или геометрические изомеры и далее включающую ее сольват или фармацевтически приемлемую соль. Структура 12 определяется следующим образом.

Соединение формулы



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C1, C2, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается

(а) одним из $=O$, $=C(R^4)(R^4)$, $-C(R^4)(R^4)(C(R^4)(R^4))_n$ и $-(O(C(R^4)(R^4)))_nO-$, где n равно числу от 1 до около 6, или

(б) двумя из следующих, которые выбирают независимо: $-X$, $-R^4$ и $-OR^1$; каждый из C5, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается одним из $-X$, $-R^4$ или $-OR^1$;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R^1 представляет H или защитную группу, так что $-OR^1$ представляет защищенную гидроксильную группу, где вицинальные группы $-OR^1$ могут вместе образовывать циклическую структуру, которая защищает вицинальные гидроксильные группы, и где геминальные группы $-OR^1$ могут вместе образовывать циклическую структуру, которая защищает карбонильную группу, с условием, что один из $-OR^1$ или оба $-OR^1$ у C6 и C7 представляют карбонильную или защищенную карбонильную группу;

R^4 , в каждом случае независимо, выбирают из H и C_{1-30} -органической части, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R^4 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид и

йодид,

с условием, что C7 не имеет карбонильное замещение, когда C5 имеет гидроксильное или OR¹-замещение.

5 Как в предыдущих примерах, введение функциональных групп в различные положения в пределах структуры стероидного кольца соединений, содержащих 3,4-эпоксидную группу, структуры 12 можно достичь с использованием описанных здесь 10 способов. Например, как показано на схеме 51, приведенной в конце описания, атом 15 кислорода можно ввести в положение у C9 и/или C11 путем эпоксидирования $\Delta^{9,11}$ -двойной связи.

15 Так, восстановление LS-селектридом с последующим удалением окислением с использованием реагентов, описанных ранее для соединения, такого как соединение 10, может дать олефиновое соединение 208 (схема 51). Превращение в $\Delta^{9,11}$ -олефин 20 можно осуществить с использованием стандартной методологии, и одновременная реакция как $\Delta^{3,4}$, так и $\Delta^{9,11}$ -двойных связей 25 дает целевые эпоксиды у C3-C4 и C9-C11. Окисление C3-гидроксильной части PDC в CH_2Cl_2 можно затем использовать для образования целевого ненасыщенного А-кольца (и необязательно раскрытие эпоксидных колец может дать 3,6,7,9-полигидроксилированный стероид 215).

30 Введение алкильной группы в C16-положение можно осуществить также с использованием химического превращения, подобного описанному выше. В следующем примере (схема 52, приведенная в конце описания) метильную группу вводят в это 35 положение путем конденсации енолята D-кольца с метилиодидом. Эта методология, аналогична методологии, описанной в связи со схемой 37. Как показано на схеме 52, алкилированный эпоксид 218 можно подвергнуть условиям раскрытия кольца эпоксида для получения 40 3,4,6,7-тетрагидроксистероида 220.

Соединения, имеющие модель 6 $\alpha,7\beta$ -гидроксилирования, обсуждались 45 подробно в предыдущих разделах. Альтернативно соединения, содержащие другую стереохимию у C6 и C7, можно также получить, как описано в следующем разделе. Например, селективным тозилированием соединения 221 (получено согласно схеме 73) с использованием p-TsCl в пиридине с 50 последующей обработкой карбонатом калия можно получить содержащее эпоксид соединения 223. Последующее раскрытие цикла с использованием водной кислоты может дать соединения с 6 β , 7 α -стереохимией, как показано на схеме 53, 55 приведенной в конце описания.

Соединения с 6 $\alpha,7\alpha$ -стереохимией можно получить из коммерчески доступных исходных 60 продуктов, как показано на схеме 54, приведенной в конце описания. Так, холестерилацетат можно окислить с использованием $RuCl_3$ и t-BuOOH в CH_2Cl_2 для получения содержащего енон соединения 229. Обменом защитной группы у C3 на t-BDMS-производное и последующим восстановлением системой литий-аммиак и улавливанием енолят-аниона (MeO) $2PC1$

получают фосфат енола 231. Второе восстановление системой литий-аммиак дает $\Delta^{6,7}$ -двойную связь, которую можно окислить OsO_4 для получения соединения 233, содержащего модель $3\beta,6\alpha,7\alpha$ -тригидроксилирования.

Используемый здесь термин органическая часть с указанным диапазоном числа атомов углерода относится к стабильной системе атомов, состоящей по меньшей мере из одного и не более чем из максимального числа атомов углерода, указанного в этом диапазоне, обычно не более чем 30 атомов углерода, и любого числа неуглеродных атомов.

C₁₋₃₀-Органическая часть может быть насыщенным или ненасыщенным углеводородным радикалом. Насыщенный углеводородный радикал определяется согласно настоящему изобретению как любой радикал, состоящий исключительно из углерода и водорода, где одинарные связи используют исключительно для соединения вместе атомов углерода. Таким образом, любая стабильная система атомов углерода и водорода, имеющая по меньшей мере один атом углерода, включается в пределы объема насыщенного углеводородного радикала согласно изобретению. Некоторая конкретная терминология, которую можно использовать для отнесения к определенным системам атомов углерода, будет обсуждаться ниже.

Атомы углерода могут образовать алкильную группу, т.е. ациклическую цепь атомов углерода, которая может быть разветвленной или неразветвленной (линейной). Метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил представляют алкильные группы, имеющие от 1 до 4 атомов углерода (обычно называемые низшими алкильными группами) и являются примерами алкильных групп изобретения. Атомы углерода могут образовать циклоалкильную группу, то есть циклическую систему атомов углерода, где циклопропил, циклобутил, циклопентил представляют циклоалкильные группы изобретения, имеющие 3-5 атомов углерода. Дополнительными группами в пределах объема "циклоалкил", как определено здесь, являются полициклоалкильные группы, определяемые ниже.

Полициклоалкильная группа представляет систему атомов углерода, где по меньшей мере один атом углерода является частью по меньшей мере двух отдельно идентифицируемых колец.

Полициклоалкильная группа может содержать мостик между двумя атомами углерода, где бицикло[1.1.0]бутил, бицикло[3.2.0]октил, бицикло[5.2.0]нонил, трицикло[2.2.1.0¹]гептил, норборнил и пинанил являются репрезентативными примерами.

Полициклоалкильная группа может содержать одну или несколько конденсированных циклических систем, где декалинил (радикал декалина) и пергидроантраценил являются репрезентативными примерами.

Полициклоалкильная группа может содержать спиросоединение, в котором один атом является единственным общим членом двух колец. Спиро[3.4]октил, спиро[3.3]гептил и спиро[4.5]децил являются репрезентативными примерами.

Кроме того, насыщенный углеводородный радикал может быть составлен из любой комбинации двух или более указанных выше радикалов, то есть любой комбинации алкильных и циклоалкильных групп. Так, группы R⁴ или R⁵ могут быть алкильной группой (например, метильной) с циклоалкильным (например, циклогексильным) заместителем, так что R⁴ или R⁵ представляет циклогексилметильную группу. В качестве другого примера R⁴ или R⁵ может быть циклоалкильной группой (например, циклооктильной), имеющей два алкильных заместителя (например, метильный и этильный заместители), так что R⁴ или R⁵ представляет метилэтилциклооктильную группу. В качестве последнего примера R⁴ или R⁵ может быть циклоалкильной группой с алкильным заместителем, где алкильный заместитель замещен полициклоалкильным заместителем.

Как указано выше, R⁴ или R⁵ может быть ненасыщенным углеводородным радикалом. Такая группа R⁴ или R⁵ определяется как имеющая систему атомов углерода, как приведено выше для насыщенных углеводородных радикалов, с дополнительной особенностью, состоящей в том, что по меньшей мере одна связь между любыми двумя атомами углерода другая, чем одинарная связь. Алкильная группа с одной двойной связью называется алкенильной группой, тогда как алкильную группу, имеющую более чем одну двойную связь, называют алкаполиенильной группой, где алкадиенил (2 двойные связи) и алкатриенил (3 двойные связи) представляют примерные группы. Алкильную группу с тройной связью называют алкинильной группой, тогда как алкильную группу, имеющую более чем одну тройную связь, называют алкаполиинильной группой, где алкадиинил (2 тройные связи) и алкатриинил (3 двойные связи) представляют примерные группы.

Таким же образом, циклоалкильная группа может иметь одну или несколько двойных или тройных связей и включается в пределы объема ненасыщенного углеводородного радикала согласно изобретению. Циклоалкенил и циклоалкинил представляют общие названия, данные группам, имеющим одно кольцо на основе углерода с одной двойной или тройной связью в кольце соответственно. Циклоалкадиенильные группы представляют собой циклоалкильные группы с двумя двойными связями, содержащимися в структуре кольца. Двойная связь может быть экзоциклической к кольцу, например атом углерода кольца может иметь группу = CH₂ (то есть метилиденовую группу) или более высший гомолог, связанный с ним.

Кольцо может быть ненасыщено до степени, когда оно ароматическое, и оно все же включается в пределы объема ненасыщенного углеводородного радикала. Таким образом, арильная группа, например фенил и нафтил, включается в пределы объема таких углеводородных групп. Так как любая комбинация указанных выше радикалов также включается в пределы объема ненасыщенного углеводородного радикала, арилалкильные (R⁴ или R⁵ представляет алкильную группу по

меньшей мере с одним арильным заместителем, например бензил) и алкиларильные (R^4 или R^5 представляет арильное кольцо по меньшей мере с одним алкильным заместителем, например тозил) группы включаются в пределы объема R^4 или R^5 . C_6 -Арилы представляют предпочтительный компонент органических частей изобретения.

R^4 или R^5 включают органические части, которые содержат гетероатом. Гетероатомами согласно изобретению являются любой атом, иной чем углерод или водород. Предпочтительным классом гетероатомов являются существующие в природе атомы (за исключением углерода и водорода). Другим предпочтительным классом являются неметаллы (за исключением углерода и водорода). Другой предпочтительный класс состоит из бора, азота, кислорода, кремния, фосфора, серы, селена и галогена (то есть фтора, хлора, брома и иода, причем предпочтительны фтор и хлор). Другой предпочтительный класс состоит из азота, кислорода, серы и галогена. Другой предпочтительный класс состоит из азота, кислорода и серы. Кислород является предпочтительным гетероатомом. Азот является предпочтительным гетероатомом.

R^4 или R^5 , например, может быть углеводородным радикалом, как определено выше, по меньшей мере с одним заместителем, содержащим по меньшей мере один гетероатом. В этом абзаце R^4 будет использоваться для отнесения как к R^4 , так и R^5 . Другими словами, R^4 может быть углеводородным радикалом, как определено выше, где по меньшей мере один атом водорода заменен на гетероатом. Например, если гетероатомом является кислород, заместителем может быть карбонильная группа, т.е. два атома водорода на одном атоме углерода замещены на кислород с образованием группы либо кетона, либо альдегида. Альтернативно один водород может быть замещен на атом кислорода в форме гидрокси, алкокси, арилокси, аралкилокси, алкиларилокси (где алкокси, арилокси, аралкилокси, алкиларилокси могут быть вместе обозначены гидрокарбилокси), гетероарилокси, $-OC(O)R^4$, кетала, ацетала, полукетала, полуацетала, эпокси и $-OSO_3M$. Гетероатомом может быть галоген. Гетероатомом может быть азот, где азот образует часть амина ($-NH_2$, $-NHR^4$, $-N(R^4)_2$), алкиламида, ариламида, аралкиламида, алкилариламида, нитро, $-N(R^4)SO_3M$ или аминокарбониламидогруппы. Гетероатомом может быть сера, где сера образует часть тиольной, тиокарбонильной, $-SO_3M$, сульффонильной, сульфонамидной или сульфонгидразидной группы. Гетероатомом может быть часть углеродсодержащего заместителя, такого как формил, циано, $-C(O)OR^4$, $-C(O)OM$, $-C(O)R^4$, $-C(O)N(R^4)_2$, карбамат, карбогидразид и карбогидроксая кислота.

В вышеуказанных примерных гетероатомсодержащих заместителях M представляет протон или ион металла. Предпочтительные ионы металлов в комбинации с противоионом образуют

физиологически переносимые соли. Предпочтительный металл, из которого может быть образован ион металла, включает щелочной металл [например, литий (Li), натрий (Na), калий (K), рубидий (Rb) и цезий (Cs)], щелочноземельный металл [например, магний (Mg), кальций (Ca) и стронций (Sr)] или марганец (Mn), железо (Fe), цинк (Zn) или серебро (Ag). Предпочтительными группами M являются щелочные металлы или щелочноземельные металлы.

Предпочтительными группами M являются натрий, калий, магний и кальций. Предпочтительными группами M являются натрий и калий.

Другим классом органических частей согласно изобретению являются углеводородные радикалы, как определено выше, где по меньшей мере один атом углерода заменен по меньшей мере на один гетероатом. Примерами таких органических частей являются гетероциклоалкил (циклоалкильная группа, имеющая по меньшей мере один углерод, замененный по меньшей мере на один гетероатом), гетероциклоалкенил, гетероарил, гетероарилокси, гетероаралкил, гетероаралкенил и так далее. Совокупно этот класс органических частей можно называть гетерогидрокарбилами

(гетероуглеводородными радикалами). Другой пример таких органических частей имеет гетероатом, соединяющий мостиком (а) радикал, с которым связывается органическая часть, и (б) остальную часть органической части. Примеры включают алкокси, арилокси, арилалкилокси и алкиларилоксирадикалы, которые могут совокупно именоваться здесь гидрокарбилоксирадикалами или частями. Таким образом, $-OR^4$ представляет примерную R^4 -группу изобретения. Другим примером является $-NHR^4$.

Примерами гетероциклоалкилена являются пирролидинил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, ди- и тетрагидропиранил. Примерами гетероциклоалкила являются радикалы, образованные из пирролидина, имидазолидина, оксазолидина, пиразолидина, пиперидина, пиперазина и морфолина. Примерами гетероциклоалкенильных заместителей являются радикалы, образованные удалением водорода от 2- и 3-пирролина, оксазолина, 2- и 4-имидазолина и 2- и 3-пиразолина.

Хотя органическая часть может иметь до 30 атомов углерода, предпочтительные органические части изобретения имеют меньше чем 30 атомов углерода, например вплоть до 25 атомов углерода, предпочтительно вплоть до 20 атомов углерода. Органическая часть может иметь вплоть до 15 атомов углерода или вплоть до 12 или 10 атомов углерода. Предпочтительный класс органических частей имеет вплоть до 8 или 6 атомов углерода.

Следующие примеры представляют примерные органические части R^4 и R^5 , где R^4 или R^5 соединяется с кольцом стероида через атом углерода: алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероцикл, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил,

арилкарбонил, гетероциклилкарбонил, алкилоксикарбонил, алкенилоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, циклоалкилоксикарбонил, циклоалкенилоксикарбонил, арилоксикарбонил, гетероциклилоксикарбонил, карбоновая кислота, циано и формил.

Следующие примеры представляют примерные органические части R^4 и R^5 , где R^4 или R^5 соединяется с кольцом стероида через атом кислорода: гидроксид, оксо, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси, арилокси, алкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, алкинилкарбонилокси, циклоалкилкарбонилокси, циклоалкенилкарбонилокси, арилкарбонилокси и гетероциклилокси.

Органические части R^4 и R^5 могут содержать атом азота, через который органическая часть R^4 или R^5 связывается с кольцом стероида. Примерами являются нитро и органические части формулы $-NL^2L^3$, где L^2 и L^3 независимо представляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, формил, гетероциклил, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил, арилкарбонил и гетероциклилкарбонил, так что L^2 и L^3 вместе могут быть алкиленом или алкениленом, посредством этого они в комбинации с атомом азота, к которому они присоединяются, образуют 3-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо.

Следующие примеры представляют примерные органические части R^4 и R^5 , где часть R^4 или R^5 соединяется с кольцом стероида через атом серы: алкилсульфид, алкенилсульфид, алкинилсульфид, циклоалкилсульфид, циклоалкенилсульфид, арилсульфид, гетероциклилсульфид, алкилкарбонилсульфид, алкенилкарбонилсульфид, алкинилкарбонилсульфид, циклоалкилкарбонилсульфид, циклоалкенилкарбонилсульфид, арилкарбонилсульфид, гетероциклилкарбонилсульфид и группы формулы: $-S(O)_nH$, $-S(O)_nL^4$, $-S(O)_mOH$, $-S(O)_mOL^4$, $-OS(O)_mOL^4$ и $-O(S)_mOH$, где L^4 выбирают из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила.

В вышеуказанных органических частях R^4 и R^5 алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная и арильная группы (совокупно обозначены углеводородными группами R^4 или R^5) могут быть полностью или частично галогенированы и/или замещены группами L^5 вплоть до пяти. Гетероциклил, гетероциклилокси, гетероциклилкарбонил, гетероциклилоксикарбонил и гетероциклилкарбонилоксигруппы (совокупно обозначены гетероциклильными группами R^4) могут быть подобным образом полностью или частично галогенированы и/или замещены группами L^5 вплоть до пяти.

Группы L^5 содержат атом углерода,

кислорода, азота или серы, через который они соединяются с атомом углерода углеводородных групп R^4 или R^5 или атомом углерода или азота гетероциклильных групп R^4 или R^5 .

Следующие группы представляют примерные группы L^5 , где атом углерода L^5 соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой R^4 : алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил, арилкарбонил, алкилоксикарбонил, алкенилоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, циклоалкилоксикарбонил, циклоалкенилоксикарбонил и арилоксикарбонил.

Следующие группы представляют примерные группы L^5 , где атом кислорода L^5 соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой R^4 : гидроксид, оксо, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси, арилокси, алкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, алкинилкарбонилокси, циклоалкилкарбонилокси, циклоалкенилкарбонилокси и арилкарбонилокси.

Группа L^5 может содержать атом азота, через который группа L^5 соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой R^4 или R^5 . Примеры включают нитро- и азотсодержащие группы формулы $-NL^6L^7$, где L^6 и L^7 независимо представляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, формил, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил и арилкарбонил, так что L^6 и L^7 вместе могут быть алкиленом или алкениленом, тем самым образуя в комбинации с атомом азота, к которому они присоединены, 3-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо.

Следующие группы представляют примерные группы L^5 , где атом серы L^5 соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой R^4 или R^5 : алкилсульфид, алкенилсульфид, алкинилсульфид, циклоалкилсульфид, циклоалкенилсульфид, арилсульфид, алкилкарбонилсульфид, алкенилкарбонилсульфид, алкинилкарбонилсульфид, циклоалкилкарбонилсульфид, циклоалкенилкарбонилсульфид, арилкарбонилсульфид и группы формулы: $-S(O)_nL^8$, $-S(O)_mOH$, $-S(O)_mOL^8$, $-OS(O)_mOL^8$ и $-O(S)_mOH$, где L^8 выбирают из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероциклила.

В примерных органических частях R^4 и R^5 алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная и арильная группы, которые образуют часть L^5 (совокупно обозначены углеводородными группами L^5) могут быть полностью или частично галогенированы и/или замещены группами L^9 вплоть до трех. Гетероциклил, гетероциклилокси, гетероциклилкарбонил,

гетероциклооксикарбонил, гетероциклкарбонилоксигруппы (совокупно обозначены гетероциклильными группами L⁵) могут быть полностью или частично галогенированы и/или замещены группами L⁹ вплоть до трех.

Группы L⁹ содержат атом углерода, кислорода, азота или серы, через который они соединяются с углеводородной группой L⁵ или гетероциклильной группой L⁵.

Следующие примеры представляют примерные группы L⁹, где атом углерода L⁹ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁵: алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероцикл, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил, арилкарбонил, гетероциклкарбонил, алкилоксикарбонил, алкенилоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, циклоалкилоксикарбонил, циклоалкенилоксикарбонил, арилоксикарбонил и гетероциклооксикарбонил.

Следующие примеры представляют примерные группы L⁹, где атом кислорода L⁹ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁵: гидроксид, оксо, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси, арилокси, гетероциклоокси, алкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, алкинилкарбонилокси, циклоалкилкарбонилокси, циклоалкенилкарбонилокси, арилкарбонилокси и гетероциклкарбонилокси.

Группа L⁹ может содержать атом азота, через который группа L⁹ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁵. Такие азотсодержащие группы L⁹ включают нитро и группы, имеющие формулу -NL¹⁰L¹¹, где L¹⁰ и L¹¹ представляют независимо водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероцикл, формил, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил, арилкарбонил и гетероциклкарбонил, так что L¹⁰ и L¹¹ вместе могут быть алкиленом или алкениленом, тем самым образуя в комбинации с атомом азота, к которому они присоединены, 3-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо.

Следующие группы представляют примерные группы L⁹, где атом серы L⁹ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁵: алкилсульфид, алкенилсульфид, алкинилсульфид, циклоалкилсульфид, циклоалкенилсульфид, арилсульфид, гетероциклсульфид, алкилкарбонилсульфид, алкенилкарбонилсульфид, алкинилкарбонилсульфид, циклоалкилкарбонилсульфид, циклоалкенилкарбонилсульфид, арилкарбонилсульфид, гетероциклкарбонилсульфид и группы формулы: -S(O)_nL¹², -S(O)_mOH, -S(O)_mOL¹², -OS(O)_mOL¹² и -O(S)_mOH, где L¹² выбирают из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила и гетероцикла.

В примерных органических частях R⁴ и R⁵ алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная и арильная группы, которые образуют часть L⁹ (совокупно обозначены углеводородными группами L⁹) могут быть полностью или частично галогенированы и/или замещены группами L¹³ вплоть до трех. Гетероцикл, гетероциклокси, гетероциклкарбонил, гетероциклооксикарбонил, гетероциклкарбонилоксигруппы (совокупно обозначены гетероциклильными группами L⁹) могут быть подобным образом полностью или частично галогенированы и/или замещены группами L¹³ вплоть до трех.

Группа L¹³ содержит атом углерода, кислорода, азота или серы, через который группа L¹³ соединяется с углеводородной группой L⁹ или гетероциклильной группой L⁹.

Следующие примеры представляют примерные группы L¹³, где атом углерода L¹³ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁹: алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероцикл, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил, арилкарбонил, гетероциклкарбонил, алкилоксикарбонил, алкенилоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, циклоалкилоксикарбонил, циклоалкенилоксикарбонил, арилоксикарбонил и гетероциклооксикарбонил.

Следующие примеры представляют группы L¹³, где атом кислорода L¹³ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁹: гидроксид, оксо, алкокси, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси, арилокси, гетероциклоокси, алкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, алкинилкарбонилокси, циклоалкилкарбонилокси, циклоалкенилкарбонилокси, арилкарбонилокси и гетероциклкарбонилокси.

Группа L¹³ может содержать атом азота, через который группа L¹³ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁹. Такие азотсодержащие группы L¹³ включают нитро и группы, имеющие формулу -NL¹⁴L¹⁵, где L¹⁴ и L¹⁵ независимо представляют водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероцикл, формил, алкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил, циклоалкенилкарбонил, арилкарбонил и гетероциклкарбонил, так что L¹⁴ и L¹⁵ вместе могут быть алкиленом или алкениленом, тем самым образуя в комбинации с атомом азота, к которому они присоединены, 3-8-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо.

Следующие примеры представляют группы L¹³, где атом серы L¹³ соединяется с углеводородной или гетероциклильной группой L⁹: алкилсульфид, алкенилсульфид, алкинилсульфид, циклоалкилсульфид, арилсульфид, гетероциклсульфид, алкилкарбонилсульфид, алкенилкарбонилсульфид,

алкинилкарбонилсульфид,
циклоалкилкарбонилсульфид,
циклоалкенилкарбонилсульфид,
арилкарбонилсульфид,
гетероциклкарбонилсульфид и группы
формулы $-S(O)_nL^{14}$, $-S(O)_mOH$, $-S(O)_mOL^{14}$,
 $-OS(O)_mOL^{14}$ и $-O(S)_mOH$, где L^{14} выбирают из
алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила,
циклоалкенила, арила и гетероцикла.

В группах, приведенных выше, m
независимо равно 1 или 2 и n независимо
равно 0, 1 или 2.

Некоторые из заместителей R^4 и
 R^5 могут содержать асимметричные атомы
углерода. Соединения, содержащие такие
заместители, могут, следовательно,
существовать в энантиомерных и
диастереомерных формах и в формах их
рацемических смесей. Все они включаются в
пределы объема настоящего изобретения.
Рацемат или рацемическая смесь не
подразумевает смесь стереоизомеров 50:50.

В соответствии с описанием примерных
органических частей R^4 или R^5 следующие
термины имеют указанные значения, если не
оговорено особо.

Термины алкил, алкенил и алкинил
относятся к углеводородам с
неразветвленной или разветвленной цепью,
имеющим от 1 до 30 атомов углерода (по
меньшей мере два атома углерода для
алкинильной группы) и не имеющим
ненасыщенности или имеющим по меньшей
мере одну двойную связь или по меньшей
мере одну тройную связь соответственно.
Число атомов углерода предпочтительно
составляет от 1 до 20 и от 1 до 10.

Термины циклоалкил и циклоалкенил
относятся к циклическим углеводородным
группам из атомов углерода от 3 до 8, где
циклоалкильная группа насыщена и
циклоалкенильная группа имеет по меньшей
мере одну двойную связь в пределах
циклической структуры. Подходящие
циклоалкильные группы включают
циклопропил, циклобутил, циклопентил,
циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин арил относится к ароматическим
группам, которые имеют по меньшей мере
одно кольцо, имеющее системы сопряженных
 π -электронов, и включает карбоциклические
арильные, гетероциклические арильные и
биарильные группы.

Термин карбоциклический арил относится
к ароматическим группам, где атомы
ароматического кольца являются атомами
углерода. Карбоциклические арильные
группы включают фенильную, нафтильную и
инденильную группы.

Гетероциклический арил относится к моно-
или бициклической системе колец из атомов
углерода от 5 до 12, где каждое
моноклиническое кольцо может иметь от 0 до
4 гетероатомов и каждое бициклическое
кольцо может иметь от 0 до 5 гетероатомов,
выбранных из N, O и S, при условии, что эти
гетероатомы не являются вицинальными
атомами кислорода и/или серы. Примеры
таких моно- или бициклических систем колец
включают (без ограничения) бензофуран,
бензотиофен, индол, бензопиразол, кумарин,
изохинолин, пиррол, тиофен, фуран, тиазол,
имидазол, пиазол, триазол, хинолин,
пиримидин, пиридин, пиридон, пиазин,

пиридазин, изотиазол, изоксазол и тетразол.

Биарил относится к фенилу, замещенному
карбоциклическим арилом или
гетероциклическим арилом, как определено
здесь, в орто-, мета- или пара-положении к
месту присоединения кольца фенила.

Гетероцикл относится к стабильной
5-7-членной моно- или бициклической или
стабильной 7-10-членной бициклической
гетероциклической системе колец, любое
кольцо которой может быть насыщено или
ненасыщено и которая состоит из атомов
углерода и от одного до трех гетероатомов,
выбранных из группы, состоящей из N, O и S,
и где гетероатомы азот и сера могут быть
необязательно окислены и гетероатом азот
может быть необязательно кватернизован,
включая любую бициклическую группу, в
которой любое из вышеопределенных
гетероциклических колец конденсировано с
кольцом бензола. Гетероциклическое кольцо
может быть присоединено к кольцу стероида
через любой гетероатом или атом углерода
гетероциклического кольца, что приводит к
созданию стабильной структуры. Примеры
таких гетероциклических групп включают
пиперидинил, пиперазинил,

2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил,
2-оксопирролидинил, 2-оксазепинил,
азепинил, пирролил, 4-пиперидонил,
пирролидинил, пиазолил, пиазолидинил,
имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил,
пиадил, пиазинил, пиаимидинил,
пиадазинил, оксазолил, оксазолидинил,
изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил,
тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил,
хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил,
хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил,
тиадазолил, бензопиранил, бензотиазолил,
бензоксазолил, фурил, тетрагидрофурил,
тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил,
тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид,
тиаморфолинилсульфон и оксадазолил.
Морфолино означает то же самое, что и
морфолинил.

Гетероциклилокси и
гетероциклилкарбонил относятся к
гетероциклильным группам, связанным через
атом кислорода или карбонильную группу
соответственно с одним или несколькими из
стероидного кольца, углеводородной группы
 R^4 , углеводородной группы L^5 или
углеводородной группы L^9 .

Гетероциклилоксикарбонил относится к
гетероциклилоксигруппе, связанной через
карбонильную группу с одним или
несколькими из стероидного кольца,
углеводородной группы R^4 , углеводородной
группы L^5 или углеводородной группы L^9 .

Гетероциклилкарбонил относится к
гетероциклилкарбонильной группе, связанной
через атом кислорода с одним или
несколькими из стероидного кольца,
углеводородной группы R^4 , углеводородной
группы L^5 или углеводородной группы L^9 .

Алкилкарбонил, алкенилкарбонил,
алкинилкарбонил, циклоалкилкарбонил,
циклоалкенилкарбонил и арилкарбонил
относятся к

частям, где карбонильная группа ($C=O$)
обеспечивает атом углерода, через который
эта часть соединяется в одном из
стероидного кольца, углеводородной группы
 R^4 , углеводородной группы L^5 или

углеводородной группы L⁹, и алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная или арильная группа соответственно также соединяется с карбонильной группой.

Алкилоксикарбонил, алкенилоксикарбонил, алкинилоксикарбонил, циклоалкилоксикарбонил, циклоалкенилоксикарбонил и арилоксикарбонил относятся к частям, где карбонильная группа (C=O) обеспечивает атом углерода, через который эта часть соединяется с одним из стероидного кольца, углеводородной группы R⁴, углеводородной группы L⁵ или углеводородной группы L⁹, и алкокси, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси или арилоксигруппа соответственно также соединяется с карбонильной группой.

Алкокси, алкенилокси, алкинилокси, циклоалкокси, циклоалкенилокси и арилокси относятся к группам, где кислород связывается с алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной или арильной группой соответственно и где атом кислорода связывается также с одним из стероидного кольца, углеводородной группы R⁴, углеводородной группы L⁵ или углеводородной группы L⁹.

Алкилкарбонилокси, алкенилкарбонилокси, алкинилкарбонилокси, циклоалкилкарбонилокси, циклоалкенилкарбонилокси и арилкарбонилокси относятся к группам, где кислород связывается с алкилкарбонильной, алкенилкарбонильной, алкинилкарбонильной, циклоалкилкарбонильной, циклоалкенилкарбонильной или арилкарбонильной группой соответственно и где кислород связывается также с одним из стероидного кольца, углеводородной группы R⁴, углеводородной группы L⁵ или углеводородной группы L⁹.

Алкилсульфид, алкенилсульфид, алкинилсульфид, циклоалкилсульфид, циклоалкенилсульфид и арилсульфид относятся к группам, где сера связывается с алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной или арильной группой соответственно и где атом серы связывается также с одним из стероидного кольца, углеводородной группы R⁴, углеводородной группы L⁵ или углеводородной группы L⁹.

Алкилкарбонилсульфид, алкенилкарбонилсульфид, алкинилкарбонилсульфид, циклоалкилкарбонилсульфид, циклоалкенилкарбонилсульфид и арилкарбонилсульфид относятся к группам, где атом серы связывается с алкилкарбонильной, алкенилкарбонильной, алкинилкарбонильной, циклоалкилкарбонильной, циклоалкенилкарбонильной или арилкарбонильной группой соответственно и где атом серы связывается также с одним из стероидного кольца, углеводородной группы R⁴, углеводородной группы L⁵ или углеводородной группы L⁹.

Алкилен относится к мостику с неразветвленной цепью, содержащему от 1 до 5 атомов углерода, который может быть

замещен 1-3 низшими алкильными группами или полностью или частично галогенированными низшими алкильными группами.

5 Алкенилен относится к мостику с неразветвленной цепью, содержащему от 2 до 5 атомов углерода и имеющему одну или две двойные связи, который может быть замещен 1-3 низшими алкильными группами или полностью или частично галогенированными низшими алкильными группами.

10 Алкинилен относится к мостику с неразветвленной цепью, содержащему от 2 до 5 атомов углерода и имеющему одну или две тройные связи, который может быть замещен 1-3 низшими алкильными группами или полностью или частично галогенированными низшими алкильными группами.

15 Низшая алкильная группа относится к C1-C5-алкильным группам, например метилу, этилу, н-пропилу, изопропилу, н-бутилу, трет-бутилу, втор-бутилу, изобутилу, н-пентилу, изопентилу и так далее.

20 Галоген относится к фтору, хлору, бром и иоду и галогенированная группа относится к атому углерода, имеющему по меньшей мере один присоединенный к нему атом галогена.

25 Формил относится к -C(=O)H; гидроксил относится к -OH и оксо относится к атому кислорода, который образует часть карбонильной группы.

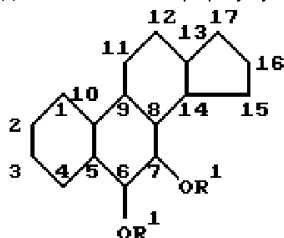
30 Фармацевтически приемлемая соль включает кислотно-аддитивные соли и основно-аддитивные соли.

35 Кислотно-аддитивные соли относятся к тем солям, которые образованы из стероидных соединений изобретения и неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, и/или органических кислот, таких как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное.

40 Основно-аддитивные соли включают те соли, которые образованы из стероидов изобретения и неорганических оснований, такие как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния, соли, образованные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая существующие в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаины, гидрабамин, холин,

бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин и тому подобное.

В другом осуществлении настоящее изобретение предлагает композиции, которые включают 6,7-диокисленное стероидное соединение, как описано выше, в смеси или, по-другому, в ассоциации с одним или несколькими инертными носителями, а также, если необходимо, необязательными ингредиентами. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, причем соединение имеет формулу:



включая его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где каждый из C5, C6, C7, C8, C9, C10, C13 и C14 независимо замещается -X, -R⁴ и -OR¹; каждый из C1, C2, C3, C4, C11, C12, C15, C16 и C17 независимо замещается заместителем, выбранным из (a) или (b), где (a) представляет один из =O, =C(R⁴) (R⁴), -C(R⁴)(R⁴)(C(R⁴)(R⁴))_n и -(O(C(R⁴)(R⁴))_nO)-, где n равно числу от 1 до около 6, и

(b) представляет два из -X, -R⁴ и -OR¹, которые независимо выбирают в каждом случае;

кольца A, B, C и D могут быть независимо полностью насыщены, частично насыщены или полностью ненасыщены;

R¹ представляет H или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу, где группы -OR¹ у C6 и C7 могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает обе гидроксильные группы;

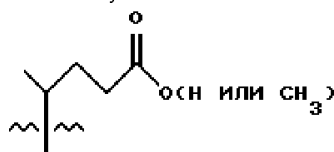
R⁴ в каждом случае независимо выбирают из H и R⁵;

R⁵ представляет C₁₋₃₀-органическую часть, которая может необязательно содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из бора, галогена, азота, кислорода, кремния и серы, где две геминальные группы R⁴ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, могут образовать кольцо, и

X представляет фторид, хлорид, бромид или иодид, с условием, что C15 не связывается с атомом кислорода.

В предпочтительных композициях C17 замещается углеводородной группой, такой как C₁-C₇-алкильная группа, или такой как олефиновая группа формулы =C(R⁴)(R⁴), где предпочтительно R⁴ представляет водород или C₁-C₁₀-алкил; в предпочтительном осуществлении C17-углеводородная группа включает -CH(CH₃)(CH₂)₃CH(CH₃). В других предпочтительных композициях C17

замещается двумя атомами, независимо выбранными из атомов водорода и галогена, или C17 замещается по меньшей мере одним атомом кислорода, или C17 замещается гидроксильной или защищенной гидроксильной группой, или C17 замещается карбонильной или защищенной карбонильной группой, или C17 замещается алкоксигруппой. В предпочтительных композициях заместитель у C17 не включает



В другой предпочтительной композиции C15 замещается двумя атомами водорода и/или C4 замещается водородом и одним из -X, -R⁵ или -OR¹, и/или C5 замещается водородом, и/или C4 связывается по меньшей мере с одним водородом, так что, когда C4 связывается с двумя атомами водорода, то C3 не связывается ни с кислородом, ни с двумя атомами водорода. В другой предпочтительной композиции C4 связывается с двумя атомами водорода, только когда C3 не связывается ни с кислородом, ни с двумя атомами водорода. В другой предпочтительной композиции C4 связывается с метилом, только когда C4 не связывается с двумя метилами или формилом. В других предпочтительных композициях соединения имеют водород у C5 с альфа-конфигурацией. В другой предпочтительной композиции соединения имеют группу -OR¹ у C6 с альфа-конфигурацией. В другой предпочтительной композиции соединения имеют группу -OR¹ у C7 с бета-конфигурацией. В другой предпочтительной композиции соединения имеют заместитель -OR¹ у C6 с альфа-конфигурацией и заместитель -OR¹ у C7 с бета-конфигурацией. В других предпочтительных композициях соединения имеют по меньшей мере один из C3 и C4, связанный с атомом кислорода, и в предпочтительном осуществлении как C3, так и C4 связываются с атомом кислорода. В другой предпочтительной композиции C10 соединения замещается метильной группой и/или C13 соединения замещается метильной группой, или как C10, так и C13 соединений замещаются метильными группами. В предпочтительной композиции как C6, так и C7 связываются с атомами водорода. В другой предпочтительной композиции по меньшей мере один из C1, C2, C3, C4, C5, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16 и C17 замещаются исключительно атомами водорода и более предпочтительно C1 и C2 замещаются исключительно атомами водорода, и/или C11 и C12 замещаются исключительно атомами водорода, и/или C15 и C16 замещаются исключительно атомами водорода. В предпочтительной композиции соединения имеют насыщенное кольцо A и/или насыщенное кольцо B, и/или насыщенное кольцо C, и/или насыщенное кольцо D. Предпочтительны композиции с соединениями, имеющими насыщенное кольцо A, и более предпочтительны композиции с соединениями, имеющими

полностью насыщенные кольца А, В, С и D. В другой предпочтительной композиции кольцо А соединения не содержит бициклическую структуру. Еще в одной предпочтительной композиции С3 и С4 соединения не замещены, оба, только атомами водорода. Эти композиции можно использовать для лечения астмы, аллергии, воспаления, включая артрит, и тромбоза. Эти композиции можно также формовать в лекарственное средство, которое можно использовать при лечении, например, астмы, аллергии, воспаления, включая артрит, и тромбоза.

Эти композиции можно использовать в качестве, например, стандартов для количественного анализа, общепринятых средств для изготовления крупномасштабной партии товара или фармацевтических композиций. Поддающееся количественному анализу количество соединения представляет такое количество, которое легко измеримо стандартными методиками и техниками количественного анализа, как хорошо известно и признается специалистами данной области. Поддающиеся количественному анализу количества соединения изобретения будут обычно составлять от около 0,001 мас.% до около 80 мас.% от общей массы композиции. Инертные носители включают любой продукт, который не разрушает или, иначе, не реагирует ковалентно с соединением изобретения. Примерами подходящих инертных носителей являются вода, водные буферы, такие как буферы, обычно пригодные для анализа высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ); органические растворители, такие как ацетонитрил, этилацетат, гексан и тому подобное, и фармацевтически приемлемые носители.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую или ветеринарную композицию (далее просто называемую фармацевтической композицией), содержащую 6,7-диокисленное стероидное соединение, как описано выше, в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Изобретение далее предлагает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество 6,7-диокисленного стероидного соединения, как описано выше, в ассоциации с фармацевтически приемлемым носителем.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть в любой форме, которая позволяет вводить композицию пациенту. Например, композиция может быть в твердой, жидкой или газообразной (аэрозоль) форме. Типичные пути введения включают, без ограничения, пероральный, местный, парентеральный, подъязычный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин парентеральный, используемый здесь, включает техники подкожных инъекций, внутривенной, внутримышечной, внутривенной инъекции или инфузии. Фармацевтическую композицию изобретения готовят в таких формах, чтобы позволить активным ингредиентам, содержащимся в ней, быть биологически доступными при введении композиции пациенту. Композиции, которые будут вводить пациенту, принимают форму одной или нескольких дозированных единиц (унифицированных доз), где, например,

таблетка может быть одной дозированной единицей, и контейнер стероида в форме аэрозоля может содержать множество дозированных единиц.

Материалы, используемые для получения фармацевтических композиций, должны быть фармацевтически чистыми и нетоксичными в используемых количествах. Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что оптимальная доза активного ингредиента(ов) в фармацевтической композиции будет зависеть от различных факторов. Уместные для этого факторы включают, без ограничения, тип субъекта (например, человек), конкретную форму активного ингредиента, способ введения и применяемую композицию.

В общем, фармацевтическая композиция включает активные 6,7-диокисленные стероидные соединения, как здесь описано, в смеси с одним или несколькими носителями. Носитель(и) может быть в форме частиц, так что композиции находятся, например, в форме таблетки или порошка. Носитель(и) может быть жидким, тогда композиции являются, например, пероральным сиропом или инъекционной жидкостью. Кроме того, носитель(и) может быть газообразным, чтобы образовать аэрозольную композицию, которую можно использовать, например, для ингаляционного введения.

Когда композиция предназначена для перорального введения, она предпочтительно имеет либо твердую, либо жидкую форму, причем полутвердые, полужидкие, суспензионные и гелеобразные формы включаются в пределы форм, рассматриваемых здесь либо как твердые, либо как жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения композиция может быть изготовлена в форме порошка, гранулы, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, облатки или подобной формы. Такая твердая композиция обычно будет содержать один или несколько инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, может присутствовать один или несколько следующих адъювантов: связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или желатин; наполнители, такие как крахмал, лактоза или декстрины; дезинтегрирующие агенты, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и тому подобное; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или стеротекс; скользящие агенты, такие как коллоидальный диоксид кремния; подслащивающие агенты, такие как сахароза или сахарин, корригент, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый корригент, и красящий агент.

Когда композиция находится в форме капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать, кроме материалов указанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или жирное масло.

Композиция может быть в форме жидкости, например эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Двумя примерами композиции может быть жидкость для перорального введения или для доставки инъекцией. Предпочтительные композиции,

когда они предназначены для перорального введения, содержат помимо настоящих соединений один или несколько из подслащающего агента, консервантов, красителя/красящего вещества и усилителя-корригента. В композиции, предназначенные для введения инъекцией, могут быть включены один или несколько из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Жидкие фармацевтические композиции изобретения, независимо от того, являются ли они растворами, суспензиями или другой подобной формой, могут включать один или несколько следующих адъювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекции, солевой раствор, предпочтительно физиологический солевой раствор, раствор Рингера, изотоничный хлорид натрия, жирные масла, такие как синтетические моно- и диглицериды, которые могут служить в качестве растворителя или суспендирующей среды, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для установления тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, пригодные шприцы или ампулы на множество доз, изготовленные из стекла или пластика. Физиологический солевой раствор является предпочтительным адъювантом. Инъекционная фармацевтическая композиция предпочтительно стерильна.

Жидкая композиция, предназначенная либо для парентерального, либо для перорального введения, должна содержать такое количество соединения изобретения, чтобы была получена подходящая дозировка. Обычно это количество составляет по меньшей мере 0,01% соединения изобретения в композиции. Когда композиция предназначена для перорального введения, это количество может варьировать между 0,1 и около 70% массы композиции. Предпочтительные пероральные композиции содержат между около 4% и около 50% активного стероидного соединения. Предпочтительные композиции и препараты по настоящему изобретению получают так, чтобы парентеральная дозированная единица содержала между 0,01 и 1% по массе активного соединения.

Фармацевтическая композиция может быть предназначена для местного введения, в этом случае носитель может подходящим образом включать раствор, эмульсию, мазь или гелевую основу. Основа может содержать, например, один или несколько следующих компонентов: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. В фармацевтической композиции для местного введения могут присутствовать

загустители. Если композиция предназначена для чрескожного введения, она может включать чрескожный пластырь или устройство для ионтофореза. Местные готовые препаративные формы могут содержать концентрацию соединения изобретения от около 0,1 до около 10% мас./об. (масса на единицу объема).

Композиция может быть предназначена для ректального введения в форме, например, суппозитория, который будет плавиться в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать маслянистую основу в качестве подходящего нераздражающего наполнителя. Такие основы включают, без ограничения, ланолин, какао-масло и полиэтиленгликоль.

Композиция может включать различные материалы, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой дозированной единицы. Например, композиция может включать материалы, которые образуют покрывающую оболочку вокруг активных ингредиентов. Материалы, которые образуют покрывающую оболочку, обычно инертны и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других агентов для энтеросолюбильных покрытий. Альтернативно активные ингредиенты можно заключить в желатиновую капсулу.

Композиция в твердой или жидкой форме может включать агент, который связывается с активным стероидным соединением(ями) и тем самым помогает в доставке активных компонентов. Подходящие агенты, которые могут действовать в этом качестве, включают моноклональные и поликлональные антитела, белок или липосому.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может состоять из газообразных дозированных единиц, например она может быть в форме аэрозоля. Термин аэрозоль используют для обозначения различных систем, простирающихся от систем коллоидальной природы до систем, состоящих из находящихся под давлением упаковок. Подача может осуществляться сжатым газом или подходящей системой насоса, которая выдает активные ингредиенты. Аэрозоли соединений изобретения для доставки активного ингредиента(ов) могут подаваться в однофазных, двухфазных или трехфазных системах. Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры, прокладки и тому подобное, которые вместе образуют набор. Предпочтительные аэрозоли могут определяться специалистом в данной области без неуместного экспериментирования.

Независимо от того, находится ли фармацевтическая композиция настоящего изобретения в твердой, жидкой или газообразной форме, она может содержать один или несколько известных фармакологических агентов, используемых при лечении астмы, аллергии, воспаления (включая артрит) или тромбоза.

Фармацевтические композиции можно получить методологией, хорошо известной в фармацевтической области. Различные стероидные соединения являются активными

ингредиентами в фармацевтической композиции, предназначенной для терапевтического использования, и их широко используют в качестве таких активных ингредиентов, и соответственно этому специалист в данной области хорошо знаком с получением таких композиций. Стероидные соединения настоящего изобретения можно изготовить в форме фармацевтических композиций подобным образом.

Композиция, предназначенная для введения инъекцией, может быть получена комбинированием 6,7-диоксистероида с водой так, чтобы образовался раствор. Для облегчения образования гомогенного раствора или суспензии можно добавить поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют соединения, которые нековалентно взаимодействуют со стероидом так, чтобы облегчить растворение или гомогенное суспендирование стероида в водной системе для доставки.

Описанные выше соединения и композиции используются при лечении аллергии и астмы, артрита и/или тромбоза. Описанные выше соединения и композиции можно также использовать для лечения состояния, связанного с повышенным уровнем NF- κ B, где субъекту, нуждающемуся в этом, вводят количество соединения (или композиции, содержащей соединение), эффективное для снижения активности NF- κ B. Используемый здесь термин "лечение аллергии и астмы, артрита и/или тромбоза" относится как к лечению аллергии и астмы, артрита и тромбоза, так и к профилактике развития аллергической реакции, бронхостеноза, воспаления и образования сгустков крови, которые вызывают тромбоз и ассоциированные болезни. Используемый здесь термин активность NF- κ B относится к любому повышению или понижению в транскрипционной активности генов, которым можно приписать, непосредственно или косвенно, связывание любых членов NF- κ B семейства белков со всеми ДНК-последовательностями, распознаваемыми этим семейством белков.

Для лечения аллергии, астмы, артрита или тромбоза у теплокровного животного, такого как человек, используют эффективное количество соединения или композиции настоящего изобретения. Способы введения эффективных количеств антиаллергических, антиастматических, антиартритных и антитромботических агентов хорошо известны в данной области и включают введение ингаляционных, пероральных и парентеральных форм. Такие лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, парентеральные растворы, таблетки, капсулы, имплантаты с пролонгированным действием и системы для чрескожной доставки; или системы для дозированной ингаляции, применяющие ингаляторы сухого порошка или находящиеся под давлением многодозовые ингаляционные устройства. Обычно для лечения артрита и тромбоза предпочтительно пероральное или внутривенное введение, тогда как пероральное или ингаляционное/интраназальное введение предпочтительно для астмы и аллергии. Дозированное количество и частоту введения

выбирают для обеспечения эффективного уровня агента без вредного действия. Они будут обычно варьировать от дозы около 0,1 до 100 мг/кг в день, обычно от около 0,1 до 10 мг/кг в день, когда их вводят перорально или внутривенно для антиаллергического, антиастматического, антиартритного или антитромботического действия. Кроме того, диапазон доз будет обычно от около 0,01 до 1 мг/кг в день, когда их вводят интраназально или ингаляцией для антиастматического и антиаллергического действия.

Введение соединений или композиций настоящего изобретения можно осуществлять в комбинации с введением других агентов. Например, может быть желательно введение бронхолитического средства или глюкокортикоидного агента для воздействия на астму, глюкокортикоида для воздействия на артрит или антигистамина для воздействия на аллергию. Нестероидные соединения можно вводить совместно со стероидами настоящего изобретения и/или нестероидные соединения можно использовать в комбинации со стероидными соединениями изобретения для обеспечения терапии одной или нескольких болезней из аллергии, астмы, артрита и тромбоза.

Следующие примеры приводятся для иллюстрации, а не для ограничения.

Если не оговорено особо, флэш-хроматографию и колоночную хроматографию можно выполнять с использованием силикагеля 60 Merck (230-400 меш). Флэш-хроматографию можно проводить по методике, приведенной в "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd edition, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford (1988), Eds. D. D. Perrin and W.L.F. Armarego, page 23. Колоночная хроматография относится к способу, при помощи которого скорость потока элюента через наполняющий материал определяют по весу. Во всех случаях флэш-хроматографию и радиальную хроматографию можно использовать взаимнообменным образом. Радиальную хроматографию проводят с использованием силикагеля на Chromatotron Model # 7924T (Harrison Research, Palo Alto, California).

Обычная методика обработки реакционной смеси включает разбавление реакционной смеси органическим растворителем (этилацетат или диэтиловый эфир) и промывание органической смеси насыщенным бикарбонатом натрия и затем насыщенным хлоридом натрия. Органический слой затем сушат над $MgSO_4$, смесь фильтруют и фильтрат выпаривают досуха в вакууме, получая сырой продукт, для которого может потребоваться или не потребоваться дальнейшая очистка.

Обычная методика обработки для реакции Виттига включает сначала гашение путем добавления по каплям воды. Смесь затем разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным бикарбонатом натрия и затем насыщенным хлоридом натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха.

Обычная методика обработки для реакции гидроборирования включает выливание реакционной смеси в насыщенный раствор хлорида натрия (200 мл) и последующую экстракцию водной суспензии

метиленхлоридом и затем промывание объединенных органических слоев водным 25% раствором тиосульфата натрия. Органический слой затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха.

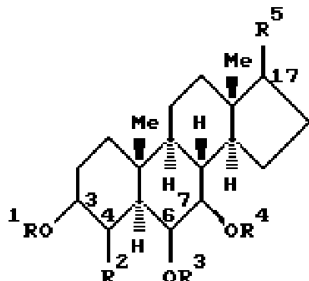
Реакции обычно контролируют тонкослойной хроматографией (ТСХ) с использованием пластин силикагеля 60 F₂₅₄ (EM Science, Gibbstown, New Jersey) и подходящей системы растворителей. Тонкослойную хроматографию можно проводить по методике, указанной в "Purification of Laboratory Chemicals", 3rd edition, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford (1988), Eds. D.D. Perrin and W. L. F. Armarego, page 30. После завершения элюирования пластину ТСХ сушат, слабо обрызгивают 10% раствором H₂SO₄ в этаноле и затем нагревают до тех пор, пока не появятся пятна, соответствующие соединениям. Если не оговорено особо, фильтрование проводят с использованием фильтровальной бумаги (тип 1) Whatman.

ПРИМЕРЫ

РАЗДЕЛ 1

Синтез 3,4,6,7-полигидроксилированных стероидов

Стероиды с такой же или близко связанной моделью гидроксилирования структуры колец, как и у соединения 237 (показано структурой ниже), можно синтезировать, исходя из ряда стероидных предшественников, включая 4-андростен-3,17-дион (1) и другие предшественники с C3-кислородными функциональностями и Δ^5 -углерод-углеродными двойными связями, такие как дегидроизоандростерон (247).



237 (3 β ,4 α ,6 α ,7 β ,17 β), где R¹=R³=R⁴=H и R²=R⁵=OH.

Например, после защиты кетонных функциональностей андростен-3,17-диона (1) (пример 1, схема 55) любой одной из ряда подходящих карбонильных защитных групп и сопутствующей миграции углерод-углеродной двойной связи, аллиловым окислением вводится C7-кислород. Для этой стадии окисления можно использовать ряд окисляющих агентов и экспериментальных условий, включая, но не ограничиваясь ими, комплекс триоксид хрома/3,5-диметилпиразол, хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC) и трет-BuOOH с RuCl₃. Восстановление получаемого кетона подходящим восстанавливающим агентом дает гидроксильную функциональность у C7. Для этой цели можно использовать несколько восстанавливающих агентов типа гидридов металлов, включая борогидрид натрия и литийалюминийгидрид. Обычно

восстановление C7-карбонила образует β ОН-конфигурацию путем гидридной атаки по меньшей мере с затрудненной стороны стероида.

Введение C6-кислорода можно осуществить после защиты C7-гидроксила подходящей защитной группой такими способами, как гидроборирование/окисление или эпоксидирование с последующим раскрытием кольца. Δ^{11} -Углерод-углеродную двойную связь можно эпоксидировать любой из ряда перекислот, включая м-хлорпербензойную кислоту, трифторперуксусную кислоту или 3,5-динитропероксибензойную кислоту. Обычно введенный эпоксид имеет α -конфигурацию, возникающую в результате атаки по меньшей мере на затрудненную сторону стероидной циклической структуры. Последующее раскрытие кольца эпоксида можно выполнить в кислотных условиях, таких как 80% водная уксусная кислота при 60 °C. Это раскрытие кольца дает аллиловый спирт в C6-положении с α -конфигурацией.

Альтернативно

гидроборирование Δ^5 -двойной связи подходящим комплексом борана с последующим окислением с использованием таких реагентов, как основной пероксид водорода, также введет гидроксильную группу с α -конфигурацией у C6.

Гидроксильные группы можно ввести в C3- и C4-положения, исходя из модели функционализации 4-ен-3-она A-кольца. Восстановление α,β -ненасыщенного кетона можно выполнить с использованием лития, растворенного в жидком аммиаке. Получаемый енолят можно уловить электрофилом, таким как триметилсилилхлорид или диэтилхлорфосфат.

Гидроборирование-окисление силилового эфира енола приводит к введению кислорода у C4. Этот способ образует модель 3 β , 4 α -гидроксилирования. Альтернативно второе восстановление с использованием лития в жидком аммиаке на фосфате енола образует Δ^3 -углерод-углеродную двойную связь. Эпоксидированием Δ^3 -двойной связи перекислотой, такой как м-хлорпербензойная кислота, получают α -эпоксид. Раскрытие кольца этого эпоксида можно осуществить с использованием ряда кислотных или основных условий. Например, обработка 3 α ,4 α -эпоксидной функциональности ледяной уксусной кислотой в соединении 238 (пример 3, схема 61) дает 3 α -гидрокси, 4 β -ацетоксимодель. Удаление ацетатной группы с использованием любого из ряда реагентов, включающих карбонат калия (или метоксид натрия) в метаноле, дает модель 3 α ,4 β -гидроксилирования.

ПРИМЕР 1

Стероид

3 β ,4 α ,6 α ,7 β ,17 β -пентагидрокси-5 α -андростан (237) можно синтезировать согласно реакционной последовательности, иллюстрированной схемой 55, приведенной в конце описания.

Коммерчески доступный

4-андростен-3,17-дион (1) (20,0 г, 62,8 ммоль) перемешивают с этиленгликолем (10

мл) и каталитическим количеством п-толуолсульфоновой кислоты (1,0 г, 5,2 ммоль) в бензоле (500 мл) при кипячении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 26 часов (схема 56, приведенная в конце описания). В течение этого времени генерированную реакцией воду удаляют с использованием устройства Дина-Старка. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры и добавляют Et₂O. Смесь промывают бикарбонатом натрия, затем водой и сушат над сульфатом магния. Фильтрование и концентрирование дают бледно-желтый твердый продукт, который промывают метанолом, получая дикеталь 2 в виде белого порошка (14,6 г, 39,0 ммоль, 62%). Монокетальный побочный продукт (5,13 г, 15,0 ммоль) выделяют из фильтрата и рециркулируют. Общий выход, вычисляемый с побочным продуктом, составляет 86% дикетала 2.

Аллиловое окисление у C7-положения дикетала 2 с использованием комплекса триоксид хрома/3,5-диметилпиразол в дихлорметане дает соединение 3 (схема 56). Триоксид хрома (46,7 г, 467 ммоль) и сухой дихлорметан (450 мл) добавляют в колбу в атмосфере азота и затем охлаждают до -20 °C с использованием смеси сухой лед/раствор CaCl₂. Добавляют 3,5-диметилпиразол (44,9 г, 467 ммоль) и смесь перемешивают при температуре от -20 до -30 °C в течение 1,5 часов. Затем добавляют дикеталь 2 (7,00 г, 18,7 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 7 часов при -20 °C. Реакционную смесь гасят водой и фильтруют. Фильтрат промывают водой, объем его уменьшают до 200 мл и затем сушат над MgSO₄. Фильтрование и концентрирование дает темно-коричневое масло, которое очищают с использованием колоночной хроматографии с силикагелем (CH₂Cl₂/EtOAc), получая енон 3 с выходом 68% (4,95 г, 12,8 ммоль).

Восстановление енона 3 в аллиловый спирт 4 (схема 56) проводят с использованием борогидрида натрия и гептагидрата хлорида церия (III) в ТГФ и метаноле. В колбу, содержащую енон 3 (15,3 г, 39,4 ммоль) и CeCl₃·7H₂O (16,0 г, 42,9 ммоль) в атмосфере азота, добавляют свежеперегнанный ТГФ (200 мл) и метанол (50 мл). По частям добавляют NaBH₄ (3,20 г, 84,6 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляют дихлорметан, смесь промывают NaOH (0,6 н.), затем водой и органический слой сушат над MgSO₄. Фильтрование и концентрирование дает соединение 4 в виде белого твердого продукта (14,1 г, 36,1 ммоль, 92%).

C7-Гидроксильную часть спирта 4 затем защищают в виде силилового эфира (схема 57, приведенная в конце описания). Соединение 4 (14,1 г, 36,1 ммоль) растворяют в сухом ДМФ (50 мл), затем добавляют имидазол (5,9 г, 86,7 ммоль) и TBDMSCl (6,7 г, 44,5 ммоль) и смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 5 часов. Добавляют дихлорметан, смесь промывают водой и органический слой сушат над MgSO₄. Фильтрование и концентрирование дает светло-желтый твердый продукт, который перекристаллизовывают из

метанола, получая соединение 5 в виде белого твердого продукта с выходом 61% (11,2 г, 22,2 ммоль).

Последующее эпоксицирование соединения 5 (схема 57) проводят с использованием м-хлорпербензойной кислоты (m-CPBA). Соединение 5 (0,72 г, 1,4 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (5 мл), добавляют m-CPBA (0,50 г, 2,9 ммоль) и смесь энергично перемешивают в течение 20 минут. Добавляют насыщенный бикарбонат натрия и водную суспензию экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывают последовательно раствором карбоната натрия, водой, 10% тиосульфатом натрия, затем снова водой. Сушка (MgSO₄), фильтрование и концентрирование дают белый твердый продукт, который очищают с использованием флэш-хроматографии, получая соединение 6 с выходом 77% (0,57 г, 1,1 ммоль).

Соединение 6 обрабатывают кислотой для освобождения C3- и C17-кетонот от защитных групп и раскрытия кольца эпоксидной части и получения 6-гидрокси-7-силилоксисоединения 310 (схема 57). Водную уксусную кислоту (80%, 1 мл) добавляют в колбу, содержащую соединение 6. Смесь нагревают при 65 °C в течение 5 часов, охлаждают и выливают в дихлорметан. Смесь промывают бикарбонатом натрия и сушат над MgSO₄. После фильтрования и концентрирования получаемый сырой продукт 310 используют в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 310 (2,30 мг, 5,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывают фторидом тетрабутиламмония (TBAF) (8 мл, 1 М раствор в ТГФ) при комнатной температуре в атмосфере азота в течение десяти минут для удаления силиловой защитной группы (схема 57). Реакционную смесь концентрируют и затем очищают флэш-хроматографией (CH₂Cl₂/EtOAc, 3:1), получая соединение 7 (1,37 мг, 4,31 ммоль) с выходом 81%.

Защиту 6,7-диола соединения 7 выполняют обработкой 2,2-диметоксипропаном и каталитическим количеством (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты (CSA), получая ацетонид 8 (схема 58). Соединение 7 (1 г, 3,14 ммоль) и каталитическое количество CSA растворяют в сухом ДМФ (2 мл) и 2,2-диметоксипропане (10 мл). Смесь нагревают при 100 °C в течение 0,5 часа. Добавляют дихлорметан и смесь промывают водой. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая соединение 8 (1,10 г, 3,07 ммоль, 98%), которое используют непосредственно в следующей реакции без дальнейшей очистки.

Хемоселективное восстановление C17-карбонильной части (схема 58) и последующая защита получаемого спирта в виде силилового эфира являются необходимыми. Соединение 8 (83 мг, 0,23 ммоль) растворяют в метаноле (250 мл) в атмосфере азота и порциями в течение периода в 1,5 часа добавляют NaBH₄ (15 мг). После дополнительных 30 минут реакционную смесь гасят уксусной кислотой и затем нейтрализуют NaHCO₃. Метанол выпаривают и остаток растворяют в дихлорметане. Смесь промывают водой и сушат над MgSO₄. Флэш-хроматография (CH₂Cl₂/EtOAc, 3: 1) дает соединение 9 (72

мг, 0,20 ммоль, 87%) в качестве основного продукта.

После защиты C17-гидроксильной группы в виде силилового эфира для получения соединения 10 проводят восстановление α,β -ненасыщенного кетона в А-кольце с использованием лития в жидком аммиаке и улавливания енолята триметилсилилхлоридом (схема 58). Раствор соединения 10 (75,2 мг, 0,158 ммоль) в трет-БуОН (0,020 мл) и ТГФ (1,5 мл) переносят в колбу, содержащую металлический литий в сухом, перегнанном аммиаке (11,4 мг в 10 мл) при -78°C . После выдерживания в течение 20 минут при -78°C для разрушения избытка лития добавляют изопрен (0,5 мл). Смесь затем нагревают до комнатной температуры и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в ТГФ (5 мл), охлаждают до -78°C и добавляют Et_3N (1,1 мл, 0,30 ммоль) и TMSCl (0,80 мл, 0,30 ммоль). Охлаждающую баню удаляют и смесь перемешивают в течение 15 минут. Добавляют насыщенный NaHCO_3 и этот водный слой экстрагируют Et_2O и дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают два раза насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Сырой продукт очищают радиальной хроматографией, получая соединение 235 с выходом 67% (58,5 мг, 0,10 ммоль).

C4-Гидроксил вводят гидроборированием-окислением силилового эфира енола 235 (схема 58, приведенная в конце описания). Соединение 235 (58,5 мг, 0,106 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (15 мл) и охлаждают в ледяной бане. Добавляют боран (1,0 М комплекс ТГФ: 0,32 мл, 0,32 ммоль) и смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 45 минут. Добавляют дополнительный комплекс BH_3 -ТГФ (0,16 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 часов. Смесь затем охлаждают в ледяной бане и добавляют 15% NaOH (0,5 мл) и 30% H_2O_2 (0,5 мл). Энергичное перемешивание продолжают в течение 2 часов. Водный слой затем экстрагируют дихлорметаном, затем Et_2O и объединенные органические экстракты промывают 10% водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, затем насыщенным раствором соли и сушат над MgSO_4 . Сырой продукт очищают с использованием радиальной хроматографии, получая соединение 236 (34,0 мг, 0,0688 ммоль, 65%) и соответствующий 3 β -силиловый простой эфир (11,8 мг, 0,0208 ммоль, 20%).

Двустадийное освобождение соединения 236 от защитных групп с использованием TBAF в ТГФ, затем водного кислотного ТГФ дает 3 β ,4 α ,6 α ,7 β ,

17 β -пентагидрокси-5 α -андростан (237).

ПРИМЕР 2

Стероид 3 α , 4 α -эпокси-6 α , 7 β , 17 β -тригидрокси-5 α -андростан (239) можно синтезировать согласно реакционной последовательности, показанной на схеме 59.

3 α , 4 α -Эпокси-6 α ,7 β ,17 β -тригидрокси-5 α -андростан (239) можно получить из промежуточного продукта 10 в синтезе 3 β , 4 α , 6 α ,

7 β ,17 β -пентагидрокси-5 α -андростана (258) (схема 60, приведенная в конце описания). Раствор соединения 10 (111 мг, 0,0234 ммоль) в ТГФ (4 мл) переносят в колбу, содержащую металлический литий в жидком аммиаке (6,4 мг в 10 мл) при -78°C в атмосфере аргона. После выдерживания в течение 30 минут при -78°C для разрушения избытка лития добавляют изопрен (0,5 мл). Смесь затем нагревают до комнатной температуры и растворитель выпаривают в вакууме.

Остаток растворяют в ТГФ (5 мл), охлаждают до -78°C и затем добавляют C1P(O)(OEt)_2 (0,044 мл, 0,30 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 часа. Добавляют воду и дихлорметан, смесь подкисляют и водный слой экстрагируют дихлорметаном и Et_2O . Объединенные органические слои промывают водой и сушат над MgSO_4 . Сырой продукт очищают радиальной хроматографией, получая соединение 11 (85,1 мг, 0,139 ммоль) с выходом 59%.

Восстановление соединения 11 литием в жидком аммиаке в присутствии трет-бутилового спирта дает олефин 128. Раствор соединения 11 (85,1 мг, 0,139 ммоль) и трет-БуОН (0,05 мл) в ТГФ (6 мл) переносят в колбу, содержащую металлический литий (16 мг) в жидком аммиаке при -30°C в атмосфере аргона. Через 30 минут аммиаку дают испариться, затем добавляют воду. После подкисления водным HCl смесь экстрагируют Et_2O , затем EtOAc и объединенные органические слои промывают водой и сушат над MgSO_4 . Сырой продукт очищают радиальной хроматографией, получая соединение 128 (50,3 мг, 0,109 ммоль) с выходом 78%.

Эпоксидирование 128

м-хлорпербензойной кислотой (m-CPBA) в дихлорметане дает эпоксид 238. Соединение 128 (50,3 мг, 0,109 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (1,5 мл) и добавляют m-CPBA (43,0 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов, и затем переносят в делительную воронку и промывают 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, насыщенным NaHCO_3 и водой и сушат над MgSO_4 . Фильтрацию и выпаривание фильтрата дают соединение 238 с выходом 78% (52,0 мг, 0,109 ммоль), которое используют в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Двустадийное освобождение соединения 238 от защитных групп при помощи TBAF при кипячении с обратным холодильником в ТГФ и затем кислотном водном ТГФ дает соединение 239.

ПРИМЕР 3

Стероид 3 α , 4 β , 6 α ,7 β ,17 β -пентагидрокси-5 α -андростан (241) можно синтезировать согласно следующей реакционной последовательности (схема 61, приведенная в конце описания).

Синтез 3 α , 4 β , 6 α , 7 β ,17 β -пентагидрокси-5 α -андростана (241) проводят до промежуточного продукта 238 с использованием тех же условий, что и в синтезе 3 α , 4 α -эпокси-6 α , 7 β , 17 β -тригидрокси-5 α -андростана (239).

Последующее раскрытие кольца эпоксиды с одновременным удалением ацетонидной функциональности (схема 62, приведенная в конце описания) осуществляют нагреванием с

ледяной уксусной кислотой, получая соединение 146, которое содержит ацетоксифункциональность у C4. В колбу, содержащую соединение 238 (18,5 мг, 0,038 ммоль), добавляют уксусную кислоту (0,30 мл). Смесь перемешивают с нагреванием при 60°C в течение 24 часов, затем при комнатной температуре в течение 2 дней. Уксусную кислоту удаляют в вакууме, получая соединение 146 с выходом 93% (18 мг, 0,036 ммоль).

Освобождение C4-гидроксила от защитной группы с использованием K_2CO_3 в кипящем с обратным холодильником метаноле и освобождение C17-гидроксила от защитной группы с использованием TBAF дает пентагидроксисоединение 241.

ПРИМЕР 4

6,7-Ацетонид

3 β ,4 α ,6 α ,7 β ,17 β -пентагидрокси-5 α -андростана (246).

Стероид, 6,7-ацетонид

3 β ,4 α ,6 α ,7 β ,17 β -пентагидрокси-5 α -андростана (246) можно синтезировать согласно реакционной последовательности, иллюстрированной схемой 63, приведенной в конце описания.

Соединение 10 получают, как описано в примере 1 раздела 1. Освобождение 6,7- и 17-гидроксильных частей от защитных групп осуществляют 80% раствором уксусной кислоты и после подходящей обработки выполняют повторную защиту этих групп в виде силилового эфира для получения 242. Соединение 10 растворяют в 80% уксусной кислоте и смесь концентрируют в вакууме после перемешивания в течение 8 часов при комнатной температуре. Остаток помещают в сухой ДМФ, содержащий имидазол и TBDMSC1, и перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляют простой эфир и смесь промывают 5% водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным раствором $NaCl$. Органическую смесь сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают. Очистка этого остатка хроматографией на силикагеле дает соединение 242.

Восстановление α,β -ненасыщенного кетона в А-кольце осуществляют с использованием лития в смеси жидкий аммиак/ТГФ и с улавливанием енолята триметилсилилхлоридом. Раствор соединения 242 в смеси 1:4 трет-БуОН и ТГФ переносят в колбу, содержащую металлический литий в сухом, перегнанном аммиаке, при -78°C. После выдерживания в течение 20 минут при -78°C для разрушения избытка лития добавляют изопрен. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в ТГФ, охлаждают до -78°C и добавляют Et_3N и TMSCl. Охлаждающую баню удаляют и смесь перемешивают в течение 15 минут. Добавляют насыщенный $NaHCO_3$ и этот водный слой экстрагируют Et_2O и дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают два раза насыщенным раствором соли, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Сырой продукт очищают радиальной хроматографией, получая соединение 243.

C4-Гидроксил вводят гидроборированием-окислением силилового эфира енола 243. Соединение 243 растворяют в сухом ТГФ и охлаждают в ледяной бане. Добавляют боран (1,0 М комплекс в ТГФ), смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 45 минут. Добавляют дополнительный комплекс BNH_3 -ТГФ и перемешивание продолжают в течение 2 часов. Смесь затем охлаждают в ледяной бане и добавляют 30% $NaOH$ и 30% H_2O_2 . Энергичное перемешивание продолжают в течение 12 часов. Водный слой затем экстрагируют дихлорметаном, затем Et_2O и объединенные органические экстракты промывают 10% водным $Na_2S_2O_3$, затем насыщенным раствором соли и сушат над $MgSO_4$. Сырой продукт очищают с использованием радиальной хроматографии, получая соединение 244.

Защиту 3,4-диола соединения 244 выполняют обработкой 2,2-диметоксипропаном и каталитическим количеством (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты (CSA) для получения 245. Соединение 244 и каталитическое количество CSA растворяют в сухом ДМФ и 2,2-диметоксипропане. Смесь нагревают при 100°C в течение 0,5 часа. Добавляют дихлорметан и смесь промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют, получая 245, которое используют непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки.

Соединение 245 затем превращают в триол 246 при помощи TBAF. Так, трисилиловый эфир 245 растворяют в ТГФ и обрабатывают фторидом тетрабутиламмония (TBAF) (1 М раствор в ТГФ) при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 часов. Реакционную смесь выливают в CH_2Cl_2 и промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют в вакууме. Остаток затем очищают флэш-хроматографией ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 3:1), получая соединение 246.

РАЗДЕЛ 2

Синтез 22,29-эпокси-15-он-стероидов.

Стероиды, которые относятся к 22,29-эпокси-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 β -стигмастан-15-ону (165), благодаря присутствию C15-кетона и циклической полуацетальной функциональности в стероидной боковой цепи (то есть C22-гидроксильная функциональность, конденсируясь с C29-альдегидной функциональностью, образует кольцо тетрагидропирана и C29-гидроксильную группу), можно синтезировать рядом способов. Ключевые стадии включают введение C15-кислорода, синтез подходящей боковой цепи (описано в разделе 3) и присоединение боковой цепи. В качестве исходных продуктов можно использовать ряд коммерчески доступных стероидов, содержащих либо кетонную, либо ацетильную часть у C17, например прегненолон (C17-ацетил), 4-андростен-3,17-дион (C17-кетон), дегидроизоандростерон (C17-кетон) (схема А, приведенная в конце описания).

По одному способу (пример 5, схема 64) C17-кетон обрабатывают реагентом Виттига, полученным взаимодействием бромид аэтилтрифенилфосфония и трет-бутоксид алия в ТГФ, для введения (Z)-17(20)-этилиденной части.

Взаимодействие продукта Виттига с альдегидсодержащим соединением, таким как 5-ацетокси-3-(1'-метилэтил)пенталь (156, раздел 3, пример 8, схема 71) в присутствии кислоты Льюиса дает продукты, которые содержат требуемый C22-кислород, присутствующий как гидроксильная функциональность, и C29-кислород, защищенный в виде ацетата. Затем реакция ена дает оба стереоизомера у C22, отношение которых зависит от условий реакции и выбора исходного альдегидного продукта. Следовательно, можно синтезировать четыре возможных диастереомера, исходя из конфигурации у C22 и C24, путем использования либо 3R-, либо 3S-изомера соединения 156.

В результате реакции ена, описанной выше, образуется Δ^{16} -углерод-углеродная двойная связь, которую можно использовать для введения C15-кислорода путем аллилового окисления. Например, после защиты C22-гидроксильной группы енового продукта подходящей защитной группой, такой как трет-бутилдиметилсиллил, аллиловое окисление с использованием такого реагента, как комплекс триоксид хрома/3,5-диметилпиразол, вводит кетонную функциональность у C15-положения. Восстановление Δ^{16} -двойной связи дает стероидное соединение, которое имеет D-кольцевую функциональность, идентичную с

22,29-эпокси-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 β -ст игмастан-15-оном (165).

Удаление C29-защитной группы, обычно ацетатной части, с последующим окислением получаемого первичного спирта дает целевой альдегид у C29. Удаление C22-защитной группы, обычно трет-бутилдиметилсиллильной группы, приводит к образованию полуацетальной части боковой цепи, обнаруженной в соединении 165.

Вторая стратегия присоединения требуемой полуацетальной боковой цепи и C15-кетонной функциональности включает введение C15-кислорода до присоединения боковой цепи (пример 6, схема 67). В этом способе первая стадия включает превращение C17-кетонной функциональности стероидного промежуточного продукта в ацетат енола обработкой изопропенилацетатом и п-толуолсульфоновой кислотой. Превращение ацетата енола в α,β -ненасыщенный кетон выполняют обработкой ацетатом палладия и метоксидом трибутиллового (схема Б, приведенная в конце описания).

Введение C15-кислорода затем выполняют с использованием присоединения типа Михаэля к енону посредством алкоксида, полученного из п-метоксибензилового спирта, в присутствии гидроксида калия. Эту функциональность можно позднее селективно освободить от защитной группы и получаемый спирт окислить в C15-кетон.

Превращение C17-кетонной функциональности в ацетильную группу

представляет собой способ, который начинается с атаки ацетилид-аниона. Для этой цели можно использовать такой реагент, как коммерчески доступный комплекс ацетилид лития-этилендиамин. Дегидратация продукта дает соединение с сопряженной Δ^{16} -углерод-углеродной двойной связью. Гидратация ацетиленовой части с использованием таких реагентов, как пропитанная ртутью смола Dowex в метаноле, ТГФ и воде, образует ацетильную группу у C17 (Δ^{16} , C20-кетон). Δ^{16} -Углерод-углеродную двойную связь восстанавливают с использованием дитионита натрия и бикарбоната натрия в условиях переноса фаз.

Метилкетон затем превращают в эпоксид обработкой серным илидом, полученным из иодида триметилсульфония и н-бутиллития в ТГФ. Кольцо эпоксида затем стереоселективно раскрывают с использованием кислоты Льюиса, такой как эфират бромид магния, получая C22-альдегид. Алкильный анион, образованный путем реакции обмена литийгалогенид из подходящего галогена, такого как иодид 284 (пример 9, схема 72), затем используют для воздействия на стероидный альдегид для генерации той же самой боковой цепи в защищенной форме, как найдена в соединении 165. При удалении защитной группы у C29-альдегида образуется целевая боковая цепь.

Детали этих двух стратегий представлены в примерах 5 и 6, которые следуют ниже.

ПРИМЕР 5

22,29-Эпокси-3,29-дигидрокси-14 β -ст игмастан-15-он (260).

В качестве примера первого способа, описанного во введении к разделу 2, стероид, 22,29-эпокси-3,29-дигидрокси-14 β -ст игмастан-15-он (260), можно синтезировать согласно следующей реакционной последовательности, изображенной на схеме 64, приведенной в конце описания.

Синтез

22,29-эпокси-3,29-дигидрокси-14 β -ст игмастан -15-она (260) можно выполнить в десять стадий из дегидроизоандростерона (247). Каталитическое

гидрирование Δ^5 -углерод-углеродной двойной связи в соединении 247 дает соединение 250, которое содержит транс-конденсированную систему колец A/B. Соединение 247 растворяют в EtOAc и добавляют 10% Pd/C. Смесь перемешивают в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрация через целит и концентрирование дает соединение 250, которое можно использовать непосредственно в следующей реакции.

Реакция Виттига соединения 250 с использованием фосфористого илида, полученного из бромид аэтилтрифенилфосфония и трет-бутоксид алия в ТГФ, дает соединение 251. Бромид аэтилтрифенилфосфония перемешивают в виде суспензии в ТГФ. В потоке азота добавляют трет-бутоксид калия и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Соединение 250 добавляют к образованному таким образом аниону в виде раствора в ТГФ. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов в атмосфере азота, затем охлаждают до

комнатной температуры и гасят добавлением по каплям воды. Добавляют насыщенный хлорид аммония, этот водный слой экстрагируют EtOAc и объединенные органические фазы промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование дает сырой продукт 251, который очищают с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния со ступенчатым градиентом гексанов и EtOAc.

Защиту 3 β -гидроксила выполняют с использованием трет-бутилдиметилсилилхлорида и имидазола в ДМФ для получения 252. Соединение 251 растворяют в ДМФ и добавляют имидазол. После добавления TBDMSC1 смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляют дихлорметан, смесь промывают водой и органическую фазу сушат над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование дает сырой продукт 252, который можно использовать без дальнейшей очистки.

Соединение 252 затем сочетают с альдегидом 156 в присутствии подходящей кислоты Льюиса для получения соединения 253. Альдегид 156 растворяют в дихлорметане и при -78°C добавляют Me_2AlCl (1,0 M в гексане). Через 5 минут добавляют раствор соединения 252 в дихлорметане. Смесь затем нагревают до комнатной температуры в течение 16 часов. Затем ее охлаждают до -78°C и гасят смесью метанол/вода. Слои разделяют и водную фазу экстрагируют Et_2O . Объединенные органические слои затем промывают последовательно 1 н. HCl , насыщенным водным $NaHCO_3$ и насыщенным раствором соли и сушат над $MgSO_4$. После фильтрования и выпаривания досуха C22-изомеры разделяют с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния, получая соединения 253a и 253b.

Соединение 253a (или 253b) затем растворяют в сухом ДМФ и добавляют имидазол. Затем добавляют TBDMSC1 и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов, затем при 60 °C в течение 3 часов. Смесь разбавляют Et_2O , промывают водой и затем сушат над $MgSO_4$. После фильтрования и выпаривания сырой продукт очищают с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния с использованием смесей EtOAc и гексана в качестве элюента, получая соединение 254.

Аллиловое окисление C15 соединения 254 с CrO_3 и 3,5-диметилпиразолом в дихлорметане дает соединение 255. CrO_3 и дихлорметан добавляют в колбу, охлаждают до -20°C и оставляют при перемешивании при этой температуре в течение 15 минут. Добавляют 3,5-диметилпиразол и затем реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 1,5 часов. Добавляют соединение 254 в дихлорметане и смесь выдерживают при -20°C в течение 5 дней. Смесь затем нагревают до комнатной температуры и фильтруют через силикагель, промывая EtOAc. Выпаривание растворителя дает сырой продукт, который очищают с использованием флэш-хроматографии (EtOAc/гексан), получая чистое соединение

255.

Восстановление Δ^{16} -углерод-углеродной двойной связи в соединении 255 можно затем осуществить с использованием водорода и палладия на угле в EtOAc. Соединение 255 растворяют в EtOAc и добавляют каталитическое количество 10% Pd/C. Смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение ночи, затем фильтруют через целит и концентрируют, получая после очистки соединение 256.

Удаление ацетатной защитной группы в боковой цепи соединения 256 можно затем осуществить с использованием карбоната калия в метаноле (или NaOMe в MeOH) для получения соединения 257. Соединение 256 растворяют в метаноле и добавляют K_2CO_3 . Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждают до комнатной температуры и выливают в дихлорметан. Добавляют водный (10%) $NaHCO_3$ и слои разделяют. Водный слой экстрагируют дихлорметаном, объединенные органические экстракты промывают водой и сушат над $MgSO_4$. Фильтрование, выпаривание и очистка дают соединение 257.

Окисление получаемого первичного спирта 257 в альдегид 258 можно осуществить с использованием PCC. Соединение 257 и NaOAc перемешивают в дихлорметане и добавляют PCC. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и затем фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют и остаток очищают с использованием флэш-хроматографии, получая соединение 258.

Освобождение обеих гидроксильных частей в соединении 258 от защитных групп можно выполнить в одну стадию с использованием фторида тетрабутиламмония. Соединение 258 растворяют в ТГФ и добавляют фторид тетрабутиламмония в ТГФ. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме и очищают, получая 22,29-эпоксид-3,29-дигидрокси-14 α -стигмастан-15-он (248).

Эпимеризация соединения 248 у C14-положения с использованием KOH в MeOH дает 22,29-эпоксид-3,29-дигидрокси-14 β -стигмастан-15-он (260). Соединение 248 растворяют в MeOH и добавляют раствор KOH в MeOH (25 мг/мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 минут, затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют воду, водную суспензию экстрагируют хлороформом и затем сушат над $MgSO_4$. Фильтрование и концентрирование дает сырой продукт, который содержит эпимерную смесь соединений 248 и 260. Разделение 248 и 260 осуществляют с использованием колоночной хроматографии.

Альтернативный путь к соединению 260 (схема 65, приведенная в конце описания) включает получение δ -лактона в боковой цепи и последующее Dibal-H-восстановление для получения соединения, содержащего C29-полуацетальную функциональность. Например, 3 β -гидроксил в соединении 251 защищают в виде

бензилоксифункциональности и затем проводят стандартную реакцию ена, описанную в примере 5. Удаление защитной группы у C29-ацетоксигруппы затем выполняют с использованием метоксида натрия в метаноле. Получаемый диол 263 затем окисляют в δ -лактон с использованием карбоната серебра на целите в кипящем с обратным холодильником бензоле. Соединение 263 растворяют в бензоле и добавляют карбонат серебра, нанесенный на целит, и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь затем фильтруют, выпаривают и остаток очищают флэш-хроматографией, получая лактон 264. Аллиловое окисление соединения 264 с использованием триоксида хрома и 3,5-диметилпиразола в дихлорметане вводит карбонильную часть у C15 (соединение 265). Восстановление конъюгированной Δ^{16} -углерод-углеродной двойной связи с использованием водорода и палладия на угле в EtOAc с последующим удалением бензоатных групп с использованием NaOMe в смеси 1:1 CHCl₃/MeOH дает продукт 266. Наконец, защита C15-кетона в виде этиленкетала и последующее селективное восстановление δ -лактона в лактол, которое затем выполняют с использованием DIBAL при -78°C, и удаление защитных групп с использованием 80% уксусной кислоты дает соединение 260.

ПРИМЕР 6

Как указано в начале раздела, второй способ введения C15-кислорода включает использование присоединения Михаэля, как описано Cantral et al., J. Org. Chem., 29:64, 1963. Если нужно, после селективного удаления защитной группы проводят окисление получаемого вторичного спирта в кетон у C15. Horita et al., Tetrahedron, 42(11):3021-3028, 1986, было обнаружено, что п-метоксибензиловые защитные группы можно удалить в присутствии многих других защитных групп, включая бензиловые функциональности, с использованием 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ). Поэтому алкоксид, полученный из п-метоксибензилового спирта в KOH, используют вместо аналогичного бензилоксиалкоксида, использованного Cantral et al. Схема 66, приведенная в конце описания, показывает пример этого химического превращения енона в соединении 270, которое получают в три стадии из транс-дегидроандростерона (247) с использованием методик, описанных Takahashi et al., Tetrahedron, 41(24):5747-5754, 1985.

Методики реакции для присоединения по Михаэлю, показанные на схеме 67, приведенной в конце описания, следующие. Соединение 270 растворяют в п-метоксибензиловом спирте и добавляют порошкообразный KOH. Смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляют Et₂O и промывают водой. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Сырой остаток очищают с использованием флэш-хроматографии со ступенчатым

градиентным (EtOAc/гексан) элюированием, получая соединение 271.

Присоединение боковой цепи можно выполнить на соединениях, содержащих C17-кетонную функциональность, с использованием методики Виттига/ен, как показано ранее (пример 5), или путем использования методики, включающей соединение, содержащее метилкетон у C17, такое как кетон 275. Превращение соединений с C17-кетонной функциональностью в метилкетонные производные выполняют четырехстадийным способом с использованием методик, описанных в литературе. Пример этой методологии иллюстрируется на схеме 68, приведенной в конце описания.

Первая стадия вышеуказанного способа включает превращение соединения 271 в ацетиленовое спиртовое соединение 272 с использованием комплекса ацетилид лития/этилендиамин. Ацетилидный комплекс суспендируют в ТГФ и после охлаждения до -20°C добавляют раствор соединения 271 в ТГФ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов, охлаждают до 0°C и затем гасят водой. Смесь экстрагируют дихлорметаном, затем объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и затем сушат над MgSO₄. После фильтрования и концентрирования остаток очищают с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 1:6), получая соединение 272.

Дегидратация соединения 272 образует сопряженную углерод-углеродную двойную связь в D-кольце соединения 273. Соединение 272 растворяют в сухом пиридине и добавляют оксихлорид фосфора. Смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре и затем выливают на смесь лед/вода. Водную суспензию экстрагируют дихлорметаном и объединенные органические экстракты промывают водным NaHCO₃ и водой и сушат над MgSO₄. После фильтрования и концентрирования сырой продукт очищают с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 1:6), получая соединение 273.

Затем для получения сопряженного метилкетона 274 из соединения 273 используют пропитанную ртутью (2+) смолу Dowex-50W в смеси растворителей из метанола, ТГФ и воды. Соединение 273 растворяют в смеси метанол/ТГФ (2:1) и добавляют две капли воды. Добавляют Hg²⁺/смола Dowex и смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Фильтрование и концентрирование дает сырой остаток, который очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 1:2), получая метилкетон 274.

Δ^{16} -Углерод-углеродную двойную связь в соединении 274 восстанавливают с использованием дитионита натрия. Соединение 274 в толуоле добавляют к смеси дитионита натрия и бикарбоната натрия в воде. Добавляют катализатор переноса фаз Aliquat® 336 и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь экстрагируют дихлорметаном и органическую фазу сушат над MgSO₄. Фильтрование и

концентрирование фильтрата в вакууме дает сырой остаток, содержащий соединение 275.

Селективное освобождение C15-гидроксильной группы от защитной группы в 275 можно выполнить на этой стадии или после присоединения подходящей боковой цепи по методикам, описанным Horita et al. (Tetrahedron, 1986, 42(11), 3021-3028), которые включают окисление п-метоксибензилового простого эфира 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном (DDQ) в дихлорметане и воде. Окисление получаемой C15-гидроксильной группы в кетонную функциональность можно выполнить с использованием ряда способов, включая PCC в дихлорметане.

ПРИМЕР 7

Как описано во введении к этому разделу, функциональность, полуацетальную боковую цепь, в соединения, такие как 165, можно ввести с использованием методологии Гриньяра. Она сначала включает двухстадийное превращение метилкетонной функциональности у C17 в C22-альдегидсодержащее соединение. Методология для такого превращения, иллюстрированная на схеме 69, приведенной в конце описания, ранее была описана рядом групп исследователей, включая Koreeda et al., Tetrahedron Letters, No. 19, 1641-1644, 1978.

Присоединение (схема 70, приведенная в конце описания) целевой боковой цепи к стероидному альдегиду 278 достигается нуклеофильной атакой карб-аниона. Соединение 28 получают in situ обработкой иодида 284 трет-BuLi в Et₂O при -78°C (см. раздел 3, пример 9, схема 72) и затем добавляют альдегид 278 в Et₂O. Смесь перемешивают в течение 1,5 часов при -78 °C, затем нагревают до комнатной температуры и добавляют EtOAc. Органический слой промывают последовательно водой, 1 н. HCl и водой, затем сушат над MgSO₄. После фильтрования и концентрирования сырой продукт очищают с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния, получая соединение 281. Удаление защитной группы боковой цепи с использованием стандартных методов, таких как 80% водная уксусная при 60 °C, дает целевой полуацеталь в боковой цепи.

РАЗДЕЛ 3

Синтез различных углеродных скелетов боковых цепей для присоединения к стероидному кольцу.

Синтез соединения 165 и указанных аналогов конвергентен (т.е. сильно функционализированную боковую цепь сочетают с функционализированным стероидным кольцом). Два способа, использованных для присоединения углеродного скелета боковой цепи к структуре стероидного кольца, были описаны в разделе 2. Ниже приводится описание получения углеродных скелетов боковых цепей, которые используют в реакциях сочетания.

Первый способ включает синтез 5-ацетокси-3-(1'-метилэтил)пентанала (156) и относящихся к нему альдегидов из первичного спирта 154 (получен из L-карвона, который доступен, например, от Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Эта последовательность дает соединение 156 с

S-конфигурацией. Соединение с R-конфигурацией синтезируют из D-карвона. Достойно также внимания то, что вместо ацетатного эфира для получения альдегидного соединения, подходящего для сочетания со стероидом путем реакции эн-типа соединения 252 и относящихся к нему стероидов, можно использовать любую подходящую спиртовую защитную группу.

Второй способ (схема 72) включает синтез соединения 284 и относящихся к нему алкилгалогенидов из карбоновой кислоты 282. Эта последовательность образует также продукт (280) с S-конфигурацией. И снова, энантиомер соединения 280 синтезируют из D-карвона. Как указано выше, вместо кетальной функциональности в 280 для стадий при получении карб-аниона, используемого в реакции сочетания (получен реакцией обмена литий/галогенид соответствующего алкилгалогенида), можно использовать любую подходящую альдегидную защитную группу.

ПРИМЕР 8

5-Ацетокси-3-(1'-метилэтил)пентаналь (156)

Промежуточный

5-ацетокси-3-(1'-метилэтил)пентаналь (156), используемый в реакции Виттига, описанной в предыдущих разделах, можно синтезировать согласно реакционной последовательности, показанной на схеме 71, приведенной в конце описания.

Превращение L-карвона (153) в соединение 154 выполняют по литературным методикам (Tetrahedron Letters, 1984, 25(41), 4685-4688). Защиту первичного спирта в соединении 154 выполняют путем превращения в ацетатный эфир. Соединение 154 (207 мг, 1,10 ммоль) растворяют в пиридине (2 мл) и добавляют DMAP (10 мг) и уксусный ангидрид (2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляют Et₂O. Смесь промывают 10% водным NaHCO₃, затем водой и сушат над MgSO₄. Очистку сырого продукта осуществляют с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 1:4), получая соединение 155 (249 мг, 1,08 ммоль) с выходом 98%.

Удаление кетальной защитной группы в кетале 155 с использованием 80% уксусной кислоты дает целевой альдегид 156. Соединение 155 (150 мг, 0,652 ммоль) суспендируют в 80% AcOH (5 мл) и смесь нагревают при 70°C в течение 2 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в Et₂O (50 мл). Смесь затем промывают водным NaHCO₃ и насыщенным раствором соли и затем сушат над MgSO₄. Фильтрование и выпаривание фильтрата дает чистое соединение 156 (110 мг, 0,591 ммоль) с выходом 91%.

ПРИМЕР 9

Промежуточный продукт 280, используемый в реакции сочетания в предыдущих разделах, можно синтезировать согласно реакционной последовательности, суммированной на схеме 72, приведенной в конце описания.

Сначала синтезируют соединение 282 с использованием стандартных литературных методик (Tetrahedron Letters, 25(41), 4685-4688, 1984) и затем его превращают в

280 трехстадийной методикой. Соединение 282 (1,04 г, 5,12 ммоль) растворяют в сухом CCl_4 (120 мл) и добавляют I_2 (2,57 г) и иодбензолдиацетат (IDBA) (3,28 г). Смесь кипятят с обратным холодильником при освещении электрической лампочкой на 100 Вт в течение 10 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 5% водный раствор $Na_2S_2O_3$ (300 мл) до тех пор, пока раствор не станет бесцветным, затем слои разделяют. Органическую фазу промывают водой и сушат над $MgSO_4$. Очистка дает чистое соединение 283 (657 мг, 2,30 ммоль, выход 45%).

Для получения соединения 284 из соединения 283 проводят обмен альдегидных защитных групп с использованием 2,2-диметил-1,3-пропандиола и п-толуолсульфоновой кислоты в качестве катализатора. Соединение 283 (42 мг, 0,18 ммоль) растворяют в бензоле (5 мл) и добавляют 2,2-диметил-1,3-пропандиол (300 мг) и п-толуолсульфоновую кислоту (3 мг). Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждают и выпаривают досуха в вакууме. Остаток очищают с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния (CH_2Cl_2 /гексаны, 19:1), получая соединение 284 (40 мг, 0,14 ммоль, 80%).

Наконец, реакция обмена литий-иод на 284 с использованием трет-бутиллития в ТГФ дает целевой продукт 280. К раствору соединения 284 (52,1 мг, 0,160 ммоль) в сухом Et_2O (2,0 мл) при $-78^\circ C$ добавляют трет-BuLi (1,7 М раствор в пентане, 0,25 мл). Раствор перемешивают при $-78^\circ C$ до тех пор, пока по данным анализа ГХ не останется исходный продукт. Этот раствор используют непосредственно в реакции сочетания с альдегидом 278 (пример 7, схема 70).

РАЗДЕЛ 4

Синтез

3,4,6,7-полигидрокси-22,29-эпокси-15-он-стероидов.

Синтез полигидроксилированных стероидов, содержащих один или оба из C15-кетона и полуацетала боковой цепи, присутствующих в 22,29-эпокси-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 β -стигмастан-15-оне (165), можно выполнить с использованием комбинации способов, описанных в первых двух разделах. Синтез может либо начаться с функционализации колец А и В, затем проведения функционализации D-кольца и присоединения боковой цепи, либо стадии можно проводить в обратном порядке. В соединениях, содержащих C15-кетон и/или C29-полуацеталь, A/B-кольцо может содержать 2, 3 или 4 гидроксильные группы у углеродов 3, 4, 6 и/или 7 в любой комбинации и в любой комбинации конфигураций.

Ниже описываются синтетические пути для соединений 22,29-эпокси-3,6,7,29-тетрагидрокси-14 β -стигмастан-15-она (304) и 22,29-эпокси-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 β -стигмастан-15-она (165) и соответствующих H14 α -эпимеров. Они представляют примеры соединений, содержащих C15-кетон и полуацеталь у C29 боковой цепи, которые получают синтетическими превращениями, описанными в первых двух разделах, ту же

самую методологию можно применять при получении соединений, содержащих другие модели гидроксирования у углеродов 3, 4, 6 и 7 в системе колец A/B.

Ниже включен также синтетический путь к 22,29-эпокси-3,6,7,29-тетрагидрокси-14 β -стигмастан-15-ону (306), соединению, которое содержит полигидроксилированную систему колец A/B и полуацетальную боковую цепь, но у которого отсутствует C15-кетон. функциональность, присутствующая в соединении 165.

ПРИМЕР 10

22,29-Эпокси-3,6,7,29-тетрагидрокси-14 β -стигмастан-15-он (304).

Стероид

22,29-эпокси-3,6,7,29-тетрагидрокси-14 β -стигмастан-15-он (304) можно синтезировать согласно схеме 73, приведенной в конце описания.

Стероид

22,29-эпокси-3,6,7,29-тетрагидрокси-14 β -стигмастан-15-он (304) можно синтезировать, исходя из коммерчески доступного стероида дегидроизоандростерона (247). C17-кетон соединения 247 сначала защищают в виде кетала путем обработки этиленгликолем и каталитическим количеством

п-толуолсульфоновой кислоты в кипящем с обратным холодильником бензоле. Защиту 3 β -гидроксильной группы в виде силилового эфира затем осуществляют с использованием трет-бутилдиметилсилилхлорида и имидазола в ДМФ, получая соединение 286. Аллиловое окисление соединения 286 с использованием триоксида хрома и 3,5-диметилпиразола вводит карбонильную часть в C7-положение (соединение 287). Хемоселективное 1,2-восстановление этого кетона с использованием борогидрида натрия и хлорида церия дает аллиловый спирт 288 в системе растворителей ТГФ-метанол.

Введение C6-спирта можно выполнить с использованием последовательности, описанной в примере 1, или гидроборированием с использованием комплекса боран-ТГФ с последующим окислительным гидролизом основным пероксидом водорода. Во втором способе аллиловый спирт в соединении 288 сначала защищают в виде ацетата с использованием уксусного ангидрида и пиридина и продукт 289 растворяют в сухом ТГФ и при $0^\circ C$ добавляют раствор 1,0 М борана в ТГФ. Смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем по каплям добавляют 3 н. раствор NaOH, затем 30% водный H_2O_2 . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и затем выливают в насыщенный раствор хлорида натрия. Водную суспензию экстрагируют хлороформом и объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$. Фильтрация и выпаривание фильтрата дает сырой продукт, который очищают флэш-хроматографией, получая соединение 221.

Защиту викального 6,7-диола соединения 221 в виде дибензилоксипроизводного затем выполняют с использованием бензилбромидом и гидрида натрия в диметилформамиде. Соединение 221 растворяют в диметилформамиде и

добавляют гидрид натрия. Смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляют бензилбромид. Перемешивание продолжают в течение 2,5 часов, затем реакцию гасят добавлением воды и перемешивание продолжают в течение 30 минут. Смесь экстрагируют диэтиловым простым эфиром и затем промывают последовательно 5% HCl, насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным хлоридом натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха. Получаемый сырой остаток очищают с использованием флэш-хроматографии, получая соединение 291.

Освобождение C3-спирта от защитной группы в соединении 291 осуществляют с использованием TBAF в ТГФ при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов, получая соединение 292. Последующее окисление с использованием PDC дает кетон 293. Для проведения этого превращения сырой продукт 292 растворяют в CH₂Cl₂ и добавляют PDC. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 22 часов. Фильтрация через слой целита с последующей очисткой выпаренного фильтрата с использованием флэш-хроматографии дает продукт кетон 293 в виде белого твердого вещества.

Селективное восстановление 293 дает α-гидроксильную группу у C3 с выходом 83%. Для достижения этого раствор соединения 293 в ТГФ охлаждают до -78 °C, медленно добавляют LS-Selectride® и перемешивание продолжают при -78 °C в течение 1 часа в атмосфере азота. Добавляют метанол и реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Стандартная обработка и последующая очистка флэш-хроматографией дает соединение 294 с выходом приблизительно 80%. 3β-Эпимер получают с выходом приблизительно 10%.

Защиту α-гидроксильной группы в соединении 294 осуществляют в виде бензилоксипроизводного. Так, соединение

294 растворяют в диметилформамиде и добавляют гидрид натрия. Смесь перемешивают в течение 1 час при комнатной температуре, затем добавляют бензилбромид. Перемешивание продолжают в течение 16 часов, затем реакцию гасят медленным добавлением воды и перемешивание продолжают в течение 30 минут. Смесь экстрагируют диэтиловым простым эфиром и промывают последовательно 5% HCl, насыщенным бикарбонатом натрия и насыщенным хлоридом натрия. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха. Получаемый сырой остаток очищают с использованием флэш-хроматографии, получая соединение 295.

Удаление защитной группы C17-кетала в соединении 295 с использованием смеси уксусной кислоты, воды и ацетона (2:1:2) в течение 14 часов при кипячении с обратным холодильником дает соединение 296 с выходом 99% после очистки. Соединение 296 превращают в олефин 297 с использованием иллада, полученного обработкой бромидом

этилтрифенилфосфония трет-бутоксидом калия в ТГФ. Присоединение углеродной структуры боковой цепи осуществляется с использованием альдегида 156 (схема 45) и кислоты Льюиса, хлорида диметилалюминия в дихлорметане, для получения после очистки C22-эпимеров 298a и 298b. Удаление защитной группы C29-ацетоксигруппы затем достигается с использованием метоксида натрия в метаноле. Получаемый диол 299 затем окисляют в δ-лактон с использованием карбоната серебра на целите в кипящем с обратным холодильником бензоле. Соединение 299 растворяют в бензоле и добавляют карбонат серебра, нанесенный на целит, и смесь кипятят с обратным

холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь затем фильтруют, выпаривают и остаток очищают флэш-хроматографией, получая лактон 300. Аллиловое окисление соединения 300 с использованием триоксида хрома и 3,5-диметилпиразола в дихлорметане вводит карбонильную часть у C15 (соединение 301). Восстановление сопряженной Δ^{16} -углерод-углеродной двойной связи с использованием водорода и палладия на угле в EtOAc дает соединение 302. Удаление бензоатных групп в эфире 302 осуществляют с совместной эпимеризацией у C 14, получая тригидроксипродукт 303, который содержит цис-соединение колец C/D, кроме тригидроксипродукта, содержащего транс-соединение колец C/D, которые разделяют хроматографией. Наконец, защита C15-кетона в виде этиленкетала ((CH₂OH)₂, p-TsOH, бензол) с последующим восстановлением δ-лактона в лактол с использованием DIBAL при -78 °C и удалением защитных групп (80% AcOH) может дать 22,29-эпокси-3,6,7,29-тетрагидрокси-14 β-стигмастан-15-он (304).

В качестве альтернативы соединение 221 можно обработать для удаления всех защитных групп, например, с использованием 80% уксусной кислоты. После этого гидроксильные группы в В-кольце можно селективно защитить. Это можно сделать при помощи 2,2-диметоксипропана и камфорсульфоновой кислоты. Кетоновую группу у C17 можно затем превратить в экзоциклическую двойную связь с использованием химического превращения по Виттигу, например использование бромидом этилтрифенилфосфония, трет-BuOK и ТГФ обеспечивает этилиденовое замещение у C17. Затем C3-гидроксильную группу можно окислить в карбонильную группу, например, оксалилхлоридом, DMSO, Et₃N в метиленхлориде с последующим восстановлением получаемого C3-карбонила LS-Selectride® (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) для образования 3 α-гидроксигруппы. Удаление защитных групп у гидроксигрупп в В-кольце дает соединение 330. Это путь к соединению 330, альтернативный пути, показанному на схеме 79.

ПРИМЕР 11

Соединение 306 можно синтезировать из соединения 300 согласно реакционной последовательности на схеме 74, приведенной в конце описания.

Соединение 306 можно синтезировать из соединения 300 двустадийным способом, причем первой стадией является удаление защитных групп у гидроксильных групп с использованием водорода и палладия на угле в EtOAc и EtOH с одновременным восстановлением Δ^{16} -углерод-углеродной двойной связи. Указанную выше смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 дней, фильтруют и очищают флэш-хроматографией, получая 305. Селективное восстановление δ -лактона в лактол затем выполняют следующим образом. Соединение 305 растворяют в ТГФ и охлаждают до -78°C . Добавляют DIBAL и смесь перемешивают при -78°C в течение 3 часов. Стандартная обработка и очистка с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния дает 22,29-эпокси-3,6,7,29-тетрагидроксистероид (306).

ПРИМЕР 12

Условия реакции, описанные в предыдущих разделах, можно использовать для синтеза соединения 165, как показано на схеме 75, приведенной в конце описания.

Синтез

22,29-эпокси-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 β -стигмастан-15-она (165) проводят, исходя из коммерчески доступного стероида 4-андростен-3,17-диола (1). Синтез от соединения 1 до промежуточного продукта 128 уже был описан (пример 3, схема 61) для синтеза 3 α ,4 β ,6 α ,7 β ,17 β -пентагидрокси-5 α -андростан-15-она (241).

Образование D-кольца соединения 128 для методик соединения с боковой цепью, описанных в последующих примерах (пример 16, схема 79), начинается с удаления силильной группы у C17 стероида 128. Соединение 128 растворяют в ТГФ и добавляют TBAF (1,0 М в ТГФ). Смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией, получая спирт 129.

Гидроксильную часть в спирте 129 превращают в кетон с использованием оксалилхлорида в CH_2Cl_2 . Соединение 129 растворяют в CH_2Cl_2 и добавляют к раствору оксалилхлорида в CH_2Cl_2 при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 15 минут добавляют триэтиламин и перемешивание продолжают в течение 5 минут. Стандартная обработка и очистка дает соединение 142 в виде белого твердого продукта.

Превращение соединения 142 в соединение 145 выполняют с использованием тех же методик, что описаны в примере 3 (схема 61) для превращения соединения 128 в соединение 241. Эпоксидирование соединения 142 с использованием m-CPBA в дихлорметане для получения эпоксида 143 и последующее раскрытие кольца эпоксида с использованием уксусной кислоты дает 3,6,7-тригидрокси-4-ацетоксисоединение 144 и удаление ацетатной группы, присоединенной к кислороду у C4, с использованием K_2CO_3 в метаноле дает соединение 145.

Синтез соединения 165 из соединения 145 выполняется с использованием тех же типов реакций, которые описаны в предыдущих

разделах. Соединение 145 превращают в этилиден 157 с использованием иллада, полученного из бромида этилтрифенил-фосфония и трет-бутоксид калия в ТГФ. Четыре гидроксильные группы затем защищают в виде бензиловых частей, получая тетрабензилоксисоединение 158. Присоединение боковой цепи выполняют с использованием альдегида 156 (схема 71) и кислоты Льюиса, такой как хлорид диметилалюминия в дихлорметане, получая соединение 159. Освобождение C29-ацетоксигруппы от защитной группы затем выполняют с использованием метоксида натрия в метаноле. Получаемый диол затем окисляют в δ -лактон 161 с использованием карбоната серебра на целите в бензоле. Аллиловое окисление соединения 161 с использованием триоксида хрома и 3,5-диметилпиразола в дихлорметане вводит карбонильную часть у C15 с одновременным окислением бензильных групп в бензоатные группы (соединение 162). Восстановление конъюгированной Δ^{16} -углерод-углеродной двойной связи с использованием водорода и палладия на угле в EtOAc и EtOH дает соединение 163. Удаление бензоатных групп в эфире 163 осуществляют с использованием основных условий (например, KOH в MeOH) с одновременной эпимеризацией у C14, получая продукт 164, который содержит эпимерную смесь соединений, содержащих цис-соединение колец C/D и транс-соединение колец C/D. Наконец, защита C15-кетона в виде этиленкетала ($(\text{CH}_2\text{OH})_2$, p-TsOH, бензол) и последующее селективное восстановление δ -лактона в лактол с использованием DIBAL при -78°C и удаление защитных групп (80% AcOH) может дать 22,29-эпокси-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 β -стигмастан-15-он (165) и его C14-эпимер 22,29-эпокси-3,4,6,7,29-пентагидрокси-14 α -стигмастан-15-он.

РАЗДЕЛ 5

Дополнительные примеры синтеза новых полигидроксилированных стероидов с биологической активностью

Кроме соединений, описанных в предыдущих разделах, был получен ряд относящихся к ним соединений с биологической активностью. Они включают, среди других, соединения, содержащие модель 3 α ,6 α ,7 β -гидроксилирования с изменяемой функциональностью у C17-положения, а также соединения, содержащие модель 3 β , 6 α , 7 β -гидроксилирования с изменяемой функциональностью у C17-положения. Некоторые из методик, использованных для получения этих соединений, описываются в следующих примерах.

ПРИМЕР 13

Ряд 3,6,7-гидроксилированных соединений можно получить из промежуточного соединения 221. Как описано в схеме 73, соединение 221 можно получить из коммерчески доступного исходного продукта, дегидроизоандростерона (247). Конкретно соединение 247 (20,0 г, 69,3 ммоль) растворяют в бензоле (200 мл) в круглодонной колбе на 500 мл, которую затем соединяют с устройством Дина-Старка.

Добавляют моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,501 г, 2,64 ммоль), затем этиленгликоль (20 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4,5 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют диэтиловым простым эфиром (200 мл). Органический слой промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2 • 100 мл), затем насыщенным хлоридом натрия (2 • 100 мл). Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают досуха, получая продукт 285 (22,8 г, 68,6 ммоль, 99%), который используют в следующей реакции без дальнейшей очистки. Защиту 3-гидроксидов в соединении 285 в виде силилового эфира можно осуществить следующим образом. Соединение 285 (22,5 г, 67,7 ммоль) растворяют в смеси диметилформамида (112,5 мл) и дихлорметана (112,5 мл). Добавляют имидазол (11,3 г, 166,0 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (15,8 г, 104,8 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов в атмосфере аргона, затем разбавляют диэтиловым простым эфиром (675 мл). Органическую смесь промывают водным 5% HCl (2 • 135 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2 • 135 мл), затем насыщенным хлоридом натрия (2 • 135 мл). Органический слой сушат $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают досуха, получая сырой продукт 286. Сырой продукт затем перекристаллизовывают из смеси этилацетат/метанол (3:2), получая соединение 286 (25,9 г, 58,0 ммоль, 83% по двум стадиям) в виде белых кристаллов. Аллиловое окисление соединения 286 может затем ввести карбонильную часть у C7-положения (соединение 287). Соединение 286 (15,0 г, 33,6 ммоль) растворяют в циклогексане (60 мл) и добавляют H_2O (7,3 мл). Добавляют гидрат хлорида рутения (III) (0,0561 г, 0,27 ммоль), затем по каплям добавляют трет-бутилгидропероксид (37,6 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов и затем разбавляют этилацетатом (376 мл). Органическую смесь промывают насыщенным хлоридом натрия (2 • 188 мл), затем 25% тиосульфатом натрия (2 • 188 мл). Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают досуха, получая сырой продукт. Сырой продукт перекристаллизовывают из этилацетата, получая соединение 287 (8,6 г, 18,7 ммоль, 56%). Хемоселективное 1,2-восстановление кетона в соединении 287 может дать 288. Так, соединение 287 (14,7 г, 31,9 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (118 мл) и добавляют гептагидрат хлорида церия (III) (17,6 г, 47,2 ммоль) в метаноле (35 мл). Смесь охлаждают с использованием ледяной бани и медленно добавляют борогидрид натрия (2,5 г, 66,1 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры и затем перемешивают в течение 2,5 часов. Затем к смеси медленно добавляют водный 5% HCl (44 мл), затем этилацетат (588 мл). Реакционную смесь промывают водным 5% HCl (120 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (120 мл), затем насыщенным хлоридом натрия (120 мл). Органический слой сушат $MgSO_4$, фильтруют

и выпаривают досуха, получая продукт 288 (14,8 г), который используют в следующей реакции без дальнейшей очистки. Соединение 288 (14,8 г) затем растворяют в пиридине (30 мл) и добавляют уксусный ангидрид (15 мл) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (30 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и затем разбавляют этилацетатом (300 мл). Органическую смесь промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2 • 60 мл), затем насыщенным хлоридом натрия (2 • 60 мл). Органический слой сушат $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают досуха, получая сырой продукт. Перекристаллизация из метанола дает соединение 289 (12,6 г, 25,0 ммоль, выход 78% по двум стадиям). Гидроборирование соединения 289 дает модель 6- α ,7-гидроксирования. Так, соединение 289 (8,4 г, 16,6 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (50 мл) и смесь охлаждают до 0°C. Добавляют 1,0 М раствор борана в ТГФ (20 мл) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем по каплям добавляют водный 10 н. раствор $NaOH$ (10 мл), затем 30% водный H_2O_2 (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов и затем выливают в насыщенный раствор хлорида натрия (200 мл). Водную суспензию экстрагируют метиленхлоридом (2 • 250 мл) и объединенные органические слои промывают водным 25% раствором тиосульфата натрия (2 • 250 мл) и органический слой сушат над $MgSO_4$. Фильтрация и выпаривание фильтрата дает сырой продукт, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 3:1), получая соединение 221 (5,9 г, 12,3 ммоль, 74%).

Схема 76, приведенная в конце описания, иллюстрирует синтез соединений 326 и 327 из соединения 221. Соединение 221 (1,2 г, 2,4 ммоль) растворяют в уксусном ангидриде (3 мл) и добавляют пиридин (3 мл) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (40 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляют этилацетатом (100 мл). Органическую смесь промывают водным 5% HCl , затем насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл) и насыщенным хлоридом натрия (100 мл). Органический слой сушат $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают досуха, получая продукт 321 (1,3 г), который используют в следующей реакции без дальнейшей очистки. Удаление силильной защитной группы с использованием TBAF в ТГФ дает соединение 322, которое содержит 3-гидроксильную группу. Сырой продукт 321 растворяют в ТГФ (10 мл) и добавляют 1,0 М фторид тетрабутиламония (4 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в насыщенный раствор хлорида натрия (50 мл). Водную суспензию экстрагируют метиленхлоридом (5 • 40 мл) и органический слой сушат над $MgSO_4$. Фильтрация и выпаривание фильтрата дает сырой продукт, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле

(гексан/этилацетат, 1:1), получая соединение 322 (0,85 г, 1,9 ммоль, выход 76% после двух стадий). Инверсию стереохимии у C3 затем выполняют окислением с использованием PDC в CH_2Cl_2 , получая кетон 323, с последующим восстановлением L-Selectride® для получения преимущественно 3 α -гидроксильного соединения 324. Так, соединение 322 (0,84 г, 1,9 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (15 мл) и добавляют PDC (1,2 г, 3,2 ммоль). Смесь перемешивают в течение 40 часов при комнатной температуре и затем разбавляют диэтиловым простым эфиром (50 мл). Фильтрацию и выпаривание досуха дает сырой продукт, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексаны/этилацетат, 9:1), получая соединение 323 (0,81 г, 1,8 ммоль, 95%). Соединение 323 (0,34 г, 0,75 ммоль) затем растворяют в ТГФ (10 мл) и затем охлаждают до -78°C. Добавляют L-Selectride (1,0 М в ТГФ, 1,6 мл) и смесь перемешивают при -78 °C в течение 1 часа. Смесь нагревают до комнатной температуры и затем по каплям добавляют водный 10 н. раствор NaOH (1 мл) и затем 30% водный H_2O_2 (1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и затем выливают в этилацетат (50 мл). Органическую смесь промывают водным 5% HCl (2•25 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2•25 мл) и насыщенным хлоридом натрия (2•25 мл). Органический слой сушат MgSO_4 , фильтруют, выпаривают досуха и очищают с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат, 3:1), получая соединение 324 (0,214 г, 0,48 ммоль, 64%).

Затем можно выполнить удаление ацетатной защитной группы. Соединение 324 (0,25 г, 0,56 ммоль) растворяют в метаноле (10 мл) и добавляют метоксид натрия (250 мг). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и затем разбавляют этилацетатом (50 мл). Органическую смесь промывают водным 5% HCl (2•25 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2 •25 мл) и насыщенным хлоридом натрия (2 •25 мл). Органический слой сушат MgSO_4 , фильтруют, выпаривают досуха и очищают с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат), получая соединение 325 (0,185 г, 0,51 ммоль, 91%). Соединение 325 (141 мг, 0,385 ммоль) затем растворяют в 80% уксусной кислоте (10 мл) и перемешивают при 70°C в течение 14 часов. Смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2 •25 мл) и насыщенным хлоридом натрия (2•25 мл). Органический слой сушат MgSO_4 , фильтруют, выпаривают досуха и очищают с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат), получая соединение 326 (0,054 г, 0,17 ммоль, 44%). Наконец, восстановление кетона 326 (0,023 г, 0,072 ммоль) NaBH_4 (0,034 г) в 95% этаноле (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов дает тетрагидроксисоединение 327 (0,018 г, 0,056 ммоль, 78%).

ПРИМЕР 14

Как показано на схеме 77, приведенной в конце описания, соединение 329 можно получить из соединения 322 двустадийным способом. Удаление ацетатных защитных групп проводят перемешиванием эфира 322 в метоксиде натрия и метаноле в течение 15 часов при комнатной температуре. Затем выполняют декетализацию соединения 328 с использованием 80% уксусной кислоты, получая тригидроксисоединение 329.

ПРИМЕР 15

Соединение 329 можно также получить непосредственно из соединения 221 в одну стадию с использованием 80% AsOH , как показано на схеме 78, приведенной в конце описания. Так, кеталь 221 (1,3 г, 2,7 ммоль) растворяют в 80% водной уксусной кислоте (20 мл) и смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Выпаривание досуха дает соединение 329 (0,79 г, 2,5 ммоль, 93%), которое используют в следующих реакциях без дальнейшей очистки.

ПРИМЕР 16

Стероид 3 α , 6 α , 7 β -тригидрокси-17(20)-прегнен (330) можно синтезировать согласно реакционной последовательности, показанной на схеме 79, приведенной в конце описания.

Соединение 330 можно получить из соединения 10 (как показано на схеме 79). Раствор соединения 10 (0,82 г, 1,73 ммоль) в диэтиловом простом эфире (15 мл) переносят в колбу, содержащую металлический литий (55 мг) в жидком аммиаке (30 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Через 30 минут при -78°C добавляют NH_4Cl (2,0 мл) и аммиак выпаривают. Добавляют воду (10 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют CH_2Cl_2 (2•25 мл) и объединенные органические слои промывают водой (25 мл) и сушат над сульфатом магния. После фильтрации и выпаривания досуха остаток растворяют в CH_2Cl_2 (15 мл) и добавляют PDC (600 мг, 1,59 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем фильтруют через слой целита. Фильтрат затем очищают с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат, 5: 1), получая соединение 13 (653 г, 1,40 ммоль, 81%).

Кетон 13 затем восстанавливают следующей методикой. Соединение 13 (1,2 г, 2,53 ммоль) растворяют в ТГФ (30 мл), затем смесь охлаждают до -78°C и добавляют L-Selectride® (1,0 М в ТГФ, 3,8 мл). Смесь перемешивают при -78°C в течение 2,5 часа и затем нагревают до 0°C. Добавляют 10% NaOH (10 мл), затем 30% H_2O_2 (10 мл). После перемешивания в течение 2 часов добавляют воду (20 мл) и водную суспензию экстрагируют CH_2Cl_2 (4•100 мл). Объединенные органические экстракты затем промывают 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2•100 мл) и насыщенным хлоридом натрия (2 •100 мл). Органический слой сушат сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха, получая продукт 14, который используют в следующей стадии без дальнейшей очистки. 3 α -Гидроксильную группу затем защищают в виде ацетата с использованием уксусного

ангидрида и пиридина, получая ацетат 15. Так, соединение 14 растворяют в пиридине (15 мл) и уксусном ангидриде (10 мл) и смесь перемешивают в течение 12 часов. Добавляют этилацетат и диэтиловый простой эфир (1: 1, 150 мл) и смесь промывают 5% HCl (2•50 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2•50 мл). Органический слой сушат сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 10:1), получая соединение 15 (0,89 г, 1,73 ммоль, 68% после двух стадий). Удаление силиловой защитной группы у C17 соединения 15 (0,85 г, 1,63 ммоль) выполняют кипячением с обратным холодильником в ТГФ (30 мл) и TBAF (1,0 М в ТГФ, 3,6 мл) в течение трех часов с последующим выпариванием досуха. Остаток затем растворяют в CH₂Cl₂ (100 мл) и промывают H₂O (3•30 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 1: 1), получая соединение 16 (0,59 г, 1,45 ммоль, 89%). Окисление C17-гидроксила в соединении 16 затем выполняют с использованием оксалилхлорида в DMSO. Так, соединение 16 (0,57 г, 1,40 ммоль) растворяют в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляют к раствору оксалилхлорида (0,15 мл, 1,68 ммоль) и DMSO (0,24 мл, 3,36 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 15 минут добавляют триэтиламин (0,98 мл) и перемешивание продолжают в течение 5 минут. Смесь нагревают до комнатной температуры и добавляют H₂O (10 мл). Слои разделяют и органический слой промывают 5% HCl (2•5 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2•5 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 2:1), получая соединение 17 (0,54 г, 1,33 ммоль, 95%).

Реакция Виттига соединения 17 с использованием фосфористого илерида, полученного из бромиди этилтрифенилфосфония и трет-бутоксиди калия, в ТГФ дает соединение 18. Добавляют трет-бутоксид калия (0,59 г, 5,23 ммоль) в потоке азота к суспензии бромиди этилтрифенилфосфония (1,94 г, 5,23 ммоль) в ТГФ (15 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Соединение 17 (0,53 г, 1,31 ммоль) растворяют в ТГФ (10 мл) и раствор добавляют к илериду в ТГФ. Получаемую смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 12 часов, затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь фильтруют через целит и фильтрат выпаривают досуха. Остаток растворяют в CH₂Cl₂ (100 мл) и промывают насыщенным раствором NH₄C1 (2•30 мл) и H₂O (2•30 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 3:1), получая соединение 18 (0,33 г, 0,88 ммоль, 67%).

Наконец, выполняют удаление ацетонидной группы. Так, соединение 18 (20 мг, 0,053

ммоль) растворяют в 80% водной уксусной кислоте (1,5 мл) и перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Смесь выпаривают досуха, получая соединение 330 (17,8 мг, 0,053 ммоль, 99%).

ПРИМЕР 17

Ряд соединений с важной биологической активностью можно синтезировать из соединения 329. Например, соединение 333, которое содержит модель 3 β ,6 α , 7 β -гидроксифирования и этилиденоний остаток у C17, получают в три стадии из соединения 329 (схема 80, приведенная в конце описания). Так, соединение 329 (1,81 г, 5,6 ммоль) растворяют в 2,2-диметоксипропане (25 мл) и добавляют каталитическое количество камфорсульфоновой кислоты (CSA) (0,03 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляют этилацетат (200 мл) и смесь промывают 5% водным HCl (50 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2 •100 мл) и насыщенным хлоридом натрия (2 •100 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 1:1), получая соединение 331 (1,54 г, 4,3 ммоль, 76%). Реакция Виттига соединения 331 с использованием фосфористого илерида, описанного в предыдущих разделах, дает соединение 332. Так, трет-бутоксид калия (7,15 г, 63,7 ммоль) добавляют в потоке азота к перемешиваемому раствору бромиди этилтрифенилфосфония (23,7 г, 63,7 ммоль) в толуоле (360 мл). Смесь затем перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляют соединение 331 (7,7 г, 21,2 ммоль) в толуоле (210 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере азота, затем гасят добавлением по каплям воды (120 мл). Смесь разбавляют этилацетатом (900 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2•200 мл), хлоридом натрия (2•200 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 2:1), получая соединение 332 (7,2 г, 19,2 ммоль, 90%). Освобождение гидроксильных групп в соединении 332 от защитных групп затем осуществляют путем перемешивания 332 в 80% уксусной кислоте. Так, соединение 332 (7,2 г, 19,2 ммоль) растворяют в 80% уксусной кислоте (115 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Выпаривание досуха с последующей очисткой флэш-хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) дает соединение 333 (5,81 г, 17,4 ммоль, 90%).

Соединения, содержащие кетон у C3 и модель 6,7-гидроксифирования, можно получить из соединения 332. Например, окисление соединения 332 с использованием условий Swern дает соединение 334, которое можно освободить от защитных групп для превращения в соединение 335 (схема 81, приведенная в конце описания). Соединение 332 (1,01 г, 2,70 ммоль) растворяют в CH₂Cl₂ (10 мл) и затем добавляют к раствору DMSO (2,5 мл) и 2,0 М оксалилхлорида в

CH_2Cl_2 (8,1 мл) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 15 минут добавляют триэтиламин (4,6 мл) и перемешивание продолжают в течение 15 минут с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2 • 50 мл), затем насыщенным хлоридом натрия (2 • 50 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (предварительно обработан 1% триэтиламино в гексанах) (гексан/этилацетат, 19:1), получая соединение 334 (0,77 г, 2,07 ммоль, 77%). Освобождение гидроксильных групп в соединении 334 от защитных групп осуществляют, как в предыдущих примерах, путем перемешивания соединения 334 (11 мг, 0,030 ммоль) в 80% водной уксусной кислоте (1,25 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа, получая, после выпаривания досуха и очистки флэш-хроматографией на силикагеле (этилацетат), соединение 335 (9,8 мг, 0,029 ммоль, 97%).

ПРИМЕР 19

Побочным продуктом окисления по Swern на схеме 81 является хлорпроизводное 336. Соединение 336 можно освободить от защитных групп обработкой 80% уксусной кислотой, как показано на схеме 82, приведенной в конце описания. Так, соединение 336 (0,028 г, 0,072 ммоль) растворяют в 80% водной уксусной кислоте (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 3: 2), получая соединение 337 (0,024 г, 0,067 ммоль, 94%).

ПРИМЕР 20

Как описано в более раннем разделе, соединение 330 можно получить восстановлением C3-карбонила в соединении 334 (например, при помощи L-Selectride®, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) для образования 3 α -гидроксигруппы с последующим удалением защитных групп. Так, соединение 334 (0,85 г, 2,3 ммоль) растворяют в ТГФ (25 мл) и охлаждают до -78°C . Добавляют LS-Selectride (1,0 М в ТГФ, 3,0 мл) и смесь перемешивают при -78°C в течение 3 часов. Добавляют водный 10 н. NaOH (2 мл) и 30% H_2O_2 (2 мл) и смесь нагревают до 0°C . Смесь разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2 • 50 мл), затем насыщенным хлоридом натрия (2 • 50 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния (гексан/этилацетат, 3:1), получая соединение 338 (0,703 г, 1,88 ммоль, 80%). Затем освобождение гидроксильных групп в В-кольце от защитных групп дает соединение 330 (схема 83, приведенная в конце описания). Так, соединение 338 (1,44 г, 3,85 ммоль) растворяют в 80% водной уксусной кислоте (25 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов.

Смесь выпаривают досуха, получая соединение 330 (1,25 г, 3,74 ммоль, 97%). Это путь к соединению 330, альтернативный пути, показанному на схеме 79.

ПРИМЕР 21

Соединения, содержащие этильный остаток или другую алкильную цепь у C17, можно получить из соответствующего соединения, содержащего экзоциклическую двойную связь у C17. Например, соединение 339 получают каталитическим гидрированием C17-C20-двойной связи соединения 338 с последующим удалением защитных групп, как указано ниже. Так, соединение 338 (0,15 г, 0,40 ммоль) растворяют в смеси 1:1 уксусной кислоты и этанола (4 мл) и добавляют 10% Pd/C (15 мг). Смесь перемешивают в атмосфере H_2 в течение 16 часов с последующим фильтрованием и выпариванием, получая целевой продукт 339 (0,115 г, 0,340 ммоль, 85%) (схема 84a, приведенная в конце описания). Если реакцию гидрирования проводят в этилацетате (схема 84b, приведенная в конце описания), то получают промежуточный 17-этил-6,7-ацетонид 361. Так, соединение 338 (0,019 г, 0,050 ммоль) растворяют в этилацетате (5 мл) и добавляют 10% Pd/C (9 мг). Смесь перемешивают в атмосфере H_2 в течение 14 часов с последующим фильтрованием и выпариванием, получая целевой продукт 361 (0,018 г, 0,048 ммоль, 96%).

Подобным же образом, соединение 332 в уксусной кислоте гидрируют с использованием H_2 и 10% Pd/C, получая продукт 340 (схема 85, приведенная в конце описания).

ПРИМЕР 22

Соединения с альтернативными алкильными группами у C17 можно получить с использованием других реагентов Виттига. Например, соединение 342 легко получают по реакции Виттига, схожей с реакцией, описанной ранее, но с использованием MePh $_3\text{PBr}$ в качестве реагента Виттига, а не EtPh $_3\text{PBr}$, с последующим освобождением триола 341 от защитных групп, как показано на схеме 86, приведенной в конце описания. Так, бромид метилтрифенилфосфония (1,97 г, 5,51 ммоль) и трет-BuOK (0,61 г, 5,4 ммоль) перемешивают в ТГФ (10 мл) в течение 1 часа. К илиду добавляют кетон 331 (0,411 г, 1,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. После стандартной обработки, как описано ранее, сырой продукт очищают с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат, 3:1), получая соединение 341 (0,332 г, 0,920 ммоль, 81%). Продукт 341 (0,204 г, 0,567 ммоль) затем обрабатывают 80% раствором уксусной кислоты (4 мл) в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Смесь выпаривают в вакууме, получая целевой триол 342 (0,173 г, 0,540 ммоль, 95%). Соответствующее C17-метилпроизводное затем получают гидрированием соединения 341 (0,023 г, 0,063 ммоль) и 10% Pd/C (15 мг) в этилацетате (5 мл) в атмосфере H_2 с последующим, после фильтрования и выпаривания досуха, удалением защитных групп 80% раствором уксусной кислоты (2,5 мл), получая соединение 343 (0,018 г, 0,056 ммоль, 88%).

(схема 87, приведенная в конце описания).

ПРИМЕР 23

Соединения, содержащие метиленовый углерод у C3, можно синтезировать рядом различных путей. Один пример включает модифицированную методику Бартонса (Robins et al., J. Am. Chem. Soc., 105:4059-4065, 1983), как показано на схеме 88. Спирт 332 (0,10 г, 0,27 ммоль) обрабатывают фенилхлортионоформиатом (0,45 мл, 3,3 ммоль) в пиридине (2 мл) и метилхлориде (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 30:1), получая тионоэфир 344 (0,12 г, 0,22 ммоль, 84%). Эфир 334 (0,091 г, 0,17 ммоль) затем обрабатывают $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (60 мкл, 0,22 ммоль) и каталитическим количеством AIBN (4 мг) в толуоле (3 мл) при 75°C в течение 3 часов в инертной атмосфере. Смесь выпаривают досуха и соединение 345 (0,035 г, 0,1 ммоль, 57%) получают после очистки с использованием флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат, 30:1). Обработка соединения 345 (0,025 г, 0,069 ммоль) 80% водной уксусной кислотой (2 мл) в течение 1 часа при комнатной температуре с последующим выпариванием и очисткой флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 3:1) дает диол 346 (0,021 г, 0,066 ммоль, 96%) (схема 88, приведенная в конце описания).

ПРИМЕР 24

Соединения, содержащие метиленовый углерод у C 17, можно получить химическим превращением, схожим с превращением, описанным в примере 23. Например, спиртовую группу соединения 331 (0,15 г, 0,42 ммоль) сначала защищают в виде силилового эфира обработкой трет-бутилдиметилсилилхлоридом (0,095 г, 0,63 ммоль) и имидазолом (0,057 г, 0,84 ммоль) в диметилформамиде (4 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляют диэтиловым простым эфиром (75 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2•25 мл), затем H_2O (2•25 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на диоксиде кремния (гексан/этилацетат, 9:1), получая соединение 347 (0,18 г, 0,38 ммоль, 90%) (схема 89, приведенная в конце описания). Кетонную функцию соединения 347 затем восстанавливают литийалюминийгидридом в диэтиловом простом эфире, получая 17 β -спирт 348. Так, соединение 347 (0,18 г, 0,37 ммоль) растворяют в диэтиловом простом эфире (5 мл), охлаждают до 0°C и добавляют литийалюминийгидрид (0,018 г, 0,48 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и затем по каплям добавляют насыщенный бикарбонат натрия (1 мл). Смесь разбавляют диэтиловым простым эфиром (50 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2•15 мл), затем H_2O (2•15 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 4:1), получая соединение

348 (0,15 г, 0,31 ммоль, 85%). С использованием реакции типа Бартонса соединение 348 обрабатывают NaN , CS_2 и MeI в ТГФ для получения метилксантата 349 после обработки и очистки. Так, соединение 348 (0,052 г, 0,11 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл) и добавляют NaN (17,4 мг (60% в масле), 0,43 ммоль) и имидазол (5 мг, 0,074 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляют сероуглерод (0,2 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 часов с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 30 минут. Добавляют MeI (0,2 мл) и кипячение с обратным холодильником продолжают в течение дополнительных 30 минут. По каплям добавляют H_2O (1 мл) и смесь разбавляют диэтиловым простым эфиром (100 мл), промывают 5% HCl (2•30 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (2•30 мл) и затем H_2O (2•30 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 15:1), получая соединение 349 (0,054 г, 0,09 ммоль, 85%). В следующей реакции в качестве радикального инициатора обычно используют AIBN. Так, соединение 349 (0,05 г, 0,087 ммоль) растворяют в толуоле (15 мл) и добавляют $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0,051 г, 0,17 ммоль) и каталитическое количество AIBN (10 мг), смесь кипятят с обратным холодильником в течение 22 часов в инертной атмосфере. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выпаривают досуха и очищают с использованием флэш-хроматографии на диоксиде кремния (гексан/этилацетат, 40:1), получая соединение 350 (0,010 г, 0,022 ммоль, 25%). Обработка соединения 350 (0,010 г, 0,022 ммоль) 80% уксусной кислотой (2 мл) в течение 18 часов при комнатной температуре с последующим выпариванием досуха и очисткой с использованием флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1) дает соединение 351 (0,0065 г, 0,021 ммоль, 96%).

ПРИМЕР 25

Соединения с высшими алкильными цепями, присоединенными к C17, можно получить с использованием химического превращения, схожего с превращением, описанным в предыдущих примерах. Например, соединение 354 можно получить в 4 стадии из коммерчески доступного холестерилацетата (228), как показано на схеме 90, приведенной в конце описания. Ранее описанная методология, включающая C7-окисление с использованием RuCl_3 и трет- BuOOH с последующим восстановлением C7-кетона с использованием $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$, дает спирт 352. Ацетилирование соединения 352 с последующим гидроборированием (и затем обработкой щелочным пероксидом) дает целевое соединение 354.

Конкретно соединение 228 (0,431 г, 1,01 ммоль), RuCl_3 (0,020 г, 0,098 ммоль), циклогексан (5 мл), воду (0,25 мл) и 70% трет- BuOOH в воде (1,5 мл, 11,0 ммоль) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляют этилацетатом (125 мл) и промывают водным

раствором 10% Na_2SO_3 (2,50 мл) и насыщенным NaCl (2,50 мл). Органический слой сушат MgSO_4 и выпаривают досуха. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле со смесью гексаны/этилацетат, 9:1, дает соединение 229 (0,263 г, 0,591 ммоль, 59%). Восстановление С7-кетона проводят следующим образом. Смесь $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,00 г, 5,368 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют к раствору кетона 229 (1,11 г, 2,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) и смесь охлаждают до 0°C. Добавляют NaBH_4 (0,119 г, 5,14 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа с последующим нагреванием до комнатной температуры и продолжением перемешивания в течение 2 часов. Смесь осторожно гасят водным 5% HCl (10 мл) и разбавляют этилацетатом (250 мл). Эмульсию затем промывают водным 5% HCl (2,100 мл), насыщенным водным NaHCO_3 (2,100 мл) и насыщенным водным NaCl (2,100 мл). Органическую фазу сушат MgSO_4 и выпаривают досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле со смесью гексаны/этилацетат, 9:1, получая спирт 352 (0,850 г, 1,91 ммоль, 76%). Затем выполняют защиту групп и гидроборирование. Так, соединение 352 (0,850 г, 1,91 ммоль), пиридин (5 мл) и уксусный ангидрид (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают водным 5% HCl (3,50 мл), насыщенным водным NaHCO_3 (2,50 мл) и насыщенным водным NaCl (2,50 мл). Органическую фазу сушат MgSO_4 и выпаривают досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле со смесью гексаны/этилацетат, 19:1, получая продукт 353 (0,823 г, 1,70 ммоль, 99%). Диацетат 353 (0,275 г, 0,5648 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждают до 0°C и добавляют BH_3 в ТГФ (1,0 М, 2,5 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 часов при 0°C, затем осторожно гасят водным 10 н. раствором NaOH (1 мл) и водным 30% раствором H_2O_2 (1 мл). Получаемую смесь перемешивают в течение 16 часов, разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают водным 10% раствором Na_2SO_3 (2,50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (2,50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2,50 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 и выпаривают досуха. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (гексаны/этилацетат, 3: 1) дает продукт, 3 β -ацетокси-6 α ,7 β -дигидрокси-5 α -холестан (0,032 г, 0,069 ммоль, 13%), который освобождают от защитных групп обработкой метоксидом натрия (получен из металлического натрия (0,262 г, 11,4 ммоль) и метанола (10 мл)) при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь разбавляют этилацетатом (30 мл) и затем промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2,15 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (2,15 мл). Органический слой сушат MgSO_4 и выпаривают досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле со смесью гексаны/этилацетат, 1:1, получая триол 354 (0,029 г, 0,069

ммоль, 99%).

ПРИМЕР 26

Соединения, содержащие

дополнительные функциональные группы в А-кольце, были получены и испытаны на биологическую активность. Например, соединение 360 можно получить многостадийным синтезом из соединения 335, как показано на схеме 91. Ацетилирование соединения 335 с использованием уксусного ангидрида и пиридина и DMAP дает диацетоксисоединение 355. Так, соединение 335 (1,5 г, 4,5 ммоль), пиридин (10 мл), уксусный ангидрид (5 мл) и 4-диметиламинопиридин (0,028 г, 0,23 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь разбавляют этилацетатом (300 мл) и промывают водным 5% HCl (3,50 мл), насыщенным водным NaHCO_3 (3,50 мл) и H_2O (3,50 мл). Органическую фазу сушат MgSO_4 и выпаривают досуха, получая сырой остаток 355 (1,9 г), который используют в следующей реакции без дальнейшей очистки. Так, сырой продукт 355 (0,800 г, 1,9 ммоль) растворяют в AcOH и добавляют 10% Pd/C (80 мг). Смесь затем перемешивают в атмосфере H_2 в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь фильтруют и выпаривают досуха, получая сырой остаток, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 5:1), получая соединение 356 (0,702 г, 1,67 ммоль, 88%). Оксим 357 затем получают кипячением с обратным холодильником соединения 356 с $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ в растворе MeOH -пиридин. Так, соединение 356 (0,05 г, 0,12 ммоль) растворяют в смеси пиридина (2 мл) и метанола (2 мл) и добавляют $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0,017 г, 0,24 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов и смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают 5% HCl (3,15 мл), затем насыщенным бикарбонатом натрия (3,15 мл) и затем H_2O (3,15 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха, получая соединение 357 (0,052 г, 0,12 ммоль, 99%), которое используют в следующей реакции без дальнейшей очистки. Продукт 357 (0,071 г, 0,16 ммоль) затем растворяют в пиридине (13 мг) в уксусном ангидриде (3 мл), охлаждают до 0°C и добавляют ацетилхлорид (15,5 мг, 0,20 ммоль). Смесь затем нагревают в течение 8 часов при 100°C. Добавляют H_2O (0,5 мл) и нагревание продолжают в течение 30 минут. Смесь затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют H_2O (10 мл) и экстрагируют CH_2Cl_2 (3,15 мл). Объединенные органические экстракты затем промывают H_2O (2,10 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, 2:1), получая соединение 358 (0,41 г, 0,086 ммоль, 52%). С3-Кетон в 358 (0,020 г, 0,042 ммоль) затем восстанавливают NaBH_4 (2,4 мг) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют AcOH (2 капли), смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают насыщенным бикарбонатом натрия (2,15 мл), затем H_2O (2,50 мл).

Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают досуха и сырой продукт 359 растворяют в метаноле (1,5 мл). Добавляют NaOMe (10 мг) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. До достижения pH 6 добавляют ионообменную смолу Amberlite IR-120. Смесь фильтруют и выпаривают досуха и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (CHCl₃/MeOH, 10: 1), получая соединение 360 (0,010 г, 0,028 ммоль, 67% по двум стадиям) (схема 91, приведенная в конце описания).

Следующие примеры приводятся для иллюстрации, а не для ограничения.

Примеры использования

Соединения, описанные выше, используются при лечении аллергии и астмы, артрита и/или тромбоза. Используемый здесь термин "лечение аллергии и астмы, артрита и/или тромбоза" относится как к терапии аллергии и астмы, артрита и тромбоза, так и к профилактике развития аллергической реакции, бронхостеноза, воспаления и образования сгустков крови, которые вызывают тромбоз и ассоциированные болезни. Для лечения аллергии, астмы, артрита или тромбоза у теплокровного животного, такого как человек, используют эффективное количество соединения или композиции настоящего изобретения. Способы введения эффективных количеств антиаллергических, антиастматических, антиарtritных и антитромботических агентов хорошо известны в данной области и включают введение ингаляционных, пероральных или парентеральных форм. Такие лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, парентеральные растворы, таблетки, капсулы, имплантаты пролонгированного действия и чрескожные системы доставки или ингаляционные дозированные системы, использующие ингаляторы с сухим порошком, или находящиеся под давлением устройства для ингаляции со многими дозами. Обычно для лечения артрита и тромбоза предпочтительно пероральное или внутривенное введение, тогда как пероральное или ингаляционное/интраназальное введение предпочтительно для астмы и аллергии. Дозированное количество и частоту введения выбирают для обеспечения эффективного уровня агента без вредного действия. Они будут обычно варьировать от дозы около 0,01 до 100 мг/кг в день, обычно от около 0,1 до 10 мг/кг в день, когда их вводят перорально или внутривенно для антиаллергического, антиастматического, антиарtritного или антитромботического действия. Кроме того, диапазон доз будет обычно от около 0,01 до 1 мг/кг в день, когда их вводят интраназально или ингаляцией для антиастматического и антиаллергического действия.

Введение соединений или композиций настоящего изобретения можно осуществить в комбинации с введением других агентов. Например, может быть желательно введение бронхолитического средства или глюкокортикоидного агента для воздействия на астму, глюкокортикоида для воздействия на артрит или антигистамина для воздействия на аллергию. Нестероидные соединения можно вводить совместно со стероидами настоящего изобретения и/или нестероидные

соединения можно использовать в комбинации со стероидными соединениями изобретения для обеспечения терапии одной или нескольких болезней из астмы, аллергии, артрита и тромбоза.

5 Например, ниже представлено несколько примеров биологической активности различных соединений, описанных в примерах синтезов, разделы 1-5.

10 Антитромболитическая активность полигидроксилированных стероидов

В данном изобретении было описано, что полигидроксилированные стероиды, а также промежуточные продукты, описанные в предыдущих разделах, ингибировали агрегацию тромбоцитов, вызванную фактором активации тромбоцитов (PAF). PAF представляет собой локальный медиатор тромбоза, и профилактика образования сгустков крови принимает прямое участие в лечении тромбоза и ассоциированных сердечно-сосудистых болезней. Система анализа, используемая для оценки способности соединений ингибировать агрегацию тромбоцитов в ответ на экзогенные стимулы, является показателем антитромботической или тромболитической активности.

25 Тромбоциты были выделены из крови кроликов и приготовлены при плотности $2,4 \cdot 10^8$ клеток/мл в буфере Tyrodes (pH 7,2), содержащем Ca²⁺. Тромбоциты инкубировали с каждым соединением в течение 5 минут при 37°C до стимуляции. Тромбоциты стимулировали 1 нМ фактором активации тромбоцитов (PAF; EC₇₅) в присутствии каждого из соединений и агрегацию контролировали в течение 5 минут. Соединения растворяли в 35 диметилсульфоксиде (DMCO) и агрегацию измеряли как процент ответа на 1 нМ PAF, полученного в присутствии подходящей концентрации DMCO. Степень ингибирования, вызванного каждым образцом, вычисляли с использованием контрольной реакции в присутствии DMCO, равной 100%.

В таблице 1 приводятся примеры некоторых соединений, которые ингибируют реакцию тромбоцитов в ответ на PAF.

45 Влияние соединений на высвобождение гексозаминидазы из линии тучных клеток крыс (RBL-2H3)

Антиаллергическое действие различных полигидроксилированных стероидов настоящего изобретения было оценено путем измерения их влияния на 50 антиген-индуцированную секрецию гексозаминидазы из пассивно сенсibilизированной линии тучных клеток крыс (RBL-2H3) и линии тучных клеток мышей (MC/9). Способность агентов ингибировать высвобождение содержимого гранул тучных клеток, например гистамина и гексозаминидазы, является показателем антиаллергической и/или антиастматической активности.

Гексозаминидаза высвобождается из 60 гранул тучных клеток вместе с гистамином и другими медиаторами во время антигенной стимуляции. Клетки RBL-2H3 и MC/9 выращивали в культуре и пассивно сенсibilизировали на динитрофенол (DNP) с использованием человеческих антител на DNP (IgE). Клетки инкубировали с каждым соединением (25 мкМ) в течение 1 часа при 37

°C и затем стимулировали 0,1 мг/мл DNP-HSA (антиген) в течение 15 минут. Аликвоты супернатанта удаляли и использовали для измерения количества гексозаминидазы, высвобожденной во время стимуляции антигеном. Количество гексозаминидазы, присутствующее в супернатанте, определяли колориметрически путем мониторинга ферментативного метаболизма п-нитрофенил-N-ацетил-β-D-глюкозаминида (p-NAG) в течение периода 1 час у 410 нм. Влияние каждого соединения определяли как процент антиген-индуцированной реакции (минус фоновое высвобождение), полученной в присутствии только ДМСО, как показано в таблицах 2 и 3. Эти величины использовали для определения степени ингибирования антиген-индуцированного высвобождения гексозаминидазы из клеток.

Влияние выбранных соединений на индуцированное аллергеном сокращение гладкой мышцы подвздошной кишки

Способность соединений ингибировать индуцированное аллергеном сокращение подвздошной кишки сенсibilизированных животных представляет показатель антиаллергической активности. Подвздошная кишка сенсibilизированных морских свинок особенно пригодна для измерения немедленной аллергической реакции.

Подвздошную кишку морских свинок использовали для оценки способности соединений ингибировать индуцированное аллергеном высвобождение гистамина и медиатора, вызывающих сокращение гладкой мышцы. Морских свинок сенсibilизировали внутрибрюшинной инъекцией 100 мг овальбумина и внутримышечной инъекцией 50 мг овальбумина в день 0 с последующей второй внутримышечной инъекцией 50 мг овальбумина в день 1. Было обнаружено, что через двадцать дней после первоначальной иммунизации животные были сенсibilизированы, была получена анафилактическая реакция на стимуляцию аллергеном. Сегменты подвздошной кишки получали и суспендировали, причем сокращение мышц измеряли в продольной плоскости, в буфере Tyrode при 37°C и аэрировали 5% CO₂ в O₂. Ткани суспендировали при напряжении покоя 2 г и изометрические сокращения измеряли с использованием преобразователей усилия-смещение, соединенных с полиграфом. Ткани стимулировали 3 мкМ гистамина 3 раза для гарантирования получения воспроизводимых сокращений. Ткани затем инкубировали с каждым соединением (30 мкМ) или 0,15% диметилсульфоксида (ДМСО) в качестве контроля в течение 20 минут, после этого времени ткани подвергали антигенной стимуляции 100 мкг/мл овальбумина. Магнитуду сокращения, индуцированного ОА, в присутствии каждого соединения, выражали как процент сокращения, полученного на 3 мкМ гистамина. Защитное действие различных соединений на ОА-индуцированное сокращение подвздошной кишки морских свинок от сенсibilизированных животных суммируется в таблице 4.

Влияние выбранных соединений на индуцированный аллергеном бронхостеноз in vitro и in vivo

Влияние ряда соединений, описанных здесь, на индуцированный аллергеном бронхостеноз оценивали для антиастматической активности. Способность соединения ингибировать индуцированное аллергеном усиление в функции легкого у сенсibilизированных морских свинок в ответ на стимуляцию аллергеном является показателем антиастматической активности. Эта модельная система особенно полезна при оценке потенциального действия соединения при лечении ранней астматической реакции (EAR), когда имеет место тяжелый бронхостеноз.

Морских свинок подвергали действию распыленного раствора 1% овальбумина (ОА) в солевом растворе в течение 15 минут. Через 10 дней было обнаружено, что животные были сенсibilизированы, т.е. трахеальная ткань реагировала с анафилактическим бронхоспазмом на дальнейшую стимуляцию антигеном (ОА). Было обнаружено, что трахеи этих животных реагировали аналогичным образом на ситуацию in vivo. Трахеальные кольца получали и помещали в ванну из раствора Krebs-Henseleit при 37°C и аэрировали 5% CO₂ в O₂. Ткани суспендировали при напряжении покоя 2 г и изометрическое сокращение измеряли с использованием преобразователей усилия-смещение, соединенных с полиграфом. Ткани инкубировали с каждым соединением или 0,1% диметилсульфоксида (как контроль) в течение 20 минут, после чего к ткани добавляли повышенные концентрации ОА (0,001-100 мкг/мл). После того, как была добавлена последняя концентрация ОА и ответ был зарегистрирован, ткани стимулировали 100 мкМ метахолина, который вызывал максимальное сокращение трахеи. Магнитуду сокращения, вызванного ОА в присутствии каждого соединения, выражали как процент максимального сокращения, полученного с использованием метахолина (100 мкМ). Защитное действие различных соединений на ОА-индуцированное сокращение трахеальной ткани суммировано в таблицах 5-7.

Кроме того, влияние соединений изобретения на функцию легкого in vivo определяли у сенсibilизированных животных следующим образом.

Самок морских свинок Cam Hartley (350-400 г) сенсibilизировали к овальбумину, подвергая морских свинок воздействию распыленного раствора 1% овальбумина в солевом растворе в течение 15 минут. Через 10-12 дней было обнаружено, что животные были действительно сенсibilизированы к аллергену (овальбумин). Животных обрабатывали путем перорального кормления при слабой анестезии галотаном, 300 мкл полиэтиленгликоля-200 (ПЭГ) или 5 мг/кг испытуемого соединения в 300 мкл ПЭГ. Животных обрабатывали один раз в день в течение 4 дней с конечной дозой, введенной за 2 часа до стимуляции аллергеном. Альтернативно соединения доставляли ингаляцией с использованием распылителя Hudson, действующего под давлением кислорода 0,422 кг/см² (6 psi) и обеспечивающего разовую дозу 50 мкг/кг, за 20 минут до стимуляции.

Животное во время хирургической процедуры анестезировали с использованием кетамина (50 мг/мл, внутривенно) и ксилаина (10 мг/кг, внутривенно) и 1% галотана. Проводили трахеотомию и заполненную водой эзофагеальную канюлю вставляли до помещения животного в плетизмограф для регистрации изменений объема органов тела. Трахеальную канюлю соединяли с фиксированной трахеальной канюлей в плетизмографе. Сердечную функцию контролировали с использованием электрокардиографии. Животное парализовали с использованием бромида панкурония (0,8 мг/кг, внутримышечно) и вентилировали 3 мл чередующимися вдохами и выдохами с использованием небольшого аппарата Harvard для искусственной вентиляции легких животных при частоте 60 вдохов в минуту. Данные легочного сопротивления и динамического изменения объема легких получали из сигналов объема, потока и транслегочного давления с использованием многоточечного анализа.

Легочную функцию постоянно контролируют на всем протяжении эксперимента и измерения легочного сопротивления и изменения объема легких проводят в различных точках времени (например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 и 30 мин) после антигенной стимуляции. Данные собирают на соединенной с компьютером системе физиологических измерений с использованием программного обеспечения DIREC Physiological recording и анализируют с использованием программного обеспечения ANADAT, предназначенного для измерения механики внешнего дыхания. Это программное обеспечение было получено от RHT-InfoDat Inc., Montreal, Quebec, Canada.

После того как получают измерения базового сопротивления и изменения объема легких, животное стимулируют для ответной реакции 6 вдохами солевого раствора. Через 10 минут, в течение которых не должны иметь место изменения в функции легких, животное стимулируют для ответной реакции 6 вдохами 2 или 3% овальбумина в солевом растворе (в качестве антигенного стимула). Солевой раствор и антиген доставляют с каждым вдохом с использованием распылителя Hudson. Защитное действие соединения 330, введенного перорально, на ОА-индуцированное сокращение трахеальной ткани, суммируется в приведенных ниже таблицах 8 и 9.

Защитное действие соединения 330, введенного ингаляцией, на ОА-индуцированное сокращение трахеальной мышцы суммируется в приведенных ниже таблицах 10-11.

Защитное действие соединения 339, введенного перорально, на ОА-индуцированное сокращение трахеальной мышцы суммируется в приведенных ниже таблицах 12-13.

Защитное действие соединения 342, введенного перорально, на ОА-индуцированное сокращение трахеальной ткани, суммируется в приведенных ниже таблицах 14-15.

Влияние выбранных соединений на индуцированное аллергеном воспаление легких

Способность соединения ингибировать

индуцированное аллергеном аккумулятивное клеток воспалительного инфильтрата, таких как эозинофилы и нейтрофилы, в промывной жидкости, полученной от сенсibilизированных животных, представляет показатель антиагматической активности. При оценке влияния соединения на лечение позднефазной реакции астмы, когда очевидно воспаление легких и вторая фаза бронхостеноза, особенно полезна модельная система.

Самцов крыс Brown Norway (200-250 г) сенсibilизируют к овальбумину внутривенной инъекцией 1 мг овальбумина и 100 мг гидроксида алюминия в 1 мл стерильного солевого раствора. Через 21 день было обнаружено, что животные сенсibilизированы к овальбумину. Животных обрабатывают лекарственным средством или наполнителем (0,3 мл ПЭГ-200) один раз в день в течение 4 дней пероральным кормлением. Животных стимулируют путем обработки, в течение периода 60 минут, распыленным раствором 0,5% овальбумина в солевом растворе, генерированном с использованием распылителя Devillbiss. Конечную дозу лекарственного средства дают через 24 часа после стимуляции. Через 48 часов после стимуляции животных безболезненно умерщвляют передозировкой галотана и легкие промывают 7,2 мл стерильного солевого раствора (комнатная температура). Выделенную промывочную жидкость помещают на лед и центрифугируют при 1200 об/мин для отделения клеток от супернатанта. Клетки подвергают быстрому действию буфера Трис/хлорид аммония, pH 7,3, для удаления любых эритроцитов и промывают забуференным фосфатом соевым раствором. Продукты цитоцентрифугирования каждого образца клеток получали и окрашивали для присутствия клеток, содержащих пероксидазу, и для определения числа эозинофилов и нейтрофилов. Число клеток воспалительного инфильтрата выражали как процент от общего числа клеток, выделенных в промывной жидкости. Защитное действие соединения 330 на индуцированное аллергеном воспаление легких суммируется в таблице 16.

Влияние выбранных соединений в аллергической модели астмы овец

Было исследовано влияние выбранных соединений в аллергической модели астмы овец.

Использовали аллергическую модель овец, поскольку она проявляет основные характерные черты, связанные с астмой. Такая модель проявляет природную аллергию, ранний (острый) бронхостеноз, бронхостеноз в поздней стадии, воспаление легких и бронхальную гиперчувствительность. Модель находится в сознании, животные дышат самопроизвольно, что позволяет проводить измерение бронхостеноза дыхательных путей и острую гиперчувствительность дыхательных путей.

Животных, которые были естественно сенсibilизированы к *Ascaris suum* (30-40 кг), интубировали эндотрахеальной трубкой и баллонным катетером, помещенным в нижней части пищевода. Плевральное давление оценивали пищеводным катетером, тогда как

давление ниже измеряли катетером с боковой дыркой, введенным через эндотелиальную трубку и помещенным дистально к наконечнику эндотелиальной трубки. Разности транслегочного давления между трахеальным и плевральным давлениями измеряли системой катетеров с датчиками разности давлений.

Проксимальный конец эндотрахеальной трубки соединяли с пневматогографом Fleisch для измерения изменений потока. Легочное сопротивление (R_L) вычисляли из измерений транслегочного давления, дыхательного объема (из цифрового интегрирования сигнала потока) и потока методикой слабого потока. SR_L вычисляли как $R_L V_{tg} (V_{tg} = \text{объем газа грудной клетки})$.

Аэрозоли, генерированные с использованием имеющегося распылителя, направляли к Т-участку, связанному последовательно с респиратором Harvard и трахеальной трубкой. Аэрозольную поставку регулировали с использованием дозаторной системы, состоящей из соленоидного клапана и сжатого воздуха (1,406 кг/см², 20 psi), активированной в начале каждого цикла вдыхания. Аэрозоли поставляли в дыхательно-выдыхательных объемах 500 мл при 20 Гц.

Выбранные соединения изобретения растворяли в качестве исходного раствора в ДМСО и разбавляли в солевом растворе. Животные получали либо 400 мкг/кг соединения за 30 мин до стимуляции и через 4 часа после стимуляции, либо 400 мкг/кг соединения в течение 4 дней с последней дозой за 2 часа до стимуляции. Экстракт *Ascaris suum* разбавляли в забуференном фосфатом физиологическом растворе до концентрации 82000 единиц белкового азота/мл и доставляли аэрозолем в течение 20 мин. Карбахол растворяли в PBS (забуференный фосфатом физиологический раствор) до концентраций 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 4,0% (масса/объем). Каждое животное служило в качестве его собственного контроля на всем протяжении исследования.

Удельное легочное сопротивление (SR_L) измеряли каждые 60 минут в течение 8 часов после стимуляции антигеном. Гиперчувствительность дыхательных путей к карбахолу измеряли через 24 часа после начальной стимуляции.

Защитное действие соединения 330, введенного неотложно (за 30 мин до стимуляции и 4 часа после стимуляции, 400 мкг/кг), на удельное легочное сопротивление и гиперчувствительность суммируется в таблицах 17-18.

Дальнейшие исследования, демонстрирующие защитное действие соединения 330, введенного в течение 4 дней (400 мкг/кг), на удельное легочное сопротивление и гиперчувствительность, суммируются в таблицах 19-20.

Влияние выбранных соединений на фактор транскрипции, включаемый в процесс воспаления

Отличительным признаком ряда хронических воспалительных болезней является активация ряда генов, которые, как известно, неотъемлемо (интегрально) участвуют в поддержании состояния воспаления. Среди них (продуктов этих генов) имеются цитокины, хемокины, молекулы

адгезии, факторы транскрипции и протеазы. Основным для индуцированной экспрессии многих из этих провоспалительных молекул является класс белков, названных факторами транскрипции. Одним семейством факторов транскрипции, которые, как известно, являются ключевыми для провоспалительного состояния, является NF-kB. Ряд клинических состояний болезней ассоциируется с повышенными уровнями активированных NF-kB. Они включают атеросклероз, раковые заболевания, инфекционные болезни и различные болезни, основанные на воспалении, включая астму, воспалительную болезнь кишечника, артрит, ишемию/перфузию и воспалительные состояния кожи. Было обнаружено, что соединения, описанные в данном изобретении, вызывают ингибирование активации NF-kB, вызванной сложными эфирами форбола (активаторы NF-kB).

Анализы по смещению в геле использовали для изучения действия выбранных соединений изобретения на активацию NF-kB путем определения уровня связывания NF-kB со специфическими сайтами на ДНК. Олигонуклеотиды, используемые для измерения связывания NF-kB, метили следующей методикой. 5 мкл олигонуклеотида NF-kB (8,9 пмоль), 2 мкл 10х буфера T4-полинуклеотидкиназы, 10 единиц T4 полинуклеотидкиназы и 1 мкл γ -P-32-dATP (10 мКи) разводили при помощи H₂O до конечного объема 20 мкл. Реакционную смесь инкубировали при 37°C в течение 30 минут. После этого времени реакцию гасили 2 мкл 0,5 М ЭДТА и 2 мкл 3 М NaOAc (pH 5,2). Добавляли 2,5х объема 100% EtOH и получаемую смесь центрифугировали при 15000 g (микроцентрифуга еppendorf) в течение 10 минут. Осадок после центрифугирования затем промывали несколько раз в 70% этаноле, сушили на воздухе при комнатной температуре в течение 10 минут и ресуспендировали в дважды перегнанной H₂O (конечная концентрация 0,75 пмоль/2 мкл). Клетки (RBL-2H3 и A-549) промывали два раза в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) при комнатной температуре. Их соскабливали из чашек для культур тканей в 5 мл PBS с использованием скребка для клеток и центрифугировали (1500 об/мин при комнатной температуре, центрифуга Beckman GPR). После удаления супернатанта клетки ресуспендировали в 2х объеме (от объема осадка после центрифугирования) буфера A (0,25 М сахара, 20 mM HEPES (pH 7,9), 10 mM KC1, 1,5 mM MgCl₂, 0,5 mM DTT (дитиотреитол), 0,5 mM спермидин, 0,15 mM спермин). Суспензию рецентрифугировали и клетки ресуспендировали в том же буфере при концентрации 10⁸ клеток/мл. Клеткам давали инкубироваться при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли лизолецитин (10 мг/мл в буфере A) до конечной концентрации 400 мкг/мл (4 мкл/100 мкл буфера A) и суспензию инкубировали с осторожным переворачиванием не более чем 90 секунд. Лизис клеток быстро останавливали добавлением двух объемов охлажденного льдом буфера A, содержащего 3% BSA. Ядра собирали центрифугированием при 4000 об/мин в течение 1 минуты при 4°C

в микроцентрифуге. Супернатант удаляли и осадок ресуспендировали в буфере А, содержащем 3% BSA, до центрифугирования при 30000 об/мин в течение 60 секунд при 4 °С (Beckman, TL-100). Ядра ресуспендировали в охлажденном льдом буфере В (20 mM HEPES (pH 7,9), 25% (об./об.) глицерина, 0,6 M KCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM ЭДТА, 0,5 mM DTT, 0,5 mM PMSF) при плотности приблизительно 10⁷ ядер/мл. Ядра разрывали при выдерживании на льду обработкой ультразвуком с 2 пульсами по пять секунд (интенсивность оседания 40%, MICROSON: Ultrasonic cell disrupter). Гомогенат на льду осторожно перемешивали в течение 30 минут до центрифугирования при 25000 g и при 4 °С в Beckman TL-100. Супернатант затем удаляли и замораживали при -70 °С, если не использовали сразу. Определение ДНК-связывающей активности NF-kB проводили следующим образом: 2 мкл 10х буфера для связывания {20 mM HEPES (pH 7,5), 50 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 200 мкг/мл BSA (Sigma #D-2185), 8% глицерина}, 0,4 мкл Poly-dI-dC (0,5 мг/мл исходного сырья), 2,0 мкл ³²P-меченого олиго смешивали с 5 мкг белка, выделенного из клеточных ядер. Получаемую смесь доводили до конечного объема 20 мкл дистиллированной H₂O. Ее затем инкубировали на льду в течение 5 минут, чтобы провести связывание. Далее проводили инкубацию (от 20 до 30 минут) при комнатной температуре. Образцы затем загружают на 4,5% гель акриламида {6 мл (29:1) акриламид: бис, 2 мл 5х буфера TBE, 800 мкл 50% глицерина, 31 мл дистиллированной H₂O, 150 мкл 10% APS (персульфат аммония), 40 мкл TEMED}. Через гели акриламида предварительно пропускали 0,25х буфера TBE в течение 1,5 часов (10 В/см) с последующей заменой буфера перед загрузкой и пропуском (проведения электрофореза) настоящих образцов.

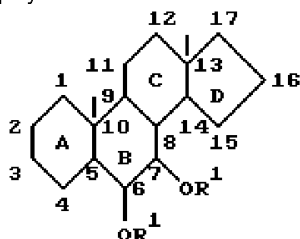
Влияние выбранных соединений настоящего изобретения на активность NF-kB, определяемое с использованием анализа связывания по сдвигу в геле, приводится в таблице 21.

Все публикации и заявки на патенты, упоминаемые в этом описании, включаются здесь в качестве ссылки до такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация или заявка на патент была конкретно и отдельно включена в качестве ссылки.

Из вышеуказанного должно быть очевидно, что хотя конкретные осуществления изобретения были описаны здесь для целей иллюстрации, возможны различные изменения, не выходящие за пределы сущности и объема данного изобретения. Таблицы To

Формула изобретения:

1. 6,7-Окисленные стероиды общей формулы



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты,

где кольца А, В, С и D являются полностью насыщенными;

С3 замещается = О, или двумя из R⁴ и -OR¹, каждый из которых выбран независимо, где R⁴ представляет Н и R¹ представляет Н или защитную группу;

или каждый из С3 и С4 замещается -OR¹, где R¹ представляет Н или защитную группу, так что смежные -OR¹ группы вместе образуют циклическую структуру, которая защищает смежные -OR¹ группы; или С3 и С4 соединяются с одним и тем же атомом кислорода с образованием кольца оксирана;

С6 и С7 каждый замещается -OR¹, где R¹ представляет Н или защитную группу, так что смежные -OR¹ группы могут вместе образовать циклическую структуру, которая защищает смежные -OR¹ группы;

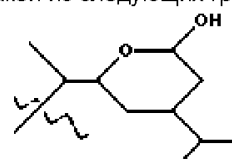
С15 замещается = О, или двумя R⁴, где R⁴ представляет Н;

С17 замещается согласно любому из следующего:

(а) -R⁴;

(б) -OR¹;

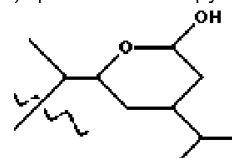
(с) одним из: = О; = C(R²)(R³), где R² и R³ независимо выбирают из Н или C₁₋₄ alkyl; и -C(R⁴)(R⁴)(C(R⁴)(R⁴))_n, где n равно числу от 1 до 6; при соблюдении условия, что, если С3 и С4 связываются с атомами кислорода и заместитель С6 -OR¹ имеет альфа-конфигурацию и заместитель С7 -OR¹ имеет бета-конфигурацию, то С17 не замещается никакой из следующих групп:



или



(d) циклической структурой формулы



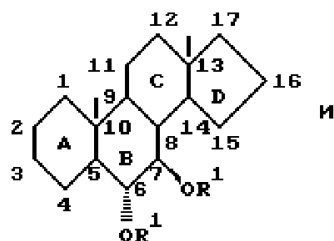
если С3 и С4 не замещаются одновременно гидроксилом или защищенным гидроксилом, или

(е) двумя атомами водорода, если С3 не замещается карбонильной группой;

R¹ представляет Н или защитную группу, так что -OR¹ представляет защищенную гидроксильную группу;

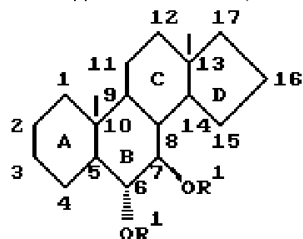
R², R³ и R⁴, в каждом случае независимо, выбирают из Н и C₁₋₄ алкила.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу, выбранную из

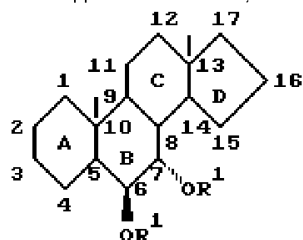


включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

3. Соединение по п. 2, имеющее формулу



4. Соединение по п. 2, имеющее формулу



5. Соединение по п. 1, где C11 и C12, каждый, замещается только водородом.

6. Соединение по п. 1, где C17 замещается заместителем, выбранным из C₁-C₇ углеводородного радикала.

7. Соединение по п. 1, где C17 замещается заместителем, выбранным из формул = C(C₁-C₄)₂ и = CH(C₁-C₄).

8. Соединение по п. 1, где C17 замещается заместителем, выбранным из карбонила, гидроксила и защищенного гидроксила.

9. Соединение по п. 1, где C3 замещается заместителем, выбранным из гидроксила и защищенного гидроксила.

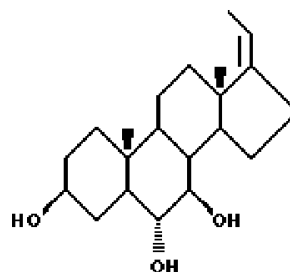
10. Соединение по п. 1, где C3 и C4, оба, замещаются кислородом и вместе образуют эпексид, ацеталь или кеталь.

11. Соединение по п. 1, где C6 и C7, каждый замещается водородом.

12. Соединение по п. 1, где C6 и C7, оба, замещаются гидроксильными группами.

13. Соединение по п. 1, имеющее формулу

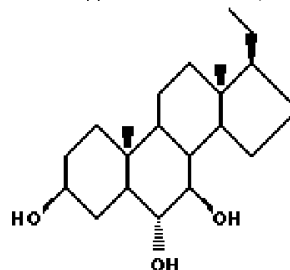
5



10

14. Соединение по п. 1, имеющее формулу

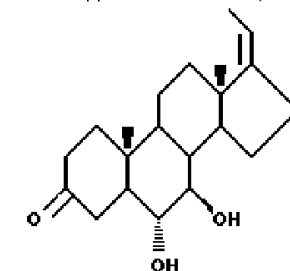
15



20

15. Соединение по п. 1, имеющее формулу

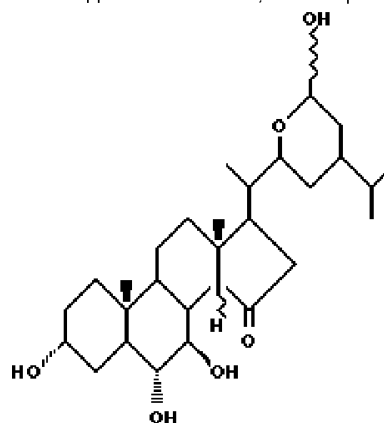
25



30

16. Соединение по п. 1, имеющее формулу

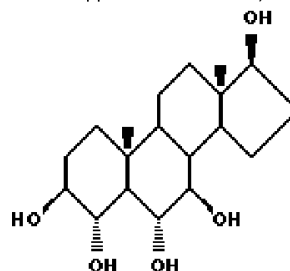
35



40

17. Соединение по п. 1, имеющее формулу

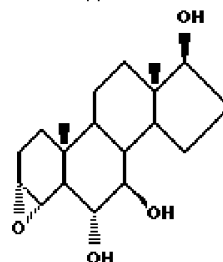
50



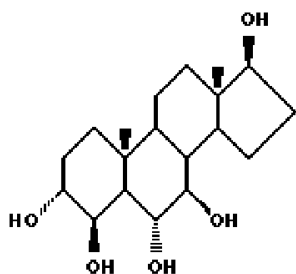
55

18. Соединение по п. 1, имеющее формулу

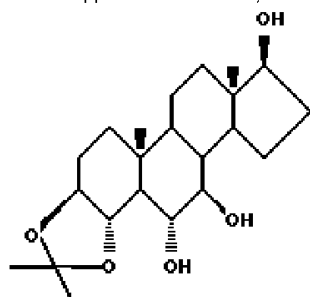
60



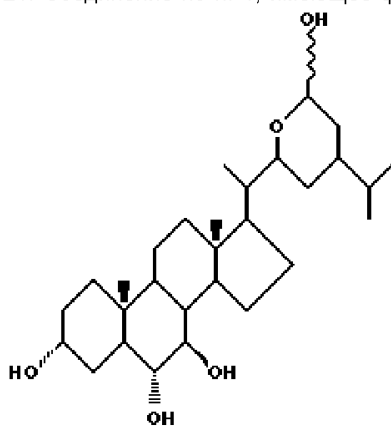
19. Соединение по п. 1, имеющее формулу



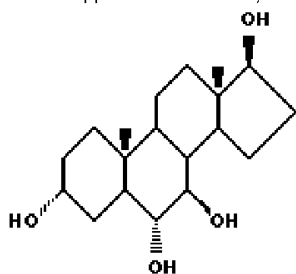
20. Соединение по п. 1, имеющее формулу



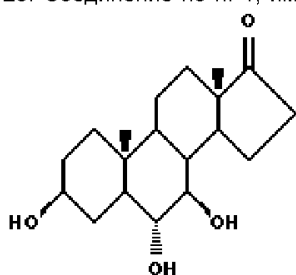
21. Соединение по п. 1, имеющее формулу



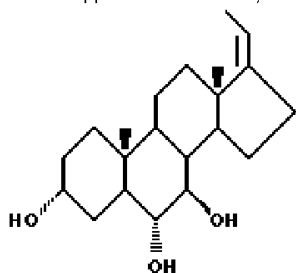
22. Соединение по п. 1, имеющее формулу



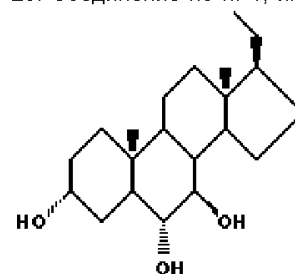
23. Соединение по п. 1, имеющее формулу



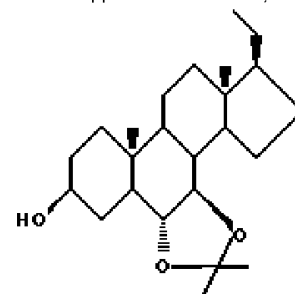
24. Соединение по п. 1, имеющее формулу



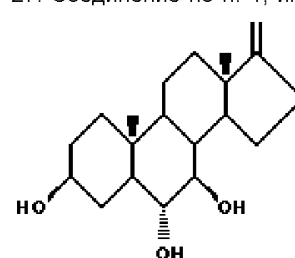
25. Соединение по п. 1, имеющее формулу



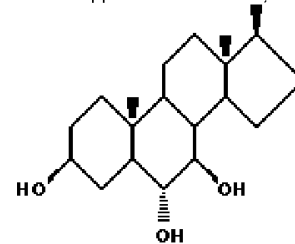
26. Соединение по п. 1, имеющее формулу



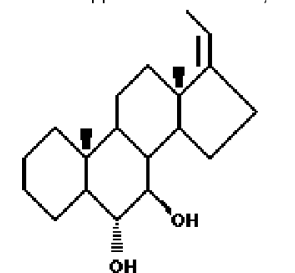
27. Соединение по п. 1, имеющее формулу



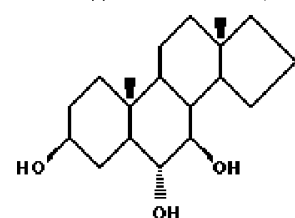
28. Соединение по п. 1, имеющее формулу



29. Соединение по п. 1, имеющее формулу

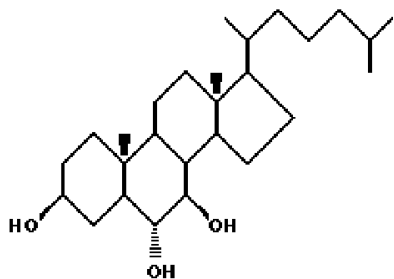


30. Соединение по п. 1, имеющее формулу



31. Соединение по п. 1, имеющее формулу

RU 2 1 9 6 1 4 3 C 2



Приоритет по пунктам и признакам:
11.07.1996 по пп. 1-31;
12.07.1996 - уточнение признаков по пп.
1-31.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 9 6 1 4 3 C 2

Схема I

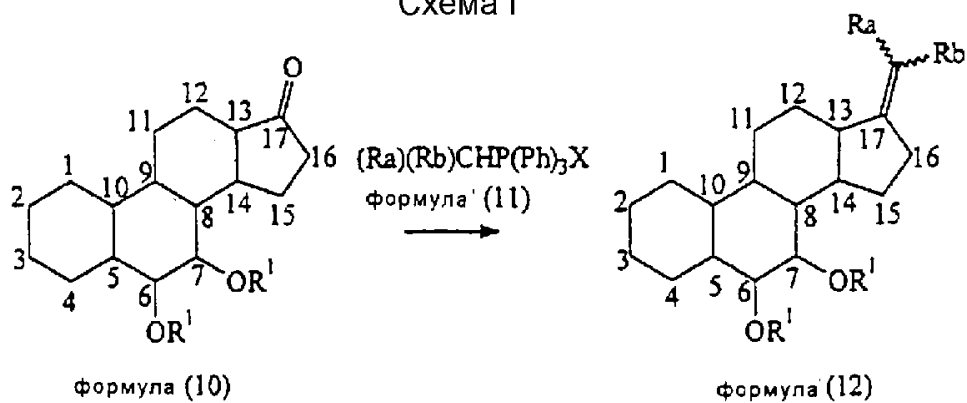


Схема II

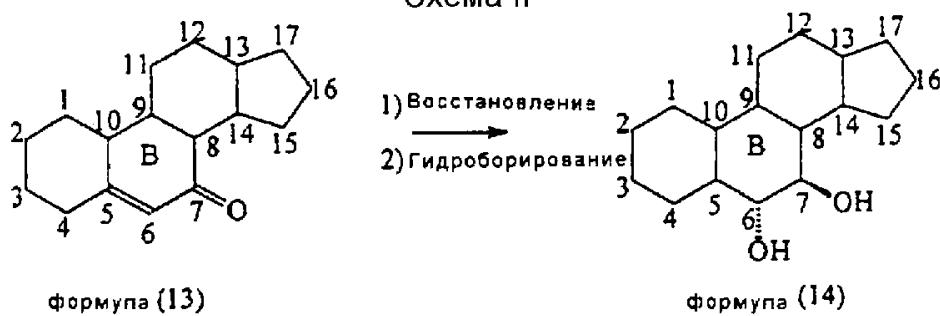


Схема III

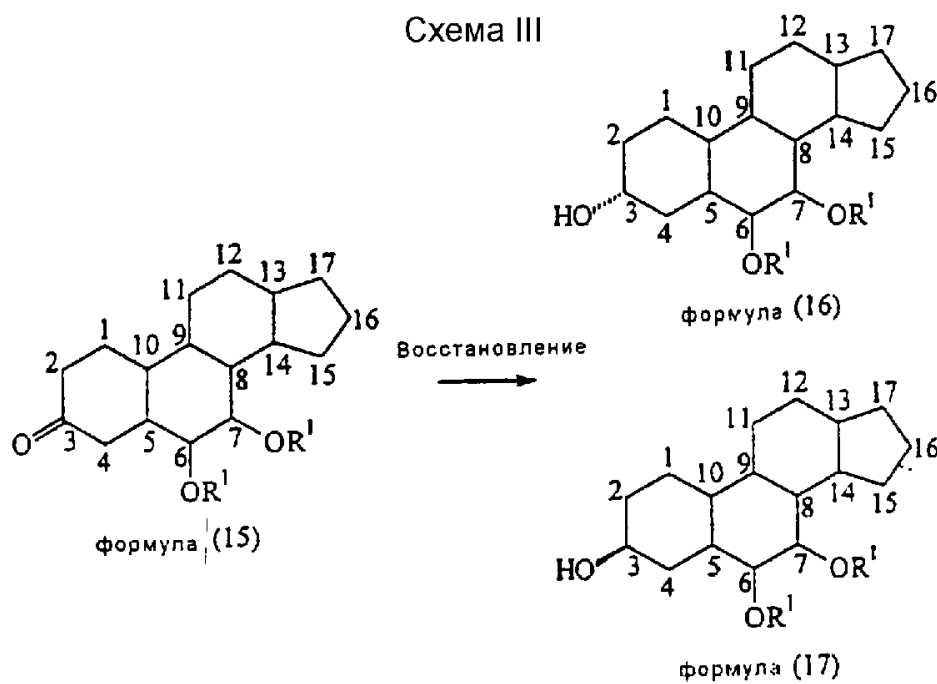


Схема 1

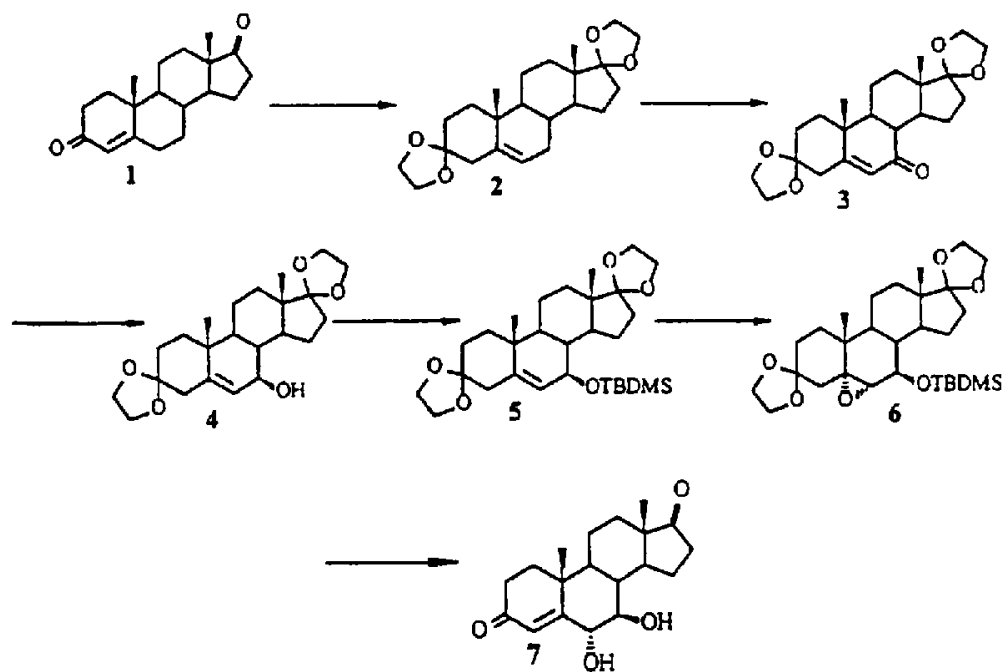


Схема 2

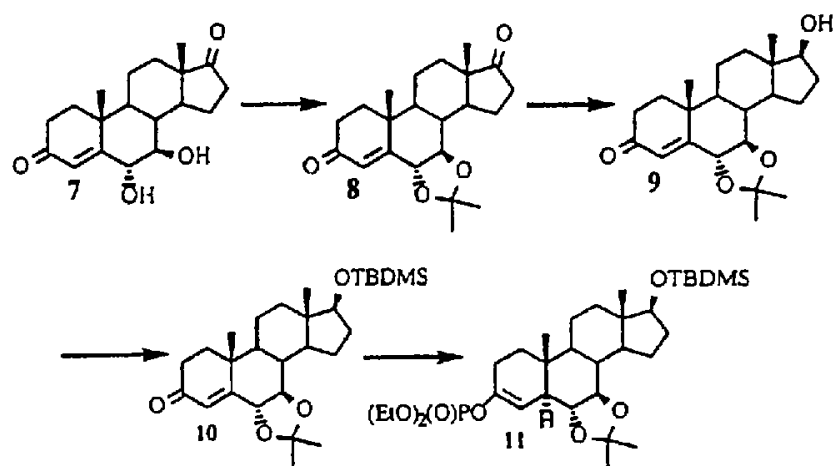


Схема 3

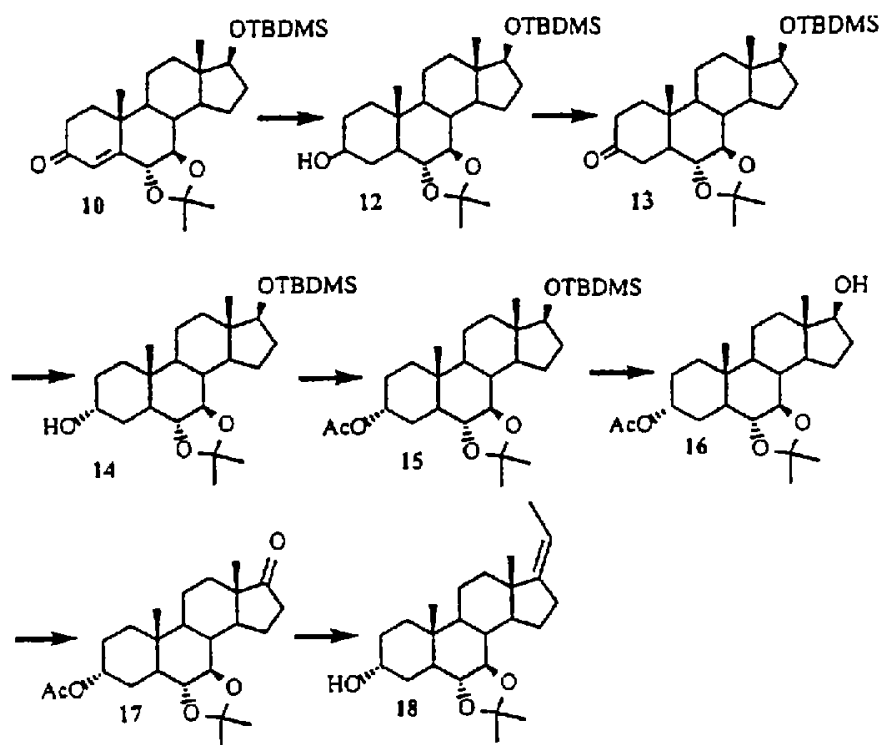


Схема 4

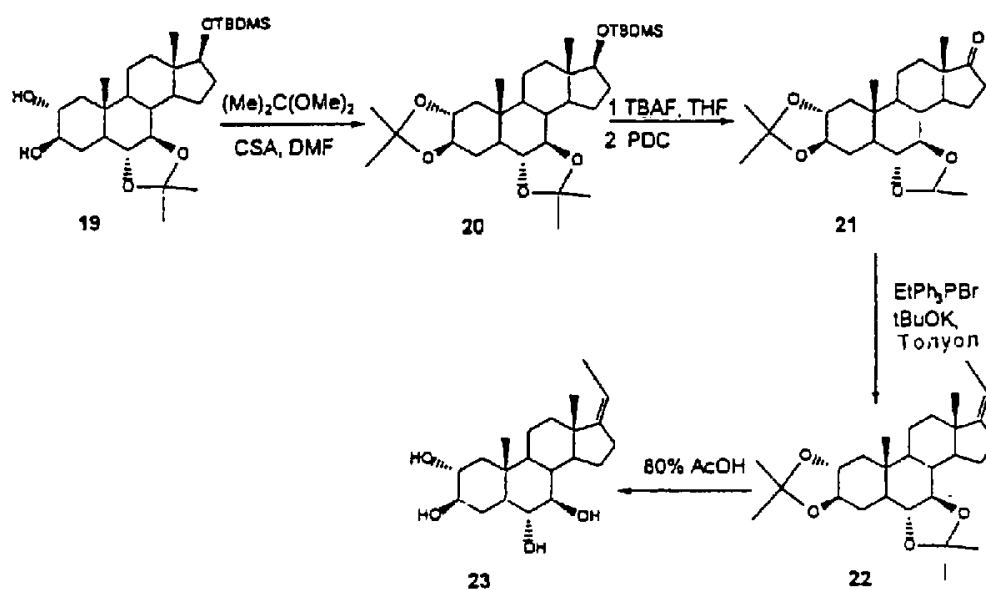


Схема 5

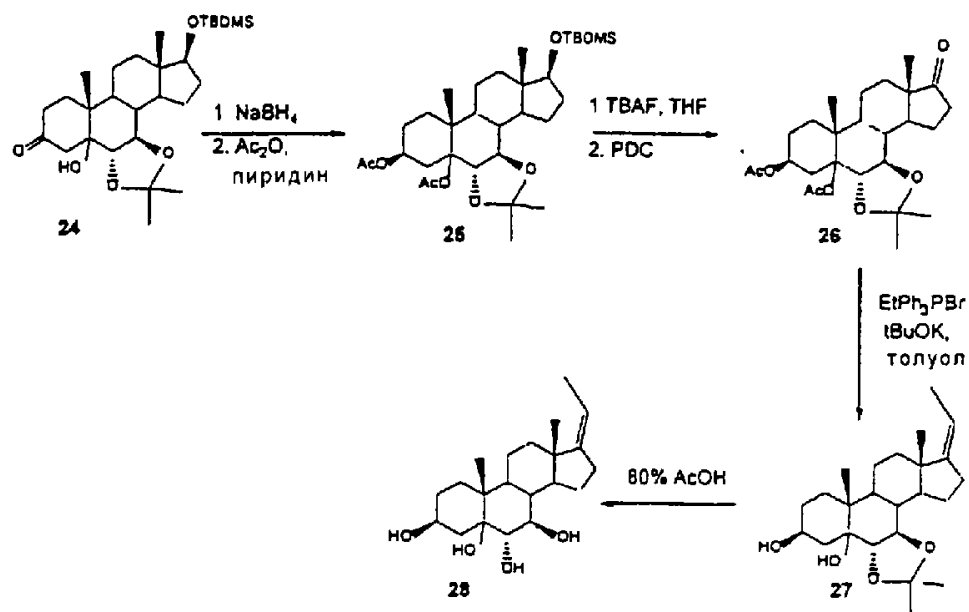


Схема 6

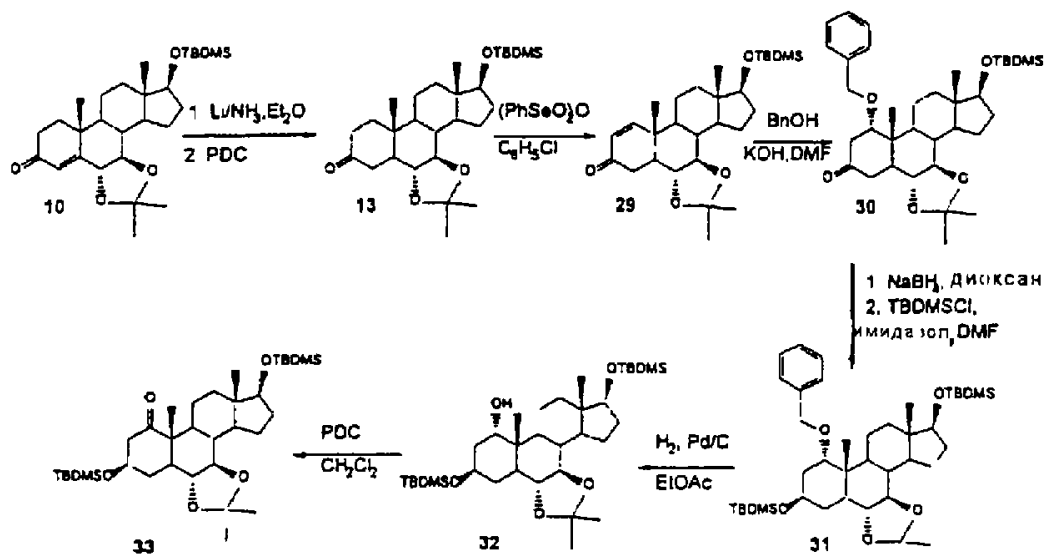


Схема 7

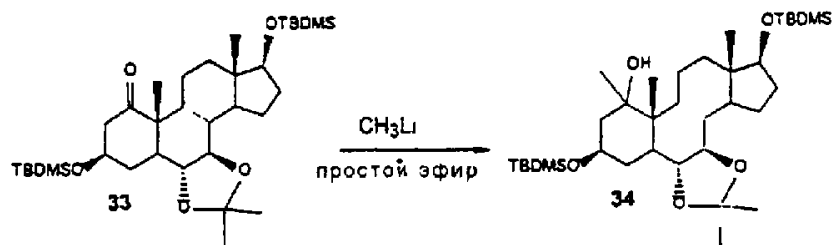


Схема 8

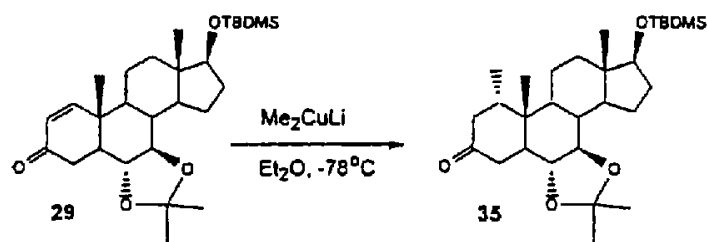


Схема 9

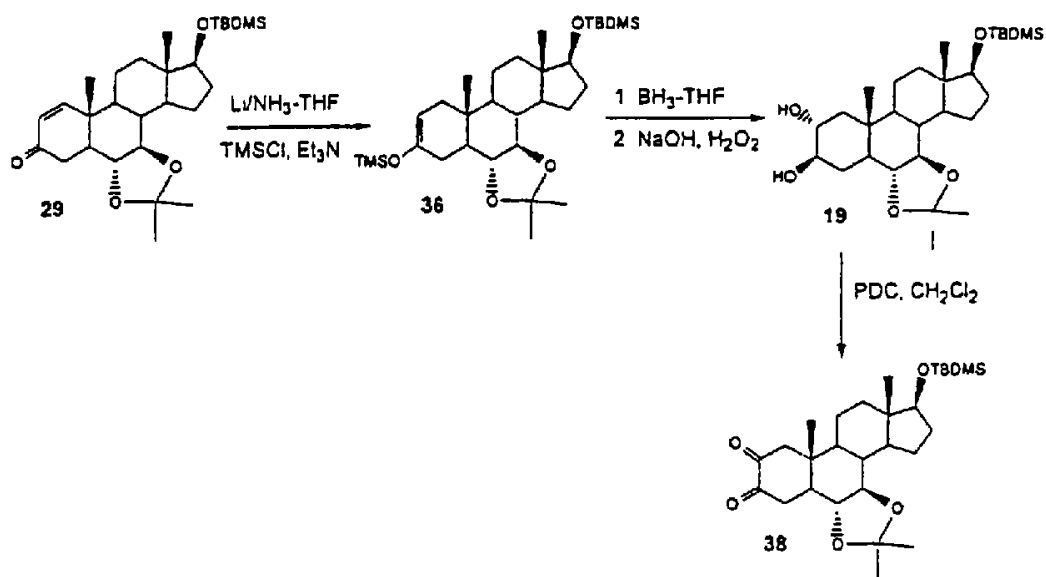


Схема 10

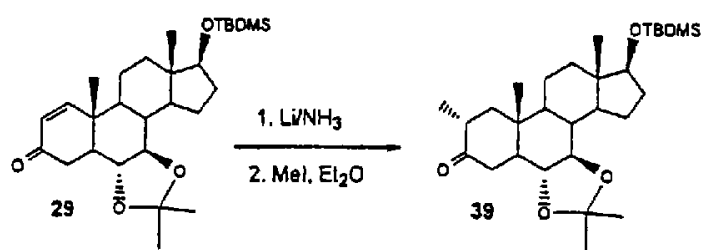


Схема 11

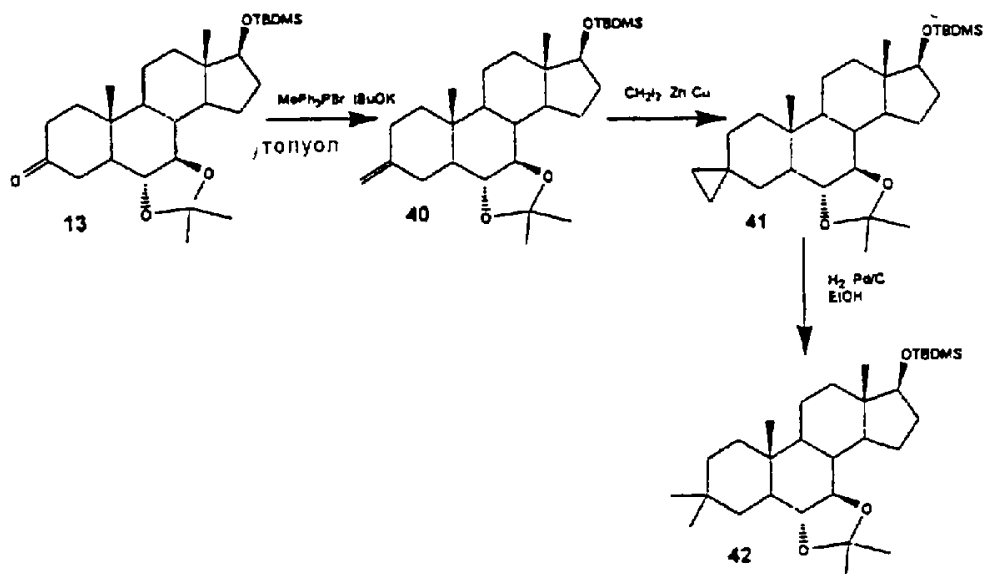


Схема 12

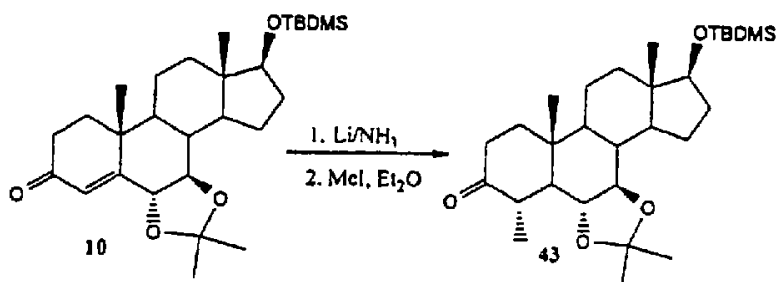


Схема 13

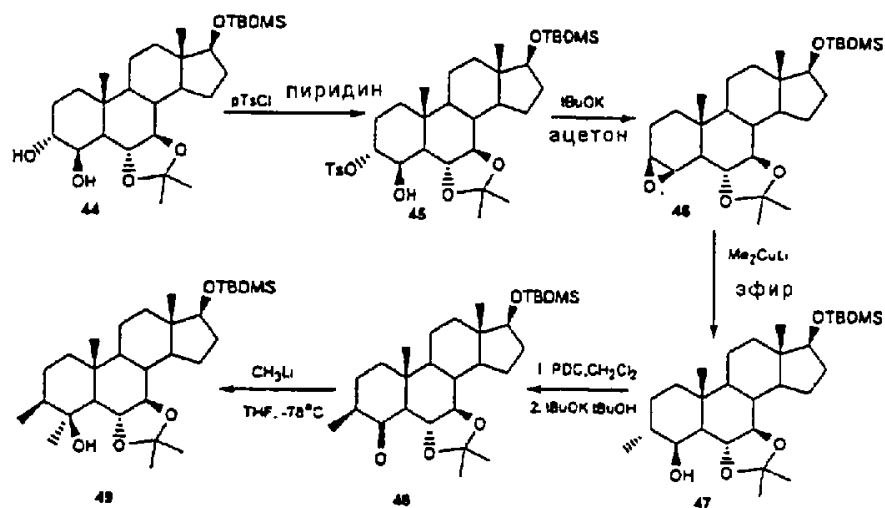


Схема 14

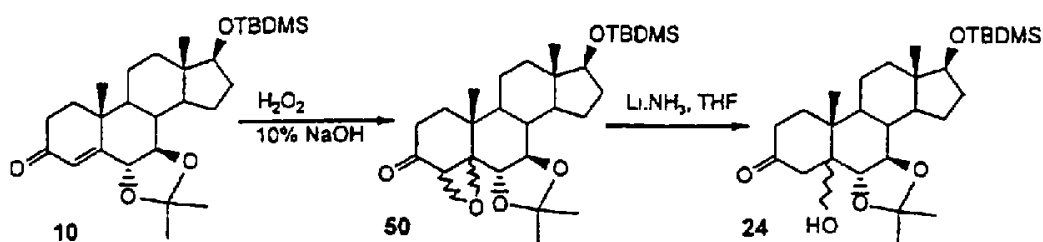


Схема 15

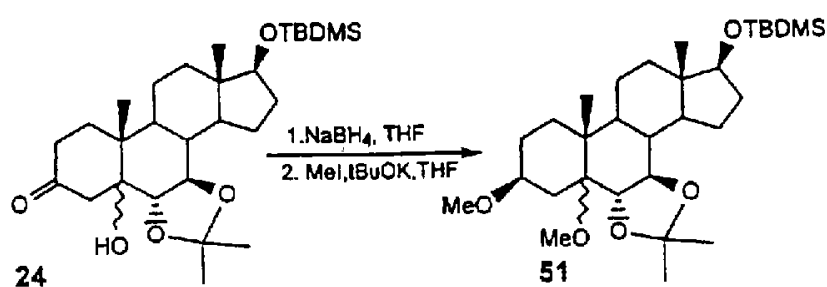


Схема 16

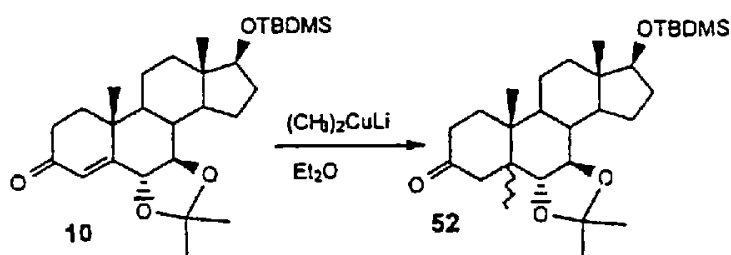


Схема 17

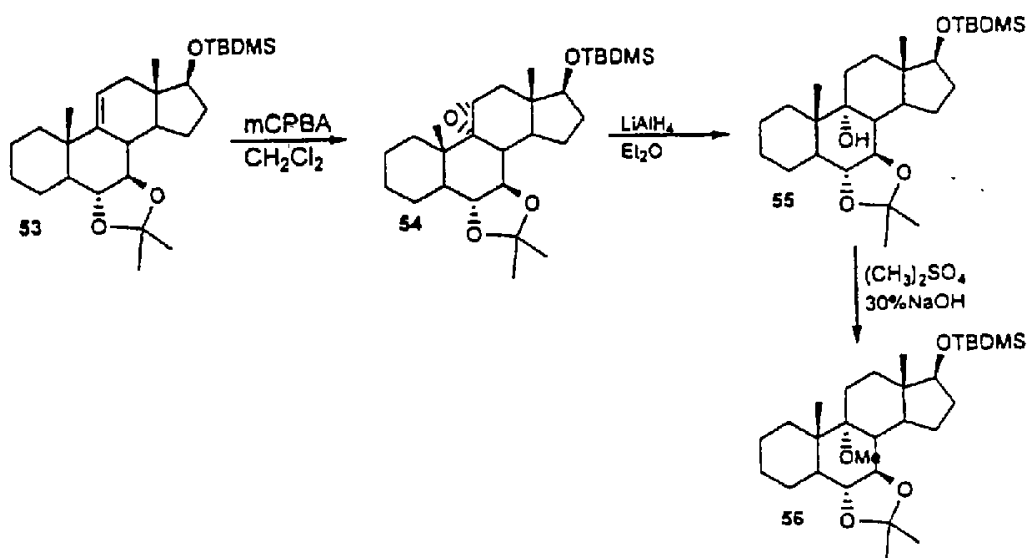


Схема 18

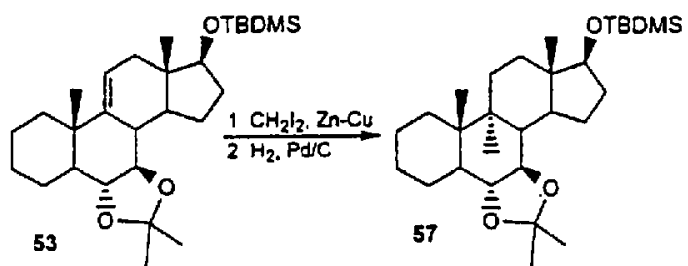
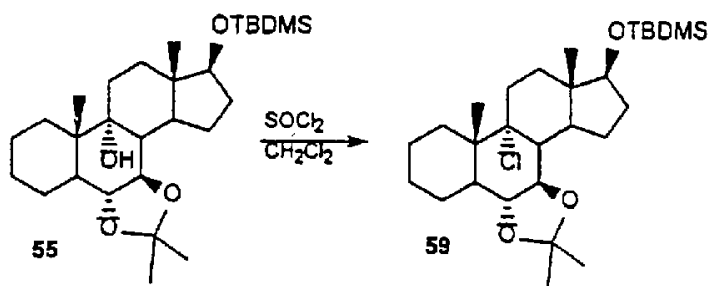


Схема 19



RU 2196143 C2

RU 2196143 C2

Схема 20

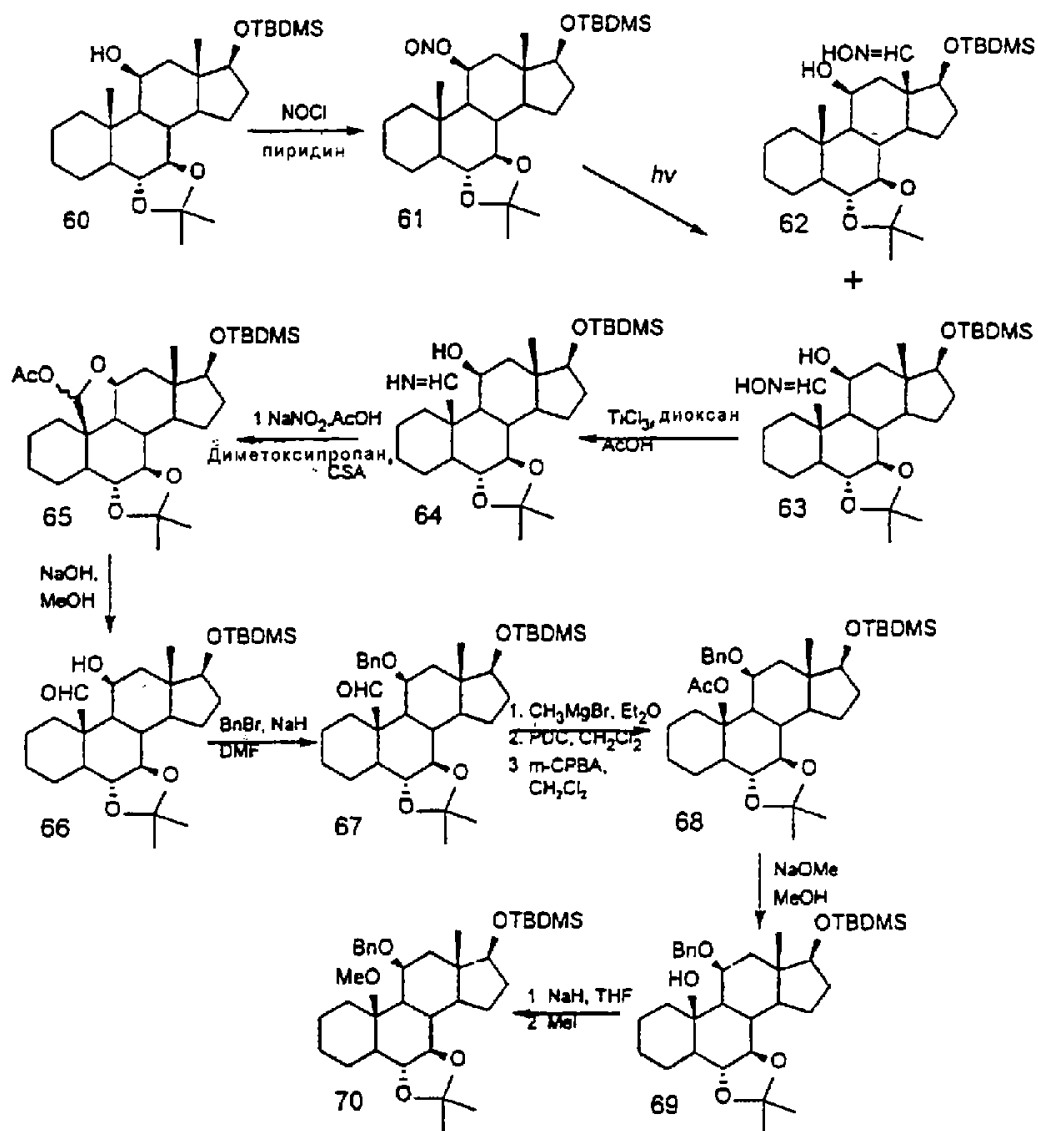


Схема 21

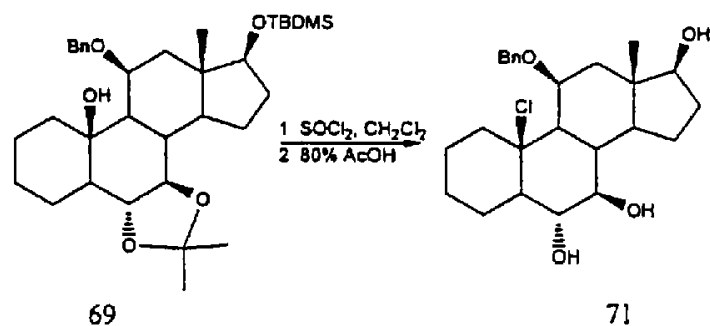


Схема 22

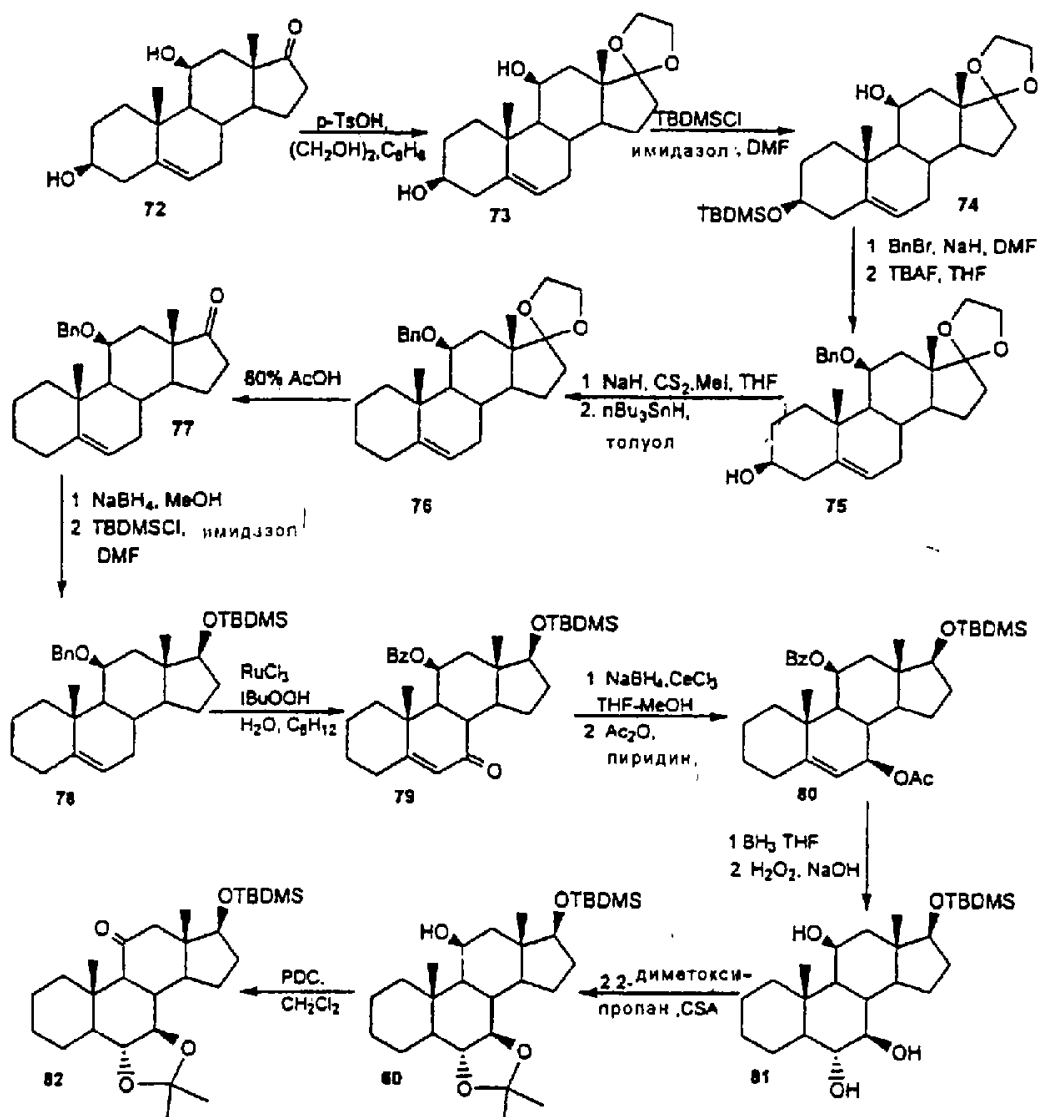


Схема 23

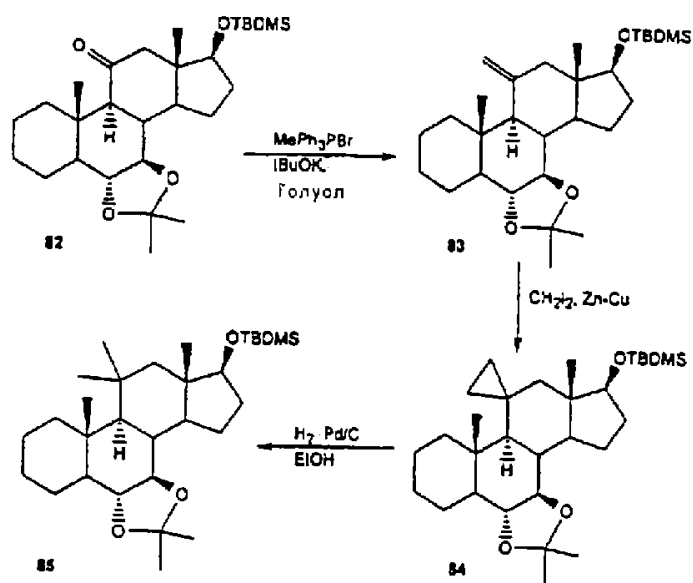


Схема 24

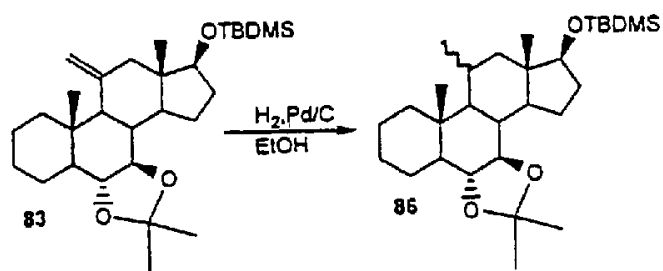


Схема 25

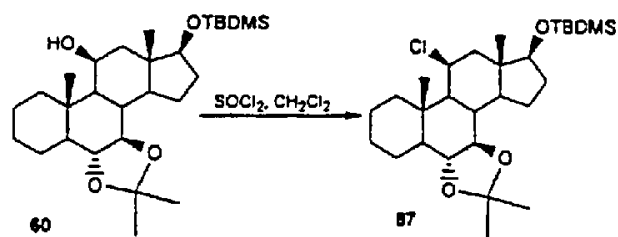


Схема 26

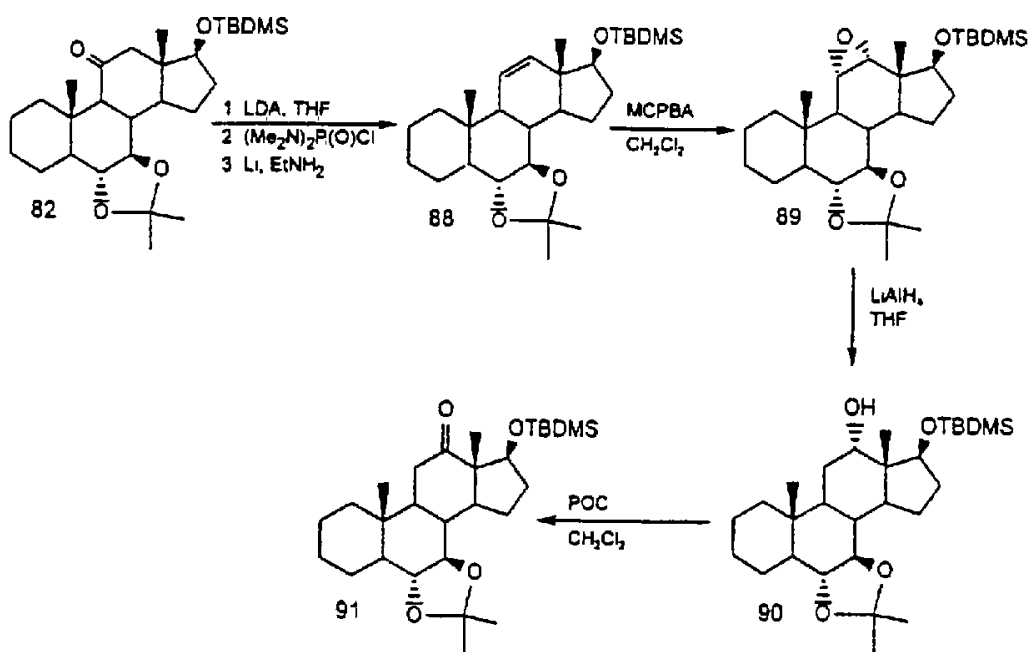


Схема 27

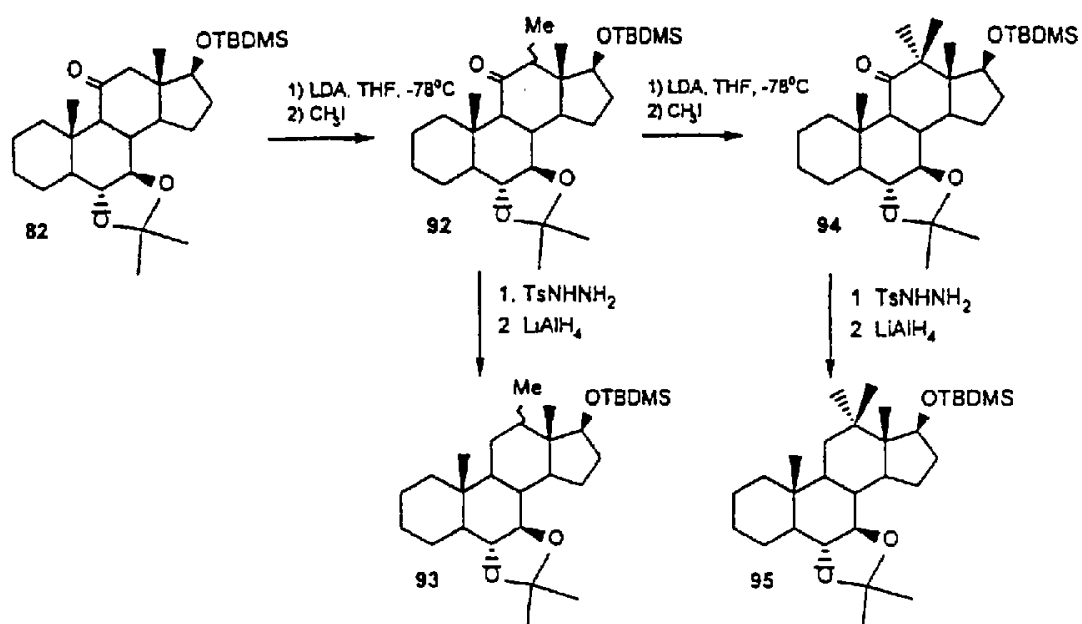


Схема 28

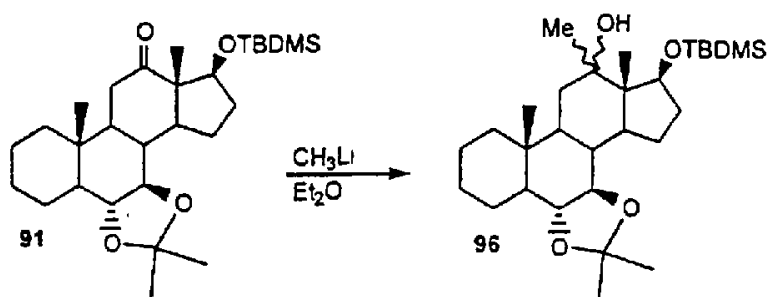


Схема 29

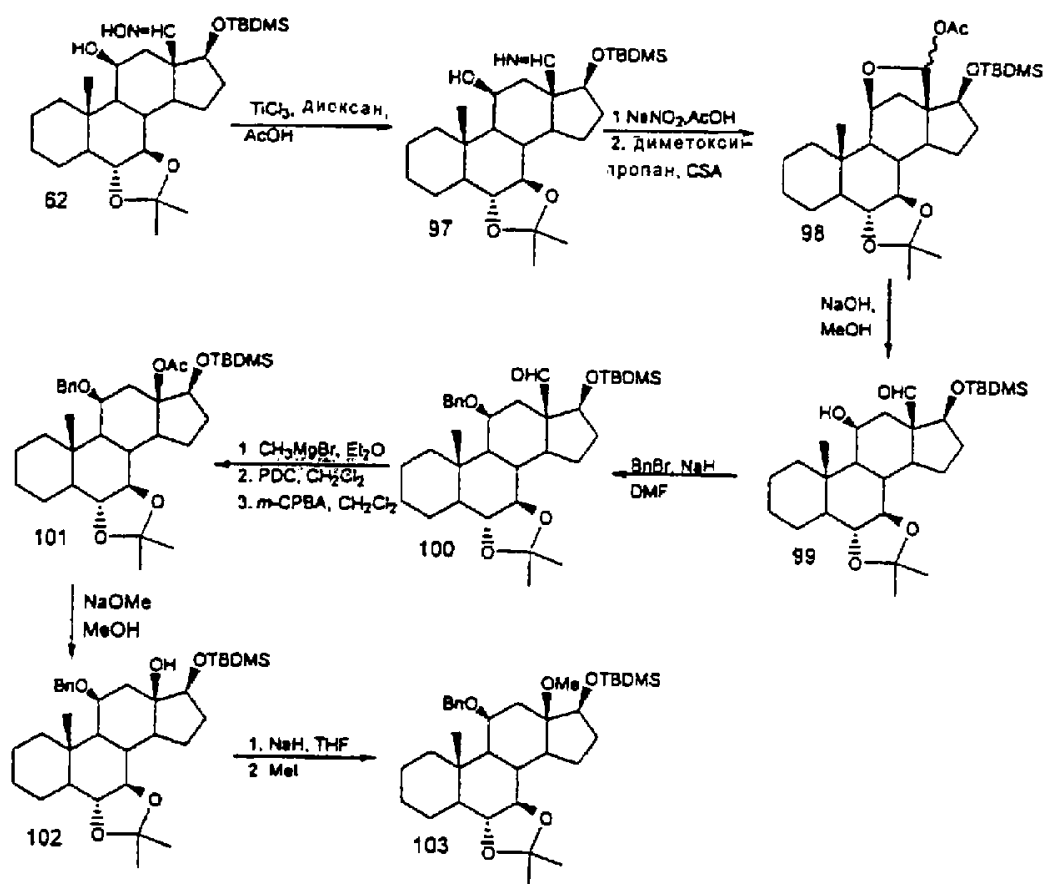


Схема 30

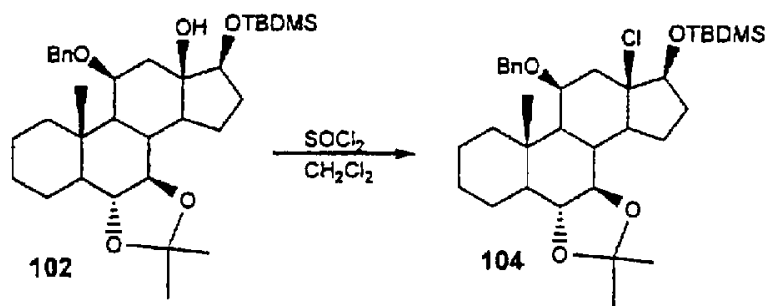


Схема 31

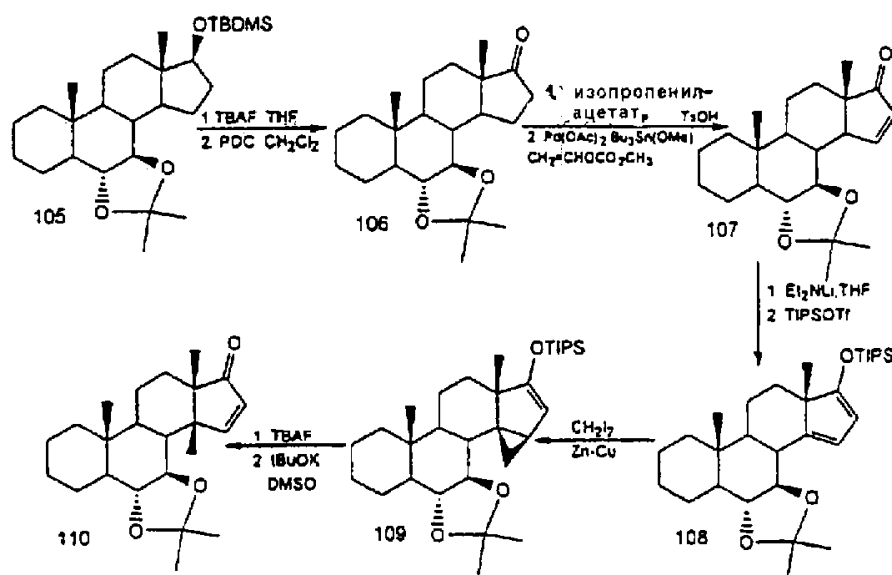


Схема 32

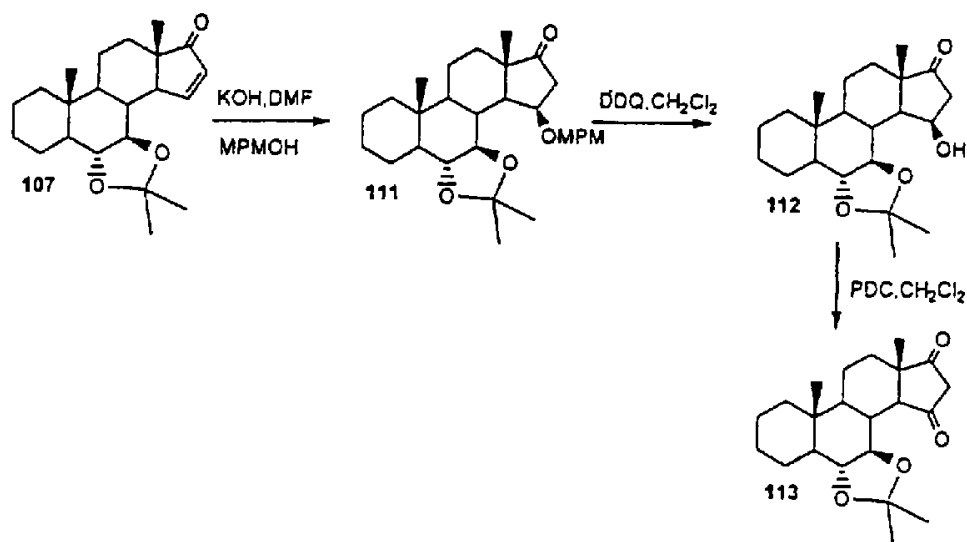


Схема 33

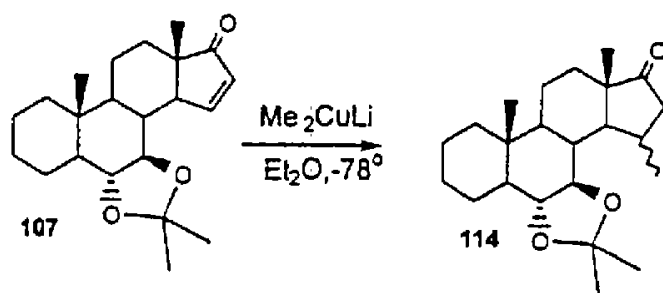


Схема 34

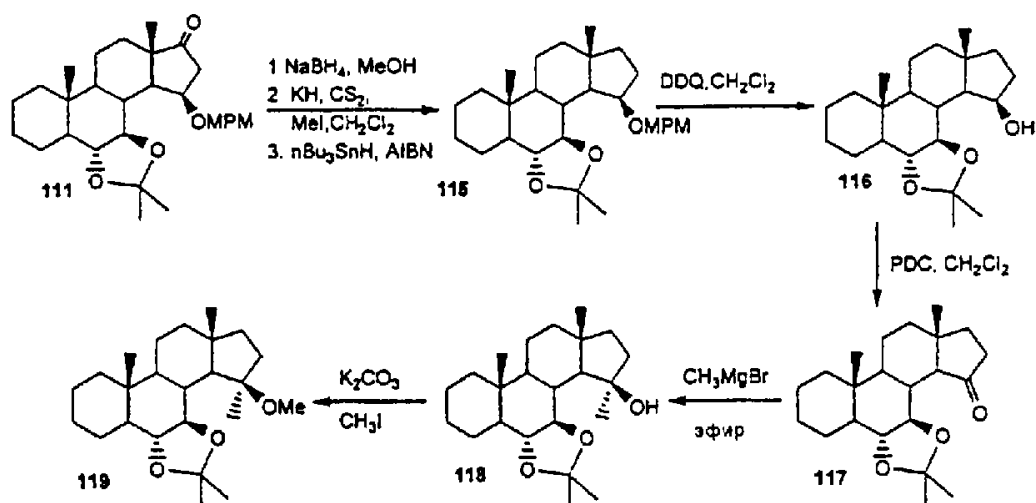


Схема 35

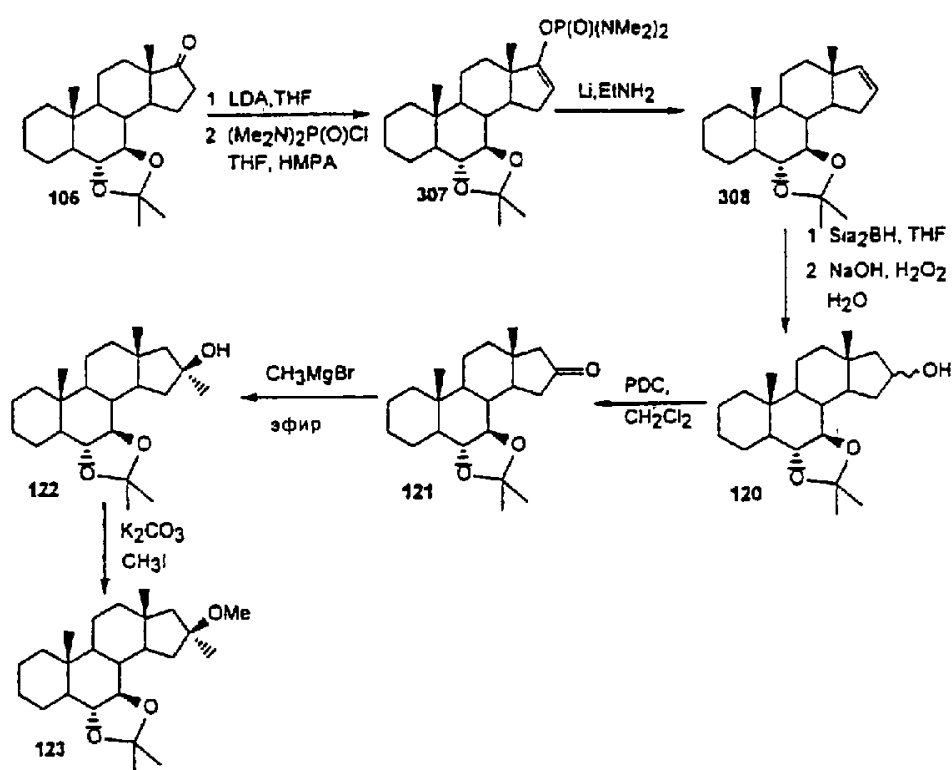


Схема 36

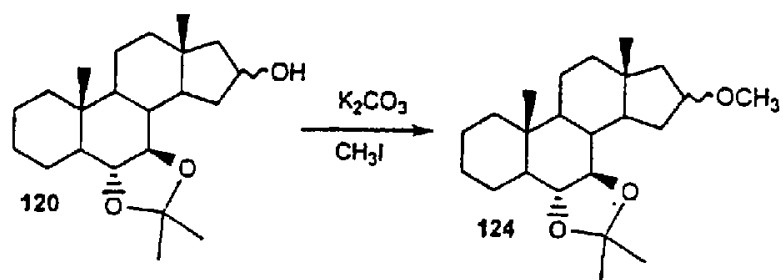


Схема 37

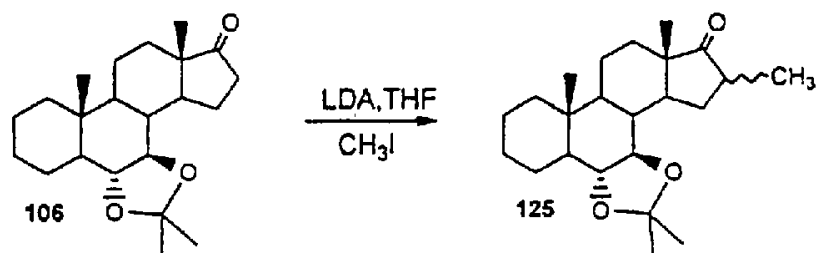


Схема 38

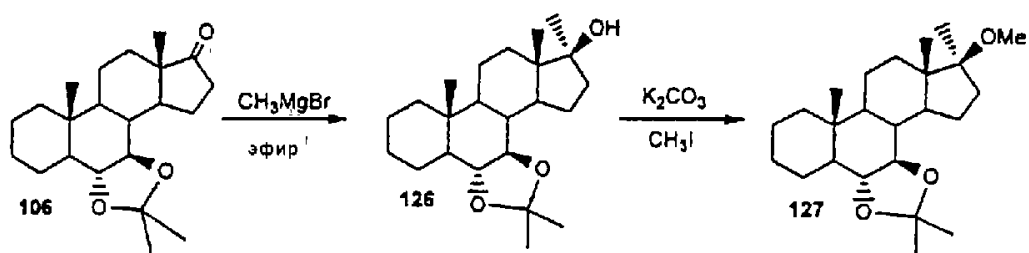


Схема 39

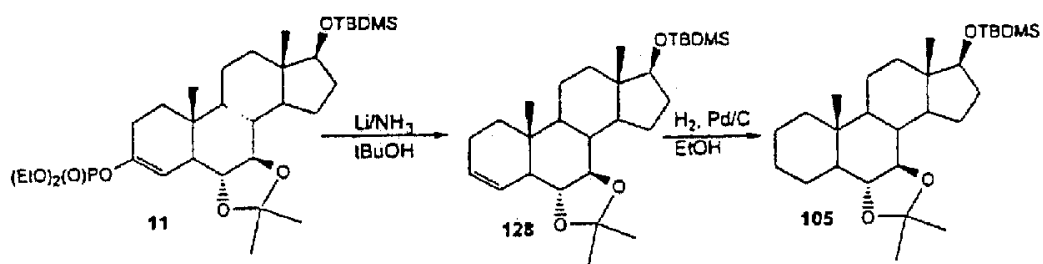


Схема 40

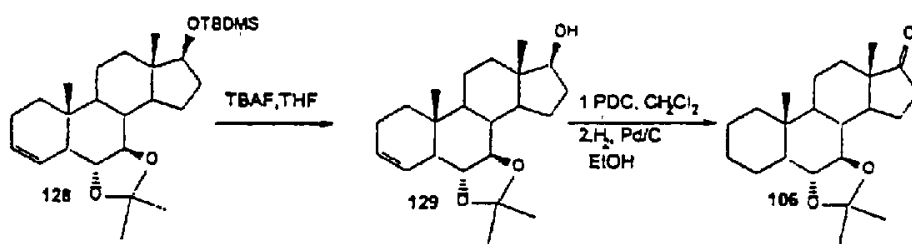


Схема 41

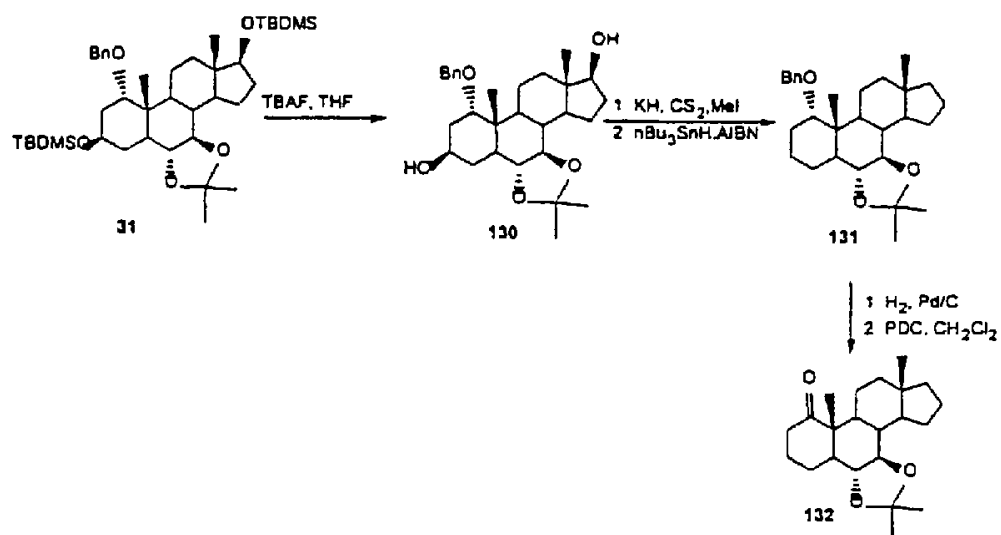


Схема 42

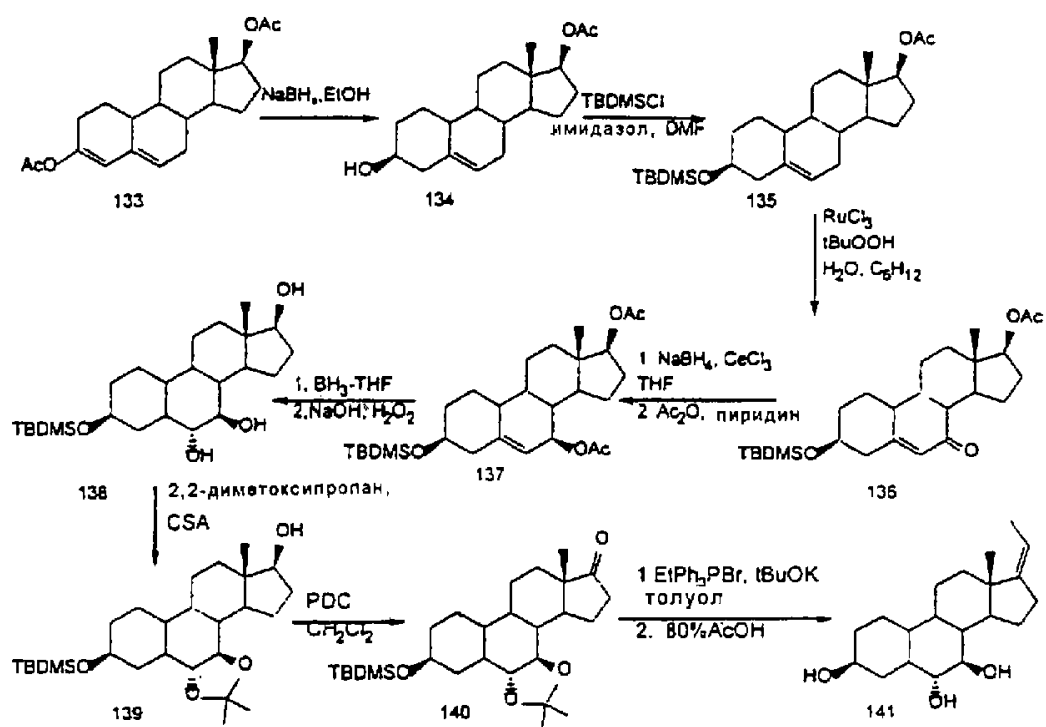


Схема 43

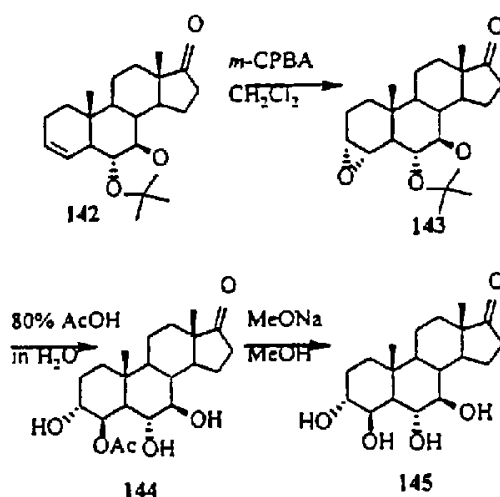


Схема 44

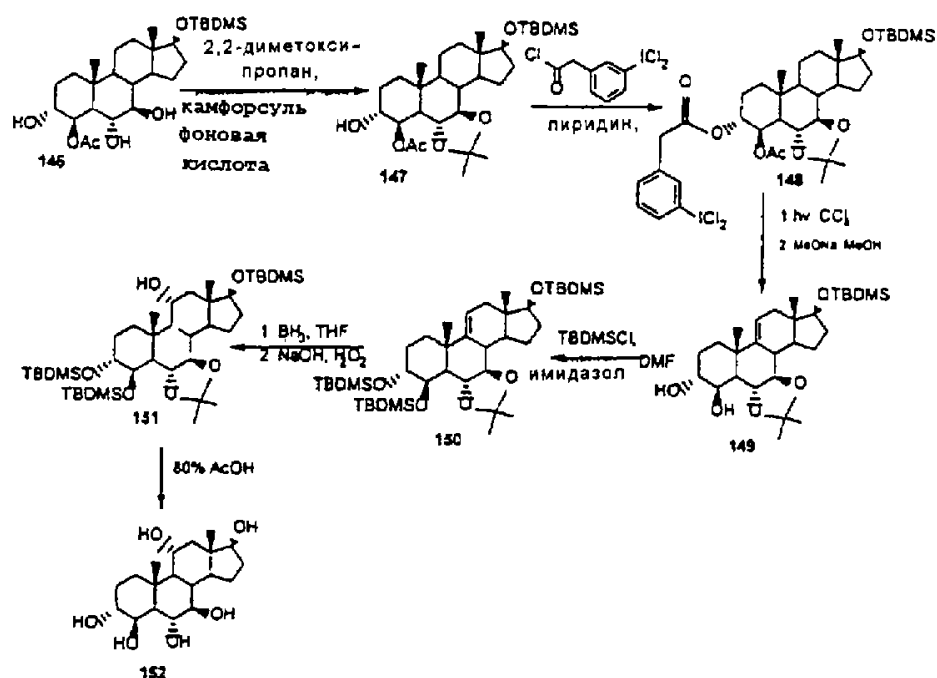


Схема 45

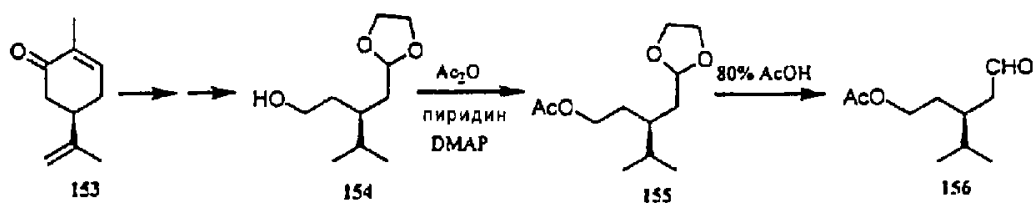


Схема 46

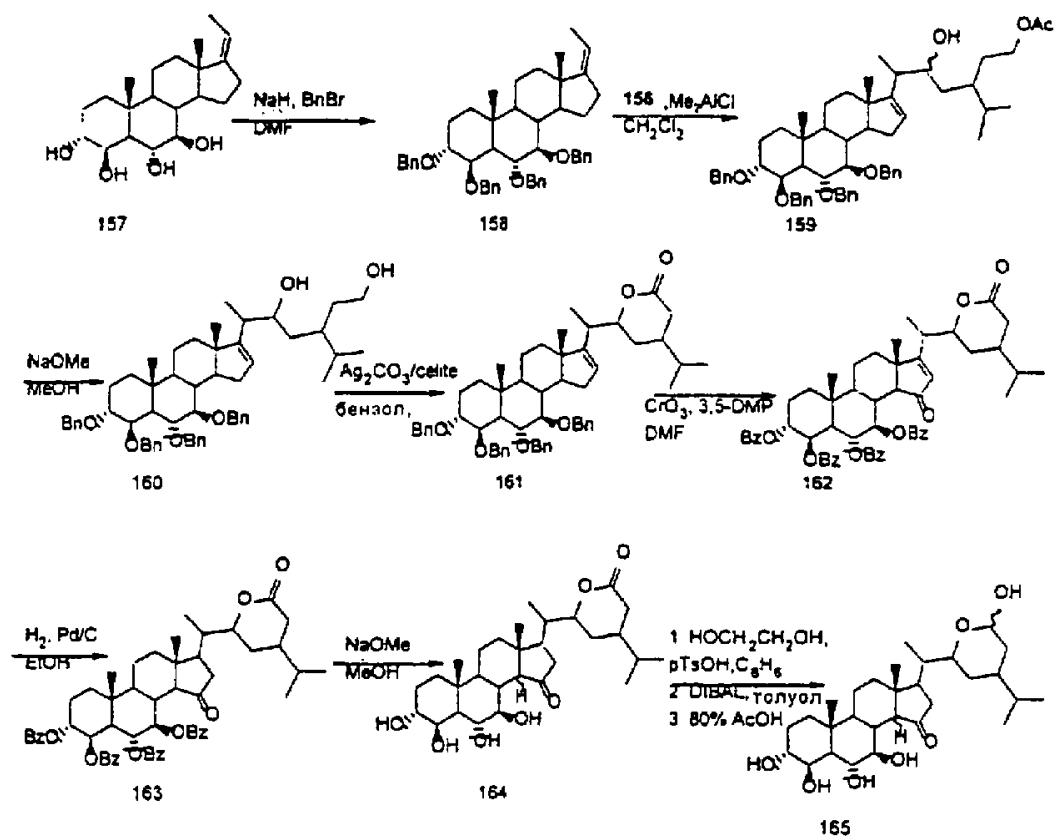


Схема 47

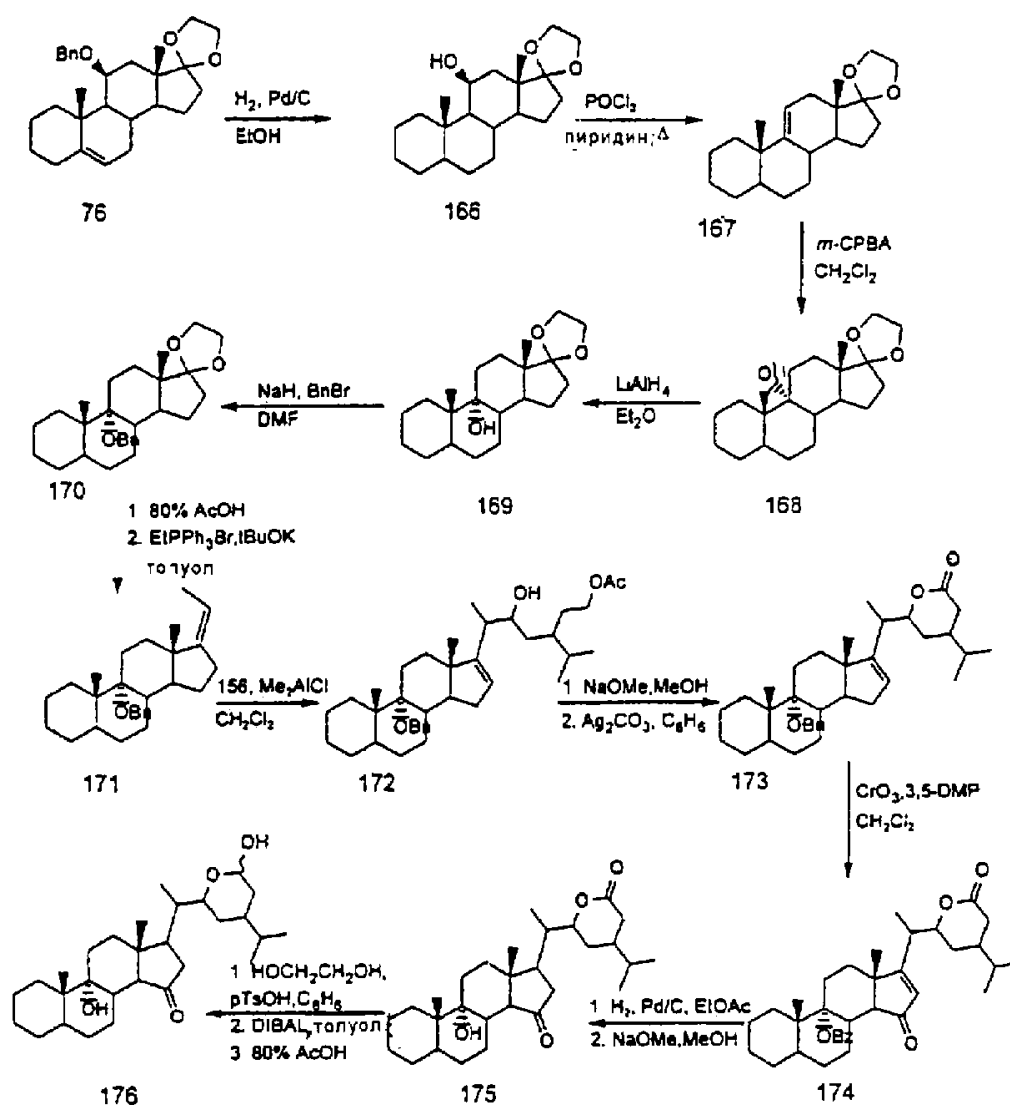


Схема 48

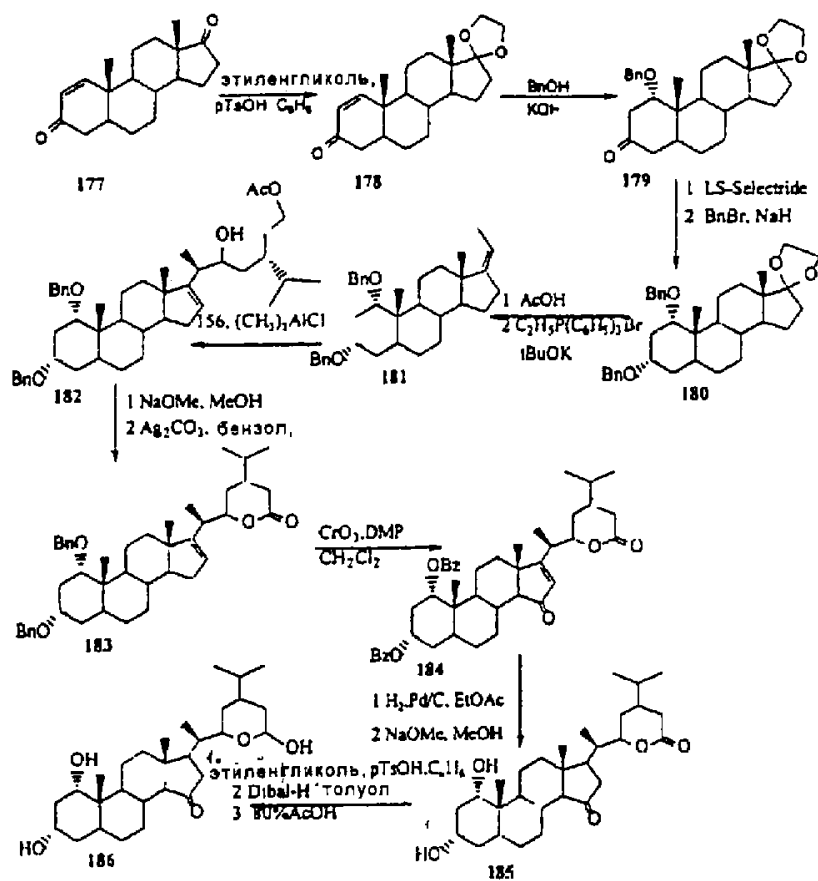


Схема 49

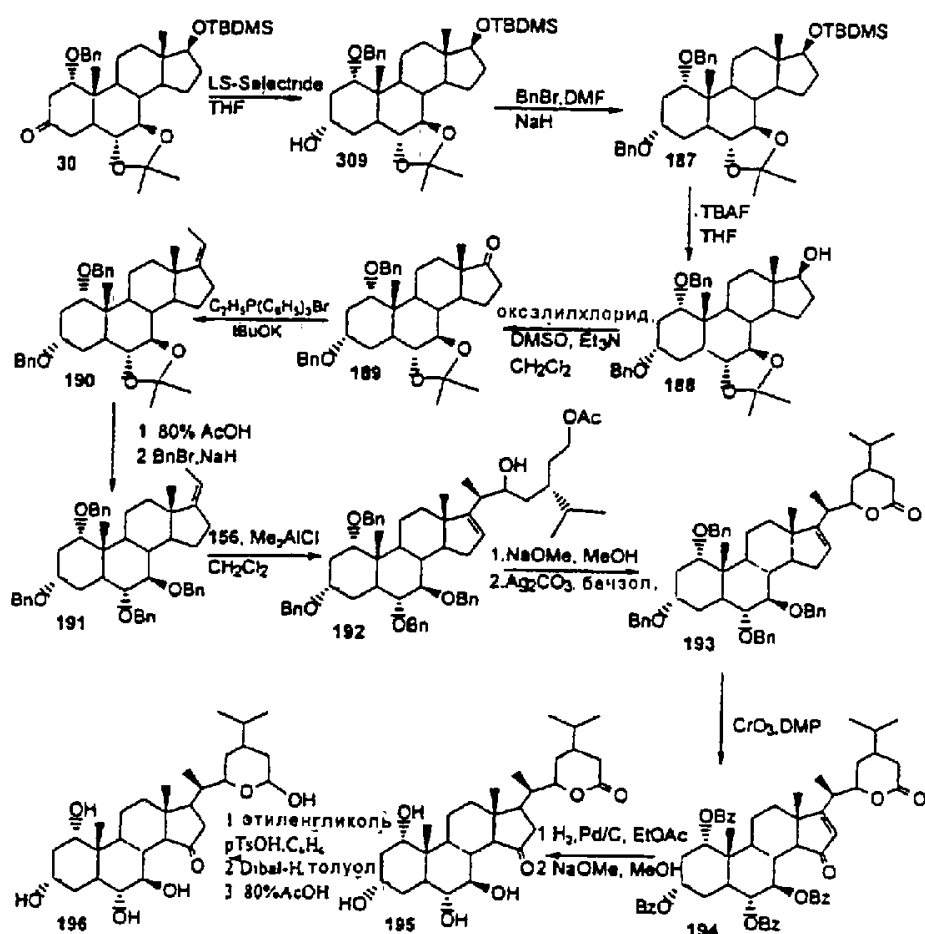


Схема 50

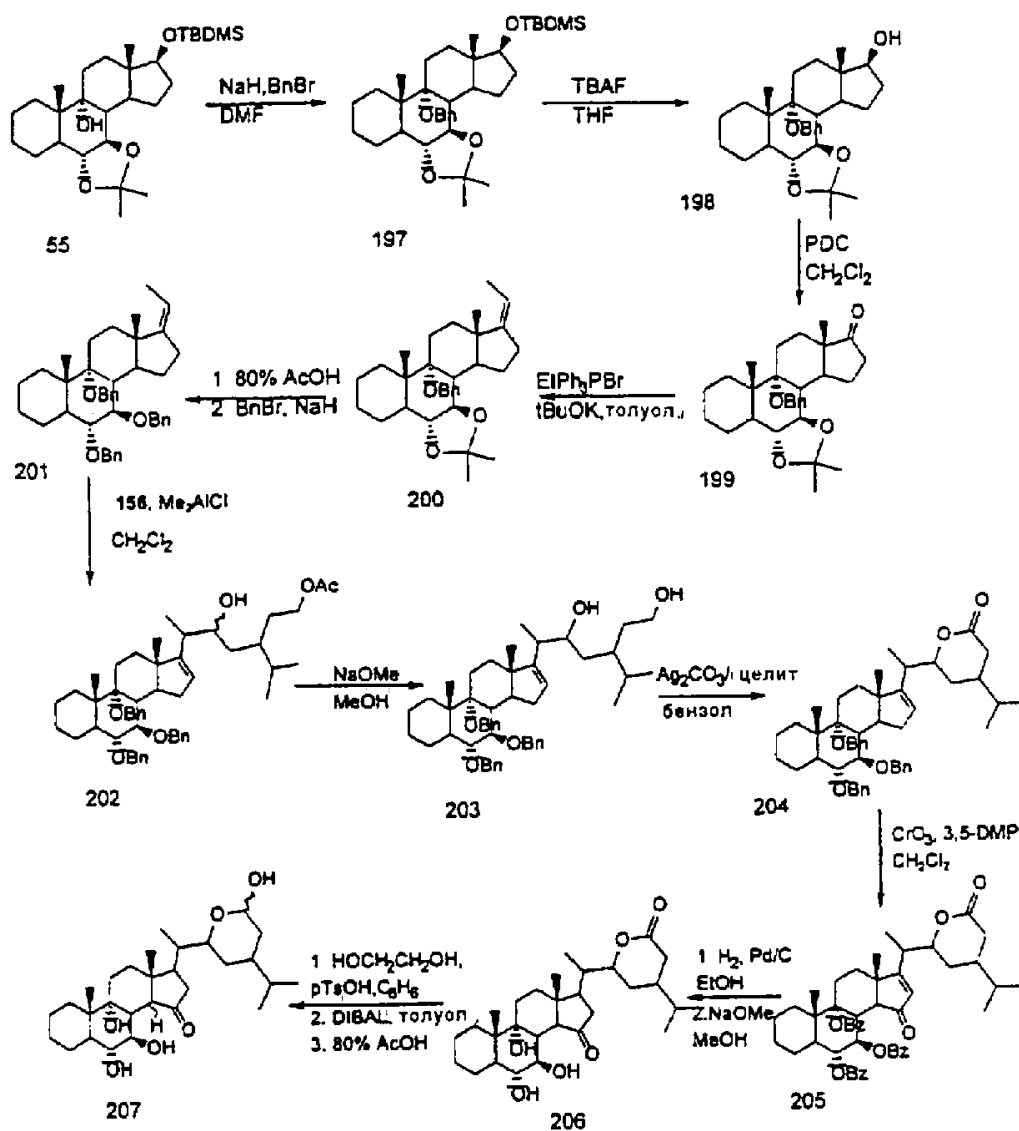


Схема 51

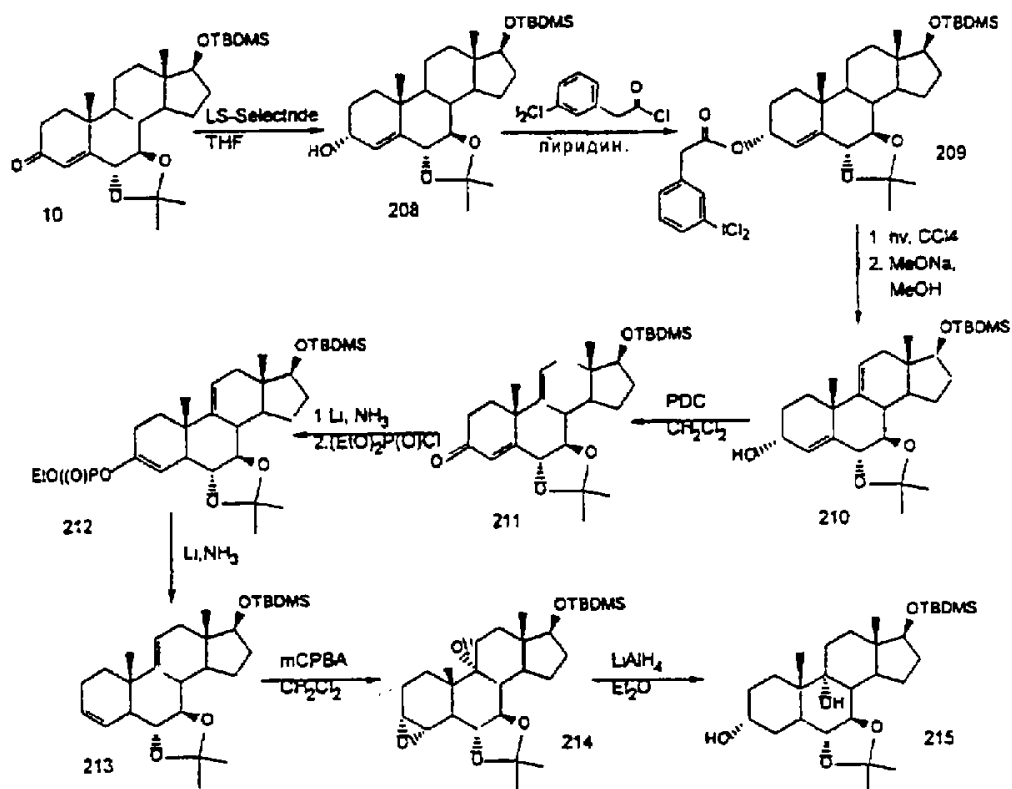


Схема 52

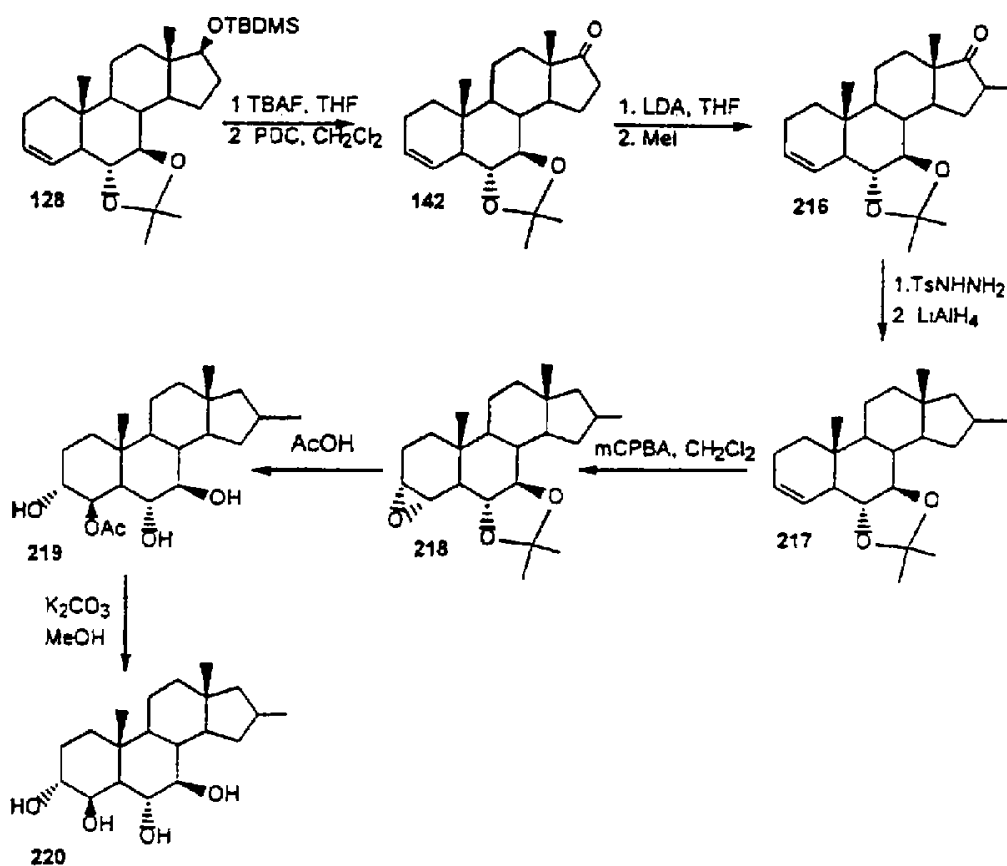


Схема 53

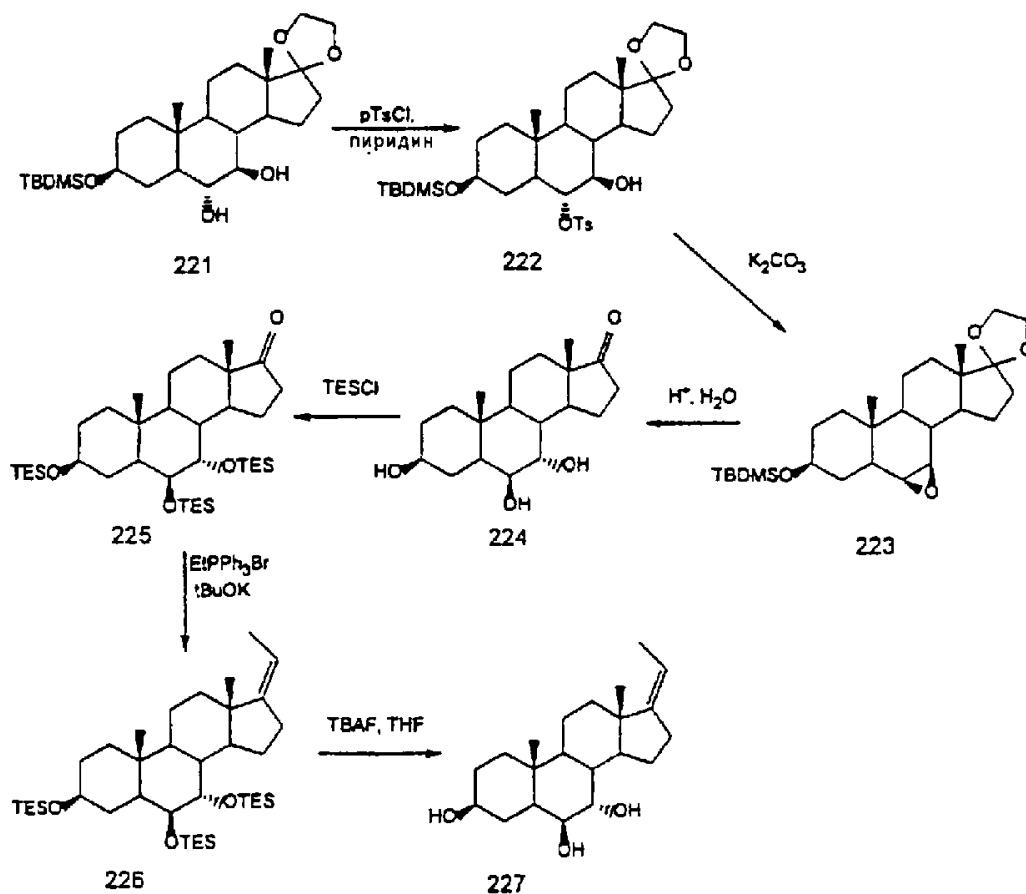


Схема 54

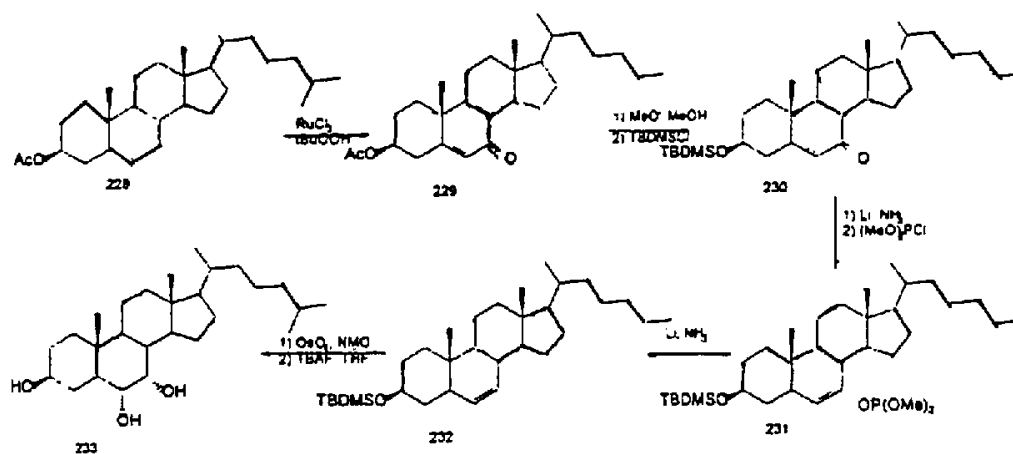
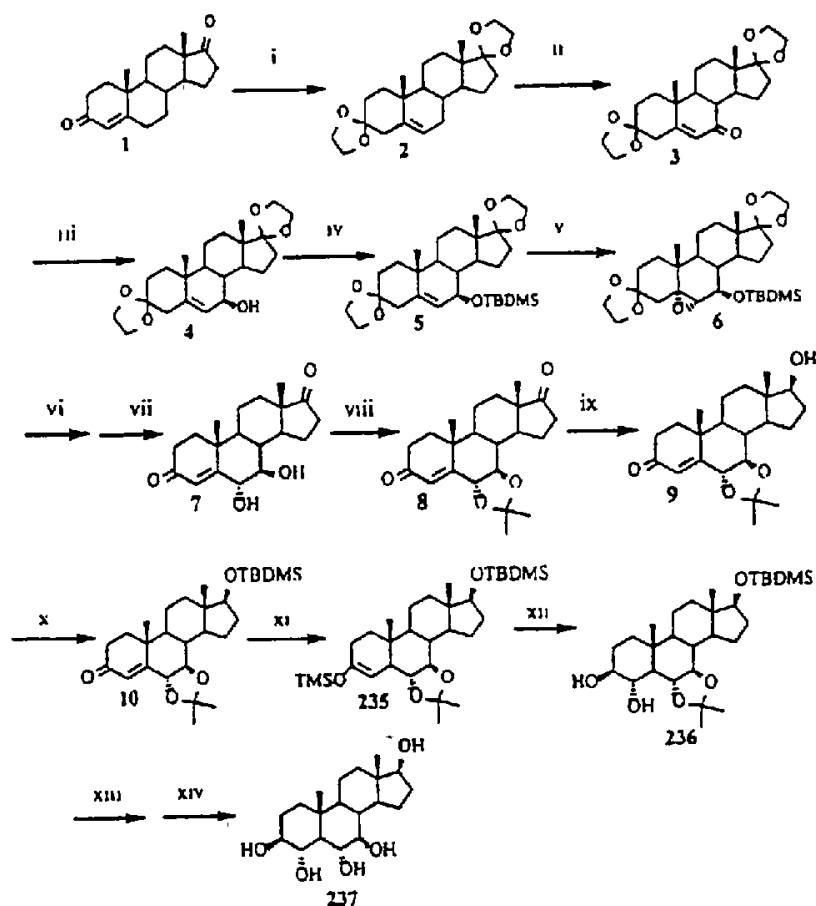


Схема 55



Ключ к схеме: (i) p -TsOH, $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, бензол (ii) CrO_3 , 3,5-диметилпиразол, CH_2Cl_2 (iii) NaBH_4 , CeCl_3 , ТГФ-МeOH (iv) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (v) m -CPBA, CH_2Cl_2 (vi) 80% AcOH (vii) TBAF, ТГФ (viii) 2,2-диметоксипропан, CSA, ДМФ (ix) NaBH_4 , MeOH (x) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (xi) 1. Li/NH_3 -ТГФ, 2. TMSCl , Et_3N (xii) 1. комплекс BH_3 -ТГФ, 2. 30% NaOH, 30% H_2O_2 , ТГФ (xiii) TBAF, ТГФ (xiv) p -TsOH, H_2O , ТГФ.

Схема 56

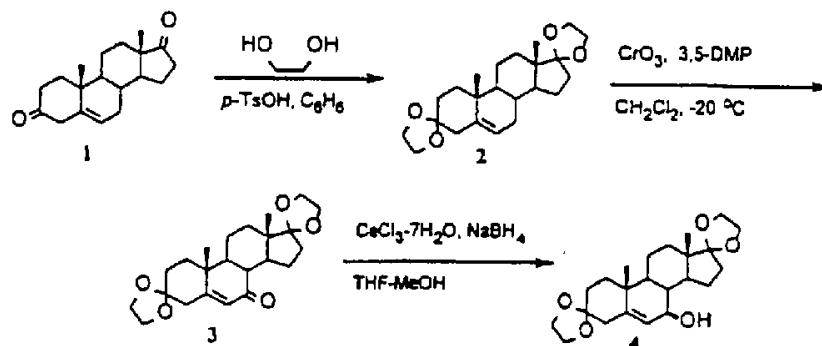


Схема 57

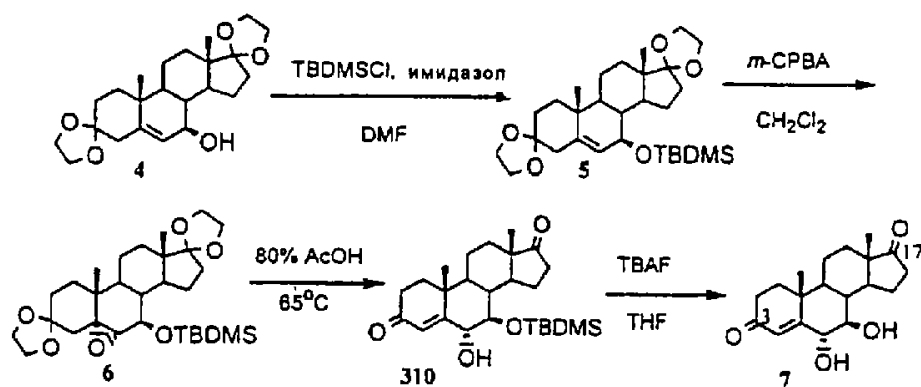


Схема 58

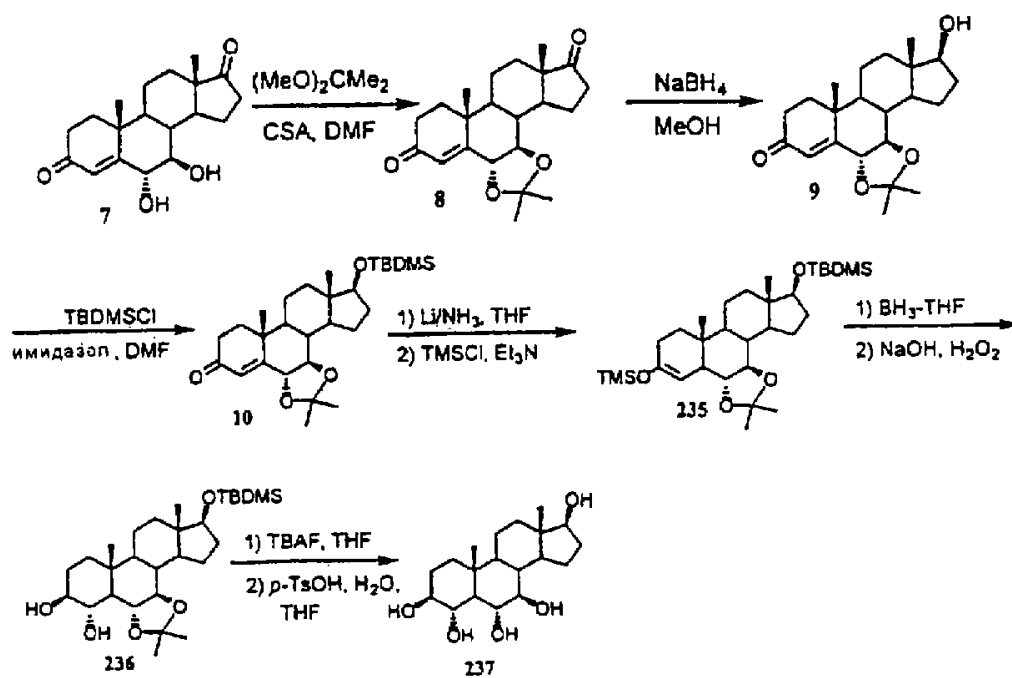
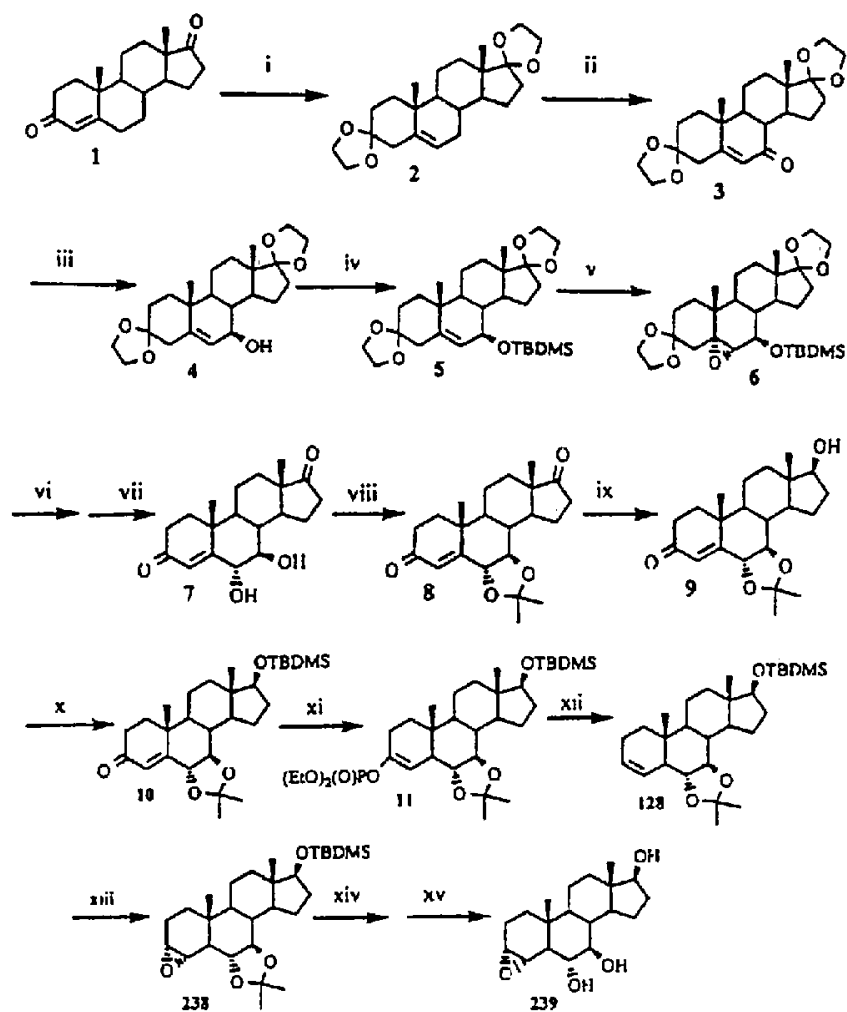
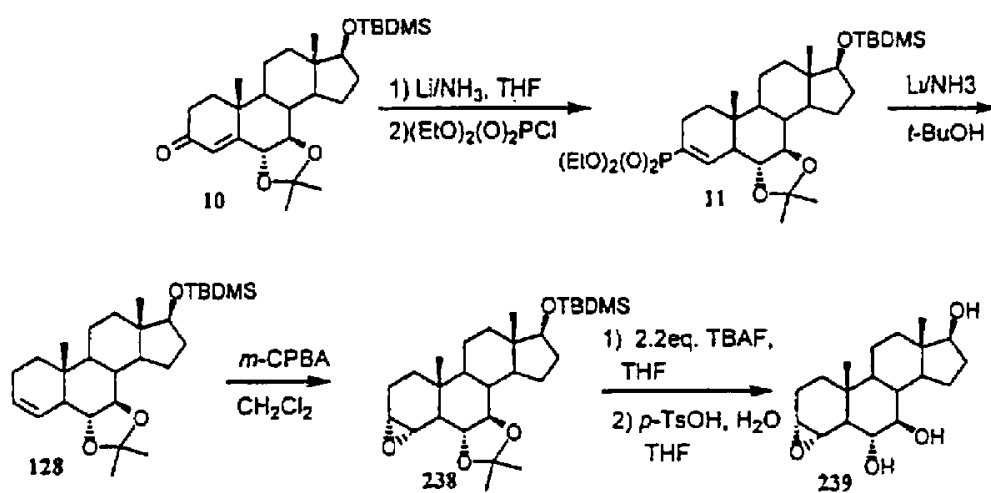


Схема 59



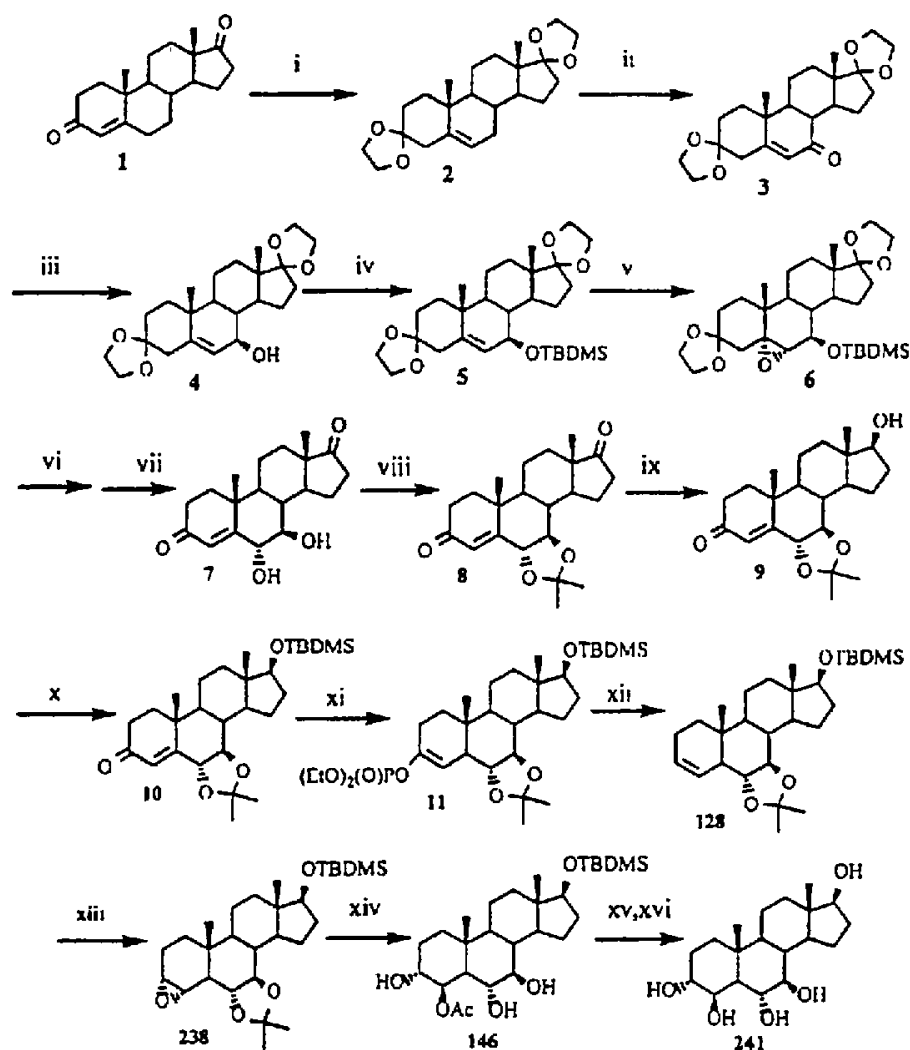
Ключ к схеме: (i) p-TsOH, (CH₂OH)₂, бензол (ii) CrO₃, 3,5-диметилпиразол, CH₂Cl₂ (iii) NaBH₄, CeCl₃, ТГФ-МеОН (iv) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (v) m-CPBA, CH₂Cl₂ (vi) 80% AcOH, (vii) TBAF, ТГФ (viii) 2,2-диметоксипропан, CSA, ДМФ (ix) NaBH₄, MeOH (x) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (xi) 1. Li/NH₃-ТГФ, 2. Cl(O)P(OEt)₂ (xii) Li/NH₃, трет-BuOH (xiii) m-CPBA, CH₂Cl₂ (xiv) TBAF, ТГФ (xv) p-TsOH, ТГФ, H₂O.



RU 2196143 C2

RU 2196143 C2

Схема 61



Ключ к схеме: (i) p -TsOH, $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, бензол (ii) CrO_3 , 3,5-диметилпиразол, CH_2Cl_2 (iii) NaBH_4 , CeCl_3 , ТГФ- MeOH (iv) TBDMSCl , имидазол, ДМФ (v) m -CPBA, CH_2Cl_2 (vi) 80% AcOH (vii) TBAF, ТГФ (viii) 2,2-диметоксипропан, CSA, ДМФ (ix) NaBH_4 , MeOH (x) TBDMSCl , имидазол, ДМФ, (xi) 1. Li/NH_3 -ТГФ, 2. $\text{Cl}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (xii) Li/NH_3 -ТГФ, трет- BuOH (xiii) m -CPBA, CH_2Cl_2 (xiv) AcOH , 60°C (xv) K_2CO_3 , MeOH , кипячение с обратным холодильником (xvi) TBAF, ТГФ, кипячение с обратным холодильником.

Схема 62

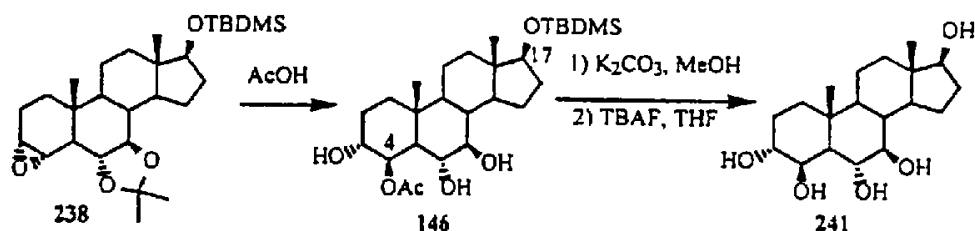
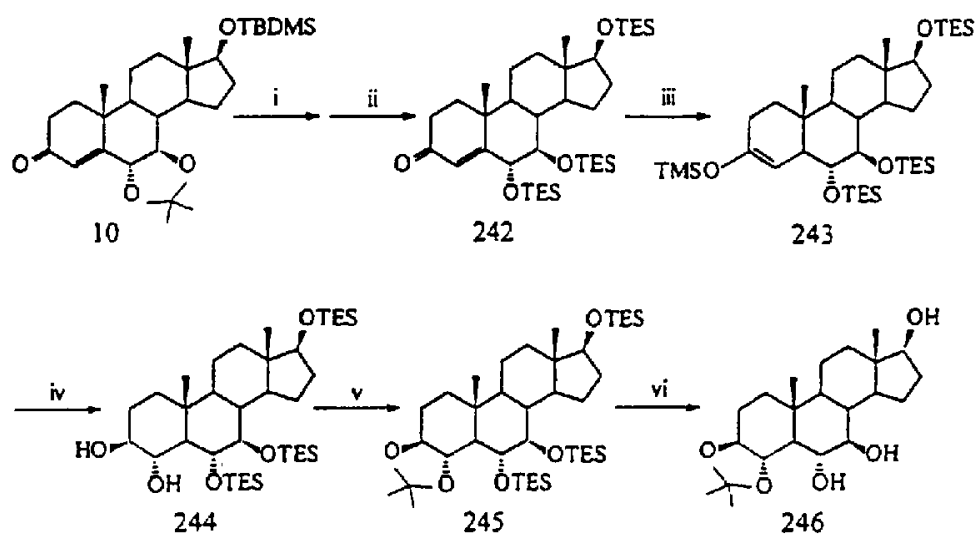


Схема 63



Ключ к схеме: (i) 80% АсОН (ii) TESCl, имидазол, ДМФ (iii) 1. Li/NH₃-ТГФ, 2. TMSCl, Et₃N (iv) 1. BH₃-ТГФ, 2. 30% NaOH, 30% H₂O₂ (v) 2,2-диметоксипропан, CSA, ДМФ (vi) TBAF, ТГФ.

Схема А

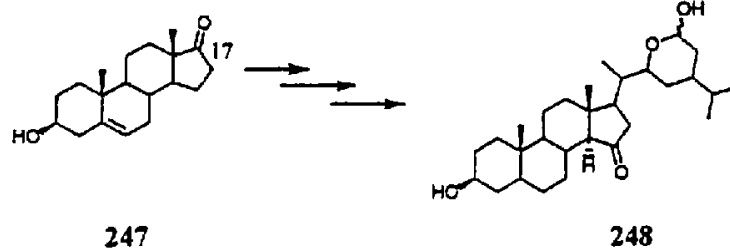


Схема Б

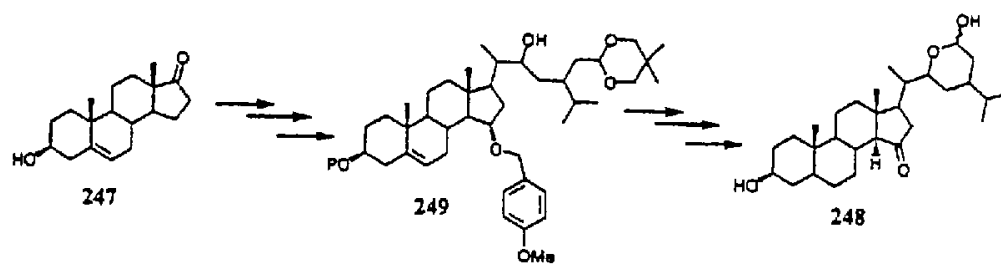
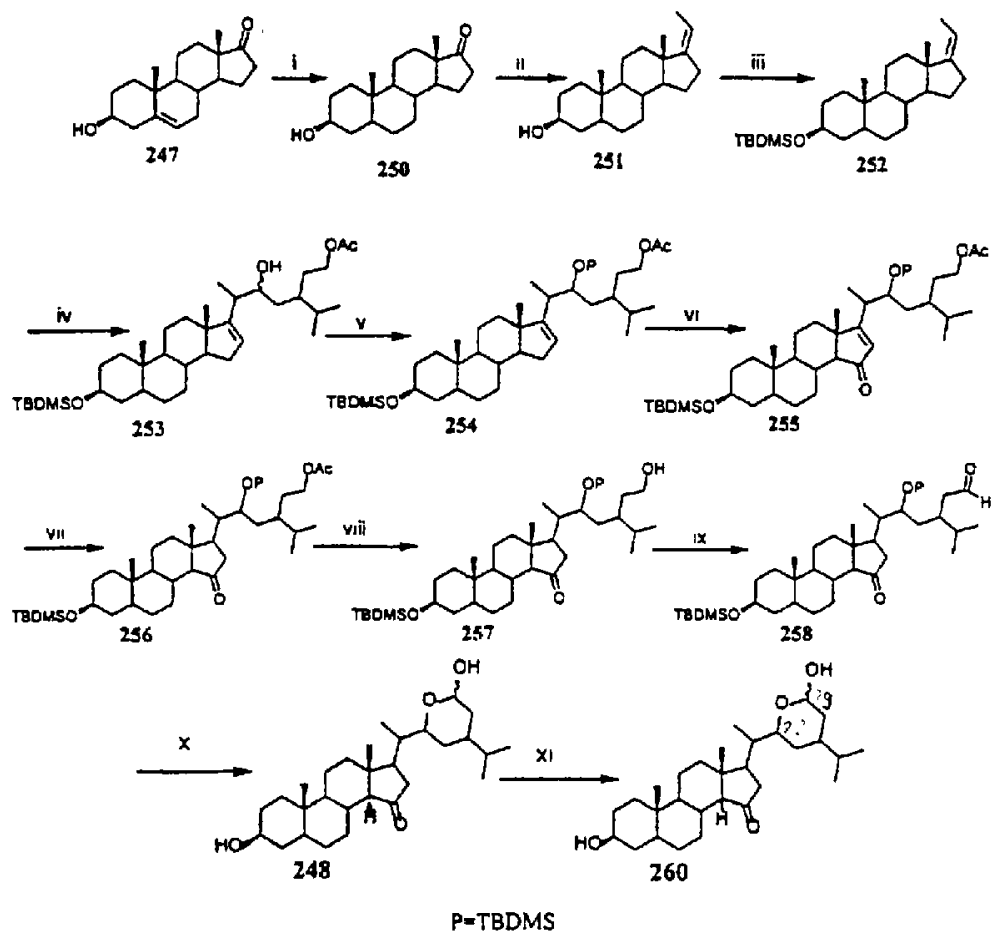
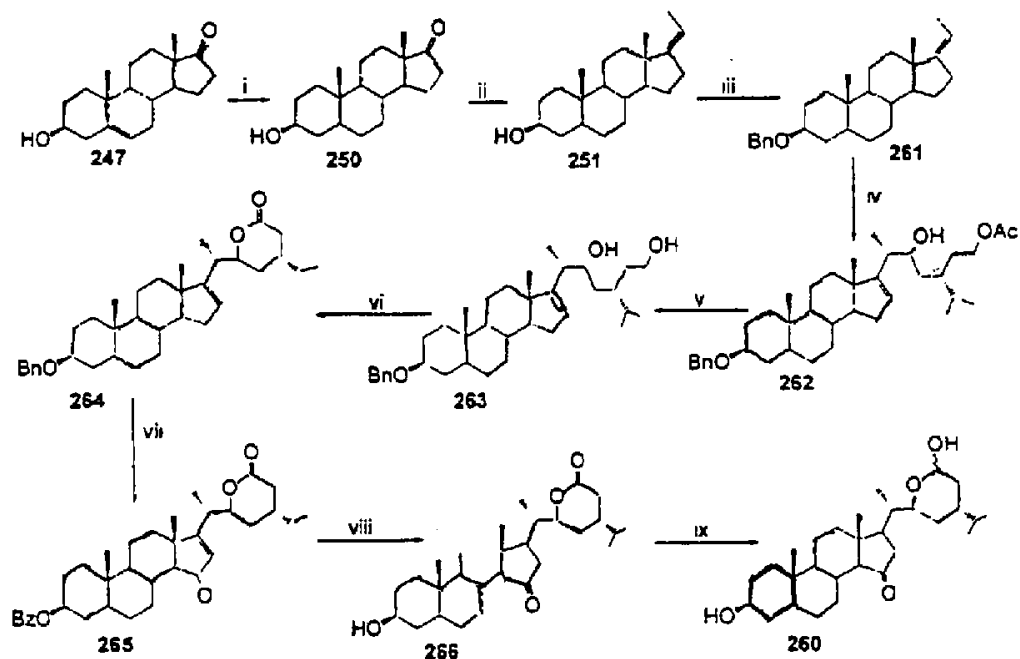


Схема 64



Ключ к схеме: (i) H_2 , Pd/C, EtOAc (ii) $EtPh_3PBr$, $t-BuOK$, ТГФ (iii) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (iv) 156, Me_2AlCl , CH_2Cl_2 (v) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (vi) CrO_3 , 3,5-диметилпиразол, CH_2Cl_2 (vii) H_2 , Pd/C, EtOAc (viii) K_2CO_3 , MeOH, (ix) PCC, NaOAc, CH_2Cl_2 (x) TBAF, ТГФ (xi) KOH, MeOH.

Схема 65



Ключ к схеме: (i) H_2 , Pd/C, EtOAc/EtOH, 1:1 (ii) $EtPh_3PBr$, $t-BuOK$, толуол (iii) $BnBr$, $NaNH_2$, ДМФ (iv) **156**, $(CH_3)_2AlCl$, CH_2Cl_2 (v) $MeONa$, $MeOH$ (vi) Ag_2CO_3 /целит, бензол (vii) CrO_3 , 3,5-диметилпиразол, CH_2Cl_2 (viii) 1. H_2 , Pd/C, EtOAc, 2. $NaOMe$, $MeOH$ (ix) 1. $HOCH_2CH_2OH$, $pTsOH$, бензол, 2. $DIBAL$, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$, 3. 80% $AcOH$.

Схема 66

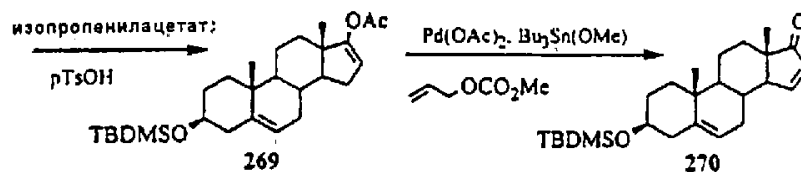
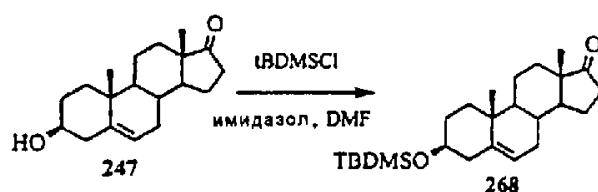


Схема 67

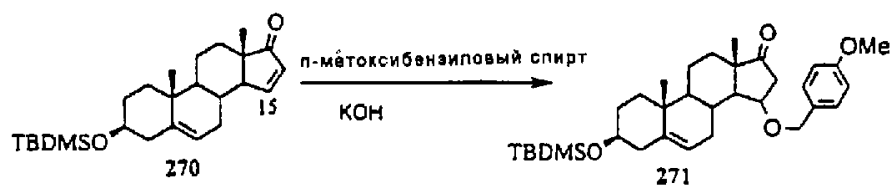
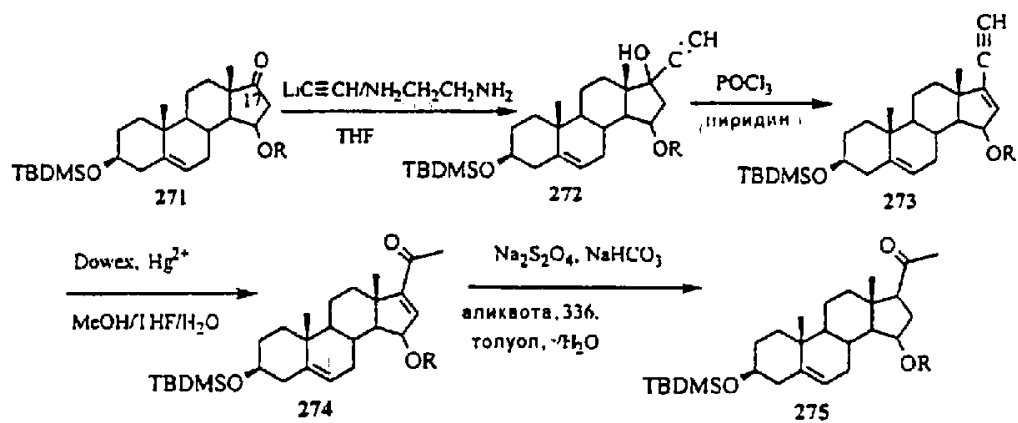


Схема 68



R=п-метоксибензил

Схема 69

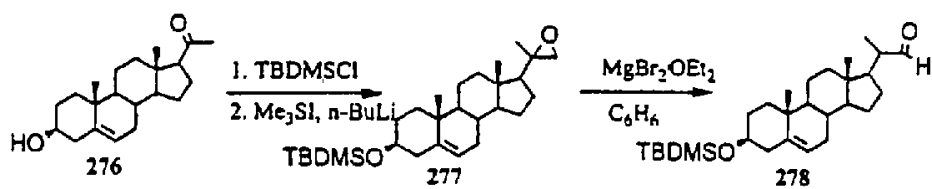


Схема 70

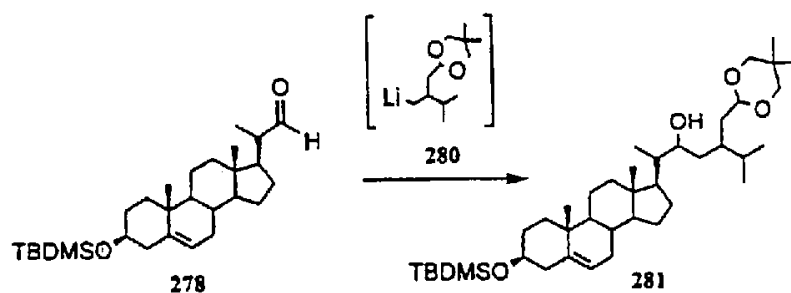


Схема 71

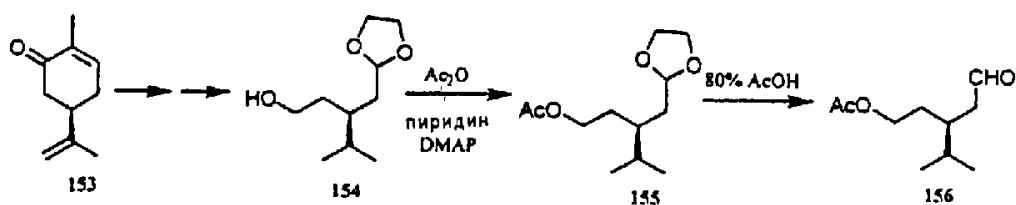
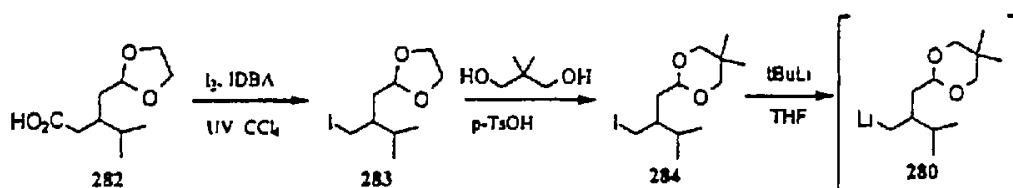
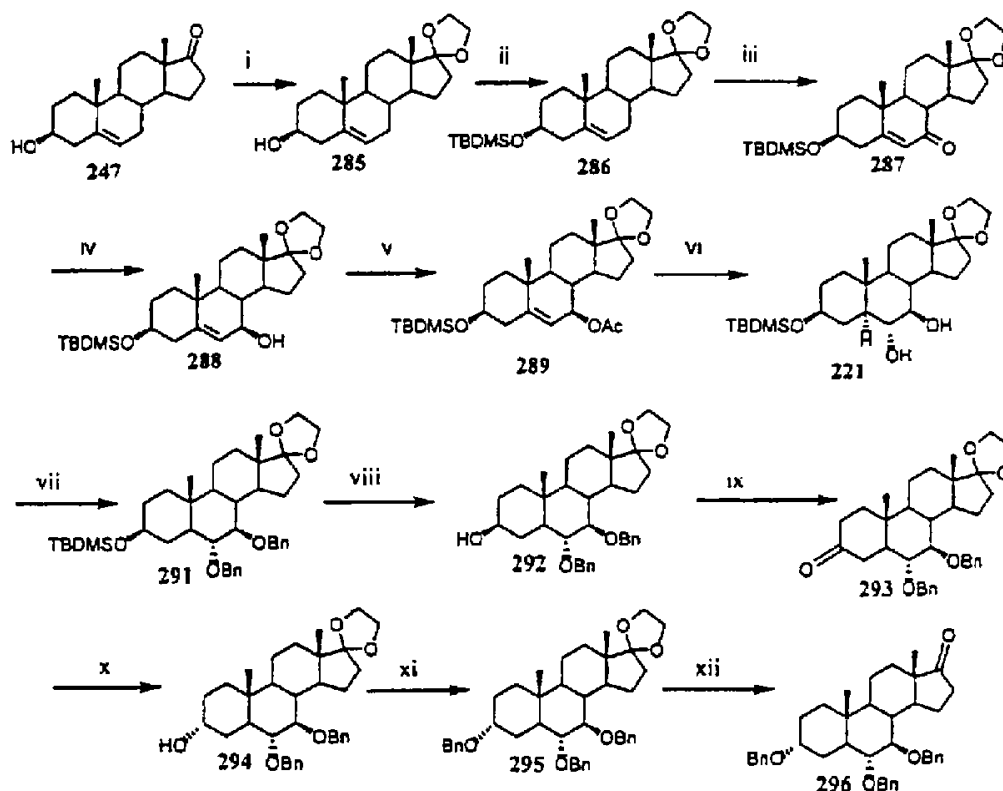


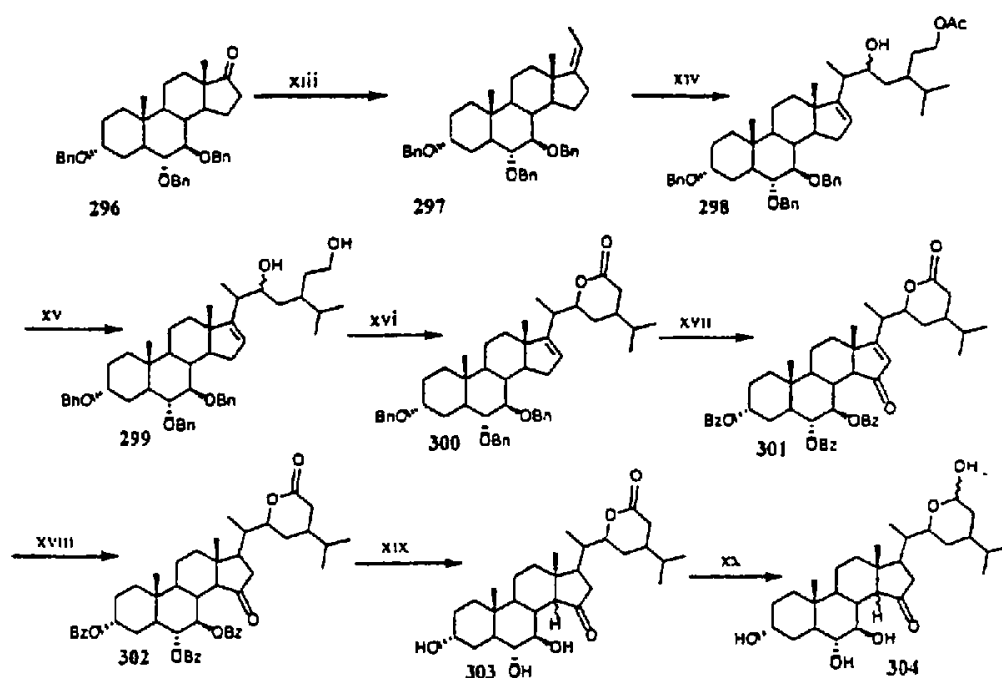
Схема 72





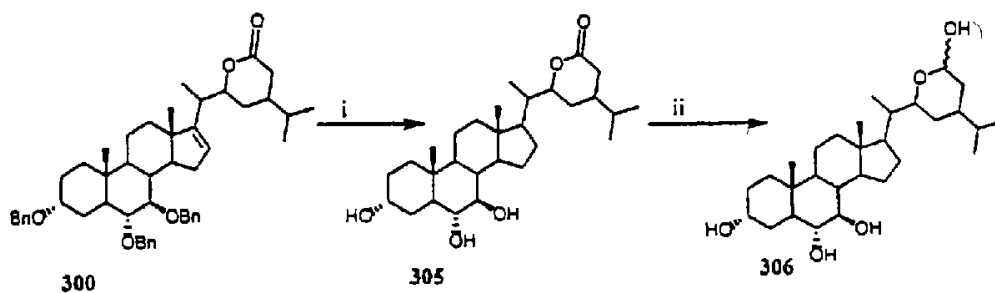
Ключ к схеме: (i) p-TsOH, (CH₂OH)₂, бензол (ii) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (iii) CrO₃, 3,5-диметилпиразол, CH₂Cl₂ (iv) NaBH₄, CeCl₃, ТГФ-MeOH (v) уксусный ангидрид, пиридин (vi) комплекс BH₃-ТГФ, затем H₂O₂, ⁻OH (vii) NaNH, ДМФ, бензилбромид (viii) TBAF, ТГФ (ix) PDC, CH₂Cl₂ (x) LS-Selectride®, ТГФ (xi) NaNH, ДМФ, бензилбромид (xii) АсОН, H₂O, ацетон.

Схема 73 (продолжение)



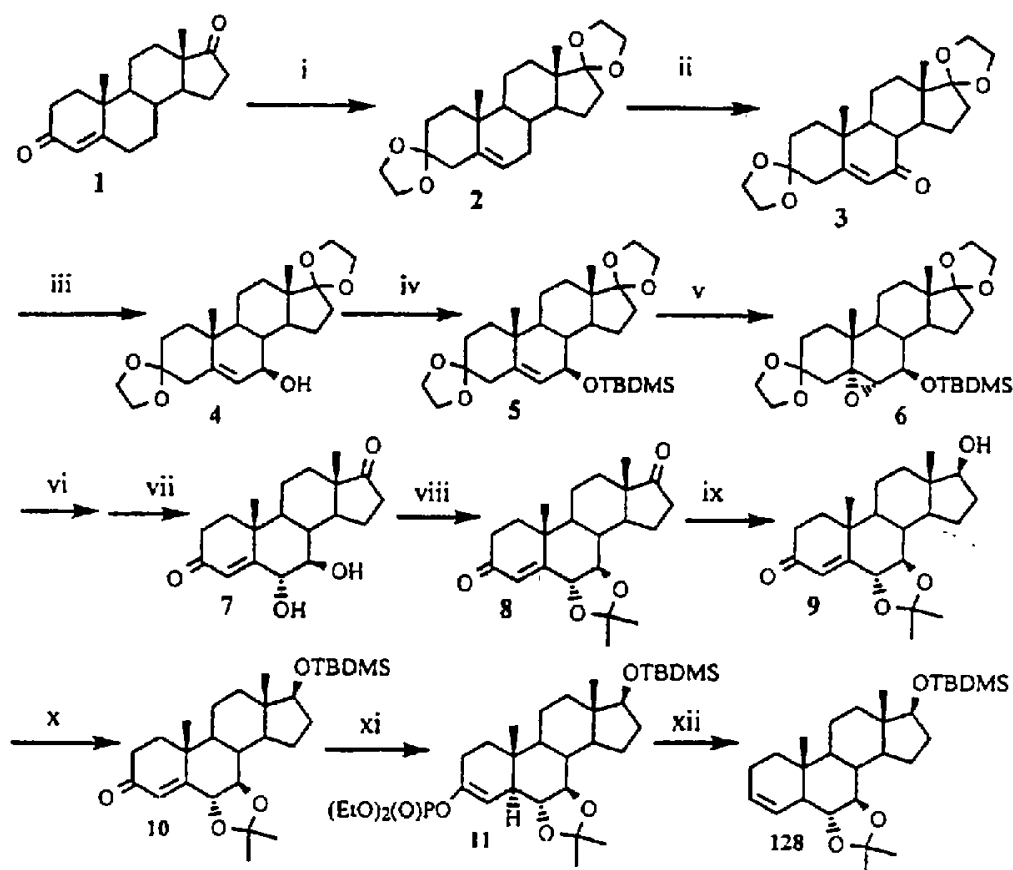
(xiii) EtPh_3PBr , трет-BuOK, ТГФ (xiv) **156**, $(\text{CH}_3)_2\text{AlCl}$, CH_2Cl_2 (xv) MeONa, MeOH (xvi) Ag_2CO_3 /целит, бензол (xvii) CrO_3 , 3,5-диметилпиразол, ДМФ (xviii) H_2 , Pd/C, EtOAc/EtOH (xix) KOH, MeOH (xx) 1. $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, pTsOH, бензол 2. DIBAL, толуол 3. 80% AcOH.

Схема 74



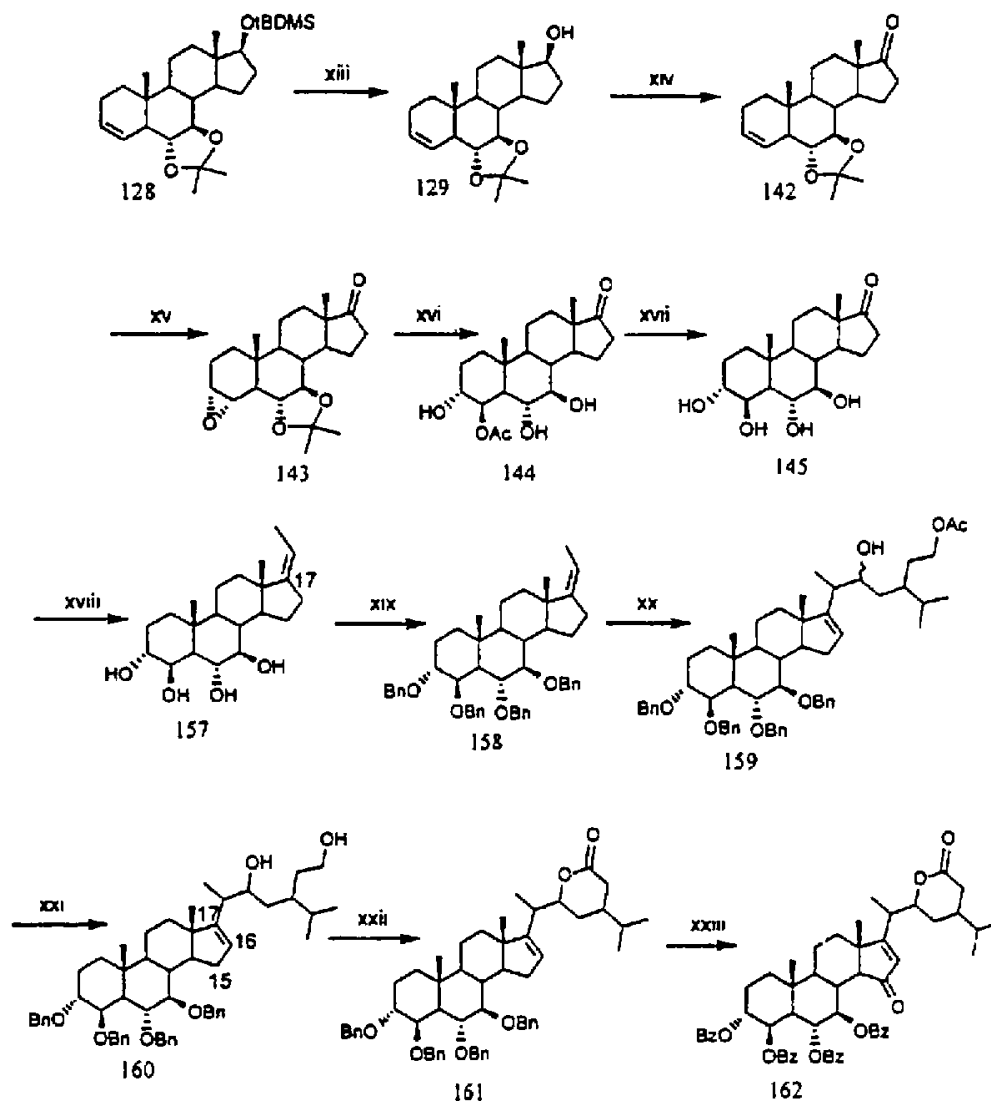
Ключ к схеме: (i) H_2 , Pd/C, EtOAc/EtOH (ii) DIBAL, толуол, -78°C .

Схема 75



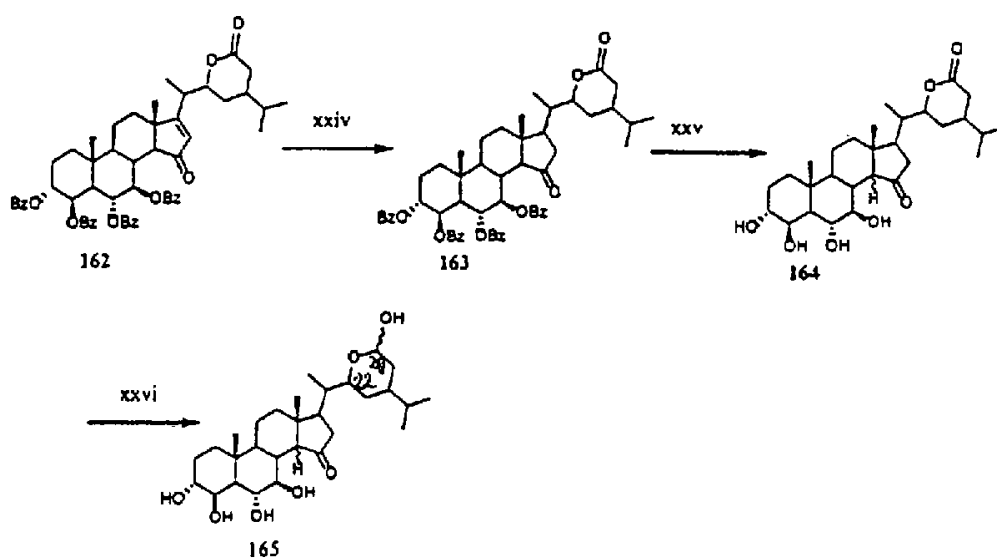
Ключ к схеме: (i) p -TsOH, $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, бензол (ii) CrO_3 , 3,5-диметилпиразол, CH_2Cl_2 (iii) NaBH_4 , CeCl_3 , ТГФ-MeOH (iv) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (v) m -CPBA, CH_2Cl_2 (vi) 80% AcOH (vii) TBAF, ТГФ (viii) 2,2-диметоксипропан, CSA, ДМФ (ix) NaBH_4 , MeOH (x) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (xi) 1. Li/NH_3 -ТГФ, 2. $\text{Cl}(\text{O})\text{P}(\text{OEt})_2$ (xii) Li/NH_3 , трет-BuOH.

Схема 75 (продолжение)



Ключ к схеме: (xiii) TBAF, ТГФ (xiv) оксалилхлорид, ДМСО, Et₃N (xv) m-CPBA, CH₂Cl₂ (xvi) AcOH (xvii) K₂CO₃, MeOH (xviii) EtPPh₃Br, трет-BuOK, ТГФ (xix) BnBr, NaNH, ДМФ (xx) **156**, Me₂AlCl, CH₂Cl₂ (xxi) NaOMe, MeOH, ТГФ (xxii) Ag₂CO₃/целит, бензол (xxiii) CrO₃, 3,5-диметилпиразол, CH₂Cl₂.

Схема 75 (продолжение)

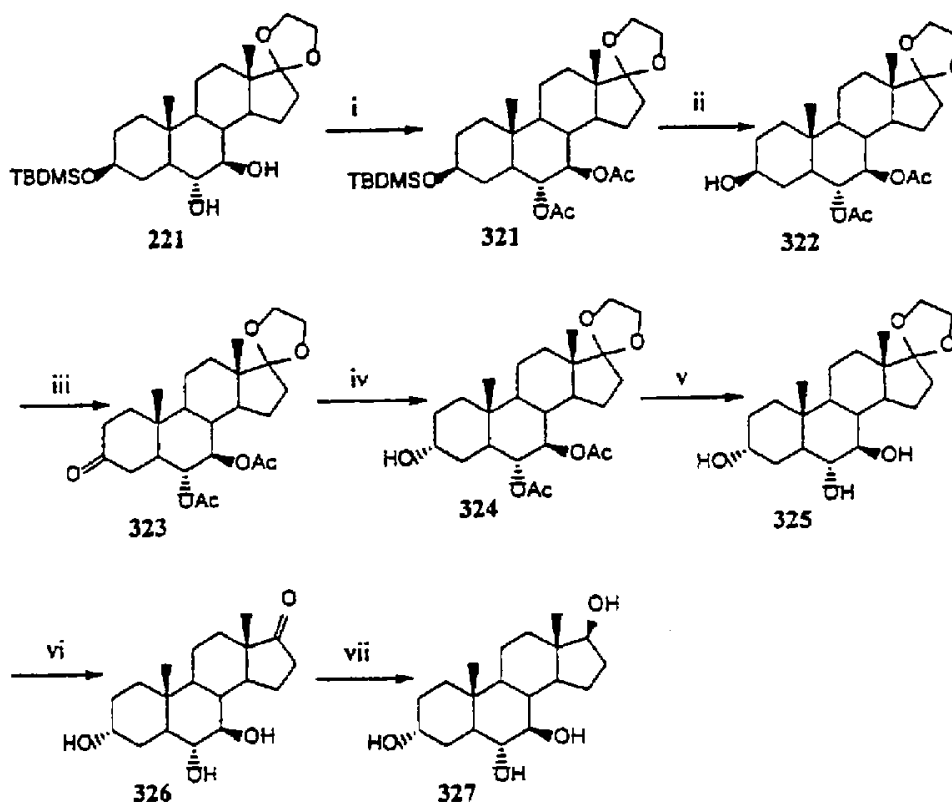


Ключ к схеме: (xxiv) H_2 , Pd/C, EtOAc (xxv) KOH, MeOH (xxvi) 1. $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, pTsOH, бензол, 2. DIBAL, толуол, -78°C , 3. 80% AcOH.

RU 2196143 C2

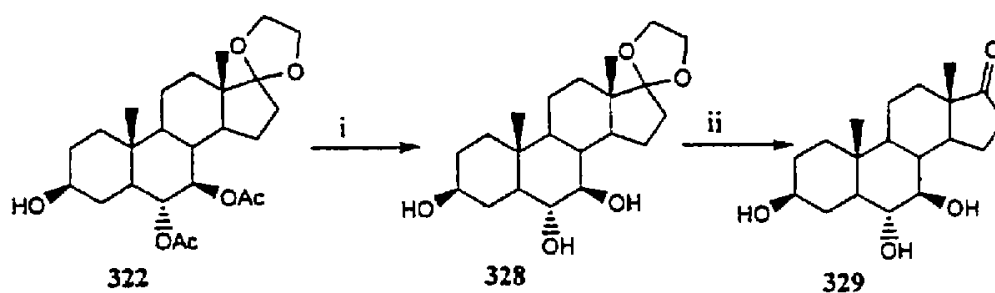
RU 2196143 C2

Схема 76



Ключ к схеме: (i) уксусный ангидрид, пиридин (ii) TBAF, ТГФ (iii) PDC, CH₂Cl₂ (iv) L-Selectride®, ТГФ (v) NaOMe, MeOH (vi) 80% AcOH (vii) NaBH₄, EtOH.

Схема 77



Ключ к схеме: (i) NaOMe, MeOH (ii) 80% AcOH.

Схема 78

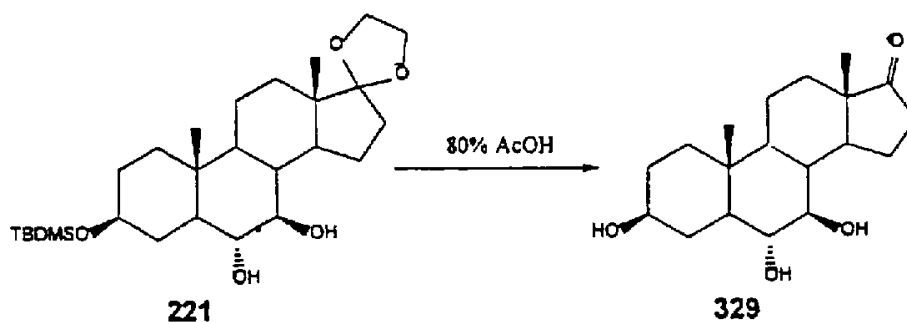
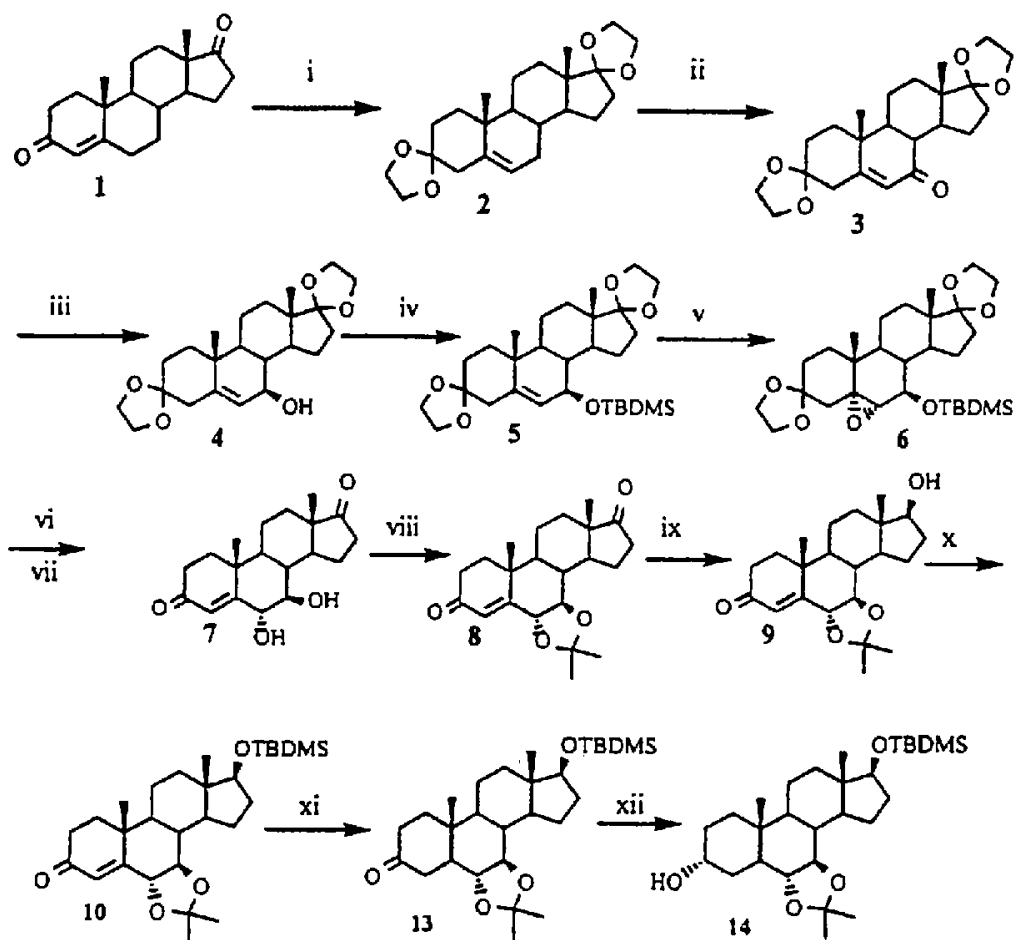
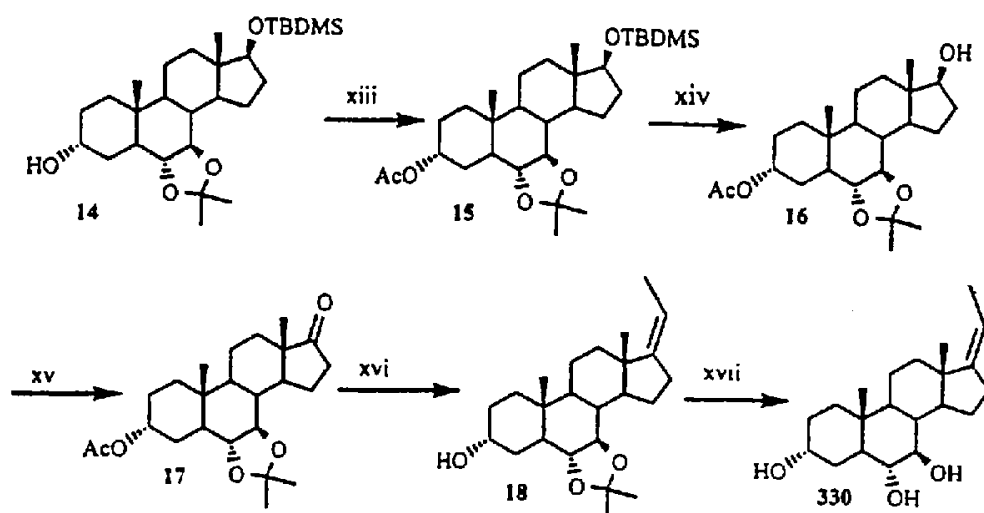


Схема 79



Ключ к схеме: (i) p-TsOH, (CH₂OH)₂, бензол (ii) CrO₃, 3,5-диметилпиразол, CH₂Cl₂ (iii) NaBH₄, CeCl₃, ТГФ-MeOH (iv) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (v) m-CPBA, CH₂Cl₂ (vi) 80% AcOH (vii) TBAF, ТГФ (viii) 2,2-диметоксипропан, CSA, ДМФ (ix) NaBH₄, MeOH (x) TBDMSCl, имидазол, ДМФ (xi) 1. Li/NH₃, Et₂O, 2. PDC, CH₂Cl₂ (xii) L-Selectride®, ТГФ.

Схема 79 (продолжение)



Ключ к схеме: (xiii) уксусный ангидрид, пиридин (xiv) TBAF, ТГФ (xv) $(\text{COCl})_2$, Et_3N , ДМСО (xvi) EtPh_3PBr , трет- BuOK , ТГФ (xvii) 80% уксусная кислота.

Схема 80

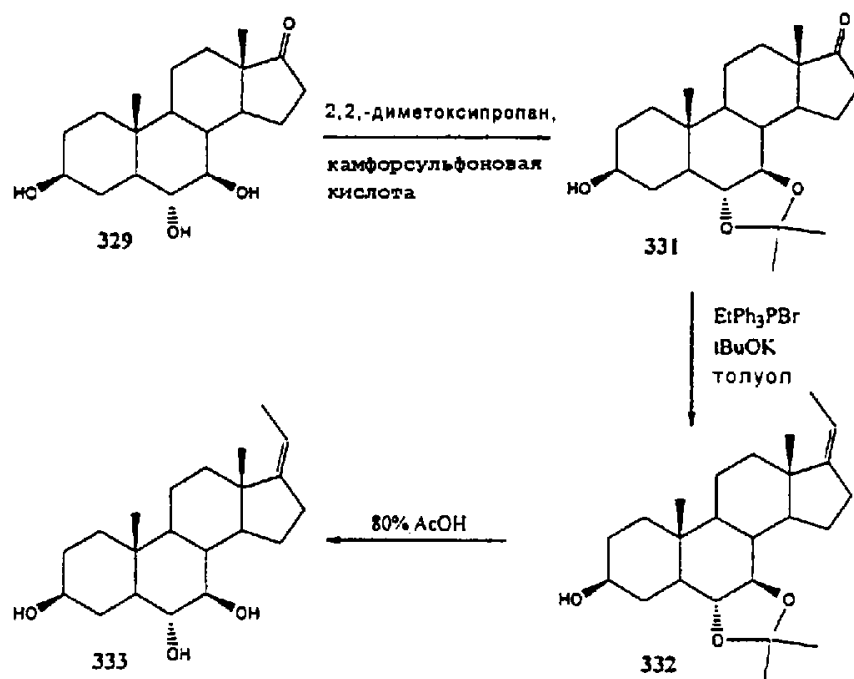


Схема 81

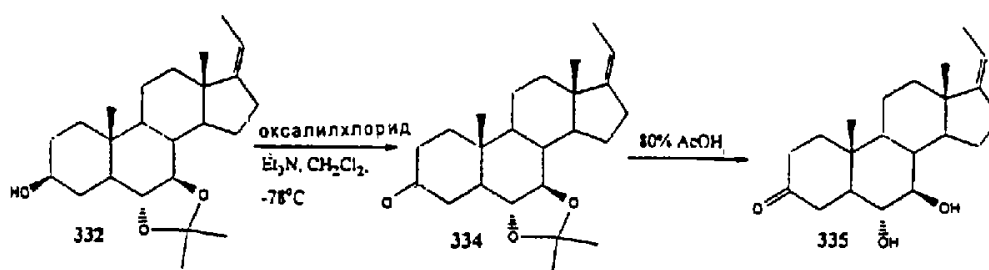


Схема 82

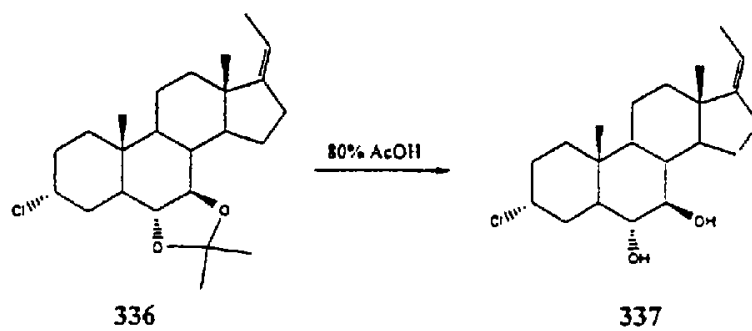
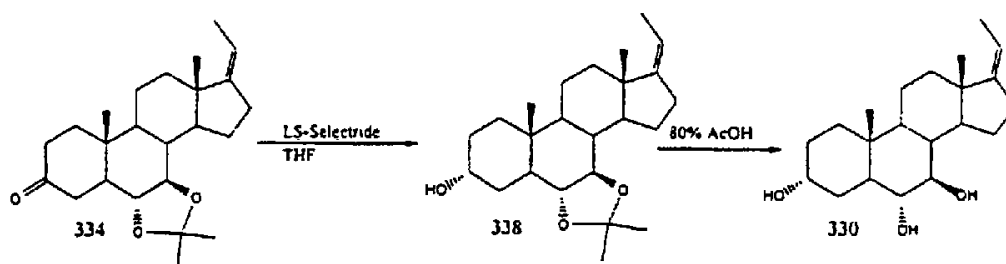


Схема 83



RU 2196143 C2

RU 2196143 C2

Схема 84a

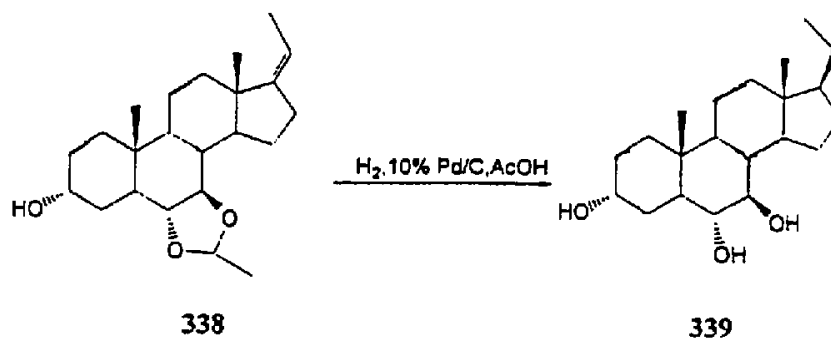


Схема 84b

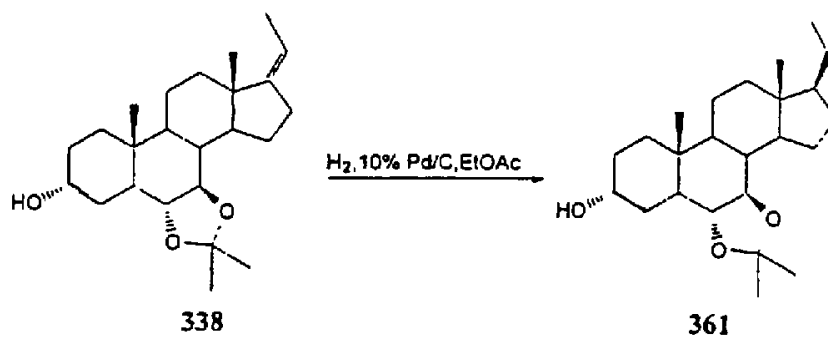


Схема 85

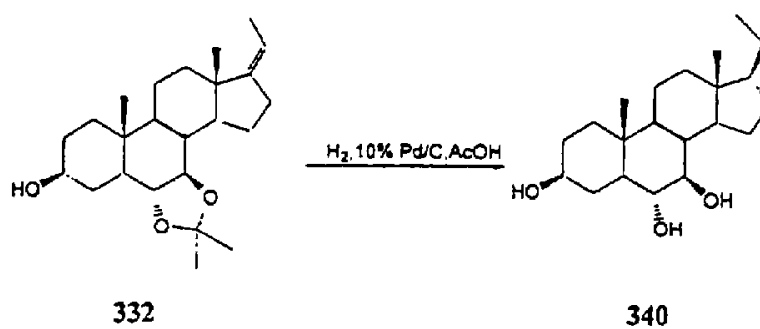


Схема 86

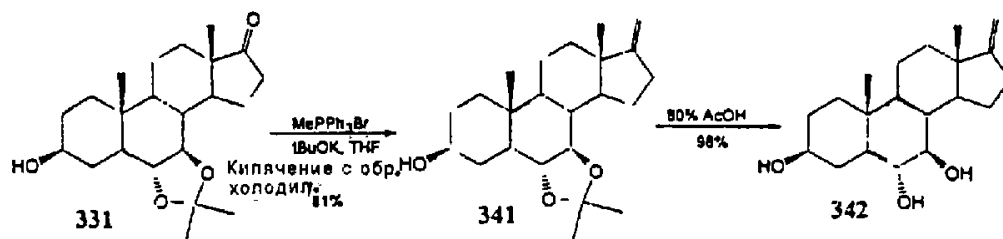


Схема 87

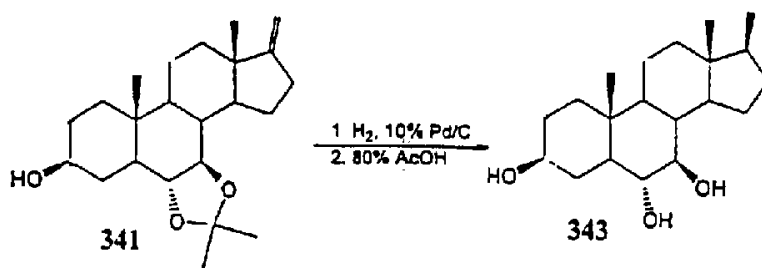


Схема 88

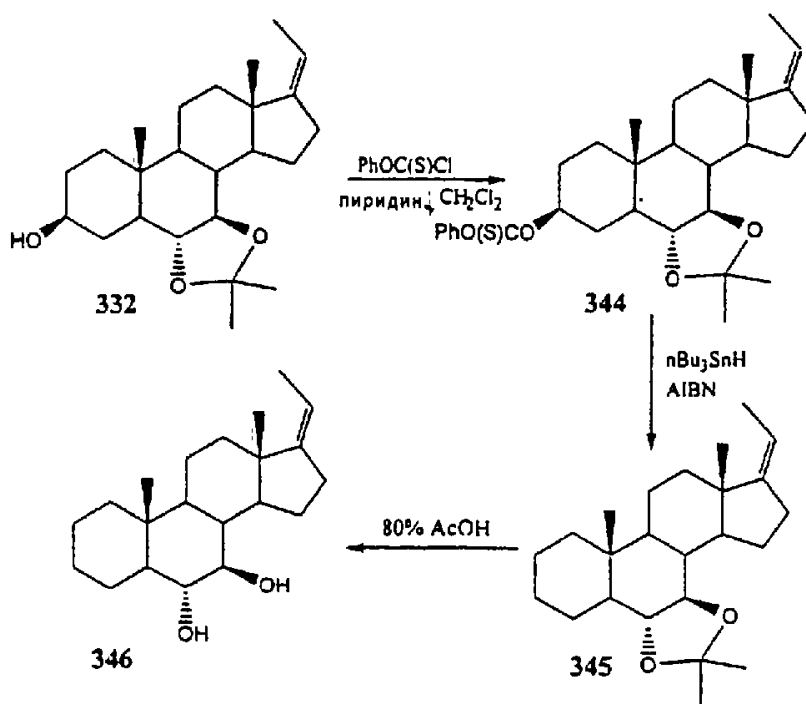


Схема 89

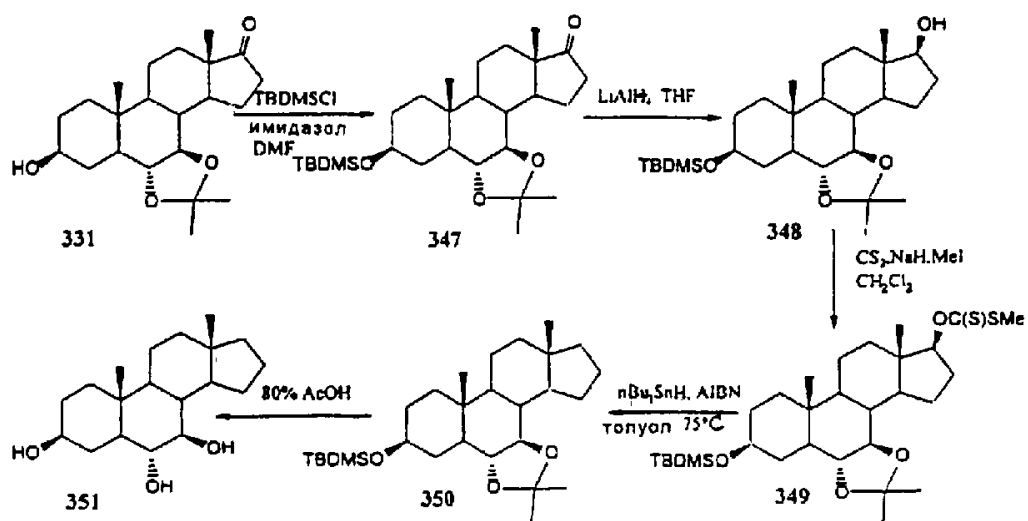


Схема 90

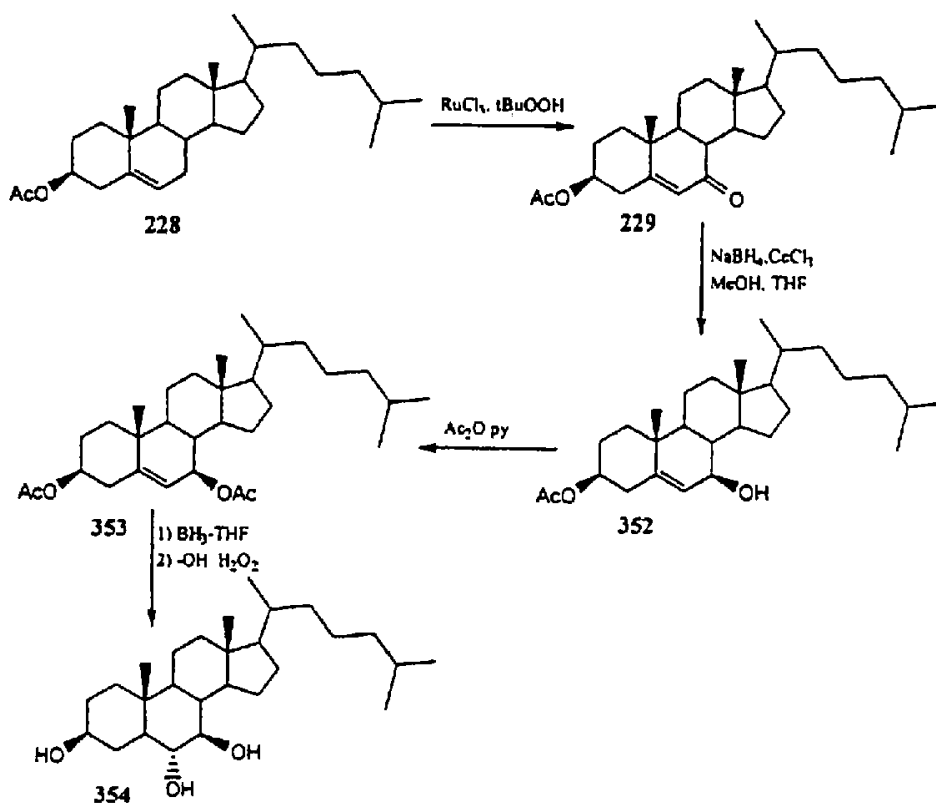


Схема 91

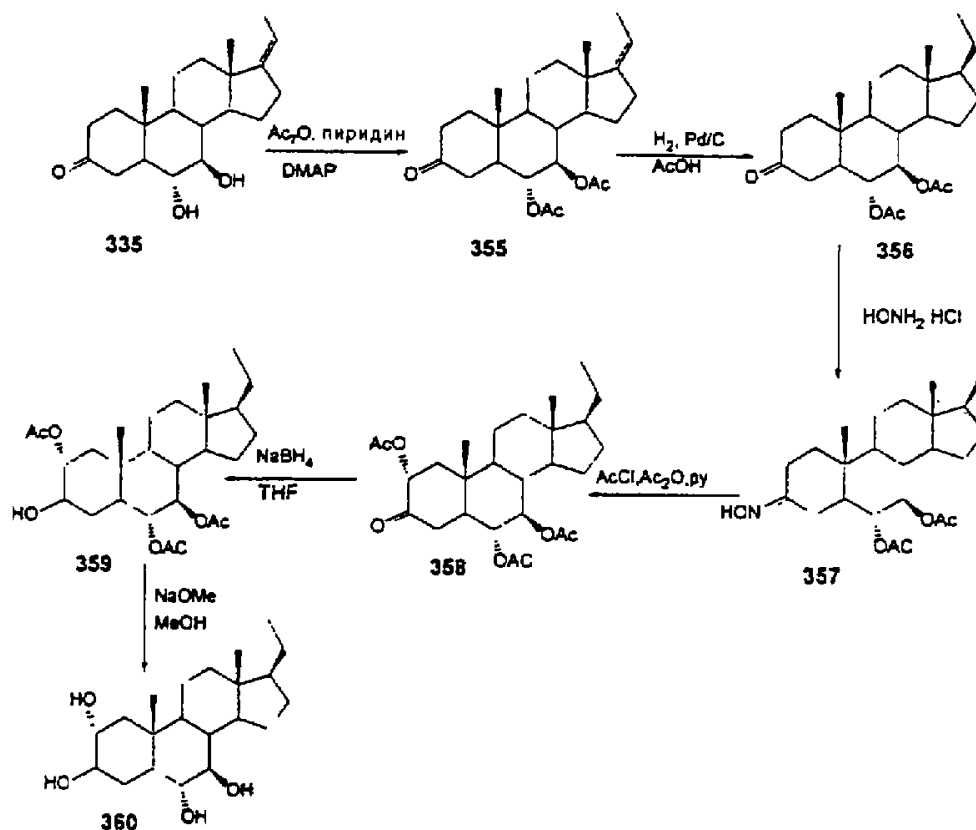


ТАБЛИЦА 1

Влияние различных соединений на агрегацию тромбоцитов кроликов, стимулированную 0,1 нМ PAF*

Номер образца	Ингибирование, % при 80 мкМ
7	12,3
8	11,6
165	51,2
236	100
241	93,1
246	21
330	20,9

* Тромбоциты были инкубированы с 80 мкМ каждого соединения в течение 5 минут до стимуляции. Реакции были измерены как процент ингибирования PAF-индуцированной реакции, полученной в присутствии подходящей концентрации только ДМСО.

ТАБЛИЦА 2

Влияние различных соединений (25 мкМ каждого) на индуцированное антигеном высвобождение гексозаминидазы из пассивно сенсibilизированных тучных клеток крыс (RBL-2H3) и тучных клеток мышей (MC/9) *

Номер соединения	Процентное ингибирование (среднее)	
	Клетки RBL-2H3	Клетки MC/9
333	69	71
335	56	69
339	79	67
337	44	56
339	76	55
330	59	49
343	52	40
342	57	39
361	ND	13
331	ND	5
354	30	76
346	16	61

ND = не определяли

ТАБЛИЦА 3

Влияние различных соединений (25 мкМ каждого) на антиген-индуцированное высвобождение гексозаминидазы из пассивно сенсibilизированных тучных клеток крыс (RBL-2H3) *

	Процентное ингибирование (среднее)	
	Клетки RBL-2H3	
7	21,7	
165	51,8	
236	31	
241	22	
246	29,4	
306	40,5	
322	25,6	
327	35,2	
328	34,3	
266	-12,5	
239	9,6	
351	33,6	
360	76,0	

* Величины представляют процентное ингибирование, вызванное каждым соединением по сравнению с реакцией, полученной в присутствии только ДМСО.

ТАБЛИЦА 4

Влияние различных соединений (30 мкМ каждого) на индуцированное антигеном сокращение подвздошной кишки сенсibilизированных морских свинок. Индуцированное антигеном сокращение выражали как процент сокращения, индуцированного 3 мкМ гистамина*

Номер соединения	Процентное ингибирование
330	70,0
221	60,7
338	64,0
7	54,0
333	63,0
343	48,9
336	79,3
342	28,3
339	40,6
335	30,7
337	50,7
165	27,0
251	-19,5(stim)
361	55,0
331	14,5
339	36,3
346	62,5
334	74,0
266	17,4
351	43,6
360	50,5

* Величины представляют среднее ингибирование в процентах, вызванное каждым соединением по сравнению с реакцией, полученной в присутствии только ДМСО, n=3-4.

ТАБЛИЦА 5

Влияние выбранных соединений (20 мкМ каждого) на индуцированное аллергеном сокращение изолированных трахей* (исследование 1)

	мкг/мл ОА									
	0,00 1	0,00 3	0,01	0,03	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0	30,0
Ctrl	2,9	7,7	11,4	17,4	19,7	26,4	30,9	37,2	43,6	46,8
241	8,5	12,6	17,1	25,8	31,0	33,4	36,3	34,4	35,0	37,0
236	1,9	5,6	5,6	5,6	11,1	16,7	39	28	39	41
145	0,8	6,2	5,9	7,6	8,3	13,6	14,8	20,0	28,0	31,0
246	2,6	4,0	6,5	9,7	12,2	15,3	20,0	21,0	23,0	22,0

* Величины представляют процентное сокращение по сравнению с сокращением, полученным с 100 мкМ метахолина (100%), Ctrl = контроль (0,1% ДМСО)

ТАБЛИЦА 6

Влияние выбранных соединений (20 мкМ каждого) на индуцированное аллергеном сокращение изолированных трахей* (исследование 2)

Образец	ОА мкг/мл				
	0,01	0,1	1	10	100
Ctrl	0,95	9,0	25,7	44,7	54,6
326	0	10,25	23,4	43,9	49,1
327	0	0	9,1	27,3	40,9

* Величины представляют процентное сокращение по сравнению с сокращением, полученным с 100 мкМ метахолина (100%), Ctrl = контроль (0,1% ДМСО)

ТАБЛИЦА 7

Влияние выбранных соединений (30 мкМ каждого) на индуцированное аллергеном сокращение изолированных трахей* (исследование 3)

Образец	ОА мкг/мл					
	0,001	0,01	0,1	1	10	100
Ctrl	6,0	12,0	26,0	41,0	54,0	59,0
330	0	1,90	9,00	17,5	26,0	30,0

* Величины представляют процентное сокращение по сравнению с сокращением, полученным с 100 мкМ метахолина (100%), Ctrl = контроль (0,1% ДМСО)

ТАБЛИЦА 8

Влияние соединения **330** (5 мг/кг/день в течение 4 дней, перорально) на индуцированное аллергеном повышение в легочном сопротивлении у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Легочное сопротивление (см H ₂ O/мл/сек)	
	Контроль	330
Базовая линия	0,287 ± 0,020	0,275 ± 0,036
ОА/10s	0,295 ± 0,024	0,260 ± 0,036
1 мин	0,982 ± 0,209	0,560 ± 0,101
2 мин	2,390 ± 0,728	0,845 ± 0,201
3 мин	2,627 ± 0,714	0,887 ± 0,160 (p<0,06)
4 мин	2,801 ± 1,042	0,778 ± 0,119*
5 мин	2,514 ± 0,952	0,791 ± 0,139*
10 мин	1,329 ± .209	0,661 ± 0,141*
20 мин	1,352 ± 0,494	0,366 ± 0,046*
30 мин	1,00 ± 0,434	0,340 ± 0,037*

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 9

Влияние соединения **330** (5 мг/кг/день в течение 4 дней, перорально) на индуцированное аллергеном снижение изменения объема легких у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Изменение объема легких мл/см H ₂ O)	
	Контроль	330
Базовая линия	0,412 ± 0,053	0,318 ± 0,042
ОА/10s	0,573 ± 0,083	0,435 ± 0,041
1 мин	0,077 ± 0,016	0,182 ± 0,093
2 мин	0,029 ± 0,006	0,145 ± 0,092
3 мин	0,024 ± 0,003	0,133 ± 0,095
4 мин	0,023 ± 0,001	0,124 ± 0,088*
5 мин	0,026 ± 0,002	0,125 ± 0,087*
10 мин	0,042 ± 0,002	0,150 ± 0,082*
20 мин	0,059 ± 0,007	0,184 ± 0,061*
30 мин	0,077 ± 0,010	0,196 ± 0,061*

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 10

Влияние соединения **330** (50 мкг/кг, ингаляция) на индуцированное аллергеном повышение в легочном сопротивлении у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Легочное сопротивление (см Н ₂ О/мл/сек)	
	Контроль	330
Базовая линия	0,257 ± 0,019	0,300 ± 0,025
ОА/10s	0,257 ± 0,046	0,288 ± 0,036
1 мин	0,557 ± 0,118	0,382 ± 0,033
2 мин	1,323 ± 0,344	0,420 ± 0,044*
3 мин	1,987 ± 0,572	0,420 ± 0,051*
4 мин	1,625 ± 0,248	0,455 ± 0,047*
5 мин	1,395 ± 0,193	0,446 ± 0,124*
10 мин	0,949 ± 0,165	0,436 ± 0,036*
20 мин	0,589 ± 0,091	0,413 ± 0,076
30 мин	0,493 ± 0,067	0,412 ± 0,072

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 11

Влияние соединения 330 (50 мкг/кг, ингаляция) на индуцированное аллергеном снижение изменения объема легких у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Изменение объема легких мл/см H ₂ O)	
	Контроль	330
Базовая линия	0,515 ± 0,169	0,463 ± 0,129
0А/10s	0,526 ± 0,042	0,565 ± 0,062
1 мин	0,095 ± 0,015	0,349 ± 0,059*
2 мин	0,044 ± 0,010	0,213 ± 0,046*
3 мин	0,031 ± 0,007	0,176 ± 0,045*
4 мин	0,037 ± 0,009	0,145 ± 0,046*
5 мин	0,047 ± 0,007	0,146 ± 0,031*
10 мин	0,127 ± 0,053	0,138 ± 0,022
20 мин	0,096 ± 0,009	0,193 ± 0,054
30 мин	0,110 ± 0,010	0,181 ± 0,046

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 12

Влияние соединения **339** (5 мг/кг/день в течение 4 дней, перорально) на индуцированное аллергеном повышение в легочном сопротивлении у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Легочное сопротивление (см Н ₂ О/мл/сек)	
	Контроль	339
Базовая линия	0,25 ± 0,008	0,249 ± 0,017
0А/10s	0,261 ± 0,011	0,239 ± 0,013
1 мин	1,781 ± 0,737	0,326 ± 0,041*
2 мин	3,079 ± 1,066	0,522 ± 0,187*
3 мин	3,623 ± 0,806	1,102 ± 0,047*
4 мин	1,699 ± 0,342	0,996 ± 0,380
5 мин	2,783 ± 1,010	1,014 ± 0,413
10 мин	1,115 ± 0,348	0,440 ± 0,099
20 мин	0,624 ± 0,178	0,296 ± 0,031
30 мин	0,465 ± 0,126	0,291 ± 0,037

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 13

Влияние соединения **339** (5 мг/кг/день в течение 4 дней, перорально) на индуцированное аллергеном снижение изменения объема легких у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Изменение объема легких мл/см Н ₂ О)	
	Контроль	330
Базовая линия	0,548 ± 0,116	0,463 ± 0,026
ОА/10s	0,598 ± 0,129	0,442 ± 0,025
1 мин	0,026 ± 0,005	0,172 ± 0,027*
2 мин	0,018 ± 0,002	0,088 ± 0,018*
3 мин	0,016 ± 0,002	0,060 ± 0,017*
4 мин	0,019 ± 0,002	0,050 ± 0,013
5 мин	0,021 ± 0,003	0,051 ± 0,011
10 мин	0,043 ± 0,005	0,084 ± 0,012*
20 мин	0,074 ± 0,007	0,123 ± 0,015*
30 мин	0,093 ± 0,010	0,150 ± 0,012*

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 14

Влияние соединения **342** (5 мг/кг/день в течение 4 дней, перорально) на индуцированное аллергеном повышение в легочном сопротивлении у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Легочное сопротивление (см H ₂ O/мл/сек)	
	Контроль	342
Базовая линия	0,214 ± 0,010	0,212 ± 0,020
ОА/10s	0,204 ± 0,010	0,223 ± 0,020
1 мин	2,380 ± 0,83	0,453 ± 0,120*
2 мин	4,241 ± 1,04	1,786 ± 0,82*
3 мин	4,657 ± 1,21	1,930 ± 0,55*
4 мин	4,088 ± 1,42	1,621 ± 0,36*
5 мин	4,519 ± 1,65	1,4816 ± 0,32*
10 мин	1,821 ± 0,38	1,002 ± 0,14*
20 мин	0,979 ± 0,23	0,524 ± 0,08*
30 мин	0,703 ± 0,24	0,354 ± 0,04

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 15

Влияние соединения **342** (5 мг/кг/день в течение 4 дней, перорально) на индуцированное аллергеном понижение изменения объема легких у сенсibilизированных морских свинок

Интервал времени после стимулирования	Изменение объема легких мл/см Н ₂ О)	
	Контроль	330
Базовая линия	0,441 ± 0,034	0,444 ± 0,037
ОА/10s	0,509 ± 0,057	0,464 ± 0,031
1 мин	0,028 ± 0,007	0,154 ± 0,055*
2 мин	0,027 ± 0,012	0,073 ± 0,038*
3 мин	0,016 ± 0,004	0,044 ± 0,022*
4 мин	0,017 ± 0,004	0,044 ± 0,022
5 мин	0,018 ± 0,004	0,038 ± 0,015
10 мин	0,034 ± 0,004	0,048 ± 0,005
20 мин	0,054 ± 0,005	0,084 ± 0,005
30 мин	0,074 ± 0,008	0,109 ± 0,006

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 16

Влияние соединения 330 (5 мг/кг/день в течение 4 дней, перорально) на индуцированное овальбумином аккумуляирование клеток воспалительного инфильтрата в промывной жидкости легких, полученной от сенсibilизированных крыс Brown Norway#

Обработка	Процент общих клеток, выделенных в промывной жидкости		
	Клетки, положительно окрашенные на пероксидазу	Эозинофилы	Нейтрофилы
Контроль	0,55 ± 0,27	0,69 ± 0,30	0,665 ± 0,31
Только ОА	36,03 ± 5,55	20,0 ± 2,65	11,58 ± 1,53
Соед. 330 + ОА	5,65 ± 2,44*	1,98 ± 0,78*	6,16 ± 4,54

Лекарственное средство вводили в 300 мкл полиэтиленгликоля-200, который использовали в качестве наполнителя. Необработанные лекарственным средством животные получали только 300 мкл полиэтиленгликоля-200.

* Значительное отличие от введения только ОА, $P < 0,05$.

ТАБЛИЦА 17

Влияние соединения **330** (400 мкг/кг за 30 мин до стимуляции и 4 часа после стимуляции, ингаляцией) на индуцированные аллергеном изменения в удельном легочном сопротивлении у сенсibilизированных *Ascaris suum* овец#

Интервал времени после стимуляции (час)	Удельное легочное сопротивление (% базовой линии)	
	Контроль	330
Базовая линия	7 ± 10	2 ± 5
-0,5	7 ± 10	0 ± 4
Стимуляция (0)	266 ± 33	268 ± 35
1	197 ± 51	117 ± 11
2	77 ± 21	49 ± 11
3	68 ± 36	32 ± 6
4	23 ± 7	20 ± 6
5	73 ± 12	14 ± 4*
6	132 ± 29	14 ± 5
6,5	126 ± 15	18 ± 6*
7	129 ± 16	10 ± 2*
7,5	156 ± 13	17 ± 8*
8	123 ± 27	5 ± 3*

Лекарственное средство вводили в 3 мл (66% ДМСО в физиологическом растворе). Только наполнитель не имел действия. Животных обрабатывали один раз за 30 мин до стимуляции и через 4 часа после стимуляции. * Значительное отличие от контроля, $P < 0,05$.

ТАБЛИЦА 18

Влияние соединения **330** (400 мкг/кг за 30 мин до стимуляции и 4 часа после стимуляции, ингаляцией) на бронхиальную гиперчувствительность к карбахолу у сенсibilизированных *Ascaris suum* овец#

	PC ₄₀₀ (Единицы вдохов) Гиперчувствительность	
	Контроль	330
Базовая линия	26,65 ± 3,08	26,01 ± 3,06
После стимуляции	12,28 ± 1,49	22,79 ± 6,11*

Лекарственное средство вводили в 3 мл (66% ДМСО в физиологическом растворе). Только наполнитель не имел действия. Животных обрабатывали один раз за 30 мин до стимулирования и через 4 часа после стимулирования. Гиперчувствительность к карбахолу измеряли через 24 часа после начальной стимуляции

* Значительное отличие от контроля, P<0,05.

ТАБЛИЦА 19

Влияние соединения **330** (400 мкг/кг/день в течение 4 дней, ингаляцией) на индуцированные аллергеном изменения в удельном легочном сопротивлении у сенсibilизированных *Ascaris suum* овец#

Интервал времени после стимуляции (час)	Удельное легочное сопротивление (% базовой линии)	
	Контроль	330
Базовая линия	2,00 ± 2,00	5,25 ± 4,50
-0,5	2,00 ± 2,00	-3,75 ± 4,29
Стимуляция (0)	248,25 ± 85,71	126,00 ± 19,11
1	170,75 ± 58,62	34,00 ± 10,75
2	74,25 ± 17,10	11,50 ± 6,18*
3	82,00 ± 6,82	-15,00 ± 37,67*
4	21,25 ± 5,41	4,00 ± 1,78*
5	57,50 ± 7,51	-4,50 ± 4,17*
6	132,00 ± 9,68	7,75 ± 9,75 *
6,5	153,75 ± 21,93	5,50 ± 4,87*
7	173,75 ± 21,74	10,75 ± 4,91*
7,5	148,00 ± 20,96	4,00 ± 2,35*
8	124,75 ± 28,53	3,25 ± 4,73*

Лекарственное средство вводили в 3 мл (66% ДМСО в физиологическом растворе). Только наполнитель не имел действия. Животных обрабатывали в течение 4 дней с конечной дозой за 30 мин до стимулирования.

* Значительное отличие от контроля, $P < 0,05$.

ТАБЛИЦА 20

Влияние соединения **330** (400 мкг/кг/день в течение 4 дней, ингаляцией) на бронхиальную гиперчувствительность к карбахолу у сенсibilизированных *Ascaris suum* овец#

	PC ₄₀₀ (Единицы вдохов) Гиперчувствительность	
	Контроль	330
Базовая линия	25,1 ± 1,54	21,26 ± 2,75
После стимуляции	11,9 ± 1,09	21,21 ± 3,10*

Лекарственное средство вводили в 3 мл (66% ДМСО в физиологическом растворе). Только наполнитель не имел действия. Животных обрабатывали в течение 4 дней с последней дозой за 30 мин до стимулирования. Гиперчувствительность к карбахолу измеряли через 24 часа после начальной стимуляции

* Значительное отличие от контроля, $P < 0,05$.

ТАБЛИЦА 21

Влияние выбранных соединений на связывание NF-kB в клетках RBL-2H3, стимулированных ТРА (0,1 мкМ)#

Обработка	Процентное ингибирование реакции на ТРА (0,1 мкМ)
165 (10 мкМ)	54
330 (1 мкМ)	66
333 (1 мкМ)	34
339 (1 мкМ)	65

Соединения или наполнитель (0,1% ДМСО) преинкубировали с клетками (RBL-2H3) в течение 2 часов до стимуляции с ТРА. Клетки были стимулированы 0,1 мкМ ТРА в течение 2,5 часов для активации NF-kB. Все приведенные величины являются процентом ингибирования контроля (0,1 мкМ ТРА в присутствии наполнителя).