

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

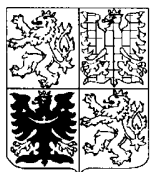
2000 - 4175

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 J 9/00
C 07 J 21/00
C 07 J 41/00
C 07 J 43/00
A 61 K 31/575
A 61 P 15/08
A 61 P 15/16
A 61 P 15/18

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.05.1998 14.05.1998
19.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/0657 1998/98250166
1998/00811**

(33) Země priority: **DK EP DK**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/DK99/00263**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58549**

(71) Přihlašovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;

(72) Původce:

Faarup Peter, Vaerlose, DK;
Gronvald Frederik Christian, Vedbaek, DK;
Blume Thorsten, Berlin, DK;
Murray Anthony, Hellerup, DK;
Breinholt Jens, Soborg, DK;

(74) Zástupce:

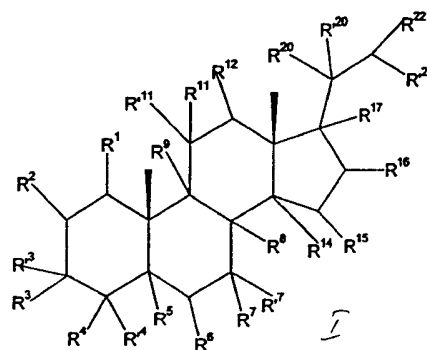
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sloučeniny regulující meiosu

(57) Anotace:

Nové sloučeniny typu steroidních derivátů obecného vzorce I, kde jednotlivé substituenty mají význam uvedený v nároku 1, např. 4,4-dimethylcholest-8,14,25-trien-3 β -ol, mohou být použity ke stimulaci meiosy in vitro, in vivo nebo ex vivo. Tyto sloučeniny mohou být agonisty přirozeně se vyskytujících látek aktivizujících meiosu, a mohou tedy být použity k léčbě neplodnosti u samic a samců, s výhodou u žen a mužů, když je neplodnost důsledkem nedostatečné stimulace meiosy zárodečných buněk. V jiných případech může být regulace meiosy nárokovánými sloučeninami užitečná při oplodnění in vitro nebo ex vivo, nebo naopak, pro antikoncepční působení.



29.01.01

Pr 2000-4775

Sloučeniny regulující meiosu

Oblast techniky

Tento vynález se týká určitých farmakologicky aktivních sloučenin, farmakologických prostředků obsahujících určité sloučeniny jako aktivní látky a jejich použití jako léčiv. Konkrétněji bylo nalezeno, že zde popsané deriváty mohou být použity k regulaci meiosis.

Dosavadní stav techniky

Meiosa je unikátní a konečný krok zárodečných buněk, na nichž je založeno pohlavní rozmnožování. Meiosa zahrnuje dvě meiotická dělení. Při prvním dělení nastává výměna mezi mateřskými a otcovskými geny před tím, než se páry chromosomů rozdělí do dvou dceřinných buněk. Ty obsahují jen poloviční počet ($1n$) chromosomů a $2c$ DNA. Druhé meiotické dělení probíhá bez syntézy DNA. Výsledkem tohoto dělení je tedy tvorba haploidních zárodečných buněk s jen $1c$ DNA.

Meiotické události jsou podobné u mužských a ženských zárodečných buněk, ale časový plán a diferenciační děje, jež vedou k vajíčkům a spermatozoům se výrazně liší. Všechny ženské zárodečné buňky vstupují do profáze prvního meiotického dělení časně v životě, často před narozením, ale všechny jsou zadrženy později v profázi jako oocyty (v diktyatním stavu), až do ovulace po pubertě. Žena má tedy od raného života zásobu oocytů, jež slouží dokud se nevyčerpá. Meiosa u žen není ukončena do času po oplození, a vede pouze k jednomu vajíčku a dvěma abortivním polárním tělískům na jednu zárodečnou buňku. Naproti tomu, od puberty pouze některé

mužské zárodečné buňky vstupují do meiosis a ponechávají kmenovou populaci zárodečných buněk po celý život. Když je jednou iniciována, meiosa v mužských buňkách probíhá bez významného zdržení a vytváří 4 spermatozoa.

Pouze málo se ví o mechanismech, jež řídí iniciaci meiosis u muže a u ženy. U oocytů nové studie ukazují, že za zadržení meiosis mohou zodpovídat folikulární puriny, hypoxantin a adenosin (Downs, S.M. et al., Dev. Biol. **82** (1985) 454-458, Eppig, J.J. et al., Dev. Biol. **119** (1986) 313-321, a Downs, S.M. et al., Mol. Reprod. Dev. **35** (1993), 82-94). Přítomnost difusibilní látky regulující meiosu byla poprvé popsána Byskovem et al. v kultivačním systému fetálních myších gonád (Byskov A.G. et al., Dev. Biol. **52** (1976) 193-200). Substance aktivující meiosu (MAS) byla secernována fetálním myším vaječníkem, v němž probíhala meiosa a substance bránící meiose (MPS) byla uvolňována z morfologicky diferencovaných testes s klidovými, nemeiotickými zárodečnými buňkami. Bylo navrženo, že relativní koncentrace MAS a MPS regulují počátek, zástavu a nové nasazení meiosis v mužských a v ženských zárodečných buňkách (Byskov A.G. et al. v *The Physiology of Reproduction*, ed. Knobil, E. a Neill, J.D, Raven Press, New York (1994)). Je zřejmé, že když může být regulována meiosa, může být řízena reprodukce. Nedávný článek (Byskov A.G. et al., Nature **374** (1995) 559-562) popisuje izolaci určitých steroidů, jež aktivují meiosu oocytů, z býčích testes a z lidské folikulární tekutiny. Tyto steroidy jsou bohužel dosti labilní a využití tohoto zajímavého nálezu by bylo tedy značně ulehčeno, kdyby byly dostupné stabilnější sloučeniny aktivující meiosu.

V Aust. J. Chem. **35** (1982) 629-640 se Horn et al. zabývají sloučeninami, jež mohou mít biologickou aktivitu (hmyzími svlékacími hormony). Příklady sloučenin konkrétně zde

zmiňovaných jsou 5-kyano-5 β -cholest-7-en-3-on, 5-kyano-5 β -cholest-7-en-3 β -ol, 5-methyl-5 β -cholest-7-en-3-on, 5-methyl-5 β -cholest-7-en-3 α -ol, a 5-methyl-5 β -cholest-7-en-3 β -ol.

V Bull. Soc. Chim. Fr (1971) 2037-2047, Levisalles et al., je popsán cholesta-4,8(14)-dien-3-on jako intermediát.

V Just. Lieb. Ann. Chem. **542** (1939), 218-224, zmiňují Windaus et al. cholesta-4,7-dien-3-on, cholesta-4,7-dien-3 α -ol a cholesta-4,7-dien-3 β -ol jako intermediáty.

V Pharm. Bull. **1** (1953) 224-227, Arima zmiňuje cholesta-4,8-dien-3-on jako intermediát.

V Lipids **13** (1978) 704 a násl., Kandutsch et al. popisují některé deriváty cholestanu, jež mohou být potentními inhibitory syntézy sterolů. Sloučeniny konkrétně zde zmiňované jsou v Obr. 1 3 β ,7 α -dihydroxycholest-5-en, 3 β ,7 β -dihydroxycholest-5-en, 3 β -hydroxycholest-5-en-7-on, 3 β -hydroxycholest-7-on, 7 α -hydroxycholest-4-en-3-on, v Obr. 2 (sloučeniny 1 - 5) cholest-3,6-dion, 3 β -hydroxycholest-6-on, 3 β ,6 β -dihydroxycholestan, cholest-4-en-3,6-dion, 3 β ,5 α ,6 β -trihydroxycholestan, v Obr. 3 3 β ,5 α -dihydroxycholestan, 3 β ,4 β -dihydroxycholest-5-en, a v Obr. 4 (sloučeniny 1, 3, 4 a 5) cholest-2-en-6-on, cholest-4,6-dien-3-on, cholest-4,7-dien-3-on, cholest-3,5-dien-3-on.

Dánská patentová přihláška s publikačním číslem 130 992 se zabývá sloučeninami, jež mohou mít progestomimetické vlastnosti. Příklady sloučenin konkrétně zde zmiňovaných jsou 19-nor-21-methylpregna-4,9-dien-17 α -hydroxy-3,20-dion, 19-nor-21-methylpregna-4,9-dien-17 α -acetoxy-3,20-dion, 19-nor-21,21-dimethylpregna-4,9-dien-17 α -hydroxy-3,20-dion, a 17 α -21,21-dimethyl-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-dion.

V dánské patentové přihlášce s publikačním číslem 136 909 jsou jako intermediáty zmiňovány 3 α -acetoxy-24-nor-cholan-23-on, methylester kyseliny 3 α -hydroxy-26,27-di-nor-23-trans-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3 α -hydroxy-26,27-di-nor-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3-keto-26,27-di-nor-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3-keto-4-brom-26,27-di-nor-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3-keto-26,27-di-nor-5 β -cholest-4-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3 β -hydroxy-26,27-di-nor-23-trans-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3 β -hydroxy-26,27-di-nor-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3-keto-26,27-di-nor-cholest-4,6-dien-25-karboxylové, methylester kyseliny 3 β -hydroxy-26,27-di-nor-cholesta-3,5,7-trien-25-karboxylové, a methylester kyseliny 3 β -hydroxy-26,27-di-nor-cholesta-5,7-dien-25-karboxylové.

Dánská patentová přihláška s publikačním číslem 146 390 se zabývá sloučeninami, jež mohou mít farmakologické vlastnosti, např. inhibiční působení na produkci sérového cholesterolu. Příklady sloučenin konkrétně zde zmiňovaných jsou 3 β ,22-di-acetoxycholesta-5-en-25-ol, 22-hydroxycholesta-5-en-25-fluor-3 β -hemisukcinát, 3 β ,22-diacetoxy-25-dichlorcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-chlorcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-chlorcholesta-5-en-3 β -hemisukcinát, 3 β ,22-dihydroxy-25-bromcholesta-5-en, a 3 β ,22-dihydroxy-25-fluorcholesta-5-en.

V dánských patentových přihláškách s publikačními čísly 156 726 a 156 644 jsou jako intermediáty zmiňovány kyselina cholenová, 3 β -acetoxycholesta-5-en-25-des-dimethyl-24-on, 3,24-diacetoxycholesta-25-des-dimethyl-5,23-dien,

3 β -acetoxycholesta-25-des-methyl-5-en-24-difluor-25-on, a
3 β -acetoxy-24-difluorcholesta-5,7-dien-25-ol.

V dánské patentové přihlášce s publikačním číslem 158 790 jsou jako intermediáty zmiňovány 3 β -hydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -acetoxycholest-5-en-24-on, 5 β -cholest-24-on, 5 β -cholestan-24 α -homo-24-on, 3 α ,6 α -diacetoxi-5 β -cholest-24-on, 3 α ,6 α -diacetoxi-5 β -cholest-24 α -homo-24-on, 3 α ,6 α -diacetoxi-5 β -cholest-24 α ,24 β -bis-homo-24-on, 3 α -hydroxycholest-5-en-24-on, 3 α -acetoxycholest-5-en-24-on, 3 α -benzoyloxy-5 β -cholesta-24-on, 3 α -ethyloxykarbonyloxy-5 β -cholesta-24-on, 3 α -hydroxy-5 β -cholestan-24 α -homo-24-on, 3 α -hydroxy-5 β -cholestan-24 α -homo-24-on, 3 α -hydroxy-24 α ,24 β -bis-homo-5 β -cholestan, 3 β -hydroxycholesta-5,7-dien-24-on, 3 β -acetoxycholesta-5,7-dien-24-on, 1 α ,3 β -dihydroxycholesta-5,7-dien-24-on, a 1 α ,3 β -diacetoxycholesta-5,7-dien-24-on.

Dánská patentová přihláška s publikačním číslem 159 456 se zabývá sloučeninami, jež mohou mít použití v léčbě žlučové diskinezy. Příklady sloučenin konkrétně zde zmiňovaných jsou kyselina chenodeoxycholová, kyselina ursodeoxycholová, trimebutynová sůl kyseliny chenodeoxycholové, a trimebutynová sůl kyseliny ursodeoxycholové.

V dánské patentové přihlášce s publikačním číslem 162 648 jsou jako intermediáty zmiňovány 3 β ,25-dihydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -acetoxycholest-5-en-24-on, 3 β -acetoxi-25-hydroxycholest-5-en-24-on, 3 β ,25-dihydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -hydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -hydroxy-25-hydroperoxycholest-5-en-24-on, 3 β ,24,25-trihydroxycholest-5-en, 1 α ,3 β -dihydroxycholest-5-en-24-on, 1 α ,3 β ,25-trihydroxycholest-5-en-24-on, 1 α ,3 β ,24,25-tetrahydroxycholest-5-en-24-on.

V dánské patentové přihlášce s publikačním číslem 165 410 jsou jako intermediáty zmiňovány 3α -acetoxy- 7α -bromcholest-5-en, 3α -acetoxycholesta-5,7-dien a 3α -acetoxy-25-hydroxycholesta-5,7-dien.

V dánské patentové přihlášce s publikačním číslem 165 695 jsou jako intermediáty pro výrobu analog vitamínu D zmiňovány 3β ,25-dihydroxy-26,27-hexafluorcholest-5-en, a 1α , 3β ,25-trihydroxy-26,27-hexafluorcholest-5-en.

Dánská patentová přihláška s publikačním číslem 167 220 se zabývá sloučeninami, jež mohou mít použití v léčbě jaterních poruch. Příkladem sloučeniny konkrétně zde zmiňované je 3α , 7α , 12α ,24R,26,27-hexahydroxycholestan.

V US patentu č. 4 425 274 jsou jako intermediáty popsány sloučeniny kyselina 3α -hydroxy-7-cholanová, kyselina 3α , 7α -dihydroxycholanová, kyselina 3α , 7β -dihydroxycholanová, a lithná sůl kyseliny 3α , 7β -dihydroxycholanové.

V norské patentové přihlášce s publikačním číslem 144 264 jsou jako intermediáty pro výrobu 1α -hydroxysteroidů cholestanové série zmiňovány cholesta-1,4,6-trien-3-on, cholest-5-en- 1α , 3β -diol, 1α -hydroxycholesta-4,6-dien-3-on, 1α , 3β -dihydroxycholest-5-en, 25-hydroxycholesta-1,4,6-trien-3-on a 1α , 3β ,25-trihydroxycholest-5-en.

Norská patentová přihláška s publikačním číslem 158 423 se zabývá sloučeninami, jež mohou mít použití v léčbě žlučové diskinezy. Příkladem sloučeniny konkrétně zde zmiňované je kyselina 3α , 7β -dihydroxydeoxycholová.

V norské patentové přihlášce s publikačním číslem 162 562 jsou jako intermediáty pro výrobu kyseliny ursodeoxycholanové zmiňovány kyselina 3α , 7α -dihydroxydeoxycholová, kyselina 7-ketodeoxycholová, kyselina 3α , 7β -dihydroxydeoxycholová,

kyselina cholová, kyselina 7-ketocholová, kyselina 3 α ,7 β ,12 α -cholová, a kyselina 12-ketocholová.

V norské patentové přihlášce s publikačním číslem 162 665 jsou jako intermediáty pro výrobu kyseliny ursodeoxycholanové zmiňovány kyselina cholová, kyselina 3 α -hydroxy-7-ketocholová, kyselina 3 α ,7 α -diacetoxycholová, kyselina 3 α ,7 α -diacetoxy-12-ketocholová, kyselina 3 α ,7 α -dihydroxydeoxycholová, kyselina 7-ketodeoxycholová, kyselina 3 α ,7 β -dihydroxydeoxycholová, a kyselina 3 α ,7 β -dihydroxy-12-ketocholová.

V norské patentové přihlášce s publikačním číslem 162 665 jsou jako intermediáty zmiňovány kyselina cholová, methylester kyseliny cholové, methylester kyseliny 3-acetylcholové, methylester kyseliny 3-(2-propenyl)cholové, methylester kyseliny 3-(3-hydroxypropyl)cholové, kyselina desoxycholová, kyselina 12-ketodesoxycholová, kyselina 12-ketodesoxycholová, kyselina 3 β -acetyloxy-12-ketodesoxycholová, methylester kyseliny 3 β -(hydroxyethyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxypropyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxybutyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxypentyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxyhexyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxydekanoyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxyethyloxyethyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxypropyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxyethyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxypropyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxypentyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxydecyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxyethyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(3-

hydroxypropyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(5-hydroxypentyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(10-hydroxydecyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxyethyloxy)litocholové, methylester kyseliny 3 β -(3-hydroxypropyloxy)litocholové, methylester kyseliny 3 β -(5-hydroxypentyloxy)litocholové, methylester kyseliny 3 β -(10-hydroxydekayloxy)litocholové, terc. butylester kyseliny 3 β -(benzoyloxyethyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxyethyloxy)-7 α ,12 α -diacetyloxycholové, a methylester kyseliny 3 β -(propionyloxy)-7 α ,12 α -diacetylox-24-karboxylové.

Ve švédské patentové přihlášce s publikačním číslem 385 905 je zmiňována kyselina chenodeoxycholová jako užitečná pro léčbu cholelithiasy a kyselina cholová je zmiňována jako intermediát pro její výrobu.

Švédská patentová přihláška s publikačním číslem 402 462 zmiňuje sitosterol, jenž může mít lékařské aplikace, např. pro prevenci nebo snižování absorpce cholesterolu v tenkém střevě, a kampesterol je zmiňován k snižování účinku sitosterolu.

Ve švédské patentové přihlášce s publikačním číslem 413 247 jsou zmiňovány 3 α -hydroxycholestan a 3 β -hydroxycholestan jako mající protizánětlivé vlastnosti a slabé vedlejší účinky.

Švédská patentová přihláška s publikačním číslem 430 508 se zabývá sloučeninami, jež mohou mít farmakologické vlastnosti, např. inhibici HMG-CoA reduktasy a inhibici tvorby sérového cholesterolu. Příklady sloučenin konkrétně zde zmiňovaných jsou 25-fluorcholest-5-en-3 β ,22-diol, 25-chlorcholest-5-en-3 β ,22-diol, 22-hydroxy-25-fluorcholest-5-en-3 β -hemisukcinát, 22-hydroxy-25-chlorcholest-5-en-3 β -hemisukcinát, a cholesta-5-en-3 β ,22,25-triol.

Sloučeniny, o nichž je známo, že stimulují meiosu a jež jsou odlišné od sloučenin nárokovaných v této patentové přihlášce, jsou popsány v mezinárodních patentových přihláškách č. WO 96/00235, 96/27658 a 97/00884 (Novo Nordisk A/S) a 98/55498. V mezinárodní patentové přihlášce mající č. WO 98/52965, podané 11. května 1998 a publikované 26. listopadu 1998, se tvrdí, že určité deriváty 20-aralkyl-5 α -pregnanu mohou být použity v prostředcích léku ke kontrole plodnosti a některými konkrétními sloučeninami zde zmiňovanými jsou (3 β ,5 α ,20R)-4,4,20-trimethyl-21-fenylpregna-8,14-dien-3-ol (příklad 1), (3 β ,5 α ,20R)-4,4,20-trimethyl-21-(3-methyl-fenyl)pregna-8,14-dien-3-ol (příklad 2A), a (3 β ,5 α ,20R)-4,4-dimethyl-23-fenyl-norchola-8,14-dien-3-ol (příklad 7A).

Sloučeniny popsané zde mají výhody v porovnání se známými sloučeninami.

Podstata vynálezu

Hlavním účelem tohoto vynálezu je dodávat sloučeniny, jež mohou být použity k regulaci meiosy.

Jedním účelem tohoto vynálezu je poskytovat sloučeniny a způsoby odstraňující samičí a samčí neplodnost, obzvláště u savců a konkrétněji u lidí.

V dalším předmětu se tento vynález týká použití daných sloučenin o obecném vzorci Ic (uváděném v nárocích, níže) k odstraňování samičí a samčí neplodnosti, obzvláště u savců a konkrétněji u lidí.

V dalším předmětu jsou sloučeniny obecného vzorce I užitečné jako samičí a samčí antikoncepční prostředky obzvláště u savců a konkrétněji u lidí.

V jiném provedení se vynález týká esterů, solí, aktivních metabolitů a lékových prekursorů sloučenin o obecném vzorci Ia.

V ještě jiném provedení se vynález týká sloučenin o obecném vzorci Ib (uváděném v nárocích, níže) nebo jejich esterů, solí, aktivních metabolitů a lékových prekursorů jako léků.

V jiném výhodném provedení se vynález týká sloučenin o obecném vzorci Ic (uváděném v nárocích, níže) nebo jejich esterů, solí, aktivních metabolitů a lékových prekursorů ve výrobě léku k použití v regulaci meiosis.

V jiném výhodném ohledu se vynález týká použití sloučenin obecných vzorců Ib/Ic nebo jejich esterů, solí, aktivních metabolitů a lékových prekursorů jako léku, obzvláště léku k použití v regulaci meiosis. Sloučeniny mohou být použity čisté nebo ve formě kapalného nebo tuhého prostředků obsahujícího přídatnou složku konvenčně používané v oboru.

V tomto kontextu se výraz „regulující meiosu“ používá k vyjádření skutečnosti, že určité sloučeniny vzorců Ia, Ib nebo Ic mohou být použity ke stimulaci meiosis *in vitro*, *in vivo* nebo *ex vivo*. Tedy: Sloučeniny vzorců Ia, Ib nebo Ic, jež mohou být agonisty přirozeně se vyskytujícími látkami aktivujícími meiosu, mohou být použity k léčbě neplodnosti, jež je důsledkem nedostatečné stimulace meiosis u samic a samců. Jiné sloučeniny vzorců Ia, Ib nebo Ic, jež mohou být antagonisty přirozeně se vyskytujícími látkami aktivujícími meiosu, mohou být použity k regulaci meiosis, obzvláště *in vivo*, způsobem, jenž je činí vhodnými jako antikoncepční prostředky. V tomto případě „regulace“ znamená částečnou nebo plnou inhibici.

V ještě jiném výhodném ohledu se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli,

aktivního metabolitu a lékového prekursoru v regulaci meiosis oocyty, obzvláště savčího oocyty a konkrétněji lidského oocyty.

V ještě jiném výhodném ohledu se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli, aktivního metabolitu a lékového prekursoru ve stimulaci meiosis oocyty, obzvláště savčího oocyty a konkrétněji lidského oocyty.

V ještě jiném výhodném ohledu se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli, aktivního metabolitu a lékového prekursoru v inhibici meiosis oocyty, obzvláště savčího oocyty a konkrétněji lidského oocyty.

V ještě jiném výhodném ohledu se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli, aktivního metabolitu a lékového prekursoru v regulaci meiosis samčí zárodečné buňky, obzvláště savčího samčí zárodečné buňky, a konkrétněji lidské samčí zárodečné buňky.

V ještě jiném výhodném ohledu se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli, aktivního metabolitu a lékového prekursoru ve stimulaci meiosis samčí zárodečné buňky, obzvláště savčího samčí zárodečné buňky, a konkrétněji lidské samčí zárodečné buňky.

V ještě jiném výhodném ohledu se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli, aktivního metabolitu a lékového prekursoru v inhibici meiosis samčí zárodečné buňky, obzvláště savčího samčí zárodečné buňky, a konkrétněji lidské samčí zárodečné buňky.

V ještě dalším ohledu se vynález týká způsobu regulace meiosis v savčí zárodečné buňce, přičemž sloučenina obecného vzorce Ic nebo její ester, sůl, aktivní metabolit a lékový

prekursor je podáván zárodečné buňce podáváním savci, jenž je hostitelem řečené buňky.

V ještě dalším ohledu se vynález týká způsobu regulace meiosy, kde zárodečnou buňkou, jejíž meiosa má být regulována sloučeninou obecného vzorce Ic nebo jejím esterem, solí, aktivním metabolitem a lékový prekursorem, je oocyt.

V ještě dalším ohledu se vynález týká způsobu regulace meiosy oocyту, přičemž sloučenina obecného vzorce Ic nebo její ester, sůl, aktivní metabolit a lékový prekursor je podáván oocyту ex vivo.

V ještě dalším ohledu se vynález týká způsobu regulace meiosy v samčí zárodečné buňce podáváním sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli, aktivního metabolitu a lékového prekursoru dané buňce.

V ještě dalším ohledu se vynález týká způsobu, v němž jsou produkovány zralé samčí zárodečné buňky *in vivo* nebo *in vitro* podáváním sloučeniny obecného vzorce Ic nebo jejího esteru, soli, aktivního metabolitu a lékového prekursoru testikulární tkáni obsahující nezralé buňky.

V ještě dalším ohledu se vynález týká sloučenin obecného vzorce Ia, Ib a Ic majících zlepšenou stabilitu.

Podle tohoto vynálezu jsou poskytovány sloučeniny obecného vzorce Ia (uváděného v nároku 1, níže) se zajímavými farmakologickými vlastnostmi. Sloučeniny zde popsané jsou užitečné pro regulaci meiosy v oocytech a samčích zárodečných buňkách.

Podrobný popis vynálezu

Překvapivě bylo nalezeno, že lepší vlastnosti mají sloučeniny s bočním řetězcem (R^{22}) odlišným od bočního řetězce cholesterolu a lanosterolu nebo sloučeniny s určitými specificky zvolenými substituenty.

Výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, jež mají dvojnou vazbu.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^1 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^1 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^1 je methyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^1 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^1 je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^2 spolu s R^3 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^2 a R^3 umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^2 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^2 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^2 je C_1 - C_3 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^2 je C_1 - C_3 alkoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^2 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je alkoxy, aralkyloxy, alkoxyalkoxy nebo alkanoylalkoxyl, přičemž každá skupina obsahuje až do 10 uhlíkových atomů, s výhodou až do 8 uhlíkových atomů.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je C_1 - C_4 alkoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je methoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je ethoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je CH_2OCH_2O -.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je pivaloyloxymethoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je acyloxy skupina odvozená z kyseliny mající od 1 do 20 uhlíkových atomů.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je acyloxy skupina vybraná ze skupiny sestávající z acetoxy, benzoyloxy, pivaloyloxy, butyryloxy, nikotinoyloxy, isonikotinoyloxy, hemisukcinoyloxy, hemiglutaroyloxy, butylkarbamoyloxy, fenylkarbamoyloxy, butoxykarbonyloxy, terc-butoxykarbonyloxy a ethoxykarbonyloxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je sulfonyloxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je fosfonyloxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 spolu s $R^{3'}$ je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je skupina =NOH.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je skupina obecného vzorce =NOR³⁸, kde R³⁸ je C₁-C₃ alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je hydroxy a C₁-C₄ alkyl vázaný ke stejnému uhlíkovému atomu sterolové kostry.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^3 je perfluoro(nižší alkyl), s výhodou perfluoro(nižší alkyl) mající 1 až 6, s výhodou 1 až 3 uhlíkové atomy v alkylové skupině, výhodněji trifluormethyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 a $R^{4'}$ jsou oba vodíky.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde jeden z R^4 a $R^{4'}$ je vodík zatímco druhý je methyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 a $R^{4'}$ jsou oba methyly.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 je větvený nebo nevětvený C₁-C₆ alkyl, případně substituovaný halogenem, hydroxy nebo kyano.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 je hydroxy a $R^{4'}$ je vybrán ze skupiny zahrnující vodík a větvený nebo nevětvený C₁-C₆ alkyl, jenž může být substituován halogenem, hydroxy nebo kyano.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde $R^{4'}$ je hydroxy a R^4 je vybrán ze skupiny zahrnující

vodík a větvený nebo nevětvený C_1-C_6 alkyl, jenž může být substituován halogenem, hydroxy nebo kyano.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 a R'^4 spolu označují methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 a R'^4 spolu s uhlíkovým atomem, k němuž jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 a R'^4 spolu s uhlíkovým atomem, k němuž jsou vázány, tvoří cyklopentanový kruh.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^4 a R'^4 spolu s uhlíkovým atomem, k němuž jsou vázány, tvoří cyklohexanový kruh.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^5 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^5 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^5 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^5 je alkyl o 1 až 3 uhlíkových atomech, s výhodou methyl, kyano nebo hydroxymethyl, nebo R^5 je, spolu s R^4 methano můstek, nebo R^5 je, spolu s R^4 dodatečná vazba.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^5 je primární nebo sekundární amid odvozený od karboxylové kyseliny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^5 je ester s C_1-C_6 alkoholovou skupinou.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^6 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^6 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^6 je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^6 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^6 spolu s R^5 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^6 a R^5 vázány.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je methoxy nebo acetoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je skupina =NOH.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je skupina obecného vzorce =NOR³⁶, kde R³⁶ je C₁-C₃ alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 je současně hydroxy a C₁-C₄ alkyl, oba vázané ke stejnému uhlíkovému atomu sterolové kostry, t.j. v pozici 7.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 spolu s R^9 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^7 a R^6 umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^7 spolu s R^8 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^7 a R^8 umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^8 spolu s R^9 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^8 a R^9 umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^8 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^8 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^8 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^9 je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^9 je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^9 je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je methoxy nebo acetoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je skupina =NOH.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je skupina obecného vzorce $=NOR^{37}$, kde R^{37} je C_1-C_3 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} je současně hydroxy a C_1-C_4 alkyl, oba vázané ke stejnému uhlíkovému atomu sterolové kostry, t.j. v pozici 11.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} spolu s R^9 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{11} a R^9 umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{11} spolu s R^{12} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{11} a R^{12} umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je C_1-C_4 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je metoxy nebo acetoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je skupina $=NOH$.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{12} je skupina obecného vzorce $=NOR^{33}$, kde R^{33} je C_1-C_3 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{14} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{14} je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{14} spolu s R^8 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{14} a R^8 umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je C_1-C_4 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je metoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je skupina $=NOH$.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} je skupina obecného vzorce $=NOR^{32}$, kde R^{32} je C_1-C_3 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{15} spolu s R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{15} a R^{14} umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je C_1 - C_3 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je metoxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je skupina =NOH.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} je skupina obecného vzorce =NOR³⁴, kde R³⁴ je C_1 - C_3 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{16} spolu s R^{17} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{16} a R^{17} umístěny.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{17} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{17} je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{17} je v α pozici.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{20} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{20} je hydroxymethyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{20} je C_1 - C_4 alkyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{20} spolu s R'^{20} označuje methylen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{20} spolu s R'^{20} označuje oxo.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R'^{20} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R'^{20} je halogen.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R'^{20} je methyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R'^{20} je hydroxy.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{22} je cyklohexyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, oxo, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižší alkoxy, nebo nižší alkylthio, cyklohexylalkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, oxo, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižší alkoxy, nebo nižší alkylthio,

alkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-\text{COOR}^{39}$, oxo, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-acylamino, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižší alkoxy, nebo nižší alkylthio,

alkenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-\text{COOR}^{39}$, oxo, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižší alkoxy, nebo nižší alkylthio,

a R^{39} představuje nižší alkyl nebo aralkyl, např. benzyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^{22} je fenyl, cyklohexyl, benzyl, o-tolyl, m-tolyl, p-tolyl, but-3-enyl, 3-methylbut-3-enyl, 2-methylpropyl, 2-oxo-2-ethoxyethyl, 2-oxo-2-(N,N-dimethylamino)ethyl, karboxymethyl, 3-hydroxymethylbutyl, 2-kyanoethyl, cyklohexylmethyl, 3-chlor-3-methylbutyl, 2-(N,N-dimethylamino)-2-kyanoethyl, 2-chlorethyl, 2-jodethyl, ethyl, 2-phenylethyl, 2-methoxyethyl, 2-benzyloxyethyl nebo 2-acetoxyethyl.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R'^{22} je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde boční řetězec v pozici 17 (např. $-\text{C}(\text{R}^{20})(\text{R}^{20})-\text{CH}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$) je v β pozici.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^2 spolu s R^3 je dodatečná dvojná vazba a $R^{3'}$ je vodík.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^1 je vodík, halogen, metyl, hydroxy nebo oxo, R^2 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, C_1-C_3 alkyl, vinyl, C_1-C_3 alkoxy, a halogen, nebo R^2 spolu s R^3 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^2 a R^3 umístěny, R^3 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, případně substituovaný alkoxy, acyloxy, sulfonyloxy, fosfonyloxy, oxo, halogen, C_1-C_4 alkyl a skupinu $=NOR^{38}$, kde R^{38} je vodík nebo C_1-C_3 alkyl, nebo R^3 spolu s R^2 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^2 a R^3 umístěny, R^4 a $R^{4'}$, jež jsou různé nebo identické s výhradou, že nejsou oba hydroxy, jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy a větvený nebo nevětvený C_1-C_6 alkyl, případně substituovaný halogenem, hydroxy nebo kyano, nebo kde R^4 a $R^{4'}$ dohromady označují methylen nebo oxo, nebo, spolu s uhlíkovými atomy k nimž jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh, cyklopentanový kruh, nebo cyklohexanový kruh, R^5 je vodík, halogen nebo hydroxy, nebo R^5 spolu s R^6 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^5 a R^6 umístěny, R^6 je vodík, hydroxy, halogen nebo oxo, nebo R^6 spolu s R^5 nebo R^7 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^6 a R^5 nebo R^7 umístěny, R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, methylen, hydroxy, methoxy, acetoxy, oxo, halogen, C_1-C_4 alkyl a skupinu $=NOR^{38}$, kde R^{38} je vodík nebo C_1-C_3 alkyl, nebo R^7 spolu s R^6 nebo R^8 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^7 a R^6 nebo R^8 umístěny, R^8 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^8 spolu s R^7 , R^9 nebo R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou

R^8 a R^7 , R^9 nebo R^{14} umístěny, R^9 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^9 spolu s R^8 nebo R^{11} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^9 a R^8 nebo R^{11} umístěny, R^{11} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, methylen, hydroxy, methoxy, acetoxy, oxo, halogen, C_1 - C_4 alkyl a skupinu $=NOR^{37}$, kde R^{37} je vodík nebo C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{11} spolu s R^9 nebo R^{12} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{11} a R^9 nebo R^{12} umístěny, R^{12} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, methylen, hydroxy, methoxy, acetoxy, oxo, a skupinu obecného vzorce $=NOR^{33}$, kde R^{33} je vodík nebo C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{12} označuje spolu s R^{11} dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{12} a R^{11} umístěny, R^{14} je vodík nebo hydroxy nebo R^{14} označuje spolu s R^{15} dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{14} a R^{15} umístěny, R^{15} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, methylen, hydroxy, methoxy, oxo, a skupinu $=NOR^{32}$, kde R^{32} je vodík nebo C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{15} spolu s R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{15} a R^{14} umístěny, R^{16} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, methylen, hydroxy, methoxy, oxo, a skupinu $=NOR^{34}$, kde R^{34} je vodík nebo C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{16} spolu s R^{17} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{16} a R^{17} umístěny, R^{17} je vodík nebo hydroxy nebo R^{17} označuje spolu s R^{16} dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{17} a R^{16} umístěny, R^{20} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, C_1 - C_4 alkyl a hydroxymethyl, nebo R^{20} spolu s $R^{20'}$ označují methylen nebo oxo, $R^{20'}$ je vodík, halogen, alkyl nebo hydroxy, $R^{22'}$ je vodík, hydroxy nebo oxo, R^{22} představuje fenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom,

29.01.01

nebo jod), amino, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo,

benzyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo,

cyklohexyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo,

cyklohexylalkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo,

alkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo,

alkenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo,

a jejich estery.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^1 , R^2 , R'^4 , R^5 , R^{11} , R^{15} , R^{16} , R'^{20} , a R'^{22} jsou všechny vodíky, R^3 je vodík, nižší alkyl nebo perfluoro(nižší alkyl), R'^3 je hydroxy nebo R^3 označuje spolu s R'^3 oxo, R^4 je vodík nebo spolu s R^5 označuje methanový můstek nebo spolu s R^5 dodatečnou

vazbu, R^5 je nižší alkyl, kyano hydroxymethyl, karbaldehyd, oxim odvozený z karbaldehydu, karboxylová kyselina, primární nebo sekundární amid odvozený z karboxylové kyseliny, ester s C_1-C_6 alkoholovou skupinou, nebo spolu s R^4 methanový můstek nebo spolu s R^4 dodatečná vazba, R^7 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^8 a R^9 nebo R^8 a R^{14} představují spolu dodatečnou vazbu, R^8 je spolu s R^7 nebo s R^9 nebo s R^{14} dodatečná vazba, R^9 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^7 a R^8 nebo R^8 a R^9 představují spolu dodatečnou vazbu, R^{17} je vodík v alfa posici, R^{19} je methyl v beta posici, R^{20} je methyl v alfa posici, a R^{22} je 3-methylbutyl,

a jejich estery, sole, aktivní metabolity a lékové prekursory.

Dalšími výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou ty, kde R^5 je C_1-C_3 alkylová skupina, s výhodou methylová skupina, kyanoskupina, hydroxymethylová skupina nebo spolu s R^4 methanový můstek nebo spolu s R^4 dodatečná vazba.

Musí se rozumět, že výhodné skupiny shora lze navzájem jakkoli kombinovat.

Příklady zajímavých a výhodných sloučenin obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou jak nálehuje:

(20R)-20-methyl-21-fenyl-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-hydroxyfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-cyklopentyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 24-nor-cholesta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklohexyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-22-fenyl-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 23,24-dinor-cholesta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklobutyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methyl-3-methyl-2-butenyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol;

(20R)-20-methyl-23-dimethylamino-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol;
 N,N-dimethylamid kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -kyanochol-8-en-24-ové;
 N,N-dimethylamid kyseliny 5 β -methylchol-8-en-3-on-24-ové; N,N-
 dimethylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α ,14 β -chola-
 8,14-dien-24-ové; cyklohexylester kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -
 kyanochol-8-en-24-ové; cyklohexylester kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -
 kyanochol-8-en-3-on-24-ové; cyklohexylester kyseliny 3 β -
 hydroxy-4,4-dimethyl-5 α ,14 β -chola-8,14-dien-24-ové; N-(4-
 methylpiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -chola-8-en-24-
 ové; N-(4-methylpiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxychola-5,7-
 dien-24-ové; N-(4-methylpiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxy-
 5 α -kyanochola-8-en-24-ové; N-(4-methylpiperaziny)amid kyseliny
 5 β -methylchola-8-en-3-on-24-ové; N,N-dimethylamid kyseliny 3 β -
 hydroxy-4,4-dimethyl-5 α ,14 β -chola-8,15-dien-24-ové; (20R)-20-
 methyl-21-fenyl-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-
 (3-methylfenyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-
 (3-hydroxyfenyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-
 (3-cyklopentyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; 24-nor-cholesta-5,7-
 dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklohexyl)-5 α -pregna-5,7-dien-
 3 β -ol; (20R)-20-methyl-22-fenyl-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; 23,24-
 dinor-cholesta-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklobutyl)-
 5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-3-
 methyl-2-butenyl)androsta-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-23-
 dimethylamino-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; cholesta-5,7-dien-25-
 chlor-3 β -ol; cholesta-5,7-dien-26-chlor-3 β -ol; cholesta-5,7-
 dien-26-ol; nor-24-cholesta-8,11-dien-26-chlor-3 β -ol; cholesta-
 4,8-dien-3 β -ol; cholesta-4,8-dien-3 α -ol; cholesta-4,8(14)-dien-
 3 β -ol; cholesta-4,8(14)-dien-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-7-en-3 α -

ol; 5-kyano-5 α -cholest-7-en-3 β -ol; 5-kyano-5 β -cholest-7-en-3 α -ol;
 ol; 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 β -ol;
 ol; 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3 β -ol;
 ol; 5-kyano-5 α -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8(14)-en-3 β -ol;
 5-kyano-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8(14)-en-3 β -ol;
 5 β -cholest-7-en-3 α -ol; 3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-7-en-3 β -ol;
 3',4 β -dihydrocyklopropa[4,5]-5 α -cholest-7-en-3 α -ol;
 3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-8-en-3 β -ol;
 3',4 β -dihydrocyklopropa[4,5]-5 α -cholest-8-en-3 α -ol;
 3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-8(14)-en-3 β -ol;
 3',4 β -dihydrocyklopropa[4,5]-5 α -cholest-8(14)-en-3 α -ol;
 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-7-en-3 β -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-7-en-3 α -ol;
 5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-8-en-3 β -ol;
 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-8(14)-en-3 β -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol;
 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3-on; 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 β -ol;
 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; 5-methyl-5 β -cholest-8-en(14)-3-on;
 5-methyl-5 β -cholest-8(14)-en-3 β -ol; 5-methyl-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 3 α -(trifluormethyl)cholesta-4,7-dien-3 β -ol; 3 β -(trifluormethyl)cholesta-4,7-dien-3 α -ol; 3 α -(trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 β -ol; 3 β -(trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 α -ol; 3 α -(trifluormethyl)cholesta-4,8(14)-dien-3 β -ol; 3 β -(trifluormethyl)cholesta-4,8(14)-dien-3 α -ol; 5-methyl-24-nor-5 β -cholest-8(14)-en-3-on; (20R)-5,20-dimethyl-21-fenyl-5 β -pregn-8(14)-en-3-on; (20R)-21-cyklohexyl-5,20-dimethyl-5 β -pregn-8(14)-en-3-on; 5-methyl-24-nor-5 β -cholesta-8(14),23-dien-

3-on; 4,4-dimethyl-24-benzylamido-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; N-fenylalaninamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; mono-(3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien)-24 sukcinát; (1-methyl-4-hydroxypiperidinyl) ester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(nor-leucin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(arginin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(glutam)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(arginin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(leucin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; methylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; methylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-dien-24-ové; ethylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ová; cyklohexylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; 3 β -hydroxy-4,4,24-trimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on; 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-24-fenyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on; 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-24-(3-pentyl)-5 α -chola-8,14-dien-24-on; N-fenylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; 4,4-dimethyl-24-fenylamino-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-amino-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3 β ,24-diol; 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-aldehyd; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methyl-4-methyl-3-pentenyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-5 α -cholesta-4,16,24-trien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -

((1R)-methyl-3-methyl-2-butenyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol;
 (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(4-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(2-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklohexyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(3-hydroxyfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-22-(cyklohexyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 24-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; 27-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklobutyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklopentyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 25-chlor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-(N,N-dimethylamino)-24-kyano-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethylcholest-8,14,25-trien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-3-methyl-4-jodbutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methylbutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-4-kyanobutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; benzylester kyseliny 27-nor-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26-ové; N-(methioninmethylester)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(methionin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(4-methypiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-terc-butylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(kyseliny isonipekotové ethylesteru)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(kyseliny isonipekotové)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(fenylalaninmethylester)amid kyseliny 3 β -

hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-dien-24-ová; N-dimethylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-dien-24-ové; 4,4-dimethyl-24-acetamido-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-acetoxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-methoxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-benzoyloxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; benzylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; 26,27-diethyl-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-dioát; kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-diová; a kyselina 27-nor-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26-ová.

Výhodnými sloučeninami obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou takové, které při testu na agonistické vlastnosti popsaném níže (příklad 71) vykazují relativní aktivitu alespoň 50, s výhodou alespoň 80, anebo při testu na antagonistické vlastnosti popsaném níže (příklad 72) vykazují IC₅₀ hodnotu pod 10, s výhodou pod 2.

Příklady dalších výhodných sloučenin jsou ty, jež nejsou aktivní k estrogenovému receptoru a s výhodou sloučeniny, jež nejsou aktivní k receptorům jiných hormonů.

Další výhodná provedení jsou zmíněna v připojených nárocích.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, nižší alkylová skupina - při použití samostatně nebo v kombinaci - může být přímá nebo větvená alkylová skupina. S výhodou neobsahuje řečená alkylová skupina víc než 6 uhlíkových atomů. Příklady výhodných alkylových skupin jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc-butyl, pentyl a hexyl, výhodněji

methyly, ethyly, propyly, isopropyly, butyly, *terc*-butyly, a ještě výhodněji metyly a ethyly. Ve výhodných provedeních vynálezu alkylová skupina neobsahuje víc než 4 uhlíkové atomy, výhodně ne víc než 3 uhlíkové atomy.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, alkoxylová skupina označuje přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinu, s výhodou neobsahující víc než 6 uhlíkových atomů, výhodně ne víc než 4 uhlíkové atomy, výhodněji ne víc než 3 uhlíkové atomy. Příklady výhodných alkoxylových skupin jsou methoxy, ethoxy a propoxy, výhodněji methoxy a ethoxy.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, N-alkylamino je alkylová skupina spojená s aminoskupinou. S výhodou je řečená alkylová skupina nižší alkylovou skupinou definovanou výše. Výhodné N-alkylamino skupiny jsou methylamino a ethylamino.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, N,N-alkylamino jsou dvě alkylové skupiny, jež jsou stejné nebo odlišné a jež jsou spojené s aminoskupinou. S výhodou je řečená alkylová skupina nižší alkylovou skupinou definovanou výše. Výhodné N,N-alkylamino skupiny jsou N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino a N-methyl-N-ethylamino.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz alkenyl označuje přímou nebo větvenou alkenylovou skupinu, s výhodou neobsahující víc než 6 uhlíkových atomů, výhodně ne víc než 3 uhlíkové atomy.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz halogen označuje chlor, brom nebo jod. Jinou skupinu výhodných halogenů jsou fluor a chlor, s výhodou fluor.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz C₃-C₆ cykloalkyl označuje cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 uhlíkových atomů v kruhu. Výhodnými příklady jsou cyklopropyl a cyklopentyl.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz acyloxy označuje monovalentní substituent obsahující případně substituovaný C_{1-6} -alkyl nebo fenyl spojený přes karbonyloxy skupinu, jak např. ecetoxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyoxy, valeryloxy, benzoyl a podobně. Řečená cyloxy skupina může případně obsahovat hydroxy nebo karboxyskupinu.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, tvrzení, že např. R^1 je oxo znamená, že oxo ($=O$) je přítomný v posici 1 a v důsledku toho v posici 1 není žádný vodíkový atom. Analogická úvaha platí pro podobně situace. V jiných případech mohou oxo představovat dva symboly dohromady, např. R^4 a R'^4 .

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, tvrzení, že např. R^{12} je methylen znamená, že methylen ($-CH_2-$) je přítomný v posici 12 a v důsledku toho v posici 12 není žádný vodíkový atom. Analogická úvaha platí pro podobně situace. V jiných případech mohou methylen představovat dva symboly dohromady, např. R^4 a R'^4 .

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, tvrzení, že alkoxy je případně substituována (R^3) znamená, že alkoxyskupina je substituována vhodným substituentem, jako hydroxy nebo karboxy.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz „primární nebo sekundární amin odvozený od karboxylové kyseliny“ používaný pro substituent R^5 je skupina obecného vzorce $-CONHR^{40}$, kde R^{40} je vodík nebo nižší alkyl.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz „ester s C_1-C_6 -alkoholovou skupinou“ používaný pro substituent R^5 je skupina obecného vzorce $-COOR^{41}$, kde R^{41} je nižší alkyl nebo aralkyl.

Jak se používá v tomto popisu a nárocích, výraz aralkyl označuje alkyl substituovaný arylovou skupinou, např. benzyl.

Soli sloučenin obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou farmaceuticky přijatelné soli, zvláště kyselinové adiční soli, včetně solí organických kyselin a minerálních kyselin. Příklady takovýchto solí zahrnují soli organických kyselin, jako kyselina mravenčí, fumarová, octová, propionová, glykolová, mléčná, pyrohroznová, šťavelová, jantarová, jablečná, vinná, citronová, benzoová, salicylová a podobně. Vhodné anorganické kyselinové adiční soli zahrnují soli kyselin chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné a podobně. Další příklady farmaceuticky přijatelných anorganických a organických kyselinových adičních solí jsou v seznamu v Journal of Pharmaceutical Science 66 (1972) 2 a násl.

Estery sloučenin obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou formálně odvozeny esterifikací jedné nebo více hydroxylových skupin sloučeniny obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic, kyselinou, jež může např. být vybrána ze skupiny sestávající z kyseliny jantarové a dalších alifatických dikarboxylových kyselin, kyseliny nikotinové, isonikotinové, ethylkarbonové, fosforité, siřičité, sulfamové, benzoové, octové, propionové a dalších alifatických monokarboxylových kyselin.

„Metabolit“ sloučeniny obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic je aktivní derivát sloučeniny obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic, jenž je produkován, když je sloučenina obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic metabolizována. Metabolity sloučenin obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic mohou být identifikovány buď podáváním sloučenin obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic hostiteli a analýzou vzorků krve hostitele, anebo inkubací sloučenin obecného

vzorce Ia, Ib nebo Ic s jaterními buňkami *in vitro* a analýzou inkubovaného materiálu.

„Lékový prekursor“ je sloučenina, jež je buď konvertována na sloučeninu obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic *in vivo* nebo jež má stejné aktivní metabolity jako sloučenina obecného vzorce Ia, Ib nebo Ic.

Sloučeniny obecného vzorce Ia, Ib a Ic lze připravit analogicky s přípravou známých sloučenin. Syntéza sloučenin obecného vzorce Ia, Ib a Ic může tedy sledovat dobře zavedené syntetické cesty popsané v obsáhlé literatuře o sterolech a steroidech. Jako klíčové zdroje lze pro syntézu používat následující knihy: L.F. Fieser & M. Fieser: Steroids. Reinhold Publishing Corporation, NY, 1959; Rood's Chemistry of Carbon Compounds (ed.: S. Coffrey). Elsevier Publishing Company, 1979; J. Fried a J.A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, sv. I a II. Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1979; a obzvláště Dictionary of Steroids (ed.: R.A. Hill, D.N. Kirk, H.L.J. Makin a G.M. Murphy), Chapman & Hall. Poslední kniha obsahuje rozsáhlý seznam citací k původním pracím pokrývajících období až do 1990. Všechny tyto knihy včetně posledních zmiňovaných citací jsou zahrnuty odkazem. Navíc, informace všech shora uvedených publikací (včetně specifikace patentů), jež se týkají přípravy sloučenin podobných sloučeninám obecných vzorců Ia, Ib a Ic jsou zahrnuty odkazem.

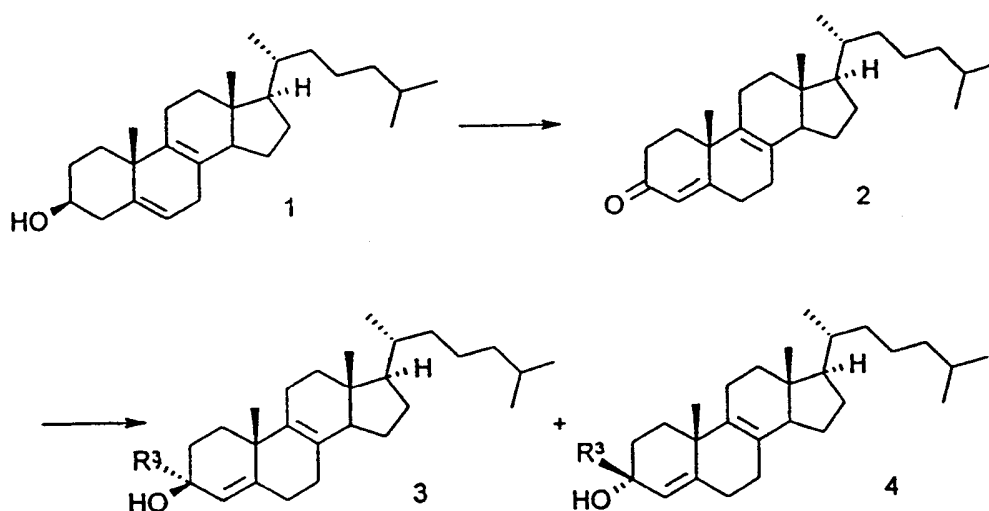
Konkrétně mohou být sloučeniny podle vynálezu syntetizovány podle následujících obecných postupů:

Cholesta-5,8-dien-3-ol **1**, jenž je syntetizován jak je popsáno v literatuře (J. Lipid. Res. **37** (1996) 1529) může být oxidován Oppenauerovou reakcí za vzniku cholesta-4,8-dien-3-onu **2** (schéma 1). V této reakci se na sterol působí ketonem,

jako je aceton, chinonem nebo cyklohexanonem v přítomnosti aluminium isopropoxidu nebo *tert*-butoxidu (např. J. Chem. Soc. Perkin I (1994) 2667). Daný sterol lze oxidovat rovněž dvojchromanem pyridinia (viz Synth. Comm. 20 (1990) 1167). Stejnou oxidační reakci lze provést s cholesta-5,8(14)-dien-3 β -olem, jenž je rovněž syntetizován jak je popsáno v literatuře (J. Lipid. Res. 37 (1996) 1529) za vzniku cholesta-5,8(14)-dien-3-onu. Pro tento keton je v literatuře (Bull. Soc. Chim. Fr. (1971) 2037) popsána pracná syntéza. Cholesta-4,7-dien-3-on je syntetizován podle postupů z literatury (Liebigs Ann. Chem. 542 (1939) 218) (ve schématu 1 je jako příklad ukázána série s Δ^8 -dvojnou vazbou, v sériích Δ^7 - a $\Delta^{8(14)}$ - se provedou analogické reakce).

V následujícím je popisována jen syntéza v Δ^8 -sérii. Deriváty v Δ^7 - a $\Delta^{8(14)}$ -sériích mohou být osobou zběhlou v oboru syntetizovány z odpovídajícího výchozího materiálu stejným způsobem.

schéma 1



Na enon **2** lze působit různými C_1 - C_6 Grignardovými činidly za vzniku dvou diastereoismerních alkoholů **3** a **4** (s $R^3 = C_1$ - C_6 alkyl), jež se snadno oddělí kolonovou chromatografií (J. Med. Chem. **40** (1997) 61).

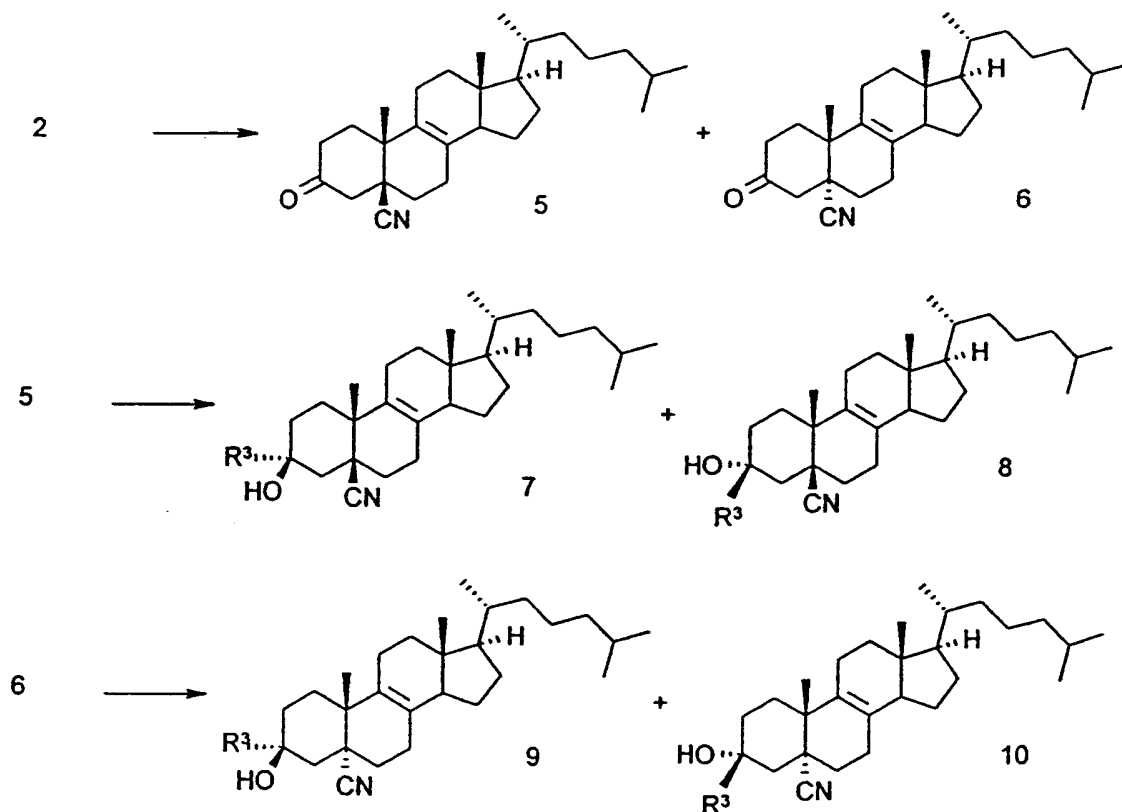
Cholesta-4,8-dien-3-on **2** může být redukován podle dobře známých postupů z literatury, Obzvláště užitečné jsou lithium aluminium hydrid, borohydrid sodný a diisobutylaluminium hydrid (např. Liebigs Ann. Chem. **542** (1939) 218). Lze získat dva diastereoismerní alkoholy **3** a **4** (s $R^3 =$ vodík) a snadno oddělit kolonovou chromatografií.

K zavedení perfluoroalkyl substituentů do posice 3 se může na cholesta-4,8-dien-3-on **2** působit perfluoroalkyltrialkylsilany v přítomnosti zdrojů fluoridu jako je tetrabutylamonium fluorid nebo fluorid cesný. Trifluormethylová skupina se s výhodou zavádí činidly jako jsou trimethylsilyltrifluormethan nebo triethylsilyltrifluormethan (J. Org. Chem. **56** (1991) 984, J. Org. Chem. **54** (1989) 2873).

Opět lze získat dva diastereoismerní alkoholy **3** a **4** (s $R^3 =$ trifluoroalkyl, s výhodou trifluormethyl) a snadno oddělit kolonovou chromatografií.

Kyanoketony **5** a **6** jsou dostupné z výchozího cholesta-4,8-dien-3-onu **2** cestou konjugované adice kyanidu (schéma 2). V této reakci mohou být použita různá činidla jako diethylaluminium kyanid (J. Org. Chem. **59** (1994) 2766) a některé alkalické kyanidy a kyanidy kovů alkalických zemin (Tetrahedron Lett. **28** (1987) 4189, Can. J. Chem. **59** (1981) 1641).

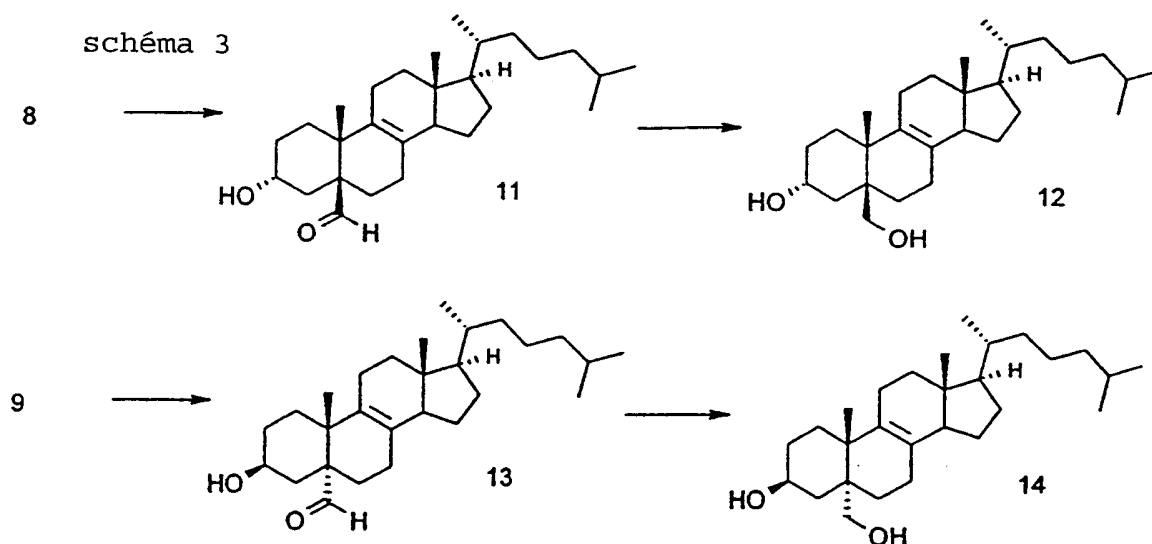
schéma 2



Snadno oddělené kyanoketony 5 a 6 lze redukovat podle dobře známých postupů z literatury. S výhodou se používají aluminium hydrid, borohydrid sodný a diisobutylaluminium hydrid (např. Aust. J. Chem. 35 (1982) 629). V redukční reakci se získají dva diastereoismerní alkoholy 7 a 8 (s $R^3 = H$) resp. 9 a 10 (s $R^3 = H$).

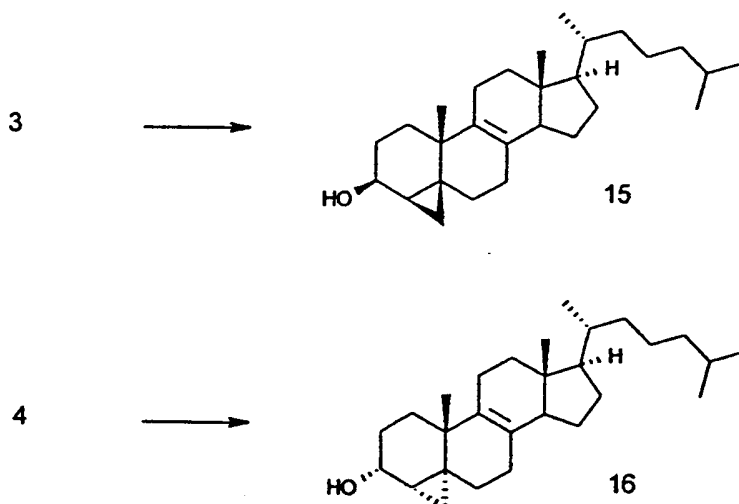
Na kyanoketony 5 a 6 lze působit různými C_1 - C_6 Grignardovými činidly (J. Pharm. Bull. 9 (1961) 854) za vzniku dvou diastereoismerních terciárních alkoholů 7 a 8 (s $R^3 = H$) resp. 9 a 10 (s $R^3 = C_1$ - C_6 alkyl).

Hydroxymethylové deriváty 12 a 14 lze syntetizovat dvoukrokovými sekvencemi z kvanoalkoholů 8 resp. 9 (schéma 3). Napřed lze redukovat kyanoskupinu elektrofilním redukčním činidlem jako je diisobutylaluminium hydrid za vzniku odpovídajících iminů, jež jsou hydrolyzovány na karbaldehydy 11 a 13. V druhém kroku lze karbaldehydy redukovat dobře známými činidly jako je aluminium hydrid, borohydrid sodný a diisobutylaluminium hydrid na žádané hydroxymethyl deriváty (např. J. Med. Chem. 39 (1996) 5092).



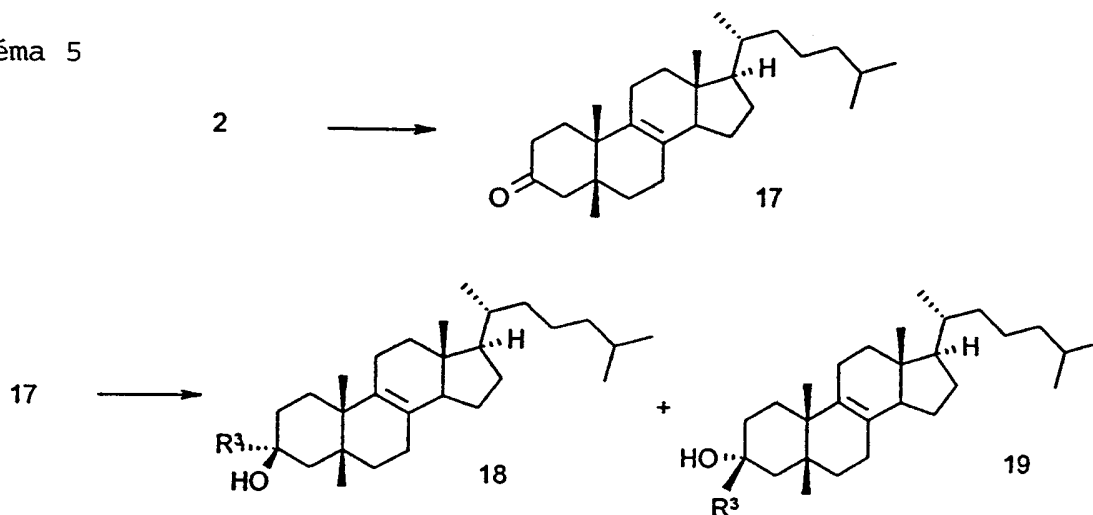
Methano deriváty o vzorcích 15 a 16 lze syntetizovat z alylických alkoholů 3 resp. 4 (schéma 4). Lze použít různých variací Simmons-Smithovy reakce. Jako činidla v této cyklopropanační reakci lze použít diiodomethan v přítomnosti páru zinek/měď (např. J. Org. Chem. 31 (1966) 3869, J. Med. Chem. 39 (1996) 4218) jakož i chlorjodmethan v přítomnosti diethylzinku (J. Am. Chem. Soc. 108 (1986) 6343).

schéma 4



5 β -methylcholest-8-en-3-on 17 lze syntetizovat z cholesta-4,8-dien-3-onu 2 cestou konjugované adiční reakce (schéma 5). Methylová skupina se zavádí buď dimethylkuprátem lithným (Aust. J. Chem. 35 (1982) 629) nebo methyl-Grignarovými sloučeninami nebo trimethylalumi- niem v přítomnosti niklového katalyzátoru (např. Tetrahedron Lett. 35 (1994) 6075, Synthesis 3 (1995) 317).

schéma 5

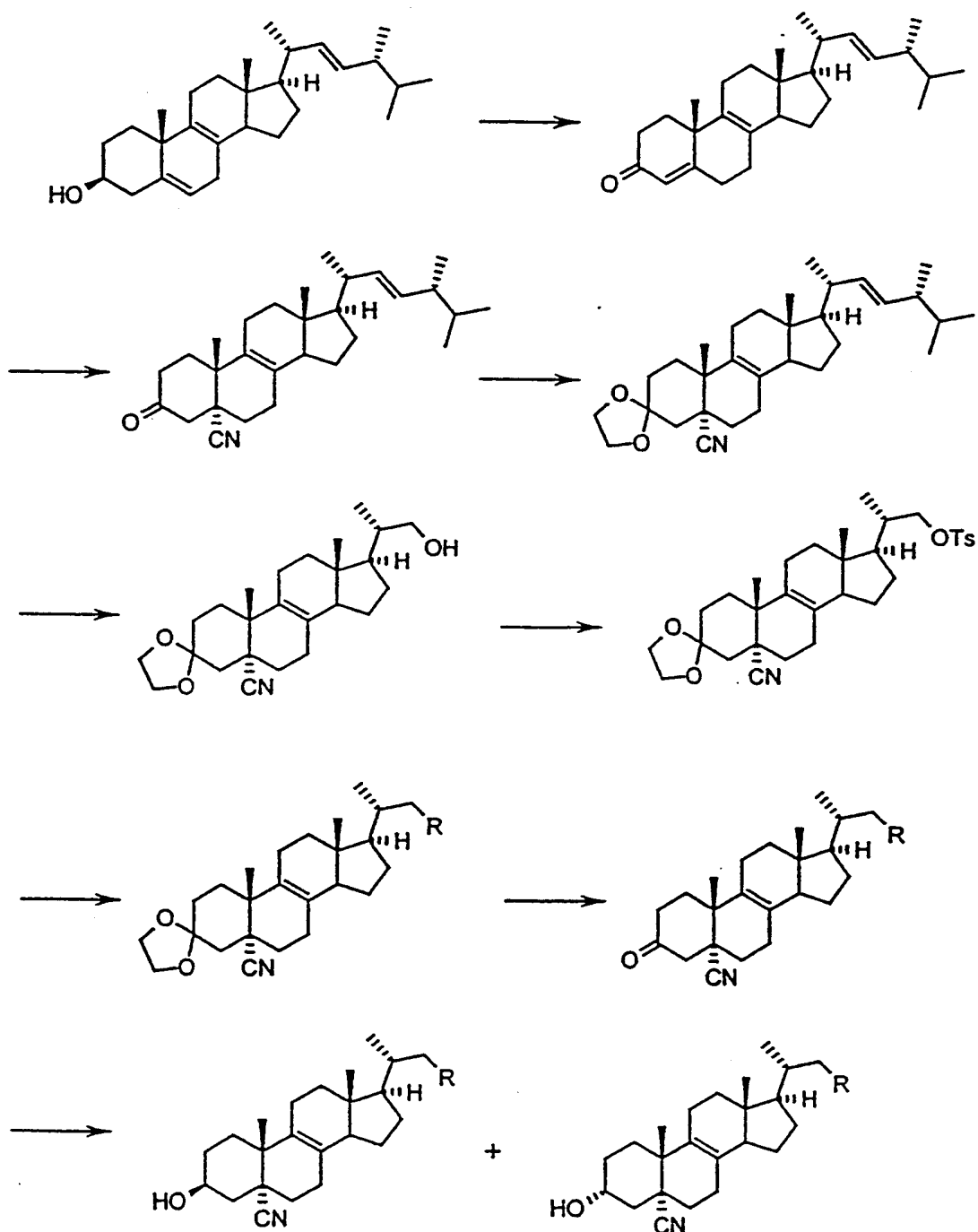


Následné redukce 5 β -methylketonu 17 se dosáhne různými dobře známými redukčními činidly jako jsou aluminium hydrid, borohydrid sodný a diisobutylaluminium hydrid (např. Aust. J.

Chem. 35 (1982) 629). Lze získat dva diastereoismerní alkoholy 18 a 19 (R^3 = vodík) a snadno oddělit kolonovou chromatografií.

Analogy, jež kombinují 5-kyano substituent s různými steroidními bočními řetězci, lze syntetizovat následující obecnou cestou (viz schéma 6): Vycházejí z lichesterolu, jenž může být syntetizován jak je popsáno v literatuře (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1981) 2125) a enon lze generovat Oppenauerovou oxidací (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994) 2667). Kyano skupina může být zavedena konjugovanou adicí (J. Org. Chem. 59 (1994) 2766). Po ochrně ketonu jako katalu může být boční řetězec štěpen ozonolýzou a následným redukčním zpracováním (Synthesis 3 (1990) 193). 22-alkohol lze převést na odpovídající tosylát ke vzniku vhodné odstupující skupiny pro mědi katalyzovanou adici Grignarových činidel. Touto adicí mohou být zaváděny různé alkylové a arylové boční řetězce (Chem. Pharm. Bull. 28 (1980) 606). Po deprotekcii ketonu může být keton redukován na odpovídající α - a β - alkoholy standardními způsoby.

schéma 6



Sloučeniny podle vynálezu ovlivňují meiosu v oocytech i samčích zárodečných buňkách.

Existence substance indukující meiosu v přírodě byla po nějaký čas již známa. Do nedávna však nebyla známa identita substance nebo substancí indukujících meiosu.

Perspektivy možností ovlivňovat meiosu jsou několikeré. Podle výhodných provedení vynálezu mohou být sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo jejich estery, solí, aktivní metabolity a lékových prekursory použity ke stimulaci meiosy. Podle dalšího výhodného provedení vynálezu mohou být sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo jejich estery, solí, aktivní metabolity a lékových prekursory použity ke stimulaci meiosy u lidí. Sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo jejich estery, solí, aktivní metabolity a lékových prekursory jsou tedy slibné jako nová činidla regulující plodnost bez obvyklých vedlejších účinků, jež jsou známy u stejného použití hormonálních antikoncepčních prostředků založených na estrogenech nebo gestagenech.

Pro použití jako antikoncepční prostředky u žen lze substanci indukující meiosu podávat tak, aby předčasně indukovala nový nástup meiosy v oocytech dokud jsou pořád v rostoucím folikulu, dříve než nastane ovulační vrchol gonadotropinů. U žen může nový nástup meiosy být například indukován týden po vymizení předcházející menstruace. Při ovulaci pak výsledný přezrálý oocyt s vysokou pravděpodobností nebude oplodněn. Není pravděpodobné ovlivnění normálního menstruačního cyklu. V této souvislosti je potřebné poznamenat, že biosyntéza progesteronu v kultivovaných lidských granulózních buňkách (somatické buňky folikulu) není ovlivněna přítomností substancí ovlivňujících meiosu, zatímco estrogeny nebo gestageny při stejném použití jako hormonálních

antikoncepčních prostředků mají nepříznivé účinky na biosyntézu progesteronu.

Podle dalšího aspektu vynálezu může být sloučenina o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo její estery, solí, aktivní metabolity a lékové prekursory použity k léčbě některých případů samičí neplodnosti, včetně ženské, podáváním samicím, jež jsou pro nedostatečnou produkci substance aktivující meiosu, neschopné produkovat zralé oocyty. Rovněž když se provádí *in vitro* oplodnění, lze dosahovat lepších výsledků, když se sloučenina o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo její estery, solí, aktivní metabolity a lékových prekursory přidají k médiu, v němž se kultivují oocyty.

Když je samčí neplodnost, včetně mužské, způsobována nedostatečnou produkcí substance aktivující meiosu, a tudíž neexistencí zralých spermatických buněk, podávání sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo jejích esterů, solí, aktivních metabolitů a lékových prekursorů může tento problém odstranit.

Jako alternativa ke způsobu popsanému shora, antikoncepce u žen lze dosáhnout podáváním sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo jejích esterů, solí, aktivních metabolitů a lékových prekursorů jež inhibují meiosu tak, že se žádné zralé oocyty nevytvářejí. Podobně lze dosáhnout antikoncepce u mužů podáváním sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo jejích esterů, solí, aktivních metabolitů a lékových prekursorů jež inhibují meiosu tak, že se žádné zralé spermatické buňky nevytvářejí.

Cestou podávání prostředků obsahujících sloučeninu o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo její estery, solí, aktivní metabolity a lékové prekursory může být jakákoli cesta, jež účinně přenáší aktivní sloučeninu do místa působení.

Když tedy mají být sloučeniny podle vynálezu podávány savci, jsou vhodně poskytovány ve formě farmaceutického

prostředku obsahujícího alespoň jednu sloučeninu o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo její estery, solí, aktivní metabolity a lékové prekursory ve spojení s farmakologicky přijatelným nosičem. Pro orální použití jsou takovéto prostředky výhodně ve formě kapslí nebo tablet.

Ze shora řečeného lze vyrozumět, že režim podávání bude závislý na stavu, jenž má být léčen. Při použití k léčbě neplodnosti může tedy podávání proběhnout jen jednou, např. dokud se nedosáhne těhotenství. Při použití jako antikoncepce budou sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo jejich estery, solí, aktivní metabolity a lékové prekursory muset být podávány buď nepřetržitě nebo cyklicky. Při použití jako antikoncepce u žen a bez nepřetržitého podávání bude důležité načasování podávání vzhledem k ovulaci.

Farmaceutické prostředky

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nebo její estery, solí, aktivní metabolity a lékové prekursory mohou dále obsahovat nosiče, zředňovací činidla podporující absorpci, konzervační činidla, pufry, činidla pro nastavení osmotického tlaku, činidla k rozvolnění tablet a další složky, jež se v oboru konvenčně používají. Příklady pevných nosičů jsou uhličitan hořečnatý, stearát hořečnatý, dextrin, laktosa, cukr, talek, želatina, pektin, tragakant, methylcelulosa, sodná sůl methylcelulosy, nízkotající vosky a kakaové máslo.

Kapalné prostředky zahrnují sterilní roztoky, emulze a suspenze. Takovéto kapalné prostředky mohou být vhodné pro injekce nebo pro použití v souvislosti s *ex vivo* a *in vitro* oplodněním. Kapalné prostředky obsahovat další složky, jež se

v oboru konvenčně používají, z nichž některé jsou uváděny shora.

Dále: Prostředek pro transdermální podávání sloučeniny podle vynálezu může být poskytnut ve formě náplasti a prostředek pro nosní podávání může být poskytnut ve formě spreje v kapalně nebo práškové formě.

Dávka sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic, jež má být použita bude stanovena lékařem a bude záviset, mezi jiným, na konkrétní použité sloučenině, na cestě podávání a na účelu použití. Obecně jsou prostředky podle vynálezu připravovány uvedením aktivní sloučeniny a kapalných a pevných přídatných složek do těsného spojení a, když je to potřebné, tvarováním produktu do žádoucího přípravku.

Obvykle se savci, např. člověku, nepodává více než 1000 mg, s výhodou ne více než 100 mg s v některých případech ne více než 10 mg sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic za den.

Žádná ze sloučenin o obecném vzorci Ia, Ib a Ic nevykazovala toxicitu při podávání člověku v množství 1000 mg za den.

Sloučeniny o obecném vzorci Ia, Ib a Ic mohou být syntetizovány způsoby, jež jsou samy o sobě známy.

Vynález je dále objasňován následujícími příklady, jež však nemají být považovány jako ohraničení rozsahu ochrany. Vlastnosti popsané v předcházejícím popisu a v následujících příkladech mohou být ve svých kombinacích materiálem pro realizaci vynálezu v jeho různých podobách.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Methylester kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Methylester kyseliny 4,4-dimethyl-3-oxochol-5-en-24-ové (19,8 g) (G. Aranda et al., Tetrahedron **43** (1987) 4147) je redukován borohydridem sodným (9,9 g) v 1900 ml methanolu za pokojové teploty. Roztok se míchá 20 hodin. Po vodném zpracování je izolován methylester kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethylchol-5-en-24-ové (19,2 g). Teplota tání: 136-138 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,55 (1H,m), 3,63 (3H,s), 3,23 (1H,m).

Methylester kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethylchol-5-en-24-ové (19,1 g) je suspendován v 390 ml dimethylformamidu (odsud dále označovaném DMF) a přidá se 34,6 g *terc*-butyldimethylsilylchloridu. Roztok se míchá 20 hodin při 70 °C. Po vodném zpracování je izolováno 23,9 g surového produktu. Krystalizace z tetrahydrofuran/methanolu (odsud dále jsou tetrahydrofuran a methanol označovány THF resp. MeOH) poskytuje methylester kyseliny 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethylchol-5-en-24-ové (19,55 g). Teplota tání: 144-146 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,88 (1H,m), 5,52 (1H,m), 3,66 (3H,s), 3,18 (1H,m), 0,89 (9H,s), 0,02 (6H,m).

Methylester kyseliny 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethylchol-5-en-24-ové (9,75 g) je rozpuštěn v horké směsi 122 ml benzenu a 475 ml *n*-hexanu. Přidá se 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoin (3,95 g) a směs se refluxuje 15 minut. Po ochlazení (rychlém) a odpaření do sucha za sníženého tlaku se

přidá 475 ml o-xykenu a 21,7 ml chinaldehydu a směs se refluxuje 1 hodinu. Po vodném zpracování a trituraci methanolem je izolován methylester kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethylchola-5,7-dien-24-ové (8,22 g). Teplota tání: 116-124 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,88 (1H,m), 5,52 (1H,m), 3,65 (3H,s), 3,32 (1H,m), 0,89 (9H,s), 0,04 (6H,m).

Methylester kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethylchola-5,7-dien-24-ové (1,0 g) je suspendován ve směsi 25 ml methanolu a 3,4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a refluxován přes noc. Po odpaření do sucha za sníženého tlaku je zbytek triturován methanolem a rekrystalizován s methanolem/vodou za poskytnutí titulní sloučeniny (0,47 g). Teplota tání: 156-157 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,36 (1H,m), 3,67 (3H,s), 3,23 (1H,m). MS (zkratka pro hmotovou spektroskopii): vypočteno 414,6, nalezeno 414,3.

Příklad 2

Methylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethylchola-5,7-dien-24-ové

Methylester kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethylchola-5,7-dien-24-ové (0,50 g) je rozpuštěn v 5 ml suchého THF a 0,48 tetra-butylamoniumfluorid hydrátu a přidá se 0,4 g práškovaných molekulárních sít a směs se míchá po 4 dny. Po kolonové chromatografii a rekrystalizaci z methanol/vody a methanolu se izoluje titulní sloučenina (195 mg). Teplota tání: 124-128 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,91 (1H,m), 3,67 (3H,s), 3,4 (1H,m). MS: vypočteno 414,6, nalezeno 414,3.

Příklad 3

Ethylester kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Methylester kyseliny 3β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethylchola-5,7-dien-24-ové (4,0 g) je suspendován ve směsi 60 ml 96 % ethanolu, 10,1 ml benzenu a 10,1 ml koncentrovaného chlorovodíku a refluxován 3,5 hodiny. Po vodném zpracování a kolonové chromatografii s následnou krystalizací z ethanolu se izoluje titulní sloučenina (1,37 g). Teplota tání: 122-124 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 4,13 (2H,q), 3,25 (1H,m), 1,25 (3H,t). MS: vypočteno 428,7, nalezeno 428,3.

Příklad 4

Kyselina 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ová

Ethylester kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové (1,9 g) je suspendován ve směsi 190 ml 96 % ethanolu a 63 ml 1 M hydroxidu sodného. Směs se míchá po 3,5 hodiny za pokojové teploty. Po vodném zpracování a krystalizaci z ethanol/vody se izoluje titulní sloučenina (1,48 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,36 (1H,s), 3,22 (1H,m), 1,03 (3H,s), 1,01 (3H,s), 0,97 (3H,d), 0,83 (3H,s), 0,81 (3H,s). MS: vypočteno 400,6, nalezeno 400,3.

Příklad 5

Cyklohexylester kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ová (0,2 g) je suspendována v 10 ml cyklohexanolu, přidá se 0,1 ml bortrifluorid diethyletherátu a směs se míchá 20 hodin při 55-60 °C. Po odpaření do sucha za sníženého tlaku je zbytek čištěn kolonovou chromatografií a krystalizován z methanolu za poskytnutí titulní sloučeniny (49 mg). Teplota tání: 130-132 °C. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 5,35 (1H,s), 3,24 (1H,m). MS: vypočteno 482,8, nalezeno 482,4.

Příklad 6

3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on

Methylester kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové (18,2 g) je suspendován v 400 ml DMF a přidá se 14,8 g imidazolu a 13,0 g *t*-butyldimethylsilylchloridu. Roztok se míchá 20 hodin při 65 °C. Po vodném zpracování a krystalizaci z ether/methanolu je získán methylester kyseliny 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (21 g). Teplota tání: 124-125 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,34 (1H,s), 3,68 (3H,s), 3,2 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,04 (6H,m).

Methylester kyseliny 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (12 g) je rozpuštěn v 500 ml THF a 400 ml ethanolu, přidá se 60 ml 2 M hydroxidu sodného a směs se míchá po 20 hodin. Po vodném zpracování a krystalizaci

z ethanol/vody se získá kyselina 3β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (11,26 g). Teplota tání: 181-184 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,34 (1H,s), 3,68 (3H,s), 3,19 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,04 (6H,m).

Kyselina 3β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (5 g) se rozpustí v 250 ml suchého dichlormethanu. Po ochlazení na -15 °C se přidá 2,14 ml N-methylmorfolinu a směs se míchá při -15 °C po 20 minut, po čemž se přidá 0,98 g N,O-dimethylhydroxylamin HCl a směs se míchá přes noc a teplota se zvolna zvyšuje na teplotu místnosti. Po vodném zpracování se získá N-methoxy-N-methylamid kyseliny 3β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (5,37 g). Teplota tání: 134-135 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,69 (3H,s), 3,2 (1H,m), 3,18 (3H,s), 0,9 (9H,s), 0,04 (6H,m).

N-methoxy-N-methylamid kyseliny 3β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (0,57 g) je rozpuštěn v 10 ml suchého THF a přidá se roztok 10 mmol isopropylmagnesiumbromidu v 10 ml THF za chlazení v ledové lázni. Směs se míchá po několik hodin a ponechá přes noc při 5 °C. Po vodném zpracování a kolonové chromatografii s následnou krystalizací z methanolu získá 3β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on (238 mg). Teplota tání: 120-122 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,69 (3H,s), 3,2 (1H,m), 2,61 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,04 (6H,m).

3β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on (0,1 g) je rozpuštěn v 5 ml ethanolu, přidá se 0,2 ml 6 N chlorovodíku a směs se míchá po dva dny. Po vodném zpracování a kolonové chromatografii s následnou krystalizací

z ethanol/vody se získá titulní sloučenina (64 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,24 (1H,m), 2,62 (1H,m). MS: vypočteno 426,7, nalezeno 426,3.

Příklad 7

3 β -hydroxy-4,4,24-trimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on

N-methoxy-N-methylamid kyseliny 3 β -terc-butyldimethyl-siloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (0,57 g) je podroben reakci s methylmagnesiumbromidem a hydrolyzován ethanol/HCl podle postupu načrtnutého v příkladu 6 za poskytnutí titulní sloučeniny (0,20 g). Teplota tání: 183-185 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,24 (1H,m), 2,62 (1H,m). MS: vypočteno 398,6, nalezeno 398,3.

Příklad 8

3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-24-fenyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on

N-methoxy-N-methylamid kyseliny 3 β -terc-butyldimethyl-siloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (0,57 g) je podroben reakci s fenylmagnesiumbromidem a hydrolyzován ethanol/HCl podle postupu načrtnutého v příkladu 6 za poskytnutí titulní sloučeniny (0,31 g). Teplota tání: 196-199 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,0-7,4 (5H,m), 5,35 (1H,s), 3,24 (1H,m), 3,0 (2H,m). MS: vypočteno 460,7, nalezeno 460,3.

Příklad 9

3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-24-(3-pentyl)-5 α -chola-8,14-dien-24-on

N-methoxy-N-methylamid kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (0,57 g) je podroben reakci s 3-pentylmagnesiumbromidem a hydrolyzován ethanol/HCl podle postupu načrtnutého v příkladu 6 za poskytnutí titulní sloučeniny (13 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,23 (1H,m). MS: vypočteno 454,7, nalezeno 454,3.

Příklad 10

N-fenylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (0,5 g) se rozpustí v 15 ml suchého dichlormethanu. Po ochlazení na -15 °C se přidá 0,188 ml N-methylmorfolinu a 0,153 ml isobutylchlormravenčanu a směs se míchá při -15 °C po 20 minut, po čemž se přidá 0,44 ml anilinu. Směs se míchá přes noc a teplota se zvolna zvyšuje na teplotu místnosti. Po vodném zpracování a krystalizaci z methanolu se získá N-fenylamid kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (0,431 g). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,53 (2H,d), 7,34 (2H,t), 7,17 (1H,s), 7,12 (1H,t), 5,35 (1H,s), 3,21 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,04 (6H,m).

N-fenylamid kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové (50 g) je rozpuštěn v 5 ml

ethanolu, přidá se 0,2 ml 6 N chlorovodíku a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Po vodném zpracování a kolonové chromatografii s následnou krystalizací z methanolu se získá titulní sloučenina (36 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,53 (2H,d), 7,33 (2H,t), 7,18 (1H,s), 7,12 (1H,t), 5,36 (1H,s), 3,26 (1H,m). MS: vypočteno 475,7, nalezeno 475,4.

Příklad 11

Amid kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3β -*terc*-butyldimethyl-siloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (1,0 g) je podrobena reakci s amoniem a hydrolyzována ethanol/HCl podle postupu načrtnutého v příkladu 10 za poskytnutí titulní sloučeniny (147 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,36 (1H,s), 5,45-5,2 (2H, široký d), 3,25 (1H,m). MS: vypočteno 399,6, nalezeno 399,3.

Příklad 12

4,4-dimethyl-24-fenylamino-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol

Kyselina 3β -*terc*-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (0,15 g) je podrobena reakci s anilinem podle postupu načrtnutého v příkladu 10 a redukována lithiualuminiumhydridem (0,15 g) v THF za pokojové teploty. Po vodném zpracování a krystalizaci z methanolu se získá 3β -*terc*-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-24-fenylamino-5 α -chola-8,14-en (106 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,17 (2H,t),

6,69 (1H,t), 6,6 (2H,d), 5,35 (1H,s), 3,6 (1H,s), 3,2 (1H,m), 3,09 (2H,m), 0,9 (9H,s), 0,04 (6H,m).

3 β -*terc*-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-24-fenylamino-5 α -chola-8,14-en (100 mg) je hydrolyzován ethanol/HCl při 50 °C. Vodném zpracování a krystalizace z ethanolu poskytuje titulní sloučeninu (53 mg). Teplota tání: 196-199 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,19 (2H,t), 6,7 (1H,t), 6,63 (2H,d), 5,36 (1H,s), 3,6 (1H,s), 3,26 (1H,m), 3,1 (2H,m). MS: vypočteno 461,7, nalezeno 461,3.

Příklad 13

4,4-dimethyl-24amino-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol

Sloučenina je syntetizována podle postupu načrtnutého v příkladu 12. ¹H NMR (DMSO-d₆, D₂O + HCl): δ = 5,3 (1H,s), 3,03 (1H,m), 2,77 (2H,m). MS: vypočteno 385,6, nalezeno 385,3.

Příklad 14

4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3 β ,24-diol

Methylester kyseliny 4,4-dimethyl-3-oxochol-5-en-24-ové (6,0 g) (G. Aranda et al., Tetrahedron **43** (1987) 4147) je redukován lithiualuminiumhydridem (3,3 g) v THF (600 ml). Po vodném zpracování a krystalizaci diethyletheru je získán 4,4-dimethyl-5-en-3 β ,24-diol (5,21 g). Teplota tání: 201-202 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5,55 (1H,m), 3,61 (3H,s), 3,23 (1H,m). MS: vypočteno 388,6, nalezeno 388,4.

Směs 4,4-dimethylchol-5-en-3 β ,24-diolu (57 g), imidazolu (125 g) a *terc*-butyldimethylsilylchloridu (110,5 g) v DMF se míchá 20 hodin při 70 °C. Po vodném zpracování a krystalizaci z methanolu se získá 3 β ,24-bis(*terc*-butyldimethylsiloxy)-4,4-dimethylchol-5-en (87,7 g). Teplota tání: 161-162 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5,53 (1H,m), 3,58 (2H,m), 3,21 (1H,m), 0,9 (18H,m), 0,03 (12H,m).

3 β ,24-bis(*terc*-butyldimethylsiloxy)-4,4-dimethylchol-5-en (44 g) rozpuštěn v horké směsi hexanu (2 l) a benzenu (540 ml). Přidá se 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoin (15,32 g) a směs se refluxuje 20 minut a pak rychle ochlazená na pokojovou teplotu a nerozpustný materiál odstraněn filtrací. Filtrát je zahuštěn za sníženého tlaku, přidají se 2 l oxylenu a 84 ml chinaldinu. Směs se refluxuje 1 hodinu. Po vodném zpracování a trituraci methanolem je izolován methylester kyseliny 3 β ,24-bis(*terc*-butyldimethylsiloxy)-4,4-dimethylchola-5,7-dien (8,22 g). Teplota tání: 98-106 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5,9 (1H,m), 5,54 (1H,m), 3,58 (2H,m), 3,35 (1H,m), 0,91 (18H,s), 0,05 (12H,m).

Směs 3 β ,24-bis(*terc*-butyldimethylsiloxy)-4,4-dimethylchola-5,7-dienu (18,8 g) v 99,9 % ethanolu (375 ml), benzenu (55 ml) a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (55 ml) je zahřívána k refluxu po 4 hodiny. Po stání přes noc při pokojové teplotě je směs zahuštěna za sníženého tlaku. Krystalizace zbytku z ethanol/vody poskytuje 8,44 g titulní sloučeniny. Teplota tání: 203-208 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5,36 (1H,s), 3,62 (2H,m), 3,23 (1H,m).

Příklad 15

4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-aldehyd

4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3 β ,24-diol (0,21 g) se rozpustí v benzenu (21 ml). Přidá se tris(trifenylfosfin)ruthenium(II) chlorid (0,14 g) a směs se zahřívá za pokojové teploty 20 hodin. Purifikace kolonovou chromatografií poskytuje titulní sloučeninu (129 mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 9,78 (1H,s), 5,36 (1H,s), 1,05 (3H,s), 0,95 (3H,d), 0,82 (3H,s), 0,80 (3H,s).

Příklad 16

4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-4-methyl-3-pentenyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 5,18 (1H,t), 3,24 (1H,dd), 1,7 (3H,s), 1,6 (3H,s).

Příklad 17

4,4-dimethyl-5 α -cholesta-14,16,24-trien-3 β -ol;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,98 (1H,m), 5,8 (1H,m), 5,12 (1H,t), 3,24 (1H,m), 1,7 (3H,s), 1,58 (3H,s).

Příklad 18

4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-3-methyl-2-butenyl) androsta-
8,14-dien-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 4,93 (1H,d), 3,24 (1H,m), 1,69 (3H,s), 1,65 (3H,s).

Příklad 19

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-fenyl-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

19A: podle Steroids 26 (1975), str. 339-357 byl syntetizován 4,4-dimethylstigmasterol.

19 B: Ozonolýza sloučenin 19A při -70 °C pomalým zaváděním ozonu a následnou redukcí při -70 °C natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminium hydridem a další redukce při asi -30 °C lithiualuminiumhydridem poskytla 23-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-5-en-3 β ,24-diol, jenž byl diacetylován acetanhydridem v pyridinu. (1B).

19C: Sloučenina 19B byla isomerizována za refluxace v ethanol/6 M kyselině chlorovodíkové s poskytnutím 23-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-en-3 β ,24-diolu.

19D: Sloučenina 19C byla selektivně C-22 tosylována působením p-toluensulfonylchloridu v pyridinu při stání za pokojové teploty přes noc. Tato sloučenina byla čištěna kolonovou chromatografií a krystalizována.

NMR: H ppm: 0,78 s CH₃, 0,82 s CH₃, 0,98 d CH₃, 2,46 s CH₃-aromat., 3,22 m H 3 a, 5,38 s H15, 7,33 d 2H, 7,78 d 2H.

Tento intermediát 19 byl použit v několika následujících příkladech.

19E: Sloučenina 19D byla ponechána reagovat fenylmagnesiumbromidem za katalýzy Li₂CuCl₄ za poskytnutí titulní sloučeniny (Chem. Pharm. Bull. 28 (1980) 606-611, Mansuo Monsaki et al.)

NMR: H ppm: 0,82 d CH₃, 0,83 s CH₃, 1,02 s CH₃, 1,03 s CH₃, 2,55 m 1H, 2,91 dd 1H; 3,25 3 a H, 5,4 s 1H(15), 7,28 m 3H.

Příklad 20

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(3-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s 3-methylfenylmagnesiumbromidem za katalýzy Li₂CuCl₄ za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,80 d CH₃, 0,82 2s 2CH₃, 2,33 s CH₃-aromat., 3,27 m H 3 a, 5,40 s 1H, 6,98 m 3H, 7,17 1H.

Příklad 21

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(4-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s 4-methylfenylmagnesiumbromidem a Li₂CuCl₄ za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,84 s, 2d 3CH₃, 1,04 2s 2CH₃, 2,33 s CH₃-aromat., 3,25 m H 3 a, 5,40 s 1H1, 7,05 m 4H.

Příklad 22

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(2-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s 2-methylfenylmagnesiumbromidem a Li₂CuCl₄ za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,84 s + 2d 3CH₃, 1,04 2s 2CH₃, 2,32 s CH₃-aromat., 3,25 m H 3 a, 5,40 s 1H1, 7,10 m 4H.

Příklad 23

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(2-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s 2-methylfenylmagnesiumbromidem a Li_2CuCl_4 za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,81 s CH_3 , 0,82 s CH_3 , 1,03 s CH_3 , 1,04 s CH_3 , 3,24 s H 3 a, 5,37 s H.

MS: 424,4

Příklad 24

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(fenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s tolylmagnesiumbromidem a Li_2CuCl_4 za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,80 s CH_3 , 0,82 s CH_3 , 1,02 s CH_3 , 1,02 s CH_3 , 3,25 m H 3 a, 5,35 s H, 7,27 m 2H.

Příklad 25

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(3-hydroxyfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s 3-methylsilyloxyfenylmagnesiumbromidem a Li_2CuCl_4 za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,80 d CH_3 , 0,83 s CH_3 , 1,01 s CH_3 , 1,03 s CH_3 , 3,26 m H3 a, 5,40 s H, 7,16 m 2H.

Příklad 26

(20R)-4,4,20-trimethyl-22-(cyklohexyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s cyklohexmethylmagnesiumbromidem a Li_2CuCl_4 za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,80 s CH_3 , 0,83 s CH_3 , 1,01 s CH_3 , 1,03 s CH_3 , 3,24 m H_3 a, 5,35 s H.

MS: 483,3

Příklad 27

24-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s isobutylmagnesiumbromidem a Li_2CuCl_4 za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,80 s CH_3 , 0,84 s CH_3 , 0,86 d CH_3 , 0,88 d CH_3 , 0,91 d CH_3 , 1,02 s CH_3 , 1,04 s CH_3 , 3,25 m H_3 a, 5,35 s H.

Příklad 28

24-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14,25-trien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s cyklopropylmethylmagnesiumbromidem a Li_2CuCl_4 za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,82 s CH_3 , 0,84 s CH_3 , 0,95 d CH_3 , 1,02 s CH_3 , 1,04 s CH_3 , 3,24 m H_3 a, 4,97 dd 2H, 5,37 s 1H, 5,82 1H.

Příklad 29

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklobutyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

V reakci příkladu 28 byla dále izolována sloučenina jež byla identifikována jako itulní sloučenina.

NMR: H ppm: 0,80 s CH_3 , 0,84 s CH_3 , 0,94 d CH_3 , 1,01 s CH_3 , 1,03 s CH_3 , 3,25 m H_3 a, 5,35 s 1H.

Příklad 30

(20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklopentyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol

Podle příkladu 19 byla sloučenina 19D podrobena reakci s cyklopentylmagnesiumbromidem a Li_2CuCl_4 za poskytnutí titulní sloučeniny.

NMR: H ppm: 0,80 s CH_3 , 0,82 s CH_3 , 0,94 d CH_3 , 1,01 s CH_3 , 1,03 s CH_3 , 3,25 m H_3 a, 5,35 s H.

Příklad 31

25-chlor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol

Směs 3 β -(*terc*-butyldimethylsiloxy)-4,4-dimethylcholesta-5,7,25-trienu (50 mg), benzenu (5ml), ethanolu (5ml) a koncentrované HCl (2ml) se zahřívá pod zpětným chladičem po 4 hodiny. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku a byla přidána voda (5 ml). Extrakce vodné fáze dichlormethanem a zahuštění za sníženého tlaku poskytlo zbytek, jenž byl chromatograficky vyčištěn. Prekrystalizace ethylacetát:hexanu poskytla titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku (35 mg).

Teplota tání: 131-133 °C.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,78 (s), 0,80 (s, 3H), 0,92 (d), 0,99 (s), 1,02 (s), 1,52 (s), 3,22 (dd), 5,33.

Hmotové spektrum vykazovalo charakteristické vrcholy u 446,3 (M^+).

Příklad 32

4,4-dimethyl-24-(N,N-dimethylamino)-24-kyano-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol

Ke směsi 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-aldehydu (10 mg, 0,03 mmol), dimethylamin hydrochloridu (18 mg) octanu sodného (18 mg) a molekulárních sít (100 mg) v methanolu (2 ml) byl přidán kyanoborohydrid sodný (8 mg) a reakční směs byla míchána po 1,5 hodiny. Byla přidána zředěná HCl (0,2 ml), následována roztokem bikarbonátu sodného a síta byla odstraněna filtrací. Zahuštění zbývajícího roztoku poskytlo zbytek, jenž byl chromatograficky vyčištěn za poskytnutí titulní sloučeniny (5 mg).

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,80 (s,3H), 0,82 (s,3H), 0,95 (d), 1,01 (s,3H), 1,02 (s,3H), 2,30 (s,6H), 3,22 (dd,1H), 5,32 (s,1H).

Hmotové spektrum vykazovalo charakteristické vrcholy u 438,4 (M^+).

Příklad 33

4,4-dimethylcholest-8,14,25-trien- 3β -ol

Krok 1

Roztok (25R)-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien- 3β ,26-diolu (69 mg, 0,16 mmol), toluensulfonylchloridu (45 mg, 2,4 mmol) a 1,5 ml pyridinu byla míchána po 6 hodin v ledové lázni a 3 hodiny při pokojové teplotě. Zahuštění za sníženého tlaku a chromatografické čištění poskytují (25R)-(26-tosyloxy)-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien- 3β -ol (61 mg).

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,75 (s), 0,82 (s), 0,84 (s), 0,86 (s), 1,00 (s), 1,03 (s), 1,20 (s), 2,42 (s, 6H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,62-3,80 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

Krok 2

(25R)-(26-tosyloxy)-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol (61 mg), jodid sodný (150 mg) a dimethylformamid (2 ml) byly zahřívány na 60 °C po 4 hodiny. Byla přidána voda a extrakce vodné fáze dichlormethanem a zahuštění za sníženého tlaku poskytlo (25R)-26-jod-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol, jenž byl rozpuštěn v chloroformu (5 ml). Byl přidán 1,8-diazobicyklo(5.4.0)undek-7-en a roztok zahříván k refluxu po 6 hodin, zahuštěn za sníženého tlaku a chromatograficky vyčištěn. Rekrytalizace z methanolu poskytla titulní sloučeninu (5 mg).

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,80 (s), 0,82 (s), 0,93 (d), 1,00 (s), 1,02 (s), 1,51 (s), 1,71 (s), 3,20-3,30 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,33 (s, 1H).

Příklad 34

4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-4-chlorbutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol

Krok 1

Směs 4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3 β ,24-diolu (900 mg, 23 mmol), tosylchloridu (470 mg, 24 mmol) v pyridinu (20 ml) byla míchána po 6 hodin v ledové lázni, nalita do vody a

extrahována diethyletherem. Vysušení síranem hořečnatým, zahuštění za sníženého tlaku a chromatografické vyčištění poskytlo 24-toluen-sulfonyloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3-ol (1,1 g).

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,79 (s,3H), 0,83 (s,3H), 0,90 (d,3H), 1,01 (s,3H), 1,02 (s,3H), 2,42 (s,3H), 3,21 (dd,1H), 5,52 (m,1H), 4,01 (t,2H), 5,33 (s,1H), 7,35 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Krok 2

Směs 24-toluen-sulfonyloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3-olu (45 mg, 0,8 mmol) a lithium chloridu (0,6 mmol) v dimethylformamidu (1,5 ml) byla zahřívána na 60 °C pod dusíkem po 2 hodiny. Směs pak byla nalita do vody a extrahována diethyletherem. Vysušení síranem hořečnatým, zahuštění za sníženého tlaku a chromatografické vyčištění následované rekrytalizací z methanolu poskytly titulní sloučeninu, 12 mg.

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,80 (s,3H), 0,82 (s,3H), 0,97 (d,3H), 1,02 (s,3H), 1,04 (s,3H), 3,25 (dd,1H), 3,52 (m,2H), 5,36 (s,1H).

Hmotové spektrum vykazovalo charakteristické vrcholy u 404,2 (M^+).

Příklad 35

4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-4-jodbutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol

Směs 24-toluen-sulfonyloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3-olu (100 mg, 0,18 mmol) a jodidu sodného (0,9 mmol) v

dimethylformamidu (2 ml) byla zahřívána na 60 °C pod dusíkem po 3 hodiny. Směs pak byla nalita do vody a extrahována diethyletherem. Vysušení síranem hořečnatým, zahuštění za sníženého tlaku a chromatografické vyčištění následované rekrystalizací z methanolu poskytly titulní sloučeninu, 40 mg).

¹H NMR spektrum (CDCl₃, d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,80 (s,3H), 0,82 (s,3H), 0,95 (d,3H), 1,01 (s,3H), 1,02 (s,3H), 3,10-3,31 (m,2H), 5,35 (s,1H).

Hmotové spektrum vykazovalo charakteristické vrcholy u 496,1 (M⁺).

Příklad 36

4,4-dimethyl-17β-((1R)-methylbutyl)androsta-8,14-dien-3β-ol

Ke směsi 24-toluen-sulfonyloxy-4,4-dimethyl-5α-chola-8,14-dien-3-olu (100 mg, 0,18 mmol) v diethyetheru (25 ml) byl přidán lithiualuminiumhydrid (40 mg, 1,1 mmol) a směs byla míchána za pokojové teploty po 16 hodin. Směs pak byla nalita do vody a extrahována diethyletherem. Vysušení síranem hořečnatým, zahuštění za sníženého tlaku a chromatografické vyčištění poskytly titulní sloučeninu (41 mg).

¹H NMR spektrum (CDCl₃, d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,80 (s,3H), 0,82 (s,3H), 0,87 (d,3H), 0,95 (s,3H), 1,00 (s,3H), 1,02 (s,3H), 3,20-3,31 (m,1H), 5,35 (s,1H).

Hmotové spektrum vykazovalo charakteristické vrcholy u 370,3 (M⁺).

Příklad 37

4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-4-kyanobutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol

Směs 24-toluen-sulfonyloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3-olu (500 mg, 0,5 mmol) a kyanidu sodného (90 mg, 2 mmol) v dimethylsulfoxidu (2 ml) byla zahřívána na 140 °C pod dusíkem po 2,5 hodiny. Směs pak byla nalita do roztoku chloridu amonného a extrahována dichlormethanem. Vysušení síranem hořečnatým, zahuštění za sníženého tlaku a chromatografické vyčištění následované rekrystalizací z methanolu poskytly titulní sloučeninu (240 mg).

^1H NMR spektrum (CDCl_3 , d) vykazovalo charakteristický signál při: 0,81 (s,3H), 0,83 (s,3H), 0,97 (d,3H), 1,00 (s,3H), 1,02 (s,3H), 3,18-3,31 (m,1H), 5,35 (s,1H).

Hmotové spektrum vykazovalo charakteristické vrcholy u 395,3 (M^+).

Příklad 38

Benzylester kyseliny 27-nor-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26-ové

Sloučenina byla syntetizována podle postupu načrtnutého v příkladu 52, níže.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,55 (1H,m), 3,63 (3H,s), 3,23 (1H,m).

Příklad 39

N-(methioninmethylester)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Methylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové (18 g) je suspendován v 300 ml DMF a přidá se 14,8 g imidazolu a 13 g t-butyldimethylsilylchloridu. Roztok se míchá 20 hodin při 70 °C. Po vodném zpracování a rekrystalizaci z diethylether/methanolu je izolován methylester kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (21 g). Teplota tání: 124-125 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,34 (1H,s), 3,67 (3H,s), 3,19 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,03 (6H,m).

Methylester kyseliny 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ové (3,6 g) je rozpuštěn v 150 ml THF a 120 ml ethanolu, přidá se 18 ml 1 M hydroxidu sodného a směs se míchá po 20 hodin a 2 hodiny při 50 °C. Po vodném zpracování a krystalizaci z ethanol/vody se izoluje kyselina 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (2,48 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,33 (1H,s), 3,19 (3H,s), 0,9 (9H,s), 0,03 (6H,m).

Kyselina 3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (0,5 g) se rozpustí v 10 ml suchého dichlormethanu a 0,213 ml N-methylmorfolinu. Po ochlazení na -15 °C se přidá 0,132 ml isobutylchlormravenčanu a směs se

míchá při -15 °C po 20 minut, po čemž se přidá 0,232 g L-methionin methylester hydrochloridu a směs se míchá přes noc a teplota se zvolna zvyšuje na teplotu místnosti. Po vodném zpracování se získá N-(methioninester)amid kyseliny 3β-terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5α-chola-8,14-en-24-ové (0,60 g).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6,12 (1H,d), 5,34 (1H,s), 4,73 (1H,m), 3,76 (3H,s), 3,2 (1H,m), 2,1 (3H,s), 0,9 (9H,s), 0,03 (6H,m).

N-(methioninester)amid kyseliny 3β-terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5α-chola-8,14-dien-24-ové (0,20 g) je rozpuštěn v 20 ml methanolu, přidá se 0,1 ml 6 M chlorovodíku a směs míchá po 2 hodiny při 50 °C a 20 hodin při pokojové teplotě. Po krystalizací přidáním vody se získá titulní sloučenina (165 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6,12 (1H,d), 5,35 (1H,s), 4,73 (1H,m), 3,76 (3H,s), 3,23 (1H,m), 2,1 (3H,s). MS: vypočteno 545,8 nalezeno 545,3.

Příklad 40

N-(methionin)amid kyseliny 3β-hydroxy-4,4-dimethyl-5α-chola-8,14-dien-24-ové

N-(methioninmethylester)amid kyseliny 3β-hydroxy-4,4-dimethyl-5α-chola-8,14-dien-24-ové (75 mg) je přes noc zmýdlen ve směsi 10 ml methanolu, 5 ml THF, 1 ml vody a 0,6 ml 1 M hydroxidu sodného. Po vodném zpracování a krystalizaci z ethanol/vody se izoluje titulní sloučenina (56 mg).

29.01.01

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 6,35 (1H,d), 5,35 (1H,s), 4,7 (1H,m), 3,25 (1H,m), 2,12 (3H,s). MS: vypočteno 531,8, nalezeno 531,8

Příklad 41

N-(methylypiperaziny)amid kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (0,40 g) se podrobí reakci s N-methylypiperazinem a hydrolyzuje HCl/methanolem podle postupu načrtnutého v příkladu 39 za poskytnutí titulní sloučeniny (80 mg).

Teplota tání: 189-191 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,63 (1H,m), 3,48 (1H,m), 2,31 (3H,s). MS: vypočteno 482,8 nalezeno 482,3.

Příklad 42

N-*terc*-butylamid kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (0,50 g) se podrobí reakci s N-*terc*-butylaminem a hydrolyzuje HCl/methanolem podle postupu načrtnutého v příkladu 39 za poskytnutí titulní sloučeniny (204 mg).

Teplota tání: 171-176 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,24 (1H,m), 1,36 (3H,s). MS: vypočteno 456,7, nalezeno 456,4.

29.01.01

Příklad 43

N-(isonipeko ethylester)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3 β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (0,50 g) se podrobí reakci s ethylisonipekotátem a hydrolyzuje HCl/methanolem podle postupu načrtnutého v příkladu 39 za poskytnutí titulní sloučeniny (85 mg).

Teplota tání: 116-119 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 4,43 (1H,m), 4,15 (1H,q), 3,25 (1H,m), 3,11 (1H,m), 2,8 (1H,m), 1,28 (3H,t). MS: vypočteno 539,8, nalezeno 539,4

Příklad 44

N-(isonipeko)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

N-(isonipeko ethylester)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové (36 mg) je přes noc zmýdelněn ve směsi 3 ml methanolu a 0,2 ml 1 M hydroxidu sodného. Po vodném zpracování a krystalizaci z ethanol/vody se získá titulní sloučenina (10 mg). Teplota tání: 228-231 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,36 (1H,s), 4,45 (1H,m), 3,84 (3H,s), 3,27 (1H,m), 3,25 (1H,m), 3,31 (2H,m). MS: vypočteno 497,7, nalezeno 497,6.

Teplota tání: 134-135 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,36 (1H,s), 3,22 (1H,m), 1,03 (3H,s), 1,01 (3H,s), 0,97 (3H,d), 0,83 (3H,s), 0,81 (3H,s).
MS: vypočteno 400,6, nalezeno 400,3.

Příklad 45

N-(fenylalaninmethylester)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3 β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-en-24-ová (0,40 g) se podrobí reakci s fenylalaninmethylesterem a hydrolyzuje HCl/methanolem podle postupu načrtnutého v příkladu 39 za poskytnutí titulní sloučeniny (86 mg).

Teplota tání: 158-160 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,26 (3H,m), 7,1 (3H,m), 5,86 (1H,s), 5,35 (1H,s), 3,73 (3H,s), 3,25 (1H,m), 3,13 (2H,m). MS: vypočteno 561,8, nalezeno 561,5

Příklad 46

Kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethylchola-5,7-dien-24-ová

Methylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethylchola-5,7-dien-24-ové (120 mg) je zmydelněn ve směsi 15 ml methanolu, 15 ml THF a 0,7 ml 1 M hydroxidu sodného při 50 °C. Po vodném zpracování a krystalizaci z methanolu se izoluje titulní sloučenina (56 mg).

Teplota tání: 210-213 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,92 (1H,d), 5,55 (1H,m), 3,38 (1H,m). MS: vypočteno 400,6, nalezeno 400,2.

Příklad 47

N-dimetylamid kyseliny 3β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-dien-24-ové

Methylester kyseliny 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-en-24-ové (3,5 g) je zmýdelněn a podroben reakci s dimethylaminem podle postupu načrtnutého v příkladu 39. Chránicí *terc*-butyldimethylsilylová skupina je odštěpena tetrabutylamonium hydrátem podle postupu načrtnutého v příkladu 2 za poskytnutí titulní sloučeniny.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,92 (1H,d), 5,54 (1H,m), 3,4 (1H,m), 2,96 (3H,s). MS: vypočteno 427,7, nalezeno 427,4.

Příklad 48

4,4-dimethyl-24-acetamido-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol

Kyselina 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ová (5,0 g) se podrobí reakci s amoniem podle postupu načrtnutého v příkladu 39 a redukci lithiium-aluminiumhydridem (3,0 g) v THF za pokojové teploty. Vodné zpracování a krystalizace z methanolu poskytuje 2,6 g 3β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-24-amino-5 α -chola-8,14-dienu.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,34 (1H,s), 3,2 (1H,m), 3,0 (2H, široký s), 2,7 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,03 (6H,s). MS: vypočteno 499,9, nalezeno 499,4.

3 β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-24-amino-5 α -chola-8,14-dien (0,5 g) je acetylován ve směsi 20 ml pyridinu a 7 ml acetanhydridu a hydrolyzován HCl/ethanolem. Po vodném zpracování a krystalizaci z ethanol/vody se izoluje titulní sloučenina (0,24 g).

Teplota tání: 219-221 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,34 (1H,s), 3,2 (1H,m), 3,0 (2H, široký s), 0,9 (9H,s), 0,03 (6H,m). MS: vypočteno 427,7 nalezeno 427,4.

Příklad 49

4,4-dimethyl-24-acetoxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol

Methylester kyseliny 3 β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-en-24-ové (5,29 g) je redukován lithiium-aluminiumhydridem (1,75 g) v 300 ml THF za pokojové teploty. Vodné zpracování a krystalizace z ethanol/vody poskytuje 4,58 g 3 β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-olu.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,65 (2H,m), 3,2 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,03 (6H,m).

3 β -*terc*-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ol (150 mg) je acetylován ve směsi 2 ml pyridinu a 1 ml acetanhydridu. Chránicí *terc*-butyldimethylsilylová skupina je odštěpena tetrabutylamonium hydrátem podle postupu načrtnutého v příkladu 2. Po kolonové chromatografii a

29.01.01

krystalizaci z acetonu/vody se izoluje titulní sloučenina (36 mg).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,35 (1H,m), 4,05 (3H,s), 3,23 (1H,m), 2,04 (3H,s). MS: vypočteno 428,7, nalezeno 428,3.

Příklad 50

4,4-dimethyl-24-methoxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol

3 β -terc-butyldimethylsiloxo-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ol (10 mg) je methylován hydridem sodným 60 % (16 mg) a methyljodem (0,120 ml) v 1 ml DMF). Chránicí terc-butyldimethylsilylová skupina je odštěpena působením HCl/ethanolu. Po vodném zpracování a krystalizaci z methanol/vody se izoluje titulní sloučenina (5 mg).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 5,35 (1H,s), 3,36 (3H,m), 3,32 (1H,m), 3,23 (1H,m). MS: vypočteno 400,7, nalezeno 400,3.

Příklad 51

4,4-dimethyl-24-benzoyloxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol

Sloučenina je syntetizována postupem příkladu 50.

Teplota tání: 114-115 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,35 (5H,m), 5,35 (1H,s), 5,12 (2H,s), 3,23 (1H,m). MS: vypočteno 490,7, nalezeno 490,3.

Příklad 52

Benzylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové

Kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ová (100 mg) je suspendována v 5 ml suchého DMF. Přidá se 811 mg uhličitanu cesneho a 0,29 ml benzylchloridu a směs se míchá při 50 °C přes noc. Po vodném zpracování, kolonové chromatografii a krystalizaci z acetonu/vody se získá titulní sloučenina (55 mg).

Teplota tání: 114-115 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,35 (5H,m), 5,35 (1H,s), 5,12 (2H,s), 3,23 (1H,m). MS: vypočteno 490,7, nalezeno 490,3.

Příklad 53

26,27-diethyl-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-dioát

3 β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ol (4 g) je rozpuštěn v 80 ml suchého pyridinu při 0 °C. Přidá se 3,04 g p-toluensulfonylchloridu a směs se míchá po 20 hodin při 0 °C a 5 hodiny při pokojové teplotě. Po vodném zpracování a krystalizaci z ethanol/vody se získá 3,01 g (25R) 3 β -terc-butyldimethylsiloxy-4,4-dimethyl-24-p-toluensulfonylxy-5 α -cholesta-8,14-dienu.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,79 (2H,d), 7,34 (2H,d), 4,22 (1H,m), 3,19 (1H,m), 0,9 (9H,s), 0,03 (6H,m).

Příklad 54

Kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-diová

26,27-diethyl-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-dioát (95 mg) je za pokojové teploty zmýdlen ve

směsi 5 ml 96 % ethanolu, 5 ml THF, a 5 ml 1 M hydroxidu sodného. Po vodném zpracování se izoluje titulní sloučenina (60 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz: δ = 12,63 (2H,s), 5,3 (1H,s), 3,2 (1H,m), 3,03 (1H,m), 2,77 (2H,m).

Příklad 55

Kyselina 27-nor-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26-ová

Kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-diová (535 mg) se suspenduje v 30 ml o-xylenu a refluxuje přes noc. Po odpaření o-xylenu se získá krystalizací z methanol/vody titulní sloučenina. Výtěžek: 338 mg.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz: δ = 11,96 (1H,s), 5,28 (1H,s), 4,35 (1H,m), 3,0 (1H,m). MS: vypočteno 428,7, nalezeno 428,2.

Příklad 56

Syntéza intermediátu cholesta-4,8-dien-3-onu

Roztok 2,20 g cholesta-5,8-dien-3 β -olu v 27 ml toluenu a 6 ml cyklohexanonu se refluxuje 10 minut v Dean-Starkově aparátu. Přidá se 0,57 g aluminiumpropoxidu a reakční směs se refluxuje po 30 minut. Po ochlazení a přidání kyseliny sírové (2 N) se výsledná směs extrahuje ethylacetátem. Oddělí se organická vrstva, promyje nasyceným bikarbonátem sodným a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí hexanu a ethylacetátu za poskytnutí 1,53 g cholesta-4,8-dien-3-onu jako bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,68$ (s, 3H, H-18), $0,87$ (2xd, $J = 7$ Hz, 6H, H26/27), $0,94$ (2xd, $J = 7$ Hz, 3H, H21), $1,35$ (s, H, H-19), $5,77$ (s, 1H, H4).

Cholesta-4,8(14)-dien-3-on je syntetizován z cholesta-5,8(14)-dien-3 β -olu podle postupu z literatury (Just. Liebigs Ann. Chem. **542** (1939) 218).

Příklad 57 (schéma 1)

Cholesta-4,8-dien-3 α -ol a cholesta-4,8-dien-3 β -ol

K roztoku 520 mg cholesta-4,8-dien-3-onu v 45 ml tetrahydrofuranu se po kapkách při -75°C přidá roztok L-Selectride (1 N, v tetrahydrofuranu). Reakční směs se nechá zahřát na pokojovou teplotu během 4 hodin, nalije se do kyseliny chlorovodíkové (1 N) a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje solným roztokem a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí hexanu a ethylacetátu za poskytnutí 286 mg cholesta-4,8-dien-3 β -ol a 20 mg cholesta-4,8-dien-3 α -ol jako bílých pevných látek.

Cholesta-4,8-dien-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,63$ (s, 3H, H-18), $0,86$ (2xd, $J = 7$ Hz, 6H, H26/27), $0,92$ (2xd, $J = 7$ Hz, 3H, H21), $1,11$ (s, H, H-19), $4,04$ (m, 1H, H-3), $5,47$ (s, 1H, H-4).

Cholesta-4,8-dien-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,68 (s, 3H, H-18), 0,87 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,94 (2xd, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,35 (s, H, H-19), 4,04 (m, 1H, H-3), 5,77 (s, 1H, H4).

Cholesta-4,7-dien-3 α -ol a cholesta-4,7-dien-3 β -ol jsou syntetizovány podle postupů z literatury (Just. Liebigs Ann. Chem. **542** (1939) 218).

Příklad 58 (schéma 2)

a) 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3-on a 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3-on

K roztoku 3,82 g cholesta-4,8-dien-3-onu v 60 ml tetrahydrofuranu při 0 °C přidá 30 ml roztoku diethylaluminiumkyanidu (1 N, v toluenu). Reakční směs se nechá zahřát na pokojovou teplotu a míchá po 4 hodiny. Před extrakcí diethyletherem se přidá 20 ml roztoku hydroxidu sodného (1N). Organická vrstva se oddělí, promyje solným roztokem a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí hexanu a ethylacetátu za poskytnutí 1,46 g 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3-onu a 1,76 g 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3-onu jako nažloutlých krystalů.

5-kyano-5 β -cholest-8-en-3-on

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,69$ (s, 3H, H-18), $0,87$ (2xd, $J = 7$ Hz, 6H, H26/27), $0,95$ (2xd, $J = 7$ Hz, 3H, H21), $1,43$ (s, H, H-19), $2,63$ (m, 1H).

5-kyano-5 α -cholest-8-en-3-on

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,64$ (s, 3H, H-18), $0,87$ (2xd, $J = 7$ Hz, 6H, H26/27), $0,95$ (2xd, $J = 7$ Hz, 3H, H21), $1,37$ (s, H, H-19), $2,52$ (m, 2H).

5-kyano-5 β -cholest-7-en-3-on, jenž je znám z literatury (Aust. J. Chem. **35** (1982) 629), 5-kyano-5 α -cholest-7-en-3-on, 5-kyano-5 β -cholest-8(14)-en-3-on a 5-kyano-5 α -cholest-8(14)-en-3-on jsou syntetizovány z odpovídajícího výchozího materiálu stejným způsobem.

b) 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 β -ol a 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 α -ol

K roztoku $1,76$ g 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3-onu v 200 ml ethanolu se za pokojové teploty přidá 327 mg borohydridu sodného. Reakční směs se míchá po 4 hodiny. Po přidání kyseliny chlorovodíkové (1 N) se výsledná směs extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, promyje solným roztokem a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí hexanu a ethylacetátu za poskytnutí $0,36$ mg 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 β -olu a $1,00$ g 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 α -olu jako bílých pevných látek.

5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,59 (s, 3H, H-18), 0,86 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,94 (2xd, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,06 (s, H, H-19), 4,11 (bm, 1H, H-3).

5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 (s, 3H, H-18), 0,89 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,94 (2xd, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,06 (s, H, H-19), 4,11 (bm, 1H, H-3).

5-kyano-5 α -cholest-7-en-3 β -ol; 5-kyano-5 α -cholest-7-en-3 α -ol; 5-kyano-5 β -cholest-7-en-3 α -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3 β -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8(14)-en-3 β -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol; a 5-kyano-5 β -cholest-8(14)-en-3 β -ol jsou syntetizovány stejně.

Příklad 59 (schéma 3)

a) 3 β -hydroxy-5 α -cholest-8-en-5-karbaldehyd

K roztoku 230 mg 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 β -olu v 18 ml toluenu se při -10 °C přidá 4,66 ml roztoku diisobutylamonium hydridu. Reakční směs se míchá po 3 hodiny a pak se přidá 3,6 ml kyseliny sírové (1 N). Po refluxování po jednu hodinu se směs ochladí na pokojovou teplotu, zředí vodou a extrahuje

dichlormethanem. Organická vrstva se oddělí, promyje solným roztokem a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla se získá 220 mg 3 β -hydroxy-5 α -cholest-8-en-5-karbaldehydu jako bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 (s, 3H, H-18), 0,86 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,94 (2xd, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,17 (s, H, H-19), 2,23 (m, 2H), 3,61 (m, 1H, H-3), 9,86 (s, 1H, 5-CHO).

b) 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-8-en-3 β -ol

K roztoku 220 mg 3 β -hydroxy-5 α -cholest-8-en-5-karbaldehydu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá suspenze 56 mg lithiualuminiumhydridu v 5 ml tetrahydrofuranu za pokojové teploty. Po zahřívání na 50 °C po 2 hodiny se směs ochladí na pokojovou teplotu a následně se přidá 0,06 ml hydroxidu sodného (1 N) a 0,18 ml vody. Výsledná suspenze se míchá 15 minuty a zfiltruje nad bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla je zbytek krystalizován z ethylacetátu za poskytnutí 80 mg 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-8-en-3 β -olu jako bílé pevné látky.

5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-7-en-3 β -ol;

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 (s, 3H, H-18), 0,87 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,16 (s, 3H, H-19), 3,58 (s, 2H, 5-CH₂OH), 3,97 (m, 1H, H-3)

5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; a 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-8(14)-en-3 β -ol jsou syntetizovány stejně.

Příklad 60 (schéma 4)

3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-8-en-3 β -ol

300 mg zinkového prachu a 0,03 ml ledové kyseliny octové se přidá k roztoku 5,4 mg octanu měďnatého v 1,2 ml dimethoxyethanu za pokojové teploty. Směs se míchá 30 minut před přidáním 0,01 ml triethylaminu. Po 5 minutách se přidá roztok cholesta-4,8-dien-3 β -ol v 0,4 ml dimethoxyethanu. Reakční směs se míchá po dalších 6 hodin. Po přidání nasyceného roztoku chloridu amonného je směs extrahována ethylacetátem. Oddělí se organická vrstva, promyje nasyceným bikarbonátem sodným a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí hexanu a ethylacetátu za poskytnutí 32 mg 3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-8-en-3 β -olu jako bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,25 (dd, J = 7 Hz, 5 Hz, 1H, 4,5- CH_2), 0,63 (s, 3H, H-18), 0,76 (dd, J = 7 Hz, 5 Hz, 1H, 4,5- CH_2), 0,87 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,11 (s, 3H, H-19), 4,32 (m, 1H, H-3).

Příklad 61 (schéma 5)

a) 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3-on

29.01.01

0,85 ml roztoku methyllithia (1,6 N v diethyletheru) se přidá k roztoku 30 ml jodidu měďného v diethyletheru při 0 °C. Směs se míchá 30 minut před přidáním roztoku 130 mg cholesta-4,8-dien-3-onu v diethyletheru. Po míchání po 30 minut byla směs nalita do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahována ethylacetátem. Oddělí se organická vrstva, promyje nasyceným bikarbonátem sodným a vodou, vysuší nad bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí hexanu a ethylacetátu za poskytnutí 80 mg 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3-onu jako bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 (s, 3H, H-18), 0,86 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,06 (s, 3H, H-19), 2,42 (m, 1H, H-3)

b) 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 α -ol a 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 β -ol

K roztoku 63 mg 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3-onu v 4,4 ml tetrahydrofuranu se při -65 °C přidá roztok K-Selectride (1 N, v tetrahydrofuranu). Po míchání po 2 hodiny se reakční směs nechá zahřát na pokojovou teplotu, nalije se do nasyceného roztoku chloridu amonného a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí, promyje solným roztokem a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí dichlormethanu a acetonu za poskytnutí 26 mg 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 α -olu a 21 mg 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 β -olu jako bílých pevných látek.

5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,59 (s, 3H, H-18), 0,85 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,86 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,06 (s, 3H, H-19), 3,82 (m, 1H, H-3)

5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 (s, 3H, H-18), 0,87 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,89 (s, 3H, 5- CH_3), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,06 (s, 3H, H-19), 3,87 (m, 1H, H-3)

5-methyl-5 β -cholest-8-en(14)-3-on; 5-methyl-5 β -cholest-8(14)-en-3 β -ol a 5-methyl-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol jsou syntetizovány stejně.

Příklad 62 (schéma 1)

3 α -(trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 β -ol a 3 β -(trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 α -ol;

K roztoku 200 mg cholesta-4,8-dien-3-onu v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,2 ml triethylsilylfluoromethanu a 328 mg tetrabutylamoniumfluoprid hydrátu za pokojové teploty. Po míchání po 2 hodiny se reakční směs zředí ethylacetátem, promyje solným roztokem a vodou, vysuší na bezvodým síranem sodným a zfiltruje. Po odpaření rozpouštědla je zbytek chromatografován se směsí hexanu a ethylacetátu za poskytnutí 45 mg 3 α -(trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 β -olu jako bezbarvého oleje a 170 mg 3 β -(trifluor-methyl)cholesta-4,8-dien-3 α -olu jako bílé pevné látky.

3 α -(trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 (s, 3H, H-18), 0,87 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,18 (s, 3H, H-19), 2,41 (m, 1H), 5,39 (s, 1H, H-4)

3 β -(trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,64 (s, 3H, H-18), 0,87 (2xd, J = 7 Hz, 6H, H26/27), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H21), 1,25 (s, 3H, H-19), 2,43 (m, 1H), 5,25 (s, 1H, H-4)

Příklady 63 + 64

(20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -ol

a (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -ol

a) Ergosta-4,8,22-trien-3-on

1,90 g ergosta-4,8,22-trien-3 β -olu (lichesterolu) bylo podrobena reakci s 0,50 g aluminium-tris-isopropylátu jak je popsáno v příkladu 56. Kolonová chromatografie poskytla 1,54 g ergosta-4,8,22-trien-3-onu jako bílou pevnou látku.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,64 (s, 3H, H-18), 0,82-1,05 (4 x d, 4 x Me), 1,25 (s, 3H, H-19), 5,20 (m, 2H, H22/23)

b) 5-kyano-5 α -ergosta-8,22-dien-3-on

1,54 g ergosta-4,8,22-trien-3-onu bylo podrobena reakci s 11,73 ml roztoku diethylaluminium kyanidu (1N, toluen) jak je

popsáno v příkladu 58. Po vodném zpracování a kolonové chromatografii se isolovalo 0,90 g 5-kyano-5 α -ergosta-8,22-dien-3-onu jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,66 (s, 3H, H-18), 0,82-1,05 (4 x d, 4 x Me), 1,28 (s, 3H, H-19), 5,21 (m, 2H, H22/23)

c) 5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -ergosta-8,22-dien

Směs 900 mg 5-kyano-5 α -ergosta-8,22-dien-3-onu, 0,97 ml ethylenglykolu a 25 mg kyseliny p-toluensulfonové v 20 ml toluenu se refluxuje po 2 hodiny v Dean-Starkově pasti. Po ochlazení se směs nalije do přidání nasyceného roztoku bikarbonátu sodného, je extrahována ethylacetátem a promyta vodou. Spojené organické extrakty se vysuší a odpaří za poskytnutí 900 mg 5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -ergosta-8,22-dien jako bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,66 (s, 3H, H-18), 0,82-1,05 (4 x d, 4 x Me), 1,28 (s, 3H, H-19), 4,15 (m, 4H, ketal), 5,21 (m, 2H, H22/23)

d) (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanol

450 mg 5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -ergosta-8,22-dien bylo podrobeno reakci s ozonem jak je popsáno v příkladu 19b. Po redukčním zpracování bylo izolováno

172 mg (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanolu jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,66 (s, 3H, H-18), 0,82-1,05 (4 x d, 4 x Me), 1,28 (s, 3H, H-19), 3,66 (m, 2H, H22), 3,90-4,12 (m, 4H, 3-ketal),

e) (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanol-4-methylbenzen-sulfonát

1,13 g (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanolu bylo podrobena reakci s 869 mg p-toluensulfonylchloridu jak je popsáno v příkladu 19d. Po vodném zpracování a kolonové chromatografii bylo izolováno 1,19 g (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanol-4-methylbenzen-sulfonátu jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,59 (s, 3H, H-18), 0,82-1,05 (4 x d, 4 x Me), 1,10 (s, 3H, H-19), 3,70-4,12 (m, 4H, 3-ketal + 2H, H22)

f) (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en

258 mg (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanol-4-methylbenzen-sulfonátu bylo podrobena reakci s cyklohexylmagnesium bromidem analogicky k příkladu 19e. Po kolonové chromatografii bylo izolováno 147 mg (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-enu jako nažloutlá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,62$ (s, 3H, H-18), $0,82-1,05$ (4 x d, 4 x Me), $1,28$ (s, 3H, H-19), $3,66$ (m, 2H, H22), $3,90-4,12$ (m, 4H, 3-ketal)

g) (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3-on

Směs 128 mg (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxo-cyklo-pentyl)-5 α -pregn-8-enu, 31 mg amberlystu 15 a 8 ml acetonu byla míchána za pokojové teploty po 20 hodin. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se izoluje 94 mg (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3-onu.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0,67$ (s, 3H, H-18), $0,90$ (d. J = 7 Hz, 3H, H-21), $1,27$ (s, 3H, H-19), $2,55$ (pseudo s, 2H)

h) (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -ol a (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -ol

90 mg (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3-onu bylo podrobena reakci s 33 mg borohydridu sodného jak je popsáno v příkladu 58b. Po kolonové chromatografii bylo izolováno 15 mg (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -olu a 25 mg (20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -olu.

(20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,63 (s, 3H, H-18), 0,93 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,11 (s, 3H, H-19), 4,12 (široký-m, 1H, H-3)

(20R)-5-kyano-21-cyklohexyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,62 (s, 3H, H-18), 0,92 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,06 (s, 3H, H-19), 4,12 (úzký-m, 1H, H-3)

Příklady 65 + 66

(20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -ol a

(20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -ol

a) (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en

400 mg (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanol-4-methylbenzen-sulfonátu (příklad 63e) bylo podrobena reakci s fenylmagnesium bromidem analogicky k příkladu 63f. Po kolonové chromatografii bylo izolováno 190 mg (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-enu jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 (s, 3H, H-18), 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,12 (s, 3H, H-19), 2,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 3,90-4,12 (m, 4H, 3-ketal), 7,12-7,30 (m, 5H, ph)

b) (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3-on

180 mg (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-enu bylo podrobena reakci s 31

29.01.01

mg amberlystem 15 jak je popsáno v příkladu 63g. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se izoluje 164 mg (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3-onu.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,68 (s, 3H, H-18), 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,12 (s, 3H, H-19), 2,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 7,12-7-30 (m, 5H, ph)

c) (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -ol a (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -ol

152 mg (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3-onu bylo podrobena reakci s 50 mg borohydridu sodného jak je popsáno v příkladu 58b. Po kolonové chromatografii bylo izolováno 36 mg (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -olu a 46 mg (20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -olu.

(20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 (s, 3H, H-18), 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,12 (s, 3H, H-19), 2,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 4,12 (široký-m, 1H, H-3), 7,12-7-30 (m, 5H, ph)

(20R)-5-kyano-21-fenyl-20-methyl-5 α -pregn-8-en-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 (s, 3H, H-18), 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,12 (s, 3H, H-19), 2,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 4,12 (úzký-m, 1H, H-3), 7,12-7-30 (m, 5H, ph)

Příklady 67 + 68

5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 β -ol a 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 α -ol

a) 5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-24-nor-5 α -cholest-8-en

400 mg (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanol-4-methylbenzen-sulfonátu (příklad 63e) bylo podrobena reakci s isobutylmagnesium bromidem analogicky k příkladu 63f. Po kolonové chromatografii bylo izolováno 206 mg 5-kyano-21-fenyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-24-nor-5 α -cholest-8-enu jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,62 (s, 3H, H-18), 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,12 (s, 3H, H-19), 2,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 3,88-4,12 (m, 4H, 3-ketal)

b) 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3-on

188 mg 5-kyano-21-fenyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-24-nor-5 α -cholest-8-enu bylo podrobena reakci s 31 mg amberlystu 15 jak je popsáno v příkladu 63g. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se izoluje 175 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3-onu.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 (s, 3H, H-18), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,27 (s, 3H, H-19), 2,55 (pseudo s, 2H)

c) 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 β -ol a 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 α -ol

173 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3-onu bylo podrobena reakci s 67 mg borohydridu sodného jak je popsáno v příkladu 58b. Po kolonové chromatografii bylo izolováno 35 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 β -olu a 64 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 α -olu.

5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,60 (s, 3H, H-18), 0,92 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,10 (s, 3H, H-19), 4,12 (široký-m, 1H, H-3)

5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8-en-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,62 (s, 3H, H-18), 0,92 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,06 (s, 3H, H-19), 4,12 (široký-m, 1H, H-3)

Příklady 69 + 70

5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 β -ol a 5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 α -ol

a) 5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien

400 mg (20R)-5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklopentyl)-5 α -pregn-8-en-20-methanol-4-methylbenzen-sulfonátu (příklad 63e) bylo podrobena reakci s Grignarovým činidlem z 1-brom-2-methyl-propenu analogicky k příkladu 63f. Po kolonové chromatografii bylo izolováno 206 mg 5-kyano-3-(spiro-2',5'-dioxacyklo-pentyl)-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dienu jako bílá pevná látka.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 (s, 3H, H-18), 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,10 (s, 3H, H-19), 1,59, 1,70 (2 x s, 2 x 3H) (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 3,90-4,10 (m, 4H, 3-ketal), 5,12 (d, J = 7 Hz, 3H, H-23)

b) 5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3-on

190 mg 5-kyano-21-fenyl-20-methyl-3-(spiro-2',5'-dioxacyklo-pentyl)-24-nor-5 α -cholest-8-enu bylo podrobena reakci s 31 mg amberlystu 15 jak je popsáno v příkladu 63g. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se izoluje 170 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholest-8,23-dien-3-onu.

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,65 (s, 3H, H-18), 0,84 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,10 (s, 3H, H-19), 1,59, 1,70 (2 x s, 2 x 3H) (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 2,55 (pseudo-s, 2H), 5,12 (d, J = 7 Hz, 3H, H-23)

b) 5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 β -ol a 5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 α -ol

170 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3-onu bylo podrobena reakci s 67 mg borohydridu sodného jak je popsáno v příkladu 58b. Po kolonové chromatografii a HPLC čištění bylo izolováno 8 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 β -olu a 19 mg 5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 α -olu.

5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 β -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,60 (s, 3H, H-18), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,10 (s, 3H, H-19), 1,59, 1,70 (2 x s, 2 x 3H) 4,13 (široký m, 1H, H-3), 5,12 (t, J = 7 Hz, 3H, H-23)

5-kyano-24-nor-5 α -cholesta-8,23-dien-3 α -ol

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0,61 (s, 3H, H-18), 0,90 (d, J = 7 Hz, 3H, H-21), 1,10 (s, 3H, H-19), 1,59, 1,70 (2 x s, 2 x 3H) 4,13 (úzký m, 1H, H-3), 5,12 (t, J = 7 Hz, 3H, H-23)

Příklad 71

Agonistický test na oocytech může být proveden jak následuje:

Oocyty se získají z nedospělých samičích myší (C57BL/6J x DBA/2JF1, Bomholtgaard, Dánsko) vážících 13 - 16 gramů, jež byly udržovány za řízené teploty (20-22 °C), světla (rozsvíceno 06.00-18.00) a relativní vlhkosti (50-70 %). Myši obdržely intraperitoneální injekci 0,2 ml gonadotropinů (Gonal F, Serono) obsahující 20 IU FSH a po 48 hodinách byla zvířata usmrcena cervikální dislokací.

Vaječníky byly vyňaty a oocyty byly izolovány v Hx médiu (viz níže) pod stereoskopickým mikroskopem manuálním roztržením za použití páru jehel měrky 27. Sférické oocyty

vykazující intaktní zárodečné vajíčky (dále označované GV) byly rozděleny na oocyty uzavřené ve shluku (dále označované CO) a holé oocyty (dále označované NO) a umístěny do α -minimálního esenciálního média (α -NEM bez ribonukleosidů, Gibco BRL, kat. č. 22561) doplněného 5 mg/ml lidského sérového albuminu (HSA, Statens Serum Institute, Dánsko), 0,23 mM pyruvátém (Sigma, kat. č. S-8536), 2 mM glutaminem (Flow, kat. č. 16-801), 100 IU/ml penicilinu a 100 ug/ml streptomycinu (Flow, kat. č. 16-700). Médium bylo doplněno 3 mM hypoxantinem (Sigma, kat. č. H-9377) a označeno jako Hx-médium.

Oocyty byly promyty třikrát Hx-médiem a oocyty uniformní velikosti byly rozděleny do skupin CEO a NO. CEO a NO byly kultivovány v čtyřjamkových miskách (Nunc, Dánsko) v nichž každá jamka obsahoval 0,4 ml Hx-média. Jedna kontrolní jamka (t.j. 35-45 oocytů kultivovaných v identickém médiu bez přidání testované sloučeniny) byla vždy kultivována spolu s třemi testovacímí jamkami (t.j. 35-45 oocytů na jamku doplněnou testovanou sloučeninou).

Oocyty byly kultivovány v atmosféře s 5 % CO₂ ve vzduchu po 24 hodin při 37 °C. Na konci kultivačního období byly pomocí stereoskopického mikroskopu (Widit, Leica MZ 12) spočítány počty se zárodečnými vajíčky (dále označované GV), rozloženými zárodečnými vajíčky (dále označované GVB) a polárními tělísky (dále označované PB). Procento GVB, definované jako procento oocytů s GVB na celkový počet oocytů v dané jamce, bylo počítáno jako

$$\% \text{ GVB} = (\text{počet GVB} + \text{počet PB} / \text{celkový počet oocytů}) \times 100.$$

Procento PB bylo definováno jako procento oocytů vykazujících jedno vyčnívající polární tělísko na celkový počet oocytů v dané jamce.

Účinek testovaných sloučenin byl indexován proti kontrolní hladině a 4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14,24-trien-3 β -olu (dále označovanému FF-MAS), přičemž kontroly a FF-MAS jsou indexovány na účinek 0 respektive 100. Relativní účinek testovaných sloučenin je počítán jak následuje:

Relativní účinek =

$$((\text{test GVB \%} - \text{kontrola GVB \%}) / (\text{FF-MAS GVB \%} - \text{kontrola GVB \%})) \times 100.$$

Výsledky

Tabulka 1. Střední procento GVB, střední procento PB a střední relativní účinek sloučenin po kultivaci holých oocytů (NO) in vitro po 24 hodin

	Koncentrace mikroM	Střední % GVB	Střední % PB	střední relativní účinek
Kontrola	0	11,9	5,5	0
FF-MAS	10	86,1	28,5	100
Příklad 4	10	10,5	3,5	-10
Příklad 6	10	88	11	110
Příklad 10	10	10	3	-10
Příklad 21	10	82	29,5	98
Příklad 23	10	73,5	21,5	98
Příklad 33	10	70	14,5	105

Příklad 72

Antagonistický test na oocytech může být proveden jak následuje:

Zvířata

Oocyty se získají z nedospělých samičích myší (C57BL/6J x DBA/2JF1, Bomholtgaard, Dánsko) vážících 13 - 16 gramů, jež byly udržovány za řízené teploty (20-22 °C), světla (rozsvíceno 06.00-18.00) a relativní vlhkosti (50-70 %). Myši obdržely intraperitoneální injekci 0,2 ml gonadotropinů (Gonal F, Serono, Solna, Švédsko, alternativně Purego, Organon, Swords, Irsko, obsahující 20 IU FSH) a po 48 hodinách byla zvířata usmrcena cervikální dislokací.

Test na meiosu inhibující látky v ocytovém testu

Vaječníky byly vyňaty a oocyty byly izolovány v Hx médiu (viz níže) pod stereoskopickým mikroskopem manuálním roztržením za použití páru jehel měrky 27. Sférické oocyty vykazující intaktní zárodečné váčky (dále označované GV) byly rozděleny na oocyty uzavřené ve shluku (dále označované CO) a holé oocyty (dále označované NO) a umístěny do α -minimálního esenciálního média (α -NEM bez ribonukleosidů, Gibco BRL, kat. č. 22561) doplněného 3 mM hypoxantinem (Sigma, kat. č. H-9377), 8 mg/ml lidského sérového albuminu (HSA, Statens Seruminstitute, Dánsko), 0,23 mM pyruvátém (Sigma, kat. č. S-8536), 2 mM glutaminem (Flow, kat. č. 16-801), 100 IU/ml penicilinu a 100 ug/ml streptomycinu (Flow, kat. č. 16-700). Médium bylo označeno jako Hx-médium.

Holé oocyty (NO) byly promyty třikrát Hx-médiem. U 4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14,24-trien-3 β -olu (FF-MAS) byla dříve

ukázána indukce meiosis u NO in vitro (Byskov A.G. et al., Nature **374** (1995) 559-562). NO byly kultivovány v Hx-médiu doplněném 5 uM FF-MAS v ko-kultuře s testovanými sloučeninami o různých koncentracích v čtyřjamkových miskách (Nunclon, Dánsko) v nichž každá jamka obsahovala 0,4 ml Hx-média a 35-45 oocytů. Jedna pozitivní kontrola (t.j. 35-45 oocytů kultivovaných v Hx-médiu obsahujícím FF-MAS bez přidání testované sloučeniny) byla vždy kultivována spolu s testovacími kulturami, jež byly doplněny různými koncentracemi sloučenin, jež měly být testovány. Navíc byla jedna negativní kontrola (35-45 oocytů kultivovaných jen v Hx-médiu) vždy zařazena společně s pozitivní kontrolou.

Zkoumání oocytů

Na konci kultivačního období byly pomocí stereoskopického mikroskopu nebo inverzního mikroskopu se zařízením pro diferenciální kontrast spočítány počty oocytů se zárodečnými váčky (GV), rozloženými zárodečnými váčky (GVB) a polárními tělísky (PB). Ve skupinách testovaných kultur a v kontrol (pozitivních a negativních) bylo spočítáno procento GVB + PB na celkový počet oocytů. Relativní inhibice testovaných sloučenin byla počítána následujícím vzorcem:

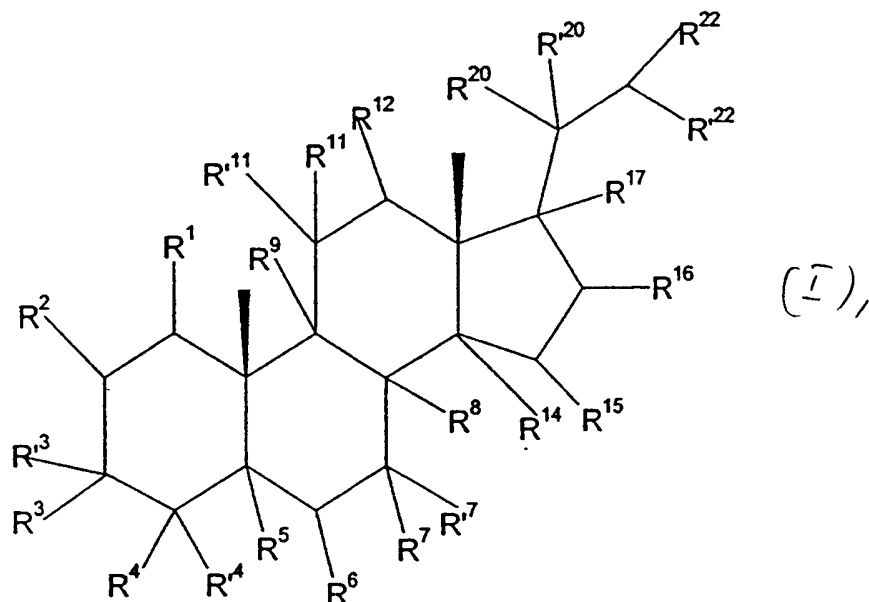
Inhibice testované sloučeniny (v procentech) =

$$100 - [(GVB_{\text{testovaná sloučenina}} - GVB_{\text{negativní kontrola}}) \times 100 / (GVB_{\text{pozitivní kontrola}} - GVB_{\text{negativní kontrola}})] .$$

V případě křivky dávkové odezvy byla počítána IC_{50} (dávka, jež vede k 50 % inhibice).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové sloučeniny obecného vzorce I



kde R^1 je vodík, halogen, methyl, hydroxy, nebo oxo,

R^2 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, C_1 - C_3 alkyl, vinyl, C_1 - C_3 alkoxy, a halogen, nebo R^2 spolu s R^3 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^2 a R^3 umístěny,

R^3 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, případně substituovaný alkoxy, acyloxy, sulfonyloxy, fosfonyloxy, halogen, nižší alkyl nebo skupinu perfluoro(nižší alkyl), nebo R^3 spolu s R^2 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^3 a R^2 umístěny, nebo R^3 spolu s $R^{3'}$ je oxo nebo skupina obecného vzorce $=NOR^{38}$, kde R^{38} je C_1 - C_3 alkyl,

$R^{3'}$ označuje vodík nebo hydroxy s výhradou, že R^3 a $R^{3'}$ nejsou současně vodíky,

R^4 a $R^{4'}$, jež jsou různé nebo stejné s výhradou, že nejsou oba hydroxy, jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy a C_1 - C_6 alkyl, jenž může být substituován

halogenem, hydroxy nebo kyano, nebo R^4 a R'^4 spolu označují methylen nebo oxo, nebo spolu s uhlíkovým atomem, k němuž jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh, cyklopentanový kruh, cyklohexanový kruh, nebo R^4 označuje, spolu s R'^4 a R^5 methano můstek mezi uhlíky v posicích 4 a 5 nebo dodatečnou vazbu mezi uhlíky v posicích 4 a 5.

R^5 je vodík, halogen, hydroxy, nižší alkyl, kyano, hydroxymethyl, karbaldehyd nebo oxim odvozený z karbaldehydu, karboxylová kyselina, primární nebo sekundární amid odvozený z karboxylové kyseliny, ester s C_1 - C_6 alkoholovou skupinou, nebo R^5 označuje spolu s R^6 dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^5 a R^6 vázány,

R^6 je vodík, hydroxy, halogen, oxo, nebo R^6 spolu s R^5 nebo R^7 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^6 a R^5 nebo R^7 vázány,

R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, nižší alkoxy, acyloxy, halogen a nižší alkyl, nebo R^7 spolu s R^6 nebo R^8 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^7 a R^6 nebo R^8 vázány,

R'^7 je vodík nebo když R^7 je nižší alkyl R'^7 je vodík nebo hydroxy nebo R^7 spolu s R'^7 označuje methylen nebo skupinu obecného vzorce $=NOR^{36}$, kde R^{36} je vodík nebo nižší alkyl,

R^8 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^8 spolu s R^7 , R^9 nebo R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^8 a R^7 , R^9 nebo R^{14} umístěny,

R^9 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^9 spolu s R^8 nebo R^{11} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^9 a R^8 nebo R^{11} umístěny,

R^{11} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, nižší alkoxy, acyloxy, halogen a nižší alkyl, nebo R^{11}

spolu s R^9 nebo R^{12} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^{11} a R^9 nebo R^{12} vázány,

R'^{11} je vodík nebo když R^{11} je nižší alkyl R'^{11} je vodík nebo hydroxy nebo R^{11} spolu s R'^{11} označuje methylen, oxo nebo skupinu obecného vzorce $=NOR^{37}$, kde R^{37} je vodík nebo nižší alkyl,

R^{12} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, acyloxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{33}$, kde R^{33} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{12} spolu s R^{11} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{12} a R^{11} umístěny,

R^{14} je vodík nebo hydroxy, nebo R^{14} spolu s R^{15} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{14} a R^{15} umístěny,

R^{15} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, nižší alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{32}$, kde R^{32} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{15} spolu s R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{15} a R^{14} umístěny,

R^{16} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_3 alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{34}$, kde R^{34} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{16} spolu s R^{17} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{16} a R^{17} umístěny,

R^{17} je vodík nebo hydroxy, R^{17} spolu s R^{16} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{17} a R^{16} umístěny,

R^{20} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl a hydroxyalkyl, nebo R^{20} spolu s R'^{20} označuje methylen nebo oxo,

R'^{20} je vodík, halogen, nižší alkyl nebo hydroxy,

R^{22} představuje fenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být

různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce -COOR^{39} , N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

benzyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce -COOR^{39} , N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

cyklohexyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce -COOR^{39} , N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

cyklohexylalkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce -COOR^{39} , N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

alkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce -COOR^{39} , N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino

substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

alkenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce -COOR^{39} , N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

R^{39} představuje nižší alkyl nebo aralkyl,

a navíc, když R^1 , R^2 , R^{14} , R^5 , R^{11} , R^{15} , R^{16} , R^{20} , a R^{22} jsou všechny vodíky, R^3 je vodík, nižší alkyl nebo perfluoro(nižší alkyl), R^{13} je hydroxy nebo R^3 označuje spolu s R^{13} oxo, R^4 je vodík nebo spolu s R^5 označuje methanový můstek nebo spolu s R^5 dodatečnou vazbu, R^5 je nižší alkyl, kyano hydroxymethyl, karbaldehyd, oxim odvozený z karbaldehydu, karboxylová kyselina, primární nebo sekundární amid odvozený z karboxylové kyseliny, ester s $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoholovou skupinou, nebo spolu s R^4 methanový můstek nebo spolu s R^4 dodatečná vazba, R^7 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^8 a R^9 nebo R^8 a R^{14} představují spolu dodatečnou vazbu, R^8 je spolu s R^7 nebo s R^9 nebo s R^{14} dodatečná vazba, R^9 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^7 a R^8 nebo R^8 a R^9 představují spolu dodatečnou vazbu, R^{17} je vodík v alfa pozici, R^{19} je methyl v beta pozici, R^{20} je methyl v alfa pozici, a R^{22} je 3-methylbutyl,

s výhradou, že z nároku jsou vyňaty následující sloučeniny: cholesta-4,7-dien-3-on, cholesta-4,8-dien-3-on, cholesta-4,8(14)-dien-3-on, cholesta-4,7-dien-3 α -ol; cholesta-4,7-dien-3 β -ol; 5-kyano-5 β -cholest-7-en-3-on, 5-kyano-5 β -cholest-7-en-3 β -ol, 5-methyl-5 β -cholest-7-en-3-on, 5-methyl-5 β -

cholest-7-en-3 β -ol, 5-methyl-5 β -cholest-7-en-3 α -ol, 3 α ,7 α -
dihydroxycholest-5-en, 3 β ,7 β -dihydroxycholest-5-en, 3 β -
hydroxycholest-5-en-7-on, 7 α -hydroxycholest-4-en-3-on, 3 β -
hydroxycholest-6-on, 3 β ,6 β -dihydroxycholestan, cholest-4-en-
3,6-dion, 3 β ,5 α ,6 β -trihydroxycholestan, 3 β ,5 α -
dihydroxycholestan, 3 β ,4 β -dihydroxycholest-5-en, cholest-2-en-
6-on, cholest-4,6-dien-3-on, cholest-4,7-dien-3-on, cholest-
3,5-dien-7-on, 19-nor-21-methylpregna-4,9-dien-17 α -hydroxy-
3,20-dion, 19-nor-21-methylpregna-4,9-dien-17 α -acetoxy-3,20-
dion, 19-nor-21,21-dimethylpregna-4,9-dien-17 α -hydroxy-3,20-
dion, 17 α -21,21-dimethyl-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-dion,
3 α -acetoxy-24-nor-cholan-23-on, methylester kyseliny 3 α -
hydroxy-26,27-di-nor-23-trans-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové,
methylester kyseliny 3 α -hydroxy-26,27-di-nor-5 β -cholest-5-en-
25-karboxylové, methylester kyseliny 3-keto-26,27-di-nor-5 β -
cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3-keto-4-
brom-26,27-di-nor-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester
kyseliny 3-keto-26,27-di-nor-5 β -cholest-4-en-25-karboxylové,
methylester kyseliny 3 β -hydroxy-26,27-di-nor-23-trans-5 β -
cholest-5-en-25-karboxylové, methylester kyseliny 3 β -hydroxy-
26,27-di-nor-5 β -cholest-5-en-25-karboxylové, methylester
kyseliny 3-keto-26,27-di-nor-cholest-4,6-dien-25-karboxylové,
methylester kyseliny 3 β -hydroxy-26,27-di-nor-cholesta-3,5,7-
trien-25-karboxylové, methylester kyseliny 3 β -hydroxy-26,27-di-
nor-cholesta-5,7-dien-25-karboxylové, 3 β ,22-di-acetoxycholesta-
5-en-25-ol, 22-hydroxycholesta-5-en-25-fluor-3 β -hemisukcinát,
3 β ,22-diacetoxy-25-dichlorcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-
chlorcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-chlorcholesta-5-en-3 β -

hemisukcinát, 3 β ,22-dihydroxy-25-bromcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-fluorcholesta-5-en, kyselina cholenová, 3 β -acetoxycholesta-5-en-25-des-dimethyl-24-on, 3,24-diacetoxycholesta-25-des-dimethyl-5,23-dien, 3 β -acetoxycholesta-25-des-methyl-5-en-24-difluor-25-on, 3 β -acetox-24-difluorcholesta-5,7-dien-25-ol, 3 β -hydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -acetoxycholest-5-en-24-on, 5 β -cholest-24-on, 5 β -cholestan-24 α -homo-24-on, 3 α ,6 α -diacetox-5 β -cholest-24-on, 3 α ,6 α -diacetox-5 β -cholest-24 α -homo-24-on, 3 α ,6 α -diacetox-5 β -cholest-24 α ,24 β -bis-homo-24-on, 3 α -hydroxycholest-5-en-24-on, 3 α -acetoxycholest-5-en-24-on, 3 α -benzoyloxy-5 β -cholesta-24-on, 3 α -ethyloxykarbonyloxy-5 β -cholesta-24-on, 3 α -hydroxy-5 β -cholestan-24 α -homo-24-on, 3 α -hydroxy-5 β -cholestan-24 α -homo-24-on, 3 α -hydroxy-24 α ,24 β -bis-homo-5 β -cholestan, 3 β -hydroxycholesta-5,7-dien-24-on, 3 β -acetoxycholesta-5,7-dien-24-on, 1 α ,3 β -dihydroxycholesta-5,7-dien-24-on, a 1 α ,3 β -diacetoxycholesta-5,7-dien-24-on, kyselina chenodeoxycholová, kyselina ursodeoxycholová, trimebutynová súl kyseliny chenodeoxycholové, trimebutynová súl kyseliny ursodeoxycholové, 3 β ,25-dihydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -acetoxycholest-5-en-24-on, 3 β -acetox-25-hydroxy-cholest-5-en-24-on, 3 β ,25-dihydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -hydroxycholest-5-en-24-on, 3 β -hydroxy-25-hydroperoxycholest-5-en-24-on, 3 β ,24,25-trihydroxycholest-5-en, 1 α ,3 β -dihydroxycholest-5-en-24-on, 1 α ,3 β ,25-trihydroxycholest-5-en-24-on, 1 α ,3 β ,24,25-tetrahydroxycholest-5-en-24-on, 3 α -acetox-7 α -bromcholest-5-en, 3 α -acetoxycholesta-5,7-dien, 3 α -acetox-25-hydroxycholesta-5,7-dien, 3 β ,25-dihydroxy-26,27-

hexafluorcholest-5-en, 1 α , 3 β , 25-trihydroxy-26, 27-
hexafluorcholest-5-en, 3 α , 7 α , 12 α , 24R, 26, 27-
hexahydroxycholestan, kyselina 3 α -hydroxy-7-cholanová,
kyselina 3 α , 7 α -dihydroxycholanová, kyselina 3 α , 7 β -
dihydroxycholanová, lithná sůl kyseliny 3 α , 7 β -
dihydroxycholanové, cholesta-1, 4, 6-trien-3-on, cholest-5-en-
1 α , 3 β -diol, 1 α -hydroxycholesta-4, 6-dien-3-on, 1 α , 3 β -
dihydroxycholest-5-en, 25-hydroxycholesta-1, 4, 6-trien-3-on,
1 α , 3 β , 25-trihydroxycholest-5-en, kyselina 3 α , 7 β -
dihydroxydeoxycholová, 3 α , 7 α -dihydroxydeoxycholová, kyselina
7-ketodeoxycholová, kyselina 3 α , 7 β -dihydroxydeoxycholová,
kyselina cholová, kyselina 7-ketocholová, kyselina 3 α , 7 β , 12 α -
cholová, kyselina 12-ketocholová, kyselina cholová, kyselina
3 α -hydroxy-7-ketocholová, kyselina 3 α , 7 α -diacetoxycholová,
kyselina 3 α , 7 α -diacetoxi-12-ketocholová, kyselina 3 α , 7 α -
dihydroxydeoxycholová, kyselina 7-ketodeoxycholová, kyselina
3 α , 7 β -dihydroxydeoxycholová, kyselina 3 α , 7 β -dihydroxy-12-
ketocholová, kyselina cholová, methylester kyseliny cholové,
methylester kyseliny 3-acetylcholové, methylester kyseliny 3-
(2-propenyl)cholové, methylester kyseliny 3-(3-
hydroxypropyl)cholové, kyselina desoxycholová, kyselina 12-
ketodesoxycholová, kyselina 12-ketodesoxycholová, kyselina 3 β -
acetyloxy-12-ketodesoxycholová, methylester kyseliny 3 β -
(hydroxyethyloxy)cholové, methylester kyseliny
3 β -(hydroxypropyloxy)cholové, methylester kyseliny
3 β -(hydroxybutyloxy)cholové, methylester kyseliny
3 β -(hydroxypentyloxy)cholové, methylester kyseliny
3 β -(hydroxyhexyloxy)cholové, methylester kyseliny
3 β -(hydroxydekanoyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(2-

hydroxyethyloxyethyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxypropyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxyethyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxypropyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxypentyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(hydroxydecyloxy)desoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxyethyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(3-hydroxypropyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(5-hydroxypentyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(10-hydroxydecyloxy)chenodesoxycholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxyethyloxy)litocholové, methylester kyseliny 3 β -(3-hydroxypropyloxy)litocholové, methylester kyseliny 3 β -(5-hydroxypentyloxy)litocholové, methylester kyseliny 3 β -(10-hydroxydekayloxy)litocholové, terc-butylester kyseliny 3 β -(benzoyloxyethyloxy)cholové, methylester kyseliny 3 β -(2-hydroxyethyloxy)-7 α ,12 α -diacetyloxycholové, a methylester kyseliny 3 β -(propionyloxy)-7 α ,12 α -diacetyloxy-24-karboxylové, kyselina chenodeoxycholová, sitosterol, 3 α -hydroxycholestan, 3 β -hydroxycholestan, 25-fluorcholest-5-en-3 β ,22-diol, 25-chlorcholest-5-en-3 β ,22-diol, 22-hydroxy-25-fluorcholest-5-en-3 β -hemisukcinát, 22-hydroxy-25-chlorcholest-5-en-3 β -hemisukcinát, cholesta-5-en-3 β ,22,25-triol, (3 β ,5 α ,20R)-4,4,20-trimethyl-21-fenylpregna-8,14-dien-3-ol, (3 β ,5 α ,20R)-4,4,20-trimethyl-21-(3-methyl-fenyl)pregna-8,14-dien-3-ol, a (3 β ,5 α ,20R)-4,4-dimethyl-23-fenyl-norchola-8,14-dien-3-ol a jejich estery, soli, aktivní metabolity a lékové prekursory.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R^{22} představuje fenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo, benzyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo, cyklohexyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo, cyklohexylalkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo, alkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo, alkenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, alkoxy, halogen (chlor, brom, nebo jod), amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, kyano, karboxy, nebo oxo, a zbývající substituenty jsou jak jsou definovány v nároku 1.

3. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 a 2, což jsou:

(20R)-20-methyl-21-fenyl-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-hydroxyfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-cyklopentyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 24-nor-cholesta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklohexyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-22-fenyl-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 23,24-dinor-cholesta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklobutyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -((1R)-methyl-3-methyl-2-butenyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-23-dimethylamino-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; N,N-dimethylamid kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -kyanochol-8-en-24-ové; N,N-dimethylamid kyseliny 5 β -methylchol-8-en-3-on-24-ové; N,N-dimethylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α ,14 β -chola-8,14-dien-24-ové; cyklohexylester kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -kyanochol-8-en-24-ové; cyklohexylester kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -kyanochol-8-en-3-on-24-ové; cyklohexylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α ,14 β -chola-8,14-dien-24-ové; N-(4-methylpiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -chola-8-en-24-ové; N-(4-methylpiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxychola-5,7-dien-24-ové; N-(4-methylpiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxy-5 α -kyanochola-8-en-24-ové; N-(4-methylpiperaziny)amid kyseliny 5 β -methylchola-8-en-3-on-24-ové; N,N-dimethylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α ,14 β -chola-8,15-dien-24-ové; (20R)-20-methyl-21-fenyl-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-methylfenyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-hydroxyfenyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(3-cyklopentyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; 24-nor-cholesta-5,7-

dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklohexyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-22-fenyl-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; 23,24-dinor-cholesta-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-21-(cyklobutyl)-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methyl-3-methyl-2-butenyl)androsta-5,7-dien-3 β -ol; (20R)-20-methyl-23-dimethylamino-5 α -pregna-5,7-dien-3 β -ol; cholesta-5,7-dien-25-chlor-3 β -ol; cholesta-5,7-dien-26-chlor-3 β -ol; cholesta-5,7-dien-26-ol; nor-24-cholesta-8,11-dien-26-chlor-3 β -ol; cholesta-4,8-dien-3 β -ol; cholesta-4,8-dien-3 α -ol; cholesta-4,8(14)-dien-3 β -ol; cholesta-4,8(14)-dien-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-7-en-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-7-en-3 β -ol; 5-kyano-5 β -cholest-7-en-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8-en-3 β -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8-en-3 β -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 5-kyano-5 α -cholest-8(14)-en-3 β -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 5-kyano-5 β -cholest-8(14)-en-3 β -ol; 5 β -cholest-7-en-3 α -ol; 3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-7-en-3 β -ol; 3',4 β -dihydrocyklopropa[4,5]-5 α -cholest-7-en-3 α -ol; 3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-8-en-3 β -ol; 3',4 β -dihydrocyklopropa[4,5]-5 α -cholest-8-en-3 α -ol; 3',4 α -dihydrocyklopropa[4,5]-5 β -cholest-8(14)-en-3 β -ol; 3',4 β -dihydrocyklopropa[4,5]-5 α -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-7-en-3 β -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-7-en-3 α -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-8-en-3 β -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 α -cholest-8(14)-en-3 β -ol; 5-(hydroxymethyl)-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3-on; 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 β -ol; 5-methyl-5 β -cholest-8-en-3 α -ol; 5-methyl-5 β -cholest-8-en(14)-3-on; 5-methyl-5 β -cholest-8(14)-

en-3 β -ol; 5-methyl-5 β -cholest-8(14)-en-3 α -ol; 3 α -
 (trifluormethyl)cholesta-4,7-dien-3 β -ol; 3 β -
 (trifluormethyl)cholesta-4,7-dien-3 α -ol; 3 α -
 (trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 β -ol; 3 β -
 (trifluormethyl)cholesta-4,8-dien-3 α -ol; 3 α -
 (trifluormethyl)cholesta-4,8(14)-dien-3 β -ol; 3 β -
 (trifluormethyl)cholesta-4,8(14)-dien-3 α -ol; 5-methyl-24-nor-
 5 β -cholest-8(14)-en-3-on; (20R)-5,20-dimethyl-21-fenyl-5 β -
 pregn-8(14)-en-3-on; (20R)-21-cyklohexyl-5,20-dimethyl-5 β -
 pregn-8(14)-en-3-on; 5-methyl-24-nor-5 β -cholesta-8(14),23-dien-
 3-on; 4,4-dimethyl-24-benzylamido-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; N-
 fenylalaninamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-
 dien-24-ové; mono-(3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien)-
 24 sukcinát; (1-methyl-4-hydroxypiperidiny) ester kyseliny 3 β -
 hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(nor-
 leucin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-
 dien-24-ové; N-(arginin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-
 5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(glutam)amid kyseliny 3 β -hydroxy-
 4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(arginin)amid
 kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-
 (leucin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-
 dien-24-ové; methylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -
 chola-8,14-dien-24-ové; methylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-
 dimethyl-5 α -chola-5,7-dien-24-ové; ethylester kyseliny 3 β -
 hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; kyselina 3 β -
 hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ová; cyklohexylester
 kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; 3 β -
 hydroxy-4,4,24-trimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on; 3 β -hydroxy-

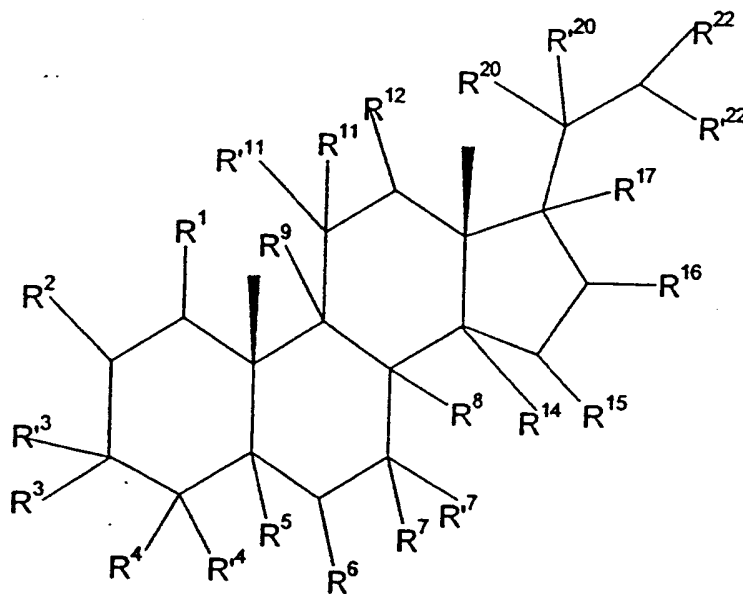
4,4-dimethyl-24-fenyl-5 α -chola-8,14-dien-24-on; 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-24-(3-pentyl)-5 α -chola-8,14-dien-24-on; N-fenylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; 4,4-dimethyl-24-fenylamino-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-amino-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-3 β ,24-diol; 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-aldehyd; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methyl-4-methyl-3-pentenyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-5 α -cholesta-4,16,24-trien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methyl-3-methyl-2-butenyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(4-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(2-methylfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklohexyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(3-hydroxyfenyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-22-(cyklohexyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 24-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; 27-nor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklobutyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; (20R)-4,4,20-trimethyl-21-(cyklopentyl)-5 α -pregna-8,14-dien-3 β -ol; 25-chlor-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-(N,N-dimethylamino)-24-kyano-5 α -cholesta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethylcholest-8,14,25-trien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methyl-3-methyl-4-jodbutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methylbutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-17 β -(1R)-methyl-4-kyanobutyl)androsta-8,14-dien-3 β -ol; benzylester kyseliny 27-nor-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26-ové; N-

(methioninmethylester)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(methionin)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(4-methypiperaziny)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-terc-butylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(kyseliny isonipekotové ethylesteru)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(kyseliny isonipekotové)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; N-(fenylalaninmethylester)amid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-dien-24-ová; N-dimethylamid kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-5,7-dien-24-ové; 4,4-dimethyl-24-acetamido-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-acetoxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-methoxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; 4,4-dimethyl-24-benzoyloxy-5 α -chola-8,14-dien-3 β -ol; benzylester kyseliny 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -chola-8,14-dien-24-ové; 26,27-diethyl-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-dioát; kyselina 3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26,27-diová; a kyselina 27-nor-3 β -hydroxy-4,4-dimethyl-5 α -cholesta-8,14-dien-26-ová.

4. Sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 a 2, s výhradou, že když R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, a R²² jsou všechny vodíky, R³ je vodík, a R³ je hydroxy, alkoxy, acyloxy

nebo sulfonyloxy, nebo R^3 spolu s R^3 je $=NOR^{38}$, kde R^{38} je vodík nebo alkyl, R^4 a R^4 jsou vodík nebo alkyl, R^6 plus R^7 , R^7 plus R^8 , R^8 plus R^9 , R^8 plus R^{14} , nebo R^{14} plus R^{15} , je (jsou) dodatečná dvojná vazba (vazby), R^{20} a R^{20} je vodík nebo alkyl, pak R^{22} je odlišné od fenylu případně substituovaného hydroxy, alkoxy, halogenem, amino, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, nebo od benzylu případně substituovaného hydroxy, alkoxy, halogenem, amino, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino.

5. Použití sloučenin obecného vzorce Ib



kde R^1 je vodík, halogen, methyl, hydroxy, nebo oxo,

R^2 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, C_1 - C_3 alkyl, vinyl, C_1 - C_3 alkoxy, a halogen, nebo R^2 spolu s R^3 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^2 a R^3 umístěny,

R^3 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, případně substituovaný alkoxy, acyloxy, sulfonyloxy, fosfonyloxy,

halogen, nižší alkyl nebo skupinu perfluoro(nižší alkyl), nebo R^3 spolu s R^2 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^3 a R^2 umístěny, nebo R^3 spolu s $R^{3'}$ je oxo nebo skupina obecného vzorce $=NOR^{38}$, kde R^{38} je C_1-C_3 alkyl,

$R^{3'}$ označuje vodík nebo hydroxy s výhradou, že R^3 a $R^{3'}$ nejsou současně vodíky,

R^4 a $R^{4'}$, jež jsou různé nebo stejné s výhradou, že nejsou oba hydroxy, jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy a C_1-C_6 alkyl, jenž může být substituován halogenem, hydroxy nebo kyano, nebo R^4 a $R^{4'}$ spolu označují methylen nebo oxo, nebo spolu s uhlíkovým atomem, k němuž jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh, cyklopentanový kruh, cyklohexanový kruh, nebo R^4 označuje, spolu s $R^{4'}$ a R^5 methano můstek mezi uhlíky v pozicích 4 a 5 nebo dodatečnou vazbu mezi uhlíky v pozicích 4 a 5.

R^5 je vodík, halogen, hydroxy, nižší alkyl, kyano, hydroxymethyl, karbaldehyd nebo oxim odvozený z karbaldehydu, karboxylová kyselina, primární nebo sekundární amid odvozený z karboxylové kyseliny, ester s C_1-C_6 alkoholovou skupinou, nebo R^5 označuje spolu s R^6 dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^5 a R^6 vázány,

R^6 je vodík, hydroxy, halogen, oxo, nebo R^6 spolu s R^5 nebo R^7 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^6 a R^5 nebo R^7 vázány,

R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, nižší alkoxy, acyloxy, halogen a nižší alkyl, nebo R^7 spolu s R^6 nebo R^8 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^7 a R^6 nebo R^8 vázány,

$R^{7'}$ je vodík nebo když R^7 je nižší alkyl $R^{7'}$ je vodík nebo hydroxy nebo R^7 spolu s $R^{7'}$ označuje methylen nebo skupinu obecného vzorce $=NOR^{36}$, kde R^{36} je vodík nebo nižší alkyl,

R^8 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^8 spolu s R^7 , R^9 nebo R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^8 a R^7 , R^9 nebo R^{14} umístěny,

R^9 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^9 spolu s R^8 nebo R^{11} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^9 a R^8 nebo R^{11} umístěny,

R^{11} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, nižší alkoxy, acyloxy, halogen a nižší alkyl, nebo R^{11} spolu s R^9 nebo R^{12} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^{11} a R^9 nebo R^{12} vázány,

R^{11} je vodík nebo když R^{11} je nižší alkyl R^{11} je vodík nebo hydroxy nebo R^{11} spolu s R^{11} označuje methylen, oxo nebo skupinu obecného vzorce $=NOR^{37}$, kde R^{37} je vodík nebo nižší alkyl,

R^{12} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, acyloxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{33}$, kde R^{33} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{12} spolu s R^{11} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{12} a R^{11} umístěny,

R^{14} je vodík nebo hydroxy, nebo R^{14} spolu s R^{15} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{14} a R^{15} umístěny,

R^{15} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, nižší alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{32}$, kde R^{32} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{15} spolu s R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{15} a R^{14} umístěny,

R^{16} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_3 alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{34}$, kde R^{34} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{16} spolu s R^{17} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{16} a R^{17} umístěny,

R^{17} je vodík nebo hydroxy, R^{17} spolu s R^{16} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{17} a R^{16} umístěny,

R^{20} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl a hydroxyalkyl, nebo R^{20} spolu s R^{20} označuje methylen nebo oxo,

R^{20} je vodík, halogen, nižší alkyl nebo hydroxy,

R^{22} představuje fenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

benzyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

cyklohexyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

cyklohexylalkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo

N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

alkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

alkenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

R^{39} představuje nižší alkyl nebo aralkyl,

a navíc, když R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{15} , R^{16} , R^{20} , a R^{22} jsou všechny vodíky, R^3 je vodík, nižší alkyl nebo perfluoro(nižší alkyl), R^{23} je hydroxy nebo R^3 označuje spolu s R^{23} oxo, R^4 je vodík nebo spolu s R^5 označuje methanový můstek nebo spolu s R^5 dodatečnou vazbu, R^5 je nižší alkyl, kyano hydroxymethyl, karbaldehyd, oxim odvozený z karbaldehydu, karboxylová kyselina, primární nebo sekundární amid odvozený z karboxylové kyseliny, ester s C_1 - C_6 alkoholovou skupinou, nebo spolu s R^4 methanový můstek nebo spolu s R^4 dodatečná vazba, R^7 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^8 a R^9 nebo R^8 a R^{14} představují spolu dodatečnou vazbu, R^8 je spolu s R^7 nebo s R^9 nebo s R^{14} dodatečná vazba, R^9 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^7 a R^8 nebo R^8 a R^9 představují spolu

dodatečnou vazbu, R^{17} je vodík v alfa posici, R^{19} je methyl v beta posici, R^{20} je methyl v alfa posici, a R^{22} je 3-methylbutyl,

s výhradou, že z nároku jsou vyňaty následující sloučeniny:

3 α ,7 α -dihydroxycholest-5-en, 3 β ,7 β -dihydroxycholest-5-en, 3 β -hydroxycholest-5-en-7-on, 3 β -hydroxycholest-7-on, 7 α -hydroxycholest-4-en-3-on, cholest-3,6-dion, 3 β -hydroxycholest-6-on, 3 β ,6 β -dihydroxycholestan, cholest-4-en-3,6-dion, 3 β ,5 α ,6 β -trihydroxycholestan, 3 β ,5 α -dihydroxycholestan, 3 β ,4 β -dihydroxycholest-5-en, cholest-2-en-6-on, cholest-4,6-dien-3-on, cholest-4,7-dien-3-on, cholest-3,5-dien-7-on, 19-nor-21-methylpregna-4,9-dien-17 α -hydroxy-3,20-dion, 19-nor-21-methylpregna-4,9-dien-17 α -acetoxý-3,20-dion, 19-nor-21,21-dimethylpregna-4,9-dien-17 α -hydroxy-3,20-dion, 17 α -21,21-dimethyl-19-nor-pregna-4,9-dien-3,20-dion, 3 β ,22-diacetoxýcholesta-5-en-25-ol, 3 β ,22-diacetoxý-25-fluorcholesta-5-en, 22-hydroxycholesta-5-en-25-fluor-3 β -hemisukcinát, 3 β ,22-diacetoxý-25-dichlorcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-chlorcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-chlorcholesta-5-en-3 β -hemisukcinát, 3 β ,22-dihydroxy-25-bromcholesta-5-en, 3 β ,22-dihydroxy-25-fluorcholesta-5-en, kyselina chenodeoxycholová, kyselina ursodeoxycholová, trimebutynová sůl kyseliny chenodeoxycholové, trimebutynová sůl kyseliny ursodeoxycholové, 3 α ,7 α ,12 α ,24R,26,27-hexahydroxycholestan, kyselina 3 α ,7 β -dihydroxydeoxycholová, kyselina chenodeoxycholová, sitosterol, kampesterol, 3 α -hydroxycholestan, 3 β -hydroxycholestan, 25-fluorcholest-5-en-3 β ,22-diol, 25-chlor-cholest-5-en-3 β ,22-diol, 22-hydroxy-25-fluorcholest-5-en-3 β -hemisukcinát, 22-hydroxy-25-chlorcholest-

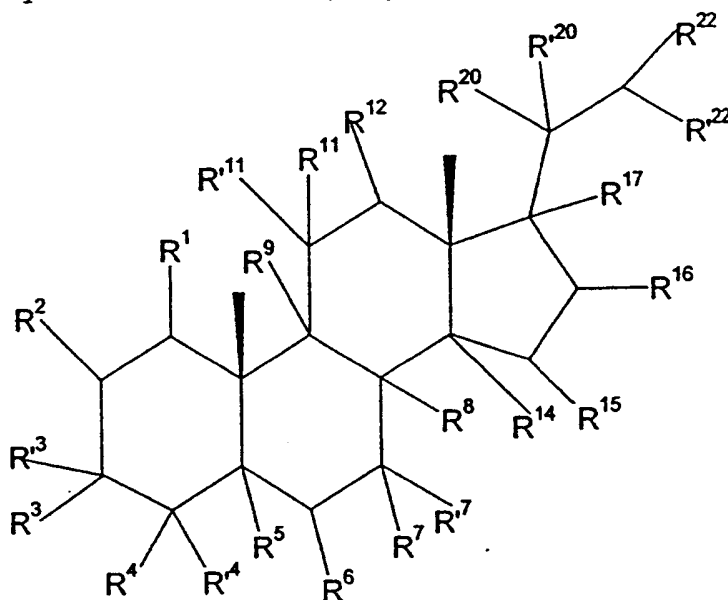
5-en-3 β -hemisukcinát, cholesta-5-en-3 β ,22,25-triol,
 (3 β ,5 α ,20R)-4,4,20-trimethyl-21-fenylpregna-8,14-dien-3-ol,
 (3 β ,5 α ,20R)-4,4,20-trimethyl-21-(3-methyl-fenyl)pregna-8,14-
 dien-3-ol, a (3 β ,5 α ,20R)-4,4-dimethyl-23-fenyl-norchola-8,14-
 dien-3-ol,
 jako léku.

6. Použití podle předešlého nároku, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 2.

7. Použití podle kteréhokoli ze dvou předešlých nároků, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 3.

8. Použití podle kteréhokoli ze tří předešlých nároků, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 4.

9. Sloučeniny obecného vzorce Ic



kde R¹ je vodík, halogen, methyl, hydroxy, nebo oxo,

R^2 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, C_1 - C_3 alkyl, vinyl, C_1 - C_3 alkoxy, a halogen, nebo R^2 spolu s R^3 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^2 a R^3 umístěny,

R^3 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, případně substituovaný alkoxy, acyloxy, sulfonyloxy, fosfonyloxy, halogen, nižší alkyl nebo skupinu perfluoro(nižší alkyl), nebo R^3 spolu s R^2 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^3 a R^2 umístěny, nebo R^3 spolu s $R^{3'}$ je oxo nebo skupina obecného vzorce $=NOR^{3'}$, kde $R^{3'}$ je C_1 - C_3 alkyl,

$R^{3'}$ označuje vodík nebo hydroxy s výhradou, že R^3 a $R^{3'}$ nejsou současně vodíky,

R^4 a $R^{4'}$, jež jsou různé nebo stejné s výhradou, že nejsou oba hydroxy, jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík, halogen, hydroxy a C_1 - C_6 alkyl, jenž může být substituován halogenem, hydroxy nebo kyano, nebo R^4 a $R^{4'}$ spolu označují methylen nebo oxo, nebo spolu s uhlíkovým atomem, k němuž jsou vázány, tvoří cyklopropanový kruh, cyklopentanový kruh, cyklohexanový kruh, nebo R^4 označuje, spolu s $R^{4'}$ a R^5 methano můstek mezi uhlíky v posicích 4 a 5 nebo dodatečnou vazbu mezi uhlíky v posicích 4 a 5.

R^5 je vodík, halogen, hydroxy, nižší alkyl, kyano, hydroxymethyl, karbaldehyd nebo oxim odvozený z karbaldehydu, karboxylová kyselina, primární nebo sekundární amid odvozený z karboxylové kyseliny, ester s C_1 - C_6 alkoholovou skupinou, nebo R^5 označuje spolu s R^6 dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^5 a R^6 vázány,

R^6 je vodík, hydroxy, halogen, oxo, nebo R^6 spolu s R^5 nebo R^7 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^6 a R^5 nebo R^7 vázány,

R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, nižší alkoxy, acyloxy, halogen a nižší alkyl, nebo R^7 spolu s R^6 nebo R^8 označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^7 a R^6 nebo R^8 vázány,

R'^7 je vodík nebo když R^7 je nižší alkyl R'^7 je vodík nebo hydroxy nebo R^7 spolu s R'^7 označuje methylen nebo skupinu obecného vzorce $=NOR^{36}$, kde R^{36} je vodík nebo nižší alkyl,

R^8 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^8 spolu s R^7 , R^9 nebo R^{14} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^8 a R^7 , R^9 nebo R^{14} umístěny,

R^9 je vodík, hydroxy nebo halogen, nebo R^9 spolu s R^8 nebo R^{11} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^9 a R^8 nebo R^{11} umístěny,

R^{11} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, halogen, nižší alkoxy, acyloxy, halogen a nižší alkyl, nebo R^{11} spolu s R^9 nebo R^{12} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, ke kterým jsou R^{11} a R^9 nebo R^{12} vázány,

R'^{11} je vodík nebo když R^{11} je nižší alkyl R'^{11} je vodík nebo hydroxy nebo R^{11} spolu s R'^{11} označuje methylen, oxo nebo skupinu obecného vzorce $=NOR^{37}$, kde R^{37} je vodík nebo nižší alkyl,

R^{12} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_4 alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, acyloxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{33}$, kde R^{33} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{12} spolu s R^{11} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{12} a R^{11} umístěny,

R^{14} je vodík nebo hydroxy, nebo R^{14} spolu s R^{15} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{14} a R^{15} umístěny,

R^{15} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, nižší alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{32}$, kde R^{32} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{15} spolu s R^{14}

označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{15} a R^{14} umístěny,

R^{16} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, halogen, C_1 - C_3 alkyl, methylen, hydroxy, nižší alkoxy, oxo a skupinu obecného vzorce $=NOR^{34}$, kde R^{34} je C_1 - C_3 alkyl, nebo R^{16} spolu s R^{17} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{16} a R^{17} umístěny,

R^{17} je vodík nebo hydroxy, R^{17} spolu s R^{16} označuje dodatečnou vazbu mezi uhlíkovými atomy na nichž jsou R^{17} a R^{16} umístěny,

R^{20} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl a hydroxyalkyl, nebo R^{20} spolu s R^{20} označuje methylen nebo oxo,

R^{20} je vodík, halogen, nižší alkyl nebo hydroxy,

R^{22} představuje fenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

benzyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

cyklohexyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-COOR^{39}$, N-alkylamino nebo

N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

cyklohexylalkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-\text{COOR}^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

alkyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-\text{COOR}^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

alkenyl případně substituovaný jednou nebo více z následujících skupin, přičemž substituenty mohou být různé nebo stejné: hydroxy, nižší alkoxy, halogen, amino, kyano, karboxy, skupina obecného vzorce $-\text{COOR}^{39}$, N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino, přičemž N-alkylamino nebo N,N-dialkylamino substituent je případně substituován karboxy, nižším alkoxy, nebo nižším alkylthio,

R^{39} představuje nižší alkyl nebo aralkyl,

a navíc, když R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{11} , R^{15} , R^{16} , R^{20} , a R^{22} jsou všechny vodíky, R^3 je vodík, nižší alkyl nebo perfluoro(nižší alkyl), R^3 je hydroxy nebo R^3 označuje spolu s R^{33} oxo, R^4 je vodík nebo spolu s R^5 označuje methanový můstek nebo spolu s R^5 dodatečnou vazbu, R^5 je nižší alkyl, kyano hydroxymethyl, karbaldehyd, oxim odvozený z karbaldehydu, karboxylová

kyselina, primární nebo sekundární amid odvozený z karboxylové kyseliny, ester s C_1-C_6 alkoholovou skupinou, nebo spolu s R^4 methanový můstek nebo spolu s R^4 dodatečná vazba, R^7 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^8 a R^9 nebo R^8 a R^{14} představují spolu dodatečnou vazbu, R^8 je spolu s R^7 nebo s R^9 nebo s R^{14} dodatečná vazba, R^9 je spolu s R^8 dodatečná vazba nebo vodík, když R^7 a R^8 nebo R^8 a R^9 představují spolu dodatečnou vazbu, R^{17} je vodík v alfa posici, R^{19} je methyl v beta posici, R^{20} je methyl v alfa posici, a R^{22} je 3-methylbutyl,

s výhradou, že z nároku jsou vyňaty následující sloučeniny: $(3\beta, 5\alpha, 20R)$ -4,4,20-trimethyl-21-fenylpregna-8,14-dien-3-ol, $(3\beta, 5\alpha, 20R)$ -4,4,20-trimethyl-21-(3-methyl-fenyl)pregna-8,14-dien-3-ol, a $(3\beta, 5\alpha, 20R)$ -4,4-dimethyl-23-fenyl-norchola-8,14-dien-3-ol, pro použití v regulaci meiosis.

10. Sloučenina podle předešlého nároku, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 2.

11. Sloučenina podle kteréhokoli ze dvou předešlých nároků, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 3.

12. Sloučenina podle kteréhokoli ze tří předešlých nároků, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 4.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora k výrobě léku regulujícího meiosis.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora k výrobě léku pro léčbu neplodnosti u savců, s výhodou u lidí (mužů a žen).

15. Použití sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora k výrobě antikoncepčního prostředku, s výhodou pro lidi (muže a ženy).

16. Použití sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora ve fertilizačním kultivačním médiu obsahujícím rovněž savčí zárodečnou buňku, s výhodou lidskou buňku.

17. Použití podle kteréhokoli z předcházejících nároků použití, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 2.

18. Použití podle kteréhokoli z předcházejících nároků použití, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 3.

19. Použití podle kteréhokoli ze tří předešlých nároků, přičemž sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 4.

20. Způsob regulace meiosis v y z n a č u j í c í s e t í m, že subjektu, u nějž je potřebná takováto regulace, se podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora.

21. Způsob regulace meiosis v savčí zárodečné buňce v y z n a č u j í c í s e t í m, že zárodečné buňce, u níž je potřebná takováto regulace, se podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora.

22. Způsob v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinné množství sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora se podává zárodečné buňce podáváním savčímu hostiteli řečené buňky.

23. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků v y z n a č u j í c í s e t í m, že zárodečná buňka, jejíž meiosa má být regulována, je oocyt.

24. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků způsobu v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina obecného vzorce Ic popsané shora je podávána oocytu *ex vivo* nebo *in vitro*.

25. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků způsobu v y z n a č u j í c í s e t í m, že zárodečná buňka, jejíž meiosa má být regulována, je mužská/samčí zárodečná buňka.

26. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků způsobu v y z n a č u j í c í s e t í m, že mužská/samčí zárodečné buňky jsou produkovány podáváním sloučeniny obecného vzorce Ic popsané shora testikulární tkáni *in vivo*, *ex vivo* nebo *in vitro*.

27. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků způsobu v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 2.

28. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků způsobu v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina uvedená v nároku 3.

29. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků způsobu
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je
sloučenina uvedená v nároku 4.

30. Jakákoli nová vlastnost nebo kombinace vlastností zde
popsaných.