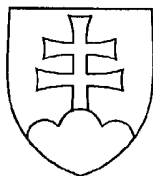


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **522-94**
(22) Dátum podania: **06.11.1992**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9123712.3, 9209658.5**
(32) Dátum priority: **07.11.1991, 05.05.1992**
(33) Krajina priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia: **09.11.1994**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **12.02.2001**
(86) Číslo PCT: **PCT/EP92/02577, 06.11.1992**

(11) Číslo dokumentu:

281 302

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07C 401/00

A 61K 31/59

(73) Majiteľ patentu: Research Institute For Medicine and Chemistry, Cambridge, MA, US;

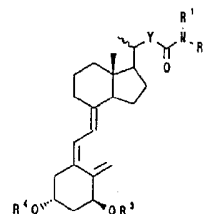
(72) Pôvodca vynálezu: Hesse Robert Henry, Winchester, MA, US;
Reddy Gaddam Subba, Lexington, MA, US;
Setty Sundara Katugam Srinivasasetty, Cambridge, MA, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Amidové deriváty vitamínu D, spôsob ich výroby, ich použitie a farmaceutické kompozície s ich obsahom**

(57) Anotácia:

1 α -hydroxy deriváty vitamínu D, ich 20-cpi analógy a ich 5,6-transizoméry všeobecného vzorca (I), v ktorom Y predstavuje alkylén alebo alkenylénovú skupinu obsahujúcu až 4 atómy uhlíka; R¹ a R² predstavujú nezávisle atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu, alebo R¹R²N- predstavuje heterocyklickú skupinu; a R³ a R⁴ predstavujú nezávisle vodík, alebo skupinu chrániacu kyslík. Aktívne zmesi, v ktorých R³ a R⁴ sú atómy vodíka alebo metabolicky labilné skupiny chrániace kyslík, vykazujú potenciálny obnovovací efekt na bunky, avšak minimálny vplyv na metabolizmus vápnika.



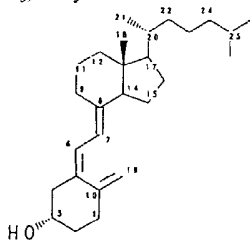
(1)

Oblasť techniky

Vynález sa týka analógov vitamínu D, hlavne analógov 1α -hydroxy vitamínu D_3 , majúcich modifikovaný bočný reťazec na 17 pozícii a vykazujúce aktivitu v modulácii buniek.

Doterajší stav techniky

O vitamíne D_3 , ktorý má vzorec



je dobre známe že hrá významnú úlohu v metabolizme vápnika podporovaním črevnej absorpcie vápnika a fosforu, čím sa udržiavajú príslušné úrovne vápnikových a fosforových sér, a tým sa stimuluje v prítomnosti parathyroidného hormónu mobilizácia vápnika z kostrovej kvapaliny.

Pred 20 rokmi sa zistilo, že vitamín D podliehajú hydroxylácii *in vivo*, hydroxylácii na 25 pozícii vyskytujúcej sa v pečeni a hydroxylácii na 1α -pozícii vyskytujúcej sa v ľadvinách, kde výsledný $1\alpha,25$ -dihydroxy metabolit je biologicky aktívny materiál. Toto zistenie viedlo k syntéze mnohých analógov vitamínu D, vyhodnotenie ktorých naznačovalo, že hydroxylové skupiny na 1α -pozícii a buď na 24R-, alebo 25 pozícii boli dôležité pre zlúčeninu alebo jej metabolit pri vykazovaní značného vplyvu na metabolizmus vápnika. Zatiaľ čo, ako bolo povedané, takéto hydroxylové skupiny možno normálne koniec koncov pripravovať *in vivo*, pričom hydroxylácia na 24R- alebo 25 pozícii nastáva ľahšie ako na 1α -pozícii, používanie analógov vitamínu D už takto hydroxylovaných sa ukázalo byť značne výhodným z hľadiska ich zvýšených úrovni aktivity a ich rýchlosti akcie a následnej eliminácie z tela. Treba uznať, že 1α -hydroxylové deriváty vitamínu D, majú hlavný význam pre pacientov, trpiacich zlyhávaním obličiek.

Príklady analógov hydroxylovaného vitamínu D ktoré sa v súčasnosti používajú, zahŕňujú prirodzený metabolit $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamín D_3 a 1α -hydroxy vitamín D_3 (ktorý je jednoducho 25-hydroxylovaný *in vivo*). Ostatné známe sľubné zlúčeniny zahŕňujú $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamín D_3 , D_2 analógy uvedených zlúčenín a analógy $1\alpha,25$ -dihydroxy, majúce atómy fluóru na pozíciách 24, 26 a/alebo 27 (pozri De Luca and Schnoes, Ann. Rev. Biochem. (1983), 52, strany 411 až 439 a De Luca a kol. Top. Curr. Chem. (1979), 83, strany 1 až 65).

Nedávno sa zistilo, že prirodzený metabolit $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamínu D_3 má ďalšie vplyvy na bunkový metabolizmus. Tieto vplyvy na obnovu buniek zahŕňajú stimuláciu dozrievania a diferenciácie buniek (Tanaka a kol., Biochem. J. (1982), 204, strany 713 až 719; Amento a kol., J. Clin. Invest. (1984), 73, strany 731 až 739; Colston a kol., Endocrinology (1981), 108, strany 1083 - 1086; Abe a kol., Proc. Nat. Acad. Sci. (1981), 78, strany 4990 - 4994) a imunosupresívne efekty (napríklad spomaľovanie produkcie interleukínu II) (Rogby, Immunology Today (1988), 9, strany 54 až 58). V poslednom čase bol pozorovaný pri $1\alpha,25$ -hydroxy vitamínu D_3 imunopotenčný efekt, kde sa zistilo, že táto zlúčenina stimulovala produkciu bakteriálnych kyslíkových

metabolitov a chemotaktické reakcie leukocytov (pozri napríklad Cohen a kol. J. Immunol. (1986), 136, strany 1049 až 1053). Je dobre známe, že leukocyty hrajú významnú (hlavnú) úlohu pri obrane tela voči rôznym infekciám (pozri napríklad Roitt, Brostoff and Male, „Immunology“, druhé vydanie (1989), C. V. Mosby, St. Louis, sekcie 16,10 - 16,13 a 17,4 - 17,5), napríklad ich naviazaním sa na alebo obklopením inváznych organizmov (chemotaktická reakcia) a/alebo produkciou superoxidov a/alebo iných toxických kyslíkových metabolitov. Je známe, že táto reakcia môže byť tiež stimulovaná mitogénmi, ako sú co-karcinogénne forbálne estery a gama-interferón, ktoré sú štrukturálne úplne odlišné od analógov vitamínu D.

V dôsledku týchto efektov na bunkový metabolizmus, $1\alpha,25$ -hydroxy vitamín D_3 má v podstate terapeutický potenciál v takých odlišných oblastiach, ako sú liečenie psoriázy, zápalové a autoimúnne choroby, neoplázia a hyperplázia, ako prídavné liečenie v chemoterapii infekcií (medzi inými bakteriálne, vírusové a hubové) a pri ostatných terapeutických spôsoboch, kde sú zainteresované mononukleárne fagocyty. $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamín D_3 a 1α -hydroxy vitamín D_3 sú tiež navrhované na používanie pri liečení hypertenzie (Lind a kol., Acta Med. Scand. (1987), 222, strany 423 - 427) a diabetes melitus (Inomata a kol., Bone Mineral (1966), 1, strany 187 - 192) a tiež sa predpokladá že $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamín D_3 môže podporovať rast vlasov (Lancet, 4. marec 1989, strana 478) a môže byť užitočný pri liečení akné (Malloy a kol., Stretnutie troch kontinentov pri vyšetrovacej dermatológii, Washington, 1989). Avšak možné vplyvy $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamínu D_3 a 1α -hydroxy vitamínu D_3 na metabolizmus vápnika normálne vylučuje takéto používanie, pretože pri dávkovaní na úrovni dostatočnej na vyvolanie požadovanej obnovy buniek, imunosupresívny alebo imunopotenčný efekt má tendenciu viesť ku neakceptovateľnej hyperkalcémii. Toto viedlo k pokusom o syntézu nových analógov, majúcich zredukovaný efekt na metabolizmus vápnika, avšak ktoré ešte vykazujú požadované efekty na metabolizmus buniek.

Existujú správy o nových analógoch ktoré vykazujú, toto požadované oddelenie aktivít prinajmenšom stredného stupňa. O zlúčenine MC-903, čo je 22,23 nenasýtený $1\alpha,24$ -dihydroxy analóg vitamínu D_3 majúceho cyklopropylovú skupinu na 24 pozícii namiesto obvyklej konfigurácie $C_{22}-C_{27}$ cholestanového bočného reťazca, ktorý je klinicky skúšaný pri liečení psoriázy, sa uvádza, že vykazuje efekt na dozrievanie buniek porovnateľný s efektom $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamínu D_3 , pričom vykazuje menší hyperkalcemický efekt (Caleverley, Tetrahedron (1987), 43, strany 4609 - 4619; a Holick, Arch. Dermatol. (1989), 125, strany 1692 - 1696). Podobné správy sa uvádzajú o analógoch $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamínu D_3 , napríklad o 22-oxa (Abe a kol., Endocrinology (1989), 124, strany 2645 - 2647), 24- a 26- homo (Ostrem a kol., J. Biol. Chem. (1987), 262, strany 14164 - 14171), 16-dehydro-, 23,24-etynyl (Zhou a kol., Bood (1989), strany 82 - 83) a 19-nor-10-dihydro (Perlman a kol., Tetrahedron Lett. (1990), strany 1823 - 1824).

Z týchto zistení nie je možné odvodzovať, ktoré zlúčeniny budú vykazovať buď modulačnú aktivitu buniek (alebo úrovne takejto aktivity), alebo určovať faktory vedúce k oddeľovaniu aktivít, čo sa týka obnovovania buniek a metabolizmu vápnika. Takže zatiaľ čo väčšina výsledkov naznačuje, že prítomnosť hydroxylovej skupiny smerom ku koncu bočného reťazca cholestanového typu alebo jeho homológov je pre zlúčeniny potrebná, aby tieto vykazovali významnú modulačnú aktivitu buniek, zistenia Ostrema a kol. indikujú, že analógy majúce len krátky nesubstituovaný bočný reťazec na 17 pozícii, (napríklad izopropyl alebo

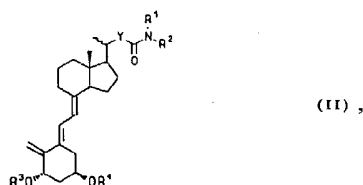
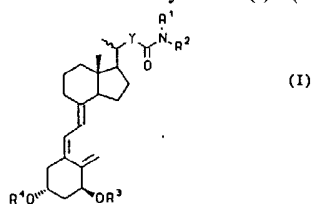
sekundárny butyl ako v homo- alebo bis-homo-pregnach) vykazujú dosť podstatnú aktivitu indukujúcu diferenciáciu a sú potentnejšie ako korešpondujúce zlúčeniny s krátkym bočným reťazcom, majúce na ňom hydroxylovú skupinu. Zatiaľ čo sa zdá, že množstvo týchto zlúčenín vykazuje modulačnú aktivitu buniek na podobnej úrovni ako má 1 α ,25-dihydroxy vitamín D₃, tieto tiež vykazujú značný efekt na metabolizmus vápnika, kde takáto aktivita je potláčaná o maximálne dva rády vzhľadom ku aktivite 1 α ,25-dihydroxy vitamínu D₃. Toto môže preto vyvolať problémy s kumulatívnou toxicitou, ak sa budú takéto zlúčeniny používať v dlhodobej terapii hlavne tam, kde sa vyžaduje systematická aplikácia, napríklad pri liečení zápalových a autoimunitných chorôb, neoplazii a hyperplazii, alebo pri orálnej terapii pri liečení psoriázy.

Podstata vynálezu

Predložený vynález má základ v zistení množstva derivátov 1 α -hydroxy vitamínu D a jeho 20-epi analógov, ktorých bočný reťazec na 17 pozícii končí N-substituovanou, alebo N,N-disubstituovanou karbamoylovou skupinou, ktorých deriváty - pri vykazovaní minimálneho vplyvu na metabolizmus vápnika - môžu mať modulačný vplyv na potné bunky, napríklad ako bolo dokázané vyvolaním diferenciácie a vyzrievania buniek, spomalením proliferácie a/alebo aktiváciou monocytov (napríklad ako bolo vypočítané metódou Styrtu a kol., Blood (1986), 67, strana 334 - 342). Takže pri týchto zlúčeninách podľa tohto vynálezu boli zistené bezvýznamné efekty na úroveň hladín vápnika a fosforu u potkanov, a to i vtedy, ak boli podávané v 100-násobkoch bežných dávok pre 1 α ,25-dihydroxy vitamínu D₃. Tieto zlúčeniny podľa toho vykazujú výhodný terapeutický pomer obnovy buniek ku kalcemickej aktivite.

Ďalšou výhodou týchto zlúčenín je, že majú veľmi malú afinitu k črevnému receptoru 1 α ,25-dihydroxycholecalciferolu.

Tento vynález zahŕňa zlúčeniny vzorca (I) a (II)



kde Y predstavuje alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu, obsahujúcu až 4 atómy uhlíka; R¹ a R², ktoré môžu byť tie isté alebo odlišné, kde každá predstavuje atóm vodíka alebo nižšiu alkyllovú alebo cykloalkyllovú skupinu alebo, spolu s atómom dusíka na ktorý sú naviazané, vytvárajú heterocyklickú skupinu; a R³ a R⁴, ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, reprezentujúce atóm vodíka alebo ochrannú skupinu kyslíka.

Treba si uvedomiť, že vzorce (I) a (II) zahrnujú zlúčeniny majúce konfiguráciu 20R derivátov prirodzeného vitamínu D, zlúčeniny majúce konfiguráciu 20S derivátov epi-vitamínu D a zmesi týchto dvoch izomérov. Tieto vzor-

ce tiež zahrnujú aktívne zlúčeniny, v ktorých R³ a R⁴ predstavujú atómy vodíka a ich prekursorov v ktorých R³ a R⁴ sú kyslíkové chrániace skupiny, i keď takéto prekursorov môžu byť samotné aktívne tam, kde kyslíková chránená skupina alebo skupiny sú metabolicky labilné.

Skutočnosť, že aktívne zlúčeniny (I) a (II), ktoré majú primerane veľké bočné reťazce na 17 pozícii ako vitamín D, ktoré nemajú na 24-, alebo 25-hydroxylovú skupinu a ktoré v mnohých prípadoch nie sú schopné hydroxylácie na týchto pozíciách, vykazujú aktivity obnovy buniek, ktorá je neočakávaná z hľadiska predchádzajúcich zistení v tejto oblasti, ktoré silne podporujú potrebu takejto hydroxylovej skupiny. Pozorovanie užitočnej aktivity obnovy buniek aktívnych zlúčenín vzorcov (I) a (II) je ešte viac prekvapivé z toho hľadiska, že zlúčeniny majúce podobný bočný reťazec avšak bez hydroxylovej skupiny sú bez aktivity ako vitamín D a sú v skutočnosti užitočné ako antagonistické látky voči vitamínu D, a to zjavne v dôsledku blokovej 25-hydroxylácie (pozri americký patent číslo 4 217, 288).

Taktiež bolo zistené (Sorensen a kol., Biochemical Pharmacology (1990), 39, strany 391 - 393), že uvedený analóg 1 α ,24R-dihydroxy vitamínu D₃ MC-903 je oxidovaný *in vivo* na príslušnú 24-oxo zlúčeninu a že tento metabolit vykazuje značne zredukovanú aktivitu, čo sa týka vplyvov na proliferáciu a diferenciáciu bunky v porovnaní s MC-903. Toto ukazuje, že zavedenie 24-oxo skupiny spôsobuje deaktiváciu krok vzhľadom na modulačnú aktivitu bunky, čo je v protiklade s našimi zisteniami týkajúcimi sa 24-oxo a homológových zlúčenín podľa tohto vynálezu.

A ďalej, z uvedených dôvodov, pozorovaná separácia modulácie bunky a kalcemických aktivít vykazovaných týmito aktívnymi zlúčeninami neboli predpovedané na základe predchádzajúcich znalostí týkajúcich sa analógov vitamínu D vykazujúcich aktivitu pri obnove bunky.

Aktívne 5,6-trans (5E) izoméry vzorca (II), ktoré sú asi o jeden rád menej aktívne ako aktívne 5,6-cis (5Z) izoméry vzorca (I), čo sa týka modulačnej aktivity buniek, sú tiež menej aktívne pri zvyšovaní hladín vápnikového séra, a tak tiež vykazujú vhodnú a neočakávanú separáciu aktivít obnovy buniek a kalcemických aktivít.

Skupina Y môže obsahovať 0, 1 alebo 2 dvojité väzby a môže napríklad mať vzorec: $-(R^A)_m-(R^B)_n-$, kde R^A je $-\text{CH}=\text{CH}-$, R^B je $-\text{CH}_2-$, m je 0, 1, alebo 2 a n je nula, alebo celé číslo také, kde 2m + n = 1, 2, 3, alebo 4. Y môže byť alkylénovú skupinou C₂₋₄.

Kde R¹ a/alebo R² vo vzorcoch (I) a (II) predstavujú nižšie alkyllové skupiny, tieto môžu byť napríklad metylovými, etylovými, propylovými a butylovými skupinami. Nižšie cykloalkyllové skupiny môžu obsahovať napríklad 3 až 8 uhlíkových atómov, napríklad cyklopropylové, cyklopentylové a cyklohexylové skupiny. Kde skupina R¹R²N predstavuje heterocyklickú skupinu, táto môže napríklad obsahovať jeden alebo viac heteroatómov O, N a S a môže tvoriť jeden alebo viac kruhov, kde každý môže mať 5 alebo 6 členov, napríklad ako na N viazané pyrolylové, parazylové, imidazolylové, indolylové, indazolylové, purinylové, pyrolidinylové, imidazolidinylové, pyrazolidinylové, piperidinylové, morfolínové, tiazolidinylové alebo tiamorfolínové skupiny.

Kde R³ a R⁴ predstavujú O-chrániace skupiny, tieto môžu byť napríklad štiepateľné O-chrániace skupiny, ako sú tieto bežne známe v tejto oblasti. Vhodné skupiny zahrnujú éterifikačné skupiny, ako sú silylové skupiny (napríklad tri (nižšie alkylly) silylové skupiny ako trimetylsilyl, trietylilyl, triizopropylsilyl alebo tributylidimetylsilyl; tri (aryl) silylové skupiny, ako je trifenylysilyl; a zmiešané alkyl-arylsilylové skupiny); nižšie (napríklad C₁₋₆) alkyllové

skupiny s možnosťou prerušenia atómom kyslíku, ako sú metylové, metoxymetylové alebo metoxyetoxyetylové; a cyklické skupiny ako sú tetrahydropyryny. Esterifikačné O-chrániace skupiny zahŕňujú nižšie (napríklad C_{1-6}) alkanoyly, ako sú acetyl, propionyl, izobutyryl, alebo pivaloyl; aroyly (napríklad obsahujúce 7 - 15 atómov uhlíka), ako sú benzoyl, alebo 4-fenylazobenzoyl; nižšie alkánové sulfonyly, ako je (prípadne halogénovaný) metán sulfonyl; a arénové sulfonyly, ako je p-toluén sulfonyl. Takéto O-chrániace deriváty sú užitočné ako medziprodukty pri príprave aktívnych $1\alpha,3\beta$ -diolov vzorcov (I) a (II), kde R^3 a R^4 reprezentujú atómy vodíka i keď, ako bolo povedané, tam kde O-chrániace skupiny sú metabolicky labilné *in vivo*, takéto étery a estery vzorcov (I) a (II) môžu byť používané priamo v terapii.

Aktivita na obnovovanie buniek aktívnych zlúčenín podľa tohto vynálezu, kombinovaná so značnou redukciou kalccmického efektu ich predurčuje (či už samotné alebo ako prísady) na liečenie neoplastických chorôb, hlavne myeloických leukózií. Môžu byť tiež používané, či už samotné alebo ako prísady v chemoterapii infekcií a vo všetkých ostatných terapeutických spôsoboch, kde sú zainteresované mononukleové fagocyty, napríklad pri liečení chorôb kostí (napríklad osteoporózy), autoimunitných chorôb, reakcií na implantáty, pri odmietaní transplantátov a pri zápalových chorobách, neoplaziách a hyperpláziách, ako sú psoriázy. Akné, alopecia, starnutie kože (vrátane fotostárnutia), hypertenzia, reumatická artritída a astma sú ďalšie choroby, ktoré môžu byť liečené aktívnymi zlúčeninami podľa tohto vynálezu; tento vynález zahŕňa používanie týchto zlúčenín pri terapii a prevencii takýchto stavov a na výrobu liekov pre takéto liečby alebo prevenciu.

Predpokladá sa, že tieto aktívne 20R izoméry vzorcov (I) a (II) môžu byť výhodné pri liečení infekcií napríklad v kombinovanej terapii, zatiaľ čo aktívne 20S epizoméry môžu byť výhodné pri aplikáciách zahrňujúcich imunosupresívny efekt, napríklad pri liečení autoimunitných a zápalových chorôb, reumatické artritídy, astmu a podobne. Tento názor je podporovaný napríklad prácou Binderupa a kol., týkajúcou sa analógov 20-epivitaminu D_3 , uvedenej v *Biochemical Pharmacology* (1991), 42 (8), strany 1569 - 1575.

Aktívne zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť predpisované na podávanie akýmkoľvek bežným spôsobom, napríklad orálne (vrátane sublinguálneho podávania), parenterálne, rektálne, alebo inhaláciou; farmaceutické kompozície takto formulované tvoria predmet tohto vynálezu.

Orálne podáateľné kompozície môžu, ak je to vhodné, obsahovať jeden alebo viac fyziologických kompatibilných nosičov a/alebo excipientov a môžu byť tuhé, alebo kvapalné. Tieto kompozície môžu mať obvyklý tvar, vrátane napríklad tabliet, potiahnutých tabliet, kapsúl, vodných alebo olejových suspenzií, roztokov, emulzií, sirupov, elixírov a suchých produktov, vhodných na rekonštitúciu pomocou vodného alebo iného vhodného sublinguálneho nosiča pred použitím. Tieto kompozície môžu byť výhodne pripravované vo forme dávkovacích jednotiek. Tabletky a kapsuly podľa tohto vynálezu môžu, podľa potreby, obsahovať bežné prísady, ako sú spájacie činidlá, napríklad sirup, arabská guma, želatína, sorbitol alebo polyvinyl-pyrrolidón; plniva, napríklad laktózu, cukor, kukuričný škrob, kalcium fosfát, sorbitol, alebo glycin; lubrikanty, napríklad stearat horečnatý, mastenec, polyetylén glykol, alebo oxid kremičitý; dezintegračné činidlá ako napríklad zemiakový škrob; alebo akceptovateľné zmäčacie činidlá, ako je sulfát laurylosodný. Tablety môžu byť potiahnuté podľa metód, ktoré sú v tejto oblasti dobre známe.

Kvapalné kompozície môžu obsahovať bežne prídavky, ako sú suspenzné činidlá napríklad sorbitolový sirup, metyl celulóza, sirup glukóza/cukor, želatína, hydroxymetylcelulóza, karboxymetylcelulóza, gél stearátu hlinitého, alebo hydrogenované (nasýtené) jedlé tuky; emulzifikačné činidlá napríklad lecitín, sorbitan monoleát, alebo arabská guma; nekvapalné nosiče ktoré môžu zahŕňať jedlé oleje, napríklad rastlinné oleje ako podzemnicový olej, mandľový olej, frakčný kokosový olej, olej z rybiej pečene, olejové estery, ako sú polysorbát 80, propylén glykol alebo etylalkohol; a konzervačné látky napríklad propyl p-hydrobenzoáty alebo kyselina sorbová. Kvapalné kompozície môžu byť bežne zapracované napríklad v želatíne, aby sa získal produkt vo forme dávkovacích jednotiek.

Kompozície pre rektálne podávanie môžu byť formulované ako bežné čapíky pomocou kokosového masla, alebo iného glyceridu.

Kompozície na inhalovanie sú bežne robené so samopohonom, napríklad v odmeraných dávkach napríklad ako suspenzie v pohnom plyne vo forme halogénovaných uhlíkovodíkov naplnených do rozprašovacej nádoby vybavenej dávkovacím vypúšťacím ventilom.

Výhodné môže byť zapracovanie antioxidantu, napríklad kyseliny askorbovej, butylovaného hydroxyanizolu, alebo hydrochinónu do kompozícií podľa tohto vynálezu, aby sa predĺžila ich skladovacia životnosť.

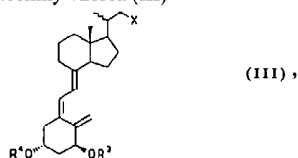
Keď sa uvedené kompozície pripravujú vo forme dávok, tieto môžu napríklad obsahovať 0,05 až 250 μ g, napríklad 0,1 až 50 μ g, aktívnej zlúčeniny podľa tohto vynálezu na jednu dávkovaciu jednotku. Do kompozícií môžu byť podľa potreby zapracované jeden alebo viac ďalších aktívnych ingredientov.

Vhodná denná dávka aktívnej zlúčeniny podľa tohto vynálezu môže byť napríklad v rozsahu 0,1 až 500 μ g, napríklad 0,2 až 100 μ g na deň, v závislosti od faktorov ako sú vážnosť liečeného stavu a vek, hmotnosť a stav subjektu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť pripravované nasledovnými spôsobmi:

A. Zlúčeniny vzorca (I) môžu byť pripravované izomerizáciou príslušnej 5,6-trans zlúčeniny vzorca (II), podľa potreby nasledované odstránením všetkých O-chrániacich skupín. Izomerizácia môže byť vykonaná napríklad pomocou jódu s disulfidom alebo diselenidom, alebo ožiarением ultrafialovým svetlom, a to najlepšie v prítomnosti tripletového senzibilátora. 1α -hydroxyzlúčeniny vzorca (II) môžu byť pripravované oxidáciou príslušnej 1-nesubstituovanej 5,6-transzlúčeniny pomocou esteru selenitu alebo kyslíčnika seleničitého, alebo kyseliny selénovej v prítomnosti alkoholu, napríklad ako je to opísané v GB-A-2038834, obsah čoho je tu zahrnutý medzi referencie. Táto 1-nesubstituovaná 5,6-transzlúčenina môže byť podľa potreby pripravená pomocou *in situ* izomerizácie príslušného derivátu 5,6-cis vitamínu v podmienkach oxidácie.

B. Zlúčeniny vzorcov (I) alebo (II) môžu byť pripravované reakciou zlúčeniny vzorca (III)



kde R^3 a R^4 sú definované a X predstavuje oxo, alebo fosforanylidínovú skupinu; metalovaný silan alebo sulfónovú skupinu; skupinu $-(CH_2)_nL$, kde n je 0,1, alebo 2 a L predstavuje odstupujúcu skupinu, napríklad skupinu esteru sulfonátu ako nižší akryl sulfónoxy, nižší fluóalkyl alebo aryl

sulfónoxy, alebo výhodne atóm halogénu ako chlór, bróm alebo jód; alebo skupinu $-(CH_2)_bR^3$, kde b je 0, 1, 2 alebo 3 a R^3 predstavuje kyanoskupinu, alebo esterifikovanú karboxylovú alebo tiokarboxylovú skupinu ako napríklad alkoxykarboxylovú, aralkoxykarboxylovú, aryloxykarboxylovú, alkyltiokarboxylovú, alebo aralkyltiokarboxylovú skupinu, alebo príslušnej 5,6-transzlúčeniny s jedným alebo viacerými reakčnými látkami slúžiacimi na vytvorenie požadovaného bočného reťazca amidovej skupiny a potom nasledované podľa potreby alebo požiadaviek odstraňovaním všetkých O-chrániacich skupín. Treba povedať i to, že zlúčenina vzorca (II) získaná týmto spôsobom môže byť podľa potreby konvertovaná na zlúčeninu vzorca (I) a to izomerizáciou podľa opisu spôsobu (A).

Reakcie podľa spôsobu B), ktoré môžu byť použité na prípravu zlúčenín vzorca (I) alebo (II), v ktorých Y predstavuje alkylénovú skupinu, zahŕňujú:

B1. Reakcia zlúčeniny (III), v ktorej X predstavuje skupinu $-(CH_2)_aL$, ako je definovaná, alebo jej 5,6-transizomér s metalovanou alebo dimetalovanou soľou amidu vzorca (IV)



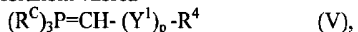
(kde R^1 a R^2 sú definované), napríklad soľ alkalického kovu, napríklad lítiová soľ pripravená reakciou so zásadou napríklad s diizopropylamidom lítia.

B2. Reakcia zlúčeniny (III), v ktorej X predstavuje skupinu $-(CH_2)_aL$, ako je definovaná alebo príslušným 5,6-transizomérom, na premenu esterovej, tioesterovej alebo kyánovej skupiny R^3 na požadovanú amidoskupinu, napríklad priamou aminolýzou esteru alebo tioesteru alebo nepriamo cez príslušnú voľnú kyselinu získanú hydrolyzou esteru, tioesteru alebo nitrilu, alebo cez halogénovú kyselinu takto získanú. Treba povedať že nitrily vzorca (III) môžu byť čiastočne hydrolyzované priamo na zlúčeniny (I), v ktorých R^1 a R^2 sú atómy vodíka.

B3. Reakciou zlúčeniny (III), v ktorej X predstavuje skupinu $-(CH_2)_aL$, ako je uvedená, alebo jej 5,6-transizomér s činidlom slúžiacim na zavedenie jedného uhlíkového fragmentu (napríklad s kyanidom kovu alebo metalovaným tritiánom) a konverziou skupiny takto zavedenej na požadovanú skupinu $-CONR^1R^2$ napríklad, ako je to opísané v spôsobe (B2).

Reakcia podľa spôsobu (B), ktorá môže byť využitá na prípravu zlúčenín vzorcov (I) alebo (II), v ktorých Y predstavuje alkylénovú skupinu, zahŕňa:

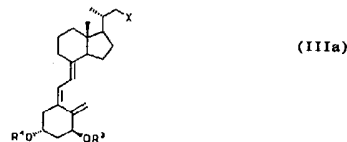
B4. Reakcia zlúčeniny (III), v ktorej X predstavuje oxo skupinu alebo jej 5,6-transizomér, podľa Wittigovej reakcie, napríklad s fosforanom vzorca



(kde Y^1 je alkylénová, alebo alkenylénová skupina majúca do 2 atómov uhlíka; p je 0 alebo 1; R^C je uhlíkovodíková skupina, napríklad alkylová alebo aralkylová skupina alebo aryllová skupina ako fenyl; a R^D je aminokarboxylová skupina $-CONR^1R^2$, ako je definovaná, alebo prekursorová skupina takto konvertibilná, ako je esterová, tioesterová alebo kyanoskupina), nasledovaná, ak je treba, konverziou na vyprodukovanú skupinu $-CONR^1R^2$. Alternatívou môže byť nahradenie fosforanu (V) metalovaným silanom $(R^C)_3Si-CHM-(Y^1)_p-R^D$ alebo metalovaným sulfónom $R^C(SO_2)-CHM-(Y^1)_p-R^D$ (kde R^C , R^D , Y^1 a p majú horeuvedené významy a M je atóm kovu, napríklad alkalický kov, ako je lítium alebo sodík), táto druhá reakcia je nasledovaná redukciou medziproduktu hydroxy-sulfónu na vytvorenie požadovanej dvojitej väzby, napríklad použitím amalgámu sodíka. Opačne môžu byť tieto reakcie uskutočnené pomocou zlúčeniny vzorca (III), v ktorej X je fosforanilylidénová skupina $=P(R^C)_3$ alebo príslušným metalova-

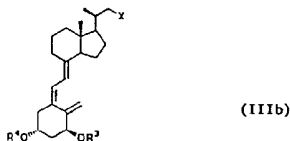
ným derivátom vzorca (III), v ktorom X je $-\text{Si}(R^C)_3$ alebo $-\text{SO}_2R^C$ (kde R^C má uvedený význam) s aldehydom vzorca $\text{HCO}-(Y^1)_p-R^D$ (kde p , R^D a Y^1 majú uvedený význam).

Zlúčeniny vzorca (III) majúce normálnu 20-pozičnú konfiguráciu derivátov prirodzeného vitamínu D, t. j. zlúčeniny vzorca (IIIa)



a/alebo ich 5,6-transizoméry môžu byť pripravované z 1 α -hydroxyvitamínu D₂, alebo z jeho O-chráneného derivátu oxidačným štiepením dvojitej väzby 22,23, kde zlúčenina vitamínu D₂ je preferovateľne stabilizovaná vytvorením produktu diénovej adície dienofilu, napríklad kyslíčnikom siričitým alebo diacylazovou zlúčeninou, ako je to opísané v GB-A-2114570 (obsah čoho je tu zahrnutý medzi referencie). Týmto spôsobom možno získať zlúčeninu 20S (IIIa), v ktorej X predstavuje oxoskupinu.

Takéto zlúčeniny (IIIa), alebo ešte lepšie ich dienofilné produkty adície môžu byť izomerizované pomocou napríklad strednej zásady, napríklad anorganickej zásady, ako je sóda bikarbóna, alebo terciárnych zásad, ako je DABCO (t. j. 1,4-diazabicyklo [2.2.2]oktán), alebo 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undekán-7én) na získanie zmesi izomérů 20R a 20S, z ktorých môže byť chromatograficky izolovaný čistý 20R epiizomér, t. j. zlúčenina vzorca (IIIb)



(v ktorom X predstavuje oxo skupinu), alebo jeho dienofilový adukt (napríklad tak, ako je to opísané Calverleyom v Tetrahedron (1987), 43, strany 4609 - 4619). Alternatívne môže byť separácia požadovaného epiizoméru odložená až do posledného štádia syntézy, do a vrátane konečného kroku.

Táto oxo skupina X v takto pripravených zlúčeninách (IIIa) a (IIIb), alebo ich zmesiach môže byť zmenená redukciami na hydroxylovú skupinu a potom na zlúčeniny, v ktorých X predstavuje skupinu $-(CH_2)_aL$, kde $a = 0$ a L je atóm halogénového prvku, získaný napríklad konverziou na ester sulfonátu (napríklad tosylátu) a nukleofilným vytesnením tosylátovej skupiny reakciou s halogenidovou soľou (napríklad s bromidom alkalického kovu). Tieto posledné zlúčeniny (III) a ich 5,6-trans izoméry môžu reagovať s kyanidom kovu, ako je to opísané v spôsobe (B3) na generovanie zlúčeniny (III) alebo jej 5,6-trans izoméru, kde X predstavuje skupinu $-(CH_2)_bR^3$ kde $b = 0$; kyanoskupina R^3 môže byť ak treba následne modifikovaná hydrolyzou a esterifikáciou.

Zlúčeniny (III) a príslušné 5,6-transizoméry v ktorých X predstavuje skupinu $-(CH_2)_bR^3$ kde b je 1 alebo 2 a R^3 je, ako je definované, môžu byť pripravené reakciou zlúčeniny (III) alebo jej 5,6-transizoméru, kde X predstavuje skupinu $-(CH_2)_aL$ kde a je 0 alebo 1 a L je tu definované s metalovaným derivátom esteru alebo tioesteru kyseliny octovej, s derivátom obsahujúcim ďalší karbaniónový ekvivalent kyseliny octovej (napríklad metalovaný derivát acetonitrilu), alebo s metalovaným esterom malonátu. V tomto poslednom prípade sa produkt reakcie čiastočne hydrolyzuje, aby sa získal monoester, ktorý môže byť dekarboxylovaný

ohriatím, čím sa získa zlúčenina (III, v ktorej X je skupina $-(CH_2)_bR^5$ kde R^5 je esterová skupina.

Zlúčeniny (III) a príslušné 5,6-transizoméry, v ktorých X predstavuje skupinu $-(CH_2)_aL$, kde a je 1 alebo 2 a L je, ako je definované, môžu byť pripravené zo zlúčenín (II) alebo ich 5,6-transizomérov, kde X predstavuje skupinu $-(CH_2)_bR^5$, kde b je 0 alebo 1 a R^5 je esterová skupina, redukciou esteru na alkohol, napríklad pomocou hydridu lítiohlinitého a konverziou hydroxylovej skupiny na odstupujúcu skupinu, napríklad tak, ako je to opísané.

1-nesubstituované analógy zlúčenín vzorca (III) a/alebo ich 5,6-transizoméry môžu byť tiež pripravené podobným spôsobom z vitamínu D₂ a potom je reakcia vedená tak, aby vyprodukovala požadovaný bočný reťazec amidovej skupiny a aby potom boli v príslušnom štádiu syntézy podrobené 1 α -hydroxylácii napríklad tak, ako je to opísané v uvedenej postupnosti GB-A-2038834.

Všeobecne môže byť v každom štádiu prítomná buď 5,6-cis, alebo 5,6-trans geometria, i keď možno preferovať použitie 5,6-transizoméru v uvádzanej 1 α -hydroxylácii a oxidačných štiepných reakciách s 22,23-dvojitou väzbou. Konverzia geometrie 5,6-trans na 5,6-cis sa robí najvýhodnejšie po zavedení 1 α -hydroxylovej skupiny.

O-chrániace skupiny prítomné v 1 α - a/alebo 3 β -pozíciách môžu byť odstránené napríklad bežnými metódami, ako sú uvádzané v literatúre. Takže esterifikačné acylové skupiny môžu byť odstránené zásaditou hydrolýzou, napríklad pomocou aloxidu alkalického kovu v alkanole. Éterifikačné skupiny, ako sú silylové skupiny, môžu byť odstránené kyslou hydrolýzou alebo reakciou s tetraalkylamónium fluoridmi. Využívanie takýchto kyselinolabilných avšak zásaditostabilných ochranných skupín môže byť výhodné pri reakciách zlúčenín vzorca (III) a príslušných 5,6-transizomérov a/alebo 1-nesubstituovaných zlúčenín, a to z hľadiska silne zásaditých podmienok normálne fungujúcich v týchto homologačných spôsoboch, používaných na vybudovanie požadovaného bočného reťazca.

Nasledujú neľmitujúce príklady, slúžiace na ilustráciu vynálezu. Všetky teploty sú uvádzané v °C.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

a) 1 α ,3 β -Di(triizopropylsilyloxy)-9,10-seco-25-azacholesta-5(E),7,10(19)-trién-24-on [Vzorec (II) - 20R izomér, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=R^4=(i-Pr)_3Si$, $Y=-CH_2CH_2-$]

1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-9,10-seco-20-p-toluénsulfonyloxymetylpregna-5(E), 7,10(19)-trién[5,6-transizomér vzorca (IIIa) - $R^3=R^4=(i-Pr)_3Si$, X = tosyloxy- NMR δ 7,5 (2H, d, j = 8, aryl), 7,03 (2H, d, j = 8, aryl), 6,16 & 5,6 (ABq, j = 11, 6H, 7H), 4,8 (2H, s, 19H), 4,46 (1H, t, j = 11, 1H), 4,33 až 3,5 (3H, m, 3H, 22H), 2,36 (3H, s, aryl CH_3), 0,5 (3H, s, 18H)] (710 mg) bol vyhrievaný pod refluxom acetonitrilu (8 ml), obsahujúcom prebytok bromidu lítia (620 mg). Po 45 minútach bola zmes schladená, rozriedená vodou a extrahovaná éterom. Éterový extrakt bol vyčistený chromatograficky na silikagéli, čím sa získalo 490 mg príslušnej bromometylovej zlúčeniny [NMR δ 6,25 & 5,66 (ABq, j = 11, 6,7H), 4,83 (2H, s, 19H), 4,66 až 4,0 (2H, m, 1,3H), 3,31 (2H, bs, 22H), 0,55 (3H, s, 18H)]. UV λ_{max} 270(21300), λ_{min} 229(4922)]. Roztok tejto zlúčeniny (245 mg) v hexametylfosforamidu (0,7 ml) bol pridaný pri -78 °C do roztoku lítiovej soli N,N-dimetylacetamidu [pripravené z N,N-dimetylacetamidu (0,158 ml) a z diizopropylu lítia (1,54 mmólu) v tetrahydrofurane (4,6 ml)]. Reakčná zmes bola ponechaná, aby sa zohriala na laboratórnu

teplotu (30 minút), bola miešaná 2 hodiny a potom sa nechala reagovať s nasýteným chloridom amónnym a vodou a výsledný produkt bol extrahovaný éterom. Chromatografickým čistením vznikla titulná zlúčenina (208 mg). NMR δ 6,4 & 5,76 (ABq, j = 11, 6,7H), 4,93 (2H, s, 19H), 4,76 až 4,01 (2H, m, 1,3H), 3,31 & 2,9 (každé 3H, s, N- CH_3), 0,55 (3H, s, 18H). IR ν_{max} (CDCl₃) 1625 cm⁻¹ (amid). UV λ_{max} 270 (23333), λ_{min} 230 (7337).

b) 1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-seco-25-azacholesta-5(Z), 7,10(19)-trién-24-on [Vzorec (I) - 20R izomér, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=R^4=H$, $Y=-CH_2CH_2-$]

Uvedený produkt a) bol ožarovaný 45 minút v benzéne (6 ml), obsahujúcom fenazín (12 mg). Rozpúšťadlo bolo potom odstránené a na surovú zlúčeninu 5Z sa pôsobilo za laboratórnej teploty 2 hodiny kvapalným tetrabutylamónium fluoridom (0,3 ml, 1M) v tetrahydrofurane (1 ml). Rozpustením vodou, extrakciou do éteru a purifikáciou s TLC vznikla uvedená zlúčenina (21 mg). NMR δ 6,36 & 5,89 (ABq, j = 11, 6,7H), 5,26 & 4,95 (každé 1H, s, 19H), 4,63 až 3,9 (2H, m, 1,3H), 3,0 & 2,93 (každé 3H, s, N- CH_3), 0,56 (3H, s, 18H). IR ν_{max} (CDCl₃) 3610 & 3410 (OH), 1630 cm⁻¹ (amid). UV λ_{max} 265 (18,300), λ_{min} 228 (10166).

Príklad 2

a) 3 β -hydroxy-20-(2-etoxykarbonyletyl)-9,10-secopregna-5(E), 7,10(19)-trién[1-nesubstituovaný analóg 5,6-transizoméru vzorca (IIIa) - $R^4=H$, X = $CH_2CO.O.C_2H_5$]

Sulfurdioxidový adukt 3 β -acetoxy-20-hydroxymetyl-9,10-secopregna-5(E), 7,10(19)-triénu (4,54 g) bol rozpustený v dichlórmetáne (40 ml), obsahujúcom 1, 8-bis (dimetylalmino) naftalén (3,34 g) a bol spracovaný pri -30 °C s anhydridom trifluórmetánu kyseliny sulfónovej (3,812 g). Reakčná zmes bola krátko premiešaná a bola zohriata na laboratórnu teplotu, schladená na -30 °C a potom spracovaná s roztokom dietyl malonátu sodným [pripraveným s dietylmalonátom (8,32 g) a anhydridom sodného (1,248 g)] v tetrahydrofurane (40 ml). Zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu a bola miešaná 15 minút. Pridaním nasýteného vodného roztoku amónium chloridu, potom vody, extrakciou produktu do éteru a chromatografickou purifikáciou vznikol sulfuro dioxidový adukt 3 β -acetoxy-20(2,2-dietoxykarbonyletyl)-9,10-secopregna-5(E), 7,10(19)-trién ako zmes zlúčenín 6R a 6S (4,675 g) [NMR δ 5,1 až 4,26 (3H, m, 3,6,7H), 4,0 (4H, q, j = 7, O- CH_2 Me), 3,46 (2H, bs, 19H), 1,93 & 1,90 (spolu 3H, každé s, acetylH), 0,63 & 0,56 (spolu z 3H, s, 18H)].

Na roztok tohto produktu (4,75 g) v etanole (15 ml) sa pôsobilo hydroxidom draselným v etanole (20 ml, 1 M) a vodou (0,380 ml). Zmes bola pri laboratórnej teplote miešaná 1,5 hodiny, potom bola zriedená vodou a okyslená a produkt bol extrahovaný do éteru. Surový monoester takto získaný bol dekarboxylovaný (a oxid siričitý bol odstránený do regenerátu 5, 7, 10 (19)-triénového systému) ohriatím na 125 °C v dimetylsulfoxide (15 ml) obsahujúcom uhličitán sodný (5 g), počas 20 minút. Zmes bola schladená, potom zriedená vodou a produkt bol extrahovaný do éteru a vyčistený chromatograficky, čím vznikla uvedená zlúčenina (2,22 g). NMR δ 6,16 & 5,56 (ABq, j = 11, 6,7H), 4,53 & 4,43 (každý 1H, s, 19H), 3,91 (2H, q, j = 7, O- CH_2 Me), 0,56 (3H, s, 18H). UV λ_{max} 272 (23600), λ_{min} 231 (5645).

b) 1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-20-(2-etoxykarbonyletyl)-9,10-secopregna-5(E), 7,10(19)-trién [5,6-trans izomér vzorca (IIIa) - $R^3=R^4=(i-Pr)_3Si$, X = $CH_2CO.O.C_2H_5$]

Produkt z a) (2,568 g) sa nechal reagovať s triizopropylsilylchloridom (1,214 g) a imidazolom (1,42 g) v dichlór-

lórmetáne (5 ml), aby sa konvertovala 3 β -hydroxylová skupina na skupinu triizopropylsilyloxy. Tento produkt bol hydroxylovaný v 1,2-dichlóretáne (32 ml) s pomocou dióxidu selénu (0,51 g) v acetonitrile (32 ml) a v N-oxidom N-metylmorfolínu (2,47 g) v dichlóretáne (32 ml) podľa procesu GB-A-2038834 či sa získa (po chromatografickej purifikácii) 1 α -hydroxidová zmes (1,37 g) [NMR δ 6,3 & 5,7 (ABq, j = 11, 6,7H), 4,9 & 4,8 (každá 1H, s 19H) 4,63 až 3,7 (2H, m, 1,3H), 4,0 (2H, q, j = 7, O-CH₂Me), 0,56 (3H, s, 18H). UV λ_{max} 270 (23,200), λ_{min} 229 (5068)]. Tento produkt bol silylovaný, ako bolo opísané, čím vznikla uvedená zlúčenina (1,575 g). NMR δ 6,26 & 5,68 (ABq, j = 11, 6,7H), 4,86 (2H, s, 19H), 4,73 až 3,73 (2H, m, 1,3H), 4,0 (2H, q, j = 7, O-CH₂Me), 0,53 (3H, s, 18H). UV λ_{max} 270 (23600), λ_{min} 228 (5053).

c) 1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-25,26,27-trinor-9,10-secocholesta-5(E), 7,10(19)-trién-24-ol[5,6-transizomér vzorca (IIIa) - R³=R⁴=(i-Pr)₃Si, X=CH₂CH₂OH]

Roztok produktu b) (350 mg) v éteri (1 ml) bol pridaný k miešanému roztoku hydridu hlinito-lítneho (100 mg) v éteri (5 ml) pri 0 °C. Táto zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote 1/2 hodiny, schladená na 0 °C, zreagovaná s vodným roztokom síranu sodného a výsledný produkt bol extrahovaný éterom. Tento éter bol premytý vodou, potom soľankou a potom bol odstránený vo vákuu, čím sa získala uvedená zlúčenina. NMR δ (CCl₄): 6,21 & 5,63 (ABQ, 6 a 7H); 4,82 (s, 2H, 19H); 4,66 - 3,98 (2H, m, 1, 3 H); 3,41 (bs, 2H, 24 H); 0,55 (s, 3H, 18 Me). UV (Et₂O): λ_{max} 270 (23,600); λ_{min} 229 (5, 714).

d) 1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-25,26,27-trinor-9,10-secocholesta-5(E), 7,10(19)-trién-24-bromid [5,6 transizomér vzorca (IIIa) - R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si, X = CH₂CH₂Br]

Roztok alkoholu z uvedeného c) (330 mg) v dichlóretáne (4 ml), obsahujúcom 1, 8-bis(dimetylamino) naftalén (309 mg) sa nechal reagovať 3 minúty pri -40 °C so sulfónovaným anhydridom trifluórmetánu (0,203 g). Na túto zmes sa potom pôsobilo roztokom bromidu sodného (1,03 g) a roztokom bromidu tetrabutylamónia (0,01 g) vo vode (5 ml) a zmes bola ponechaná na zahriatie na laboratórnu teplotu. Po 30 minútach bola zmes rozdelená na dichlóretán a vodu. Bola izolovaná organická fáza, premytá zriedenou kyselinou sírovou, zahustená a produkt bol purifikovaný chromatograficky, čím vzniklo 0,26 g menovanej zlúčeniny. NMR δ (CCl₄): 6,06 & 5,6 (ABQ, 6, 7H); 4,71 (s, 2H, 19H); 4,63 - 4,0 (m, 2H, 1, 3H); 3,21 (t, 2H, 24 H); 0,56 (s, 3H, 18 Me). UV (Et₂O): λ_{max} 270 (23, 600); λ_{min} 229 (6098).

e) 1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-23,23-bishomo-24-aza-9,10-secocholesta-5(E), 7, 10(19)-trién-24-on [Vzorec (II) - 20R izomér, R¹=R₂=CH₃, R³=R⁴=(i-Pr)₃Si, Y=-CH₂CH₂CH₂CH₂-]

Na bromid z d) (0,18 g) sa pôsobilo lítiovou soľou N,N-dimetylacetamidu, ako je to opísané v príklade 1 a), čím sa získala uvedená zlúčenina (0,103 g). NMR δ (CCl₄): 6,26 & 5,66 (ABQ, 6, 7H); 4,83 (s, 2H, 19 H); 4,66 - 4,01 (m, 2H, 1 3H); 2,93 & 2,91 (2s, každé 3H, N-Me); 0,52 (s, 3H, 18 Me). UV (Et₂O): λ_{max} 270 (23,600); λ_{min} 229 (5526).

f) 1 α ,3 β -dihydroxy-23,23-bishomo-24-aza-9,10-secocholesta-5(Z), 7, 10(19)-trién-24-on [Vzorec (I) - 20R izomér, R¹ = R²CH₃, R³ = R⁴ = H, Y = -CH₂CH₂CH₂CH₂-]

Amid z e) (0,072 g) bol ožiarený v prítomnosti fenazínu (0,018 g) a potom desilylovaný tak, ako je to opísané v príklade 1b), čím vznikla uvedená zlúčenina (0,26 g). NMR α (CDCl₃): 6,33 & 5,93 (ABQ, 6, 7H); 5,26 & 4,93 (2, 1H, 19H); 4,66 - 3,83 (m, 2H, 1, 3H); 2,96 & 2,9 (2s,

každé 3H, N-Me); 0,53 (s, 3H, 18 Me). UV (EtOH): λ_{max} 264 (18, 300); λ_{min} 228 (10,892).

Príklad 3

a) 1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-27-nor-9,10-secocholesta-5(E), 7,10(19), 22,24-pentaén-26-karboxylová kyselina, 26 etyl ester [5,6 transizomér vzorca (IIIa) - X = (=CH=CH=CH=CO₂Et), R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

Zmes 1 α ,3 β di(triizopropylsilyloxy)-9,10-secopregna-5(E), 7, 10 (19)trién-20 β -karbaldchydu [5,6-trans izomér vzorca (IIIa), R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si, X = (=O)] (0,452 g) a etyl ester fosforan od 4-trifenyfosfónium-but-2-enoickej kyseliny, (1,2 g) v chloroforme (3 ml) bola 4 hodiny refluxovaná, rozpúšťadlo bolo vákuovo odstránené a produkt bol chromatograficky vyčistený, čím vznikla uvedená zlúčenina (0,26 g). NMR δ (CCl₄): 7,26 - 6,41 (m, 2H, 25H); 6,26 - 5,23 (m, 5H, 6,7,22,23,24H); 4,7 (s, 2H, 19H); 4,56 až 3,66 (m, 4H, 1,3H, ester CH₂); 0,55 (s, 3H, 18 Me). UV (EtOH): λ_{max} 264 (39,695).

b) 1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-27-nor-9,10-secocholesta-5(Z), 7 10(19), 22, 24-pentaén-26-karboxylová kyselina, 26 etylester [Vzorec IIIa), X = (=CH=CH=CH-CO₂Et), R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si]

Ester od a) (0,06 g) bol ožiarený v prítomnosti fenazínu (0,015 g), ako je to uvedené v príklade 1b), čím vznikla uvedená zlúčenina (0,053 g). NMR δ (CCl₄): 7,58 - 6,66 (m, 1H, 25 H); 6,41 - 5,33 (m, 5H, 6,7,22,23,24 H); 5,08 & 4,75 (2s, 1H ca., 19 H); 4,58 - 3,75 (m, 4H, 1,3H, éster CH₂); UV (EtOH): λ_{max} 263 (43,938).

c) 1 α ,3 β -dihydroxy-27-nor-9,10-secocholesta-5(Z), 7,10 (19,22,24-pentaén-26karboxylová kyselina, 26 dimetylamid [Vzorec (I) - 20R izomér, R¹ = R²CH₃, R³ = R⁴ = H, Y = -CH = CH = CH = CH-]

Ester z b) (0,53 g) bol rozpustený v roztoku 1 M etanolického hydroxidu draselného (2 ml). Po uložení cez noc pri laboratórnej teplote bola zmes rozriedená vodou, potom bol produkt extrahovaný dichlóretánom, premytý 1 % kyselinou sírovou a rozpúšťadlo bolo odstránené. Surová kyselina (0,046 g) bola rozpustená v dichlóretáne (1 ml), premytá 1 % kyselinou sírovou a pôsobilo sa na ňu dicyklohexylkarbodiimidom (0,016 g) a potom dimetylamínom (0,3 ml). Po 30 minútach miešania pri laboratórnej teplote bola reakčná zmes rozriedená v dichlóretáne, tuhé látky boli odstránené filtráciou, filtrát bol premytý vodou a potom 1 % roztokom kyseliny sírovej a rozpúšťadlo bolo odstránené. Chromatograficky sa získal 1,3-di(triizopropylsilyl) éter menovanej zlúčeniny (0,019 g). NMR δ (CHCl₃): 7,33 - 6,6 (m, 1H, 25 H); 6,56 - 5,33 (m, 5H, 6,7,22,23,24 H); 5,06 & 4,73 (2s, 1H každý, NMe); 0,53 (s, 3H, 18 Me). UV (EtOH): λ_{max} 265 (40,671). Odstránením silylových skupín, ako je opísané v príklade 1b), vznikla uvedená zlúčenina (0,008 g). UV (EtOH): λ_{max} 266 (36,775).

Príklad 4

a) 1 α ,3 β -di(triizopropylsilyloxy)-9,10-secocholanická kyselina-5(Z), 7, 10(19)-trién [5,6-cis izomér vzorca (IIIa) - R³ = R⁴ = (i-Pr)₃Si, X = CH₂CO₂H]

Na etylester menovanej zlúčeniny (pripravený zo zlúčeniny podľa príkladu 2b) fotoizomerizáciou ako v príklade 3b) - 140 mg) v tetrahydrofuráne (0,5 ml) sa pôsobilo 1N etanolickým hydroxidom draselným (3 ml). Po troch hodinách uloženia pri laboratórnej teplote bolo v reakčnej zmesi upravené pH na 2 (pridaním 1 % kyseliny sírovej) a produkt bol extrahovaný éterom, ktorý bol premytý vodou a soľankou. Odstránením éteru vznikla uvedená zlúčenina (123 mg). IR ν_{max} (CCl₄) 3200 - 2400 (OH z karboxylu), 1720 cm⁻¹ (karbonyl). NMR δ CCl₄): 12,33 (1H, br,

COOH); 6,03, 5,8 (2H, dd, 6,7H); 5,05, 4,75 (každé 1H, s, 19H); 5,01 - 4,0 (2H, m, 1,3H); 0,53 (3H, s, 18H). UV (EtOH): λ_{max} 264 (18,300).

b) N,N-pentametylén-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-secocholanamid-5 (Z), 7,10(19)-trién [Vzorec (I) - 20R izomér, $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5$, $R^3 = R^4 = H$, $Y = -(CH_2)_2$]

Kyselina karboxylová z a) (41 mg) bola rozpustená v dichlórmetáne (0,5 ml) a pôsobilo sa na ňu dicyklohexylkarbodiimidom (1 eq.) a 4-dimetylamino pyridínom (2 mg) a potom s piperidínom (1 eq.). Reakčná zmes bola na noc uložená pri laboratórnej teplote. Výsledný 1,3-disilylamid bol desilylovaný (tetrabutylamónium fluoridom) ako v príklade 1b), čím vznikla uvedená zlúčenina. IR ν_{max} (CDCl₃) 3600 (-OH), 1630 cm⁻¹ (C = O, t-amid). NMR δ (CDCl₃): 6,26, 5,86 (2H, dd, 6,7H); 5,2, 4,6 (každé 1H, s, 19H); 4,66 - 3,76 (2H, m, 1,3H); 3,4 (4H, m, NCH₂); 0,5 (3H, s, 18H). UV (EtOH): λ_{max} 264 (18,300).

Príklad 5

N-cyklopropyl-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-secocholanamid-5(Z), 7,10(19)-trién [Vzorec (I) - 20R izomér, $R^1 = H$, $R^2 = \text{cyklopropyl}$, $R^3 = R^4 = H$, $Y = -(CH_2)_2$]

Menovaná zlúčenina bola pripravená podľa opisu v príklade 4b) s použitím cyklopropylamínu namiesto piperidínu. IR ν_{max} (CDCl₃) 3580 (-OH), 3420 (-NH), 1660 cm⁻¹ (C = O, amid). NMR δ (CDCl₃): 6,26, 5,83 (2H, dd, 6,7H); 5,53 (1H, br s, NH); 5,16, 4,83 (každé 1H, s, 19H); 4,66 - 3,83 (2H, m, 1,3H); 0,5 (3H, s, 18H). UV (EtOH): λ_{max} 265 (18,404).

Príklad 6

1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-secocholanamid-5(Z), 7,10(19)-trién [Vzorec (I) - 20R izomér, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $Y = -(CH_2)_2$]

Titulná zlúčenina bola pripravená podľa postupu v príklade 4b), ale namiesto piperidínu sa použil amoniak. IR ν_{max} (CDCl₃) 3600 (-OH), 3525 & 3410 (NH₂), 1680 cm⁻¹ (C = O, amid). NMR δ (CDCl₃): 6,33, 5,91 (2H, dd, 6,7H); 5,41 (2H, br s, NH); 5,26, 4,91 (každé 1H, s, 19H); 4,66 - 3,93 (2H, m, 1,3H); 0,53 (3H, s, 18H). UV (EtOH): λ_{max} 265 (18,300).

Príklad 7

a) N,N-pentametylén-1 α ,3 β -di(triisopropylsilyloxy)-9,10-seco-20-epicholanamid-5(E), 7,10(19)-trién [Vzorec (II) - 20S izomér, $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5$, $R^3 = R^4 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $Y = -(CH_2)_2$]

Sulfodioxidový adukt 20S-formyl-3 β -triisopropylsilyloxy-9,10-secopregna-5,7, 10(19)-trién (5,17 g, pripravený z vitamínu D₂ podľa opisu v J. Org. Chem. (1986), 51, strana 4819), bol konvertovaný na zmes ca 1 : 1 20R a 20S izomérov uložením na noc pri 0 °C v benzéne (50 ml) a metanole (50 ml), s obsahom 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-énu (1 ml). Časť zmesi (2,55 g) bola následne redukovaná bórohydridom sodným, tosylovaná chloridom tosyľanu (p-toluénsulfonátu), ohriata v prítomnosti sódy bikarbóny s cieľom odstrániť kyslíčnik siričitý a regenerovaný 1- α hydroxylovaný 5,7, 10(19)-triénový systém pomocou kyslíčnika seleničitého a metanolu podľa postupu uvedenom v GB-A-2038834 a silylovaný podľa príkladu 2(b), čím vznikla zmes 20R (epi) a 20S (normál) izomérov tosyľátu vzorca (III) - $R^3 = R^4 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, X = tosyloxy. Časť tejto zmesi (511 mg) bola rozpustená v acetonitrile (10 ml) a dichlórmetáne (10 ml), pôsobilo sa na ňu bromidom lítym (488 mg) a 1,8-bis (dimetylamino) naftalénom (20 mg), ohrievaná 1,5 hodiny pod refluxom a spracovaná tak, aby dala bromidy vzorca (III), $R^3 = R^4 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, X = Br. (340 mg).

Roztok N-acetyl piperidínu (546 mg) v tetrahydrofuráne (2 ml) bol pridaný pri -78 °C k roztoku lítium diizopropylamidu (pripraveného z 658 mg diizopropylamínu a 2 ml 1,55 M n-butyllítium) v tetrahydrofuráne (2,5 ml). Reakčná zmes bola ponechaná na zohriatie sa na laboratórnu teplotu, potom bola schladená na -78 °C, pôsobilo sa na ňu uvedenými bromidmi (III) (340 mg) a bola uložená na noc pri laboratórnej teplote. Spracovaním a čiastočnou chromatografickou purifikáciou vznikla R, S zmes titulnej zlúčeniny (215 mg) a nezreagovaných bromidov (III).

Pripravená R,S zmes (300 mg) bola chromatograficky rozložená (20 g silikagelu spolu s 5 % etylacetátom v hexáne). Prvý vznikol izomér 20-epi titulnej zlúčeniny (103 mg), IR (CCl₄): ν_{max} 1645, 1465 cm⁻¹ (amid); UV (Et₂O): λ_{max} 269, 208 nm. λ_{min} 229 nm; NMR δ (CCl₄) 0,57 (3H, s, 18-H), 3 - 3,5 (4H, m, N-CH₂), 4 - 4,6 (2H, m, 1,3-H), 4,73 (2H, bs, 19-H), 5,3 - 6,4 (2H, ABq, 6,7-H). Tento bol nasledovaný zmesou epi a normálnych izomérov (95 mg) a potom normálnym (20R) izomérom (86 mg).

b) N,N-pentametylén-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-seco-20-epicholanamid-5(Z), 7, 10(19)-trién [Vzorec (I) - 20S izomér $R^1 + R^2 = -(CH_2)_5$, $R^3 = R^4 = H$, $Y = -(CH_2)_2$]

Ožiarenie prvej frakcie z a) v prítomnosti fenazínu, nasledované desilyáciou ako podľa príkladu 1b), dalo titulnú zlúčeninu, IR (CDCl₃): ν_{max} 1620, 1445 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{max} 207, 263 nm. λ_{min} 227 nm. NMR δ (CDCl₃) 0,51 (3H, s, 18-H), 3 - 3,6 (4H, m, N-CH₂), 3,8 až 4,7 (2H, m, 1,3-H), 4,7, 5,3 (1H každá, s, 19-H), 5,6 - 6,5 (2H, ABq, 6,7-H). Podobné spracovanie následných frakcií dala i) zmes epi a normálnych izomérov a ii) zlúčeninu podľa príkladu 4 b).

Testovacie údaje nárokovanych zlúčenín

Príklad 6.	R ¹ , R ² (veľkosť)	Konfigurácia C-20	Y	Antiproliferačný účinok IC ₅₀ proti bunkovým líniam nádorov pre 1,25-DHCC v rázovkách i)			Účinok hladiny vápnika, séra a 1,25-DHCC
				MCF-7	MDA-MB-231	A-549 (epidermis)	
1 (b)	CH ₃ , CH ₃	R	(CH ₂) ₂	1.5x10 ⁻⁵ (4.2x10 ⁻⁵)	5x10 ⁻⁵ (5x10 ⁻⁵)		< 0.03
2 (c)	CH ₃ , CH ₃	R	(CH ₂) ₃	5.8x10 ⁻⁵ (5.8x10 ⁻⁵)	5x10 ⁻⁵ (5x10 ⁻⁵)		< 0.002
4 (b)	-(CH ₂) ₅ -	R	(CH ₂) ₂	1.8x10 ⁻⁵ (3.5x10 ⁻⁵)	9.3x10 ⁻⁵ (7.9x10 ⁻⁵)	2.1x10 ⁻⁵ (3.2x10 ⁻⁵)	0.03
5, 6-trans analógy zlúčeniny	-(CH ₂) ₅ -	R	(CH ₂) ₂	1.2x10 ⁻⁵ (2.9x10 ⁻⁵)		1.1x10 ⁻⁴ (3.2x10 ⁻⁵)	0.001
5	H, cyclopropyl	R	(CH ₂) ₂	5.3x10 ⁻⁵ (7.9x10 ⁻⁵)			0.002
-	-(CH ₂) ₃ -	R	(CH ₂) ₂	3.2x10 ⁻⁵ (5.4x10 ⁻⁵)		4.2x10 ⁻⁴ (3.2x10 ⁻⁵)	0.001
-	-(CH ₂) ₃ -	S	(CH ₂) ₂	1.9x10 ⁻⁵ (5.4x10 ⁻⁵)		6.8x10 ⁻⁵ (3.2x10 ⁻⁵)	0.004
7 (b)	-(CH ₂) ₅ -	S	(CH ₂) ₂	1.6x10 ⁻⁴ (2.3x10 ⁻⁵)		6.3x10 ⁻⁴ (2.8x10 ⁻⁵)	0.015
5, 6-trans analógy zlúčeniny	-(CH ₂) ₅ -	S	(CH ₂) ₂	2.7x10 ⁻⁴ (5.6x10 ⁻⁵)		5.7x10 ⁻⁴ (3.2x10 ⁻⁵)	0.001
-	C ₆ H ₅ , C ₆ H ₅	R	(CH ₂) ₂	8.3x10 ⁻⁴ (4x10 ⁻⁵)		6.2x10 ⁻⁴ (3.2x10 ⁻⁵)	0.001
-	1-C ₆ H ₅ , 1-C ₆ H ₅	R	(CH ₂) ₂	2.2x10 ⁻⁴ (1.2x10 ⁻⁵)		3.5x10 ⁻⁴ (3.2x10 ⁻⁵)	0.07
-	-(CH ₂) ₃ -	R	-CH=CH-CH=CH-	2.5x10 ⁻⁴ (2x10 ⁻⁵)			0.002
8 (c)	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	S	(CH ₂) ₂			2.2x10 ⁻⁴ (1.13x10 ⁻⁵)	
9 (c)	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	R	(CH ₂) ₂			1.99x10 ⁻⁴ (4.72x10 ⁻⁵)	
10 (c)	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₃ -	S	(CH ₂) ₂			2.8x10 ⁻⁴ (2.8x10 ⁻⁵)	
11 (c)	-(CH ₂) ₃ -O-CH=CH-(CH ₂) ₃ -	S	(CH ₂) ₂			5.5x10 ⁻⁴ (1.4x10 ⁻⁵)	
12 (c)	-(CH ₂) ₃ -Cl-CH=CH-(CH ₂) ₃ -	S	(CH ₂) ₂			1.7x10 ⁻⁴ (5.4x10 ⁻⁵)	

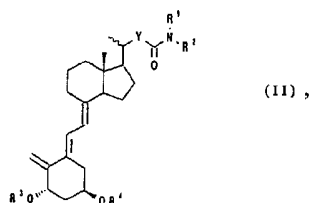
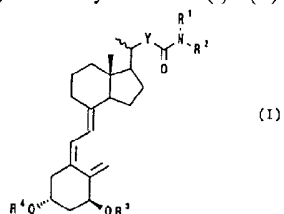
Poznámky k testovacím údajom nárokovanych zlúčenín v tabuľkách:

- Všetky údaje sa vzťahujú k zlúčeninám všeobecného vzorca (I), v ktorom A reprezentuje jednu alternatívu (s výnimkou pre uvedené 5,6-trans izoméry, kde A reprezentuje druhú alternatívu) a $R^3 = R^4 = H$.
- Hodnoty IC₅₀ vyjadrujú koncentráciu v móloch/liter produkujúcich 50 % inhibítorov bujnenia buniek
- 1,25-DHCC predstavuje 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol, napr. 1 α ,25-dihydroxy vitamín D₃.

4. MCF-7 je bunková línia rakoviny prsníka, U937 je leukemická bunková línia, A-3,5 je bunková línia rakoviny kostí.

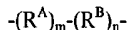
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčeniny všeobecných vzorcov (I) a (II)



kde Y predstavuje alkylénovú alebo alkenylénovú skupinu obsahujúcu až 4 atómy uhlíka; R^1 a R^2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, kde každý predstavuje atóm vodíka, alebo nižšiu alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu, alebo spolu s atómom dusíka, ku ktorej sú pripojené, tvoria heterocyklickú skupinu; a R^3 a R^4 , ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, kde každý predstavuje atóm vodíka, alebo O-ochraňujúcu skupinu.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Y predstavuje skupinu vzorca



kde R^A je $-\text{CH}=\text{CH}-$, R^B je $-\text{CH}_2-$, m je 0, 1 alebo 2 a n je 0 alebo také celé číslo, aby $2m + n = 1, 2, 3$, alebo 4.

3. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde Y predstavuje alkylénovú skupinu C_{2-4} .

4. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde aspoň jedna z R^1 a R^2 skupín je iná ako vodík.

5. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R^1 a R^2 môžu predstavovať vodíkové atómy, metylové, alebo cyklopropylové skupiny, alebo $R^1R^2\text{N}$ - predstavuje piperidínovú skupinu.

6. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R^3 a R^4 predstavujú éterifikačné silylové skupiny.

7. Zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, 1 až 5, kde R^3 a R^4 sú vybrané z atómov vodíka a metabolicky labilných éterifikačných alebo esterifikačných skupín.

8. Zlúčeniny podľa nároku 1:

1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-seco-25-azacholesta-5(Z),7,10(19)-trién-24ón;

1 α ,3 β -dihydroxy-23,23-bishomo-24-aza-9,10-secocholesta-5(Z), 7,10(19)-trién-24ón;

1 α ,3 β -dihydroxy-27-nor-9,10-secocholesta-5(Z),7,10(19), 22,24-pentaén-26-karboxylová kyselina, 26-dimetylamid;

N,N-pentametylén-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-secocholanamid-5(Z),7,10(19)-trién;

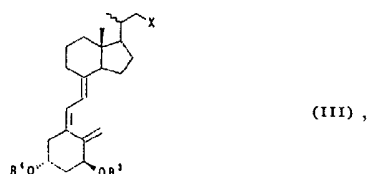
N-cyklopropyl-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-secocholanamid-5(Z),7,10 (19)-trén;

1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-secocholanamid-5(Z),7,10(19)-trién; N,N-pentametylén-1 α ,3 β -dihydroxy-9,10-seco-20-epi-cholanamid-5(Z),7,10(19)-trién;

a príslušné 5(E) izoméry.

9. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorý tvorí izomerizačnú zlúčeninu všeobecného vzorca (II) podľa nároku 1 a následných, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa prípadne odstráni ktorákolvek O-ochraňujúcich skupín.

10. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo (II), podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa uvedie do reakcie zlúčenina všeobecného vzorca (III)



kde R^3 a R^4 sú definované v nároku 1 a X predstavuje oxo alebo fosforanylidenovú skupinu, metalovaný silan alebo sulfónovú skupinu, skupinu $-(\text{CH}_2)_a\text{L}$, kde a je 0, 1 alebo 2 a L predstavuje odstupujúcu skupinu, alebo skupina $-(\text{CH}_2)_b\text{R}^5$, kde b je 0, 1, 2 alebo 3 a R^5 predstavuje kyanoskupinu alebo esterifikovanú karboxylovú alebo tiokarboxylovú skupinu, alebo príslušného 5(E)-izoméru, s jedným alebo viacerými činidlami, slúžiacimi na generovanie požadovaného bočného reťazca amidoskupiny a následne, ak je to potrebné alebo žiaduce, nasleduje odstránenie ktoréhokoľvek O-ochranných skupín.

11. Zlúčeniny podľa nároku 7 alebo 8 na použitie na terapiu alebo prevenciu neoplastických chorôb, chorôb kostí, infekcií, autoimunitných porúch, reakcií na implantáty, na odmietanie transplantátov, zápalových ochorení, neoplazii, hyperplazii, akné, alopecii, psoriáz, starnutí kože, hypertenzií, reumatických artritíd alebo astmy ľudského alebo zvieracieho subjektu.

12. Použitie zlúčeniny uvedenej v nároku 7 alebo 8 na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu neoplastických chorôb, choroby kostí, infekcií, autoimunitnej poruchy, reakcie voči implantátom, odmietanie transplantátov, zápalovej choroby, neoplazie, hyperplazie, akné, alopecie, starnutia kože, hypertenzie, reumatickej artritídy alebo astmy ľudského alebo zvieracieho subjektu.

13. Farmaceutické kompozície obsahujúce zlúčeninu podľa nároku 7 alebo 8 v zmesi s jedným alebo viacerými fyziologicky akceptovateľnými nosičmi, alebo excipientmi.

Koniec dokumentu