

(11) Patent numeris: **3666**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 401/00**
A61K 31/59

(21) Paraiškos numeris: **IP965**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **PCT/DK 91/00200, 1991 07 11**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9017890, 1990 08 15, GB**

(72) Išradėjas:
Claus Aage Svendsgaard Bretting, DK

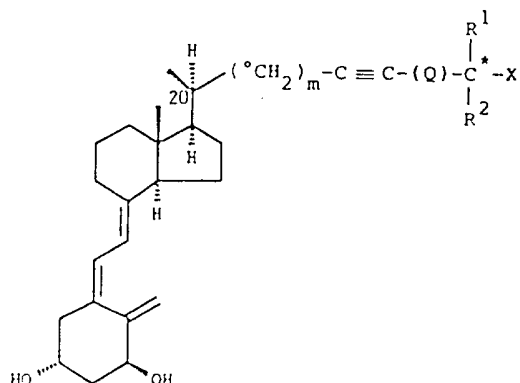
(73) Patent savininkas:
LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S,
Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, DK

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Nauji vitamino D analogai

(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas junginiams, kurių formulė I:



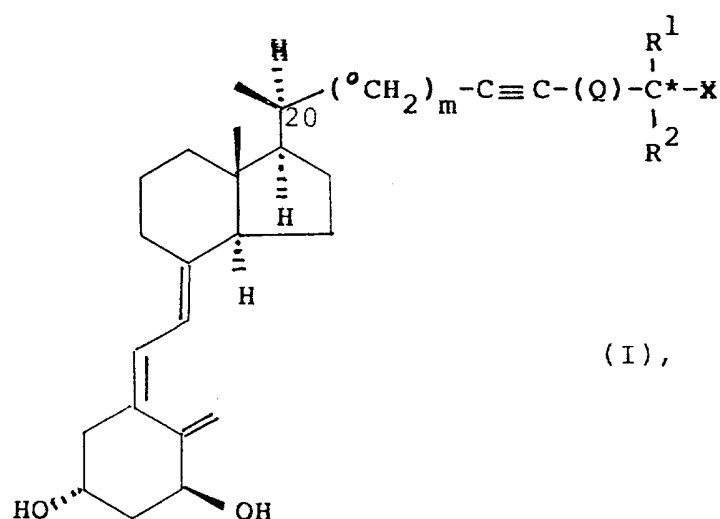
(I),

LT 3666 B

kurioje X yra vandenilis arba hidroksilo grupė; R^1 ir R^2 yra vandenilis arba C_1 - C_6 hidrokarbilas, arba kartu su anglies atomu, prie kurio prijungta X grupė, sudaro C_3 - C_8 karbociklinį žiedą; Q yra vienguba jungtis arba C_1 - C_8 hidrokarbileno biradikalas; m yra 0,1 arba 2; R^1 , R^2 ir/arba Q, esant reikalui, gali turėti pakaitus; ir jų dariniams. Junginiai pasižymi priešuždegiminiu ir imunomoduliuojančiu veikimu; jie yra labai aktyvūs ląstelių diferenciacijos induktoriai ir kai kurių ląstelių nepageidaujamos proliferacijos inhibitoriai.

Šis išradimas priskiriamas iki šiol nežinomai klasei junginių, kurie pasižymi priešuždegiminiu ir imunomoduliuojančiu efektais, bei yra labai aktyvūs, indukuojant kai kurių ląstelių diferenciaciją ir inhibuojant kai kurių ląstelių, įskaitant vėžines ir odos ląsteles, nepageidaujamą proliferaciją, farmaciniams preparatams, į kuriuos įeina šie junginiai, tokių preparatų dozuotiems vienetams ir jų panaudojimui hiperparatiroidizmo, ypač antrinio hiperparatiroidizmo, susijusio su inkstų pakenkimais, gydymui ir profilaktikai, osteogenezės greitinimui, osteoporozės ir visos eilės ligų, įskaitant cukrinį diabetą, hipertenziją, aknę, nuplikimą, odos senėjimą, imuninės sistemos pusiausvyros sutrikimus, uždegiminių ligų, tokių kaip reumatinis artritas ir astma, o taip pat ir ligų, kurioms būdinga nenormali ląstelių diferenciacija ir/arba ląstelių proliferacija, tokių kaip, pvz., psoriazė arba vėžys, gydymui.

Šio išradimo junginiai sudaro naują vitamino D analogų klasę ir yra atvaizduojami bendra formule I:



kurioje X yra vandenilis arba hidroksilas; R^1 ir R^2 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra vandenilis arba C_1-C_5 -hidrokarbilas; arba R^1 ir R^2 kartu su anglies atomu (I formulėje pažymėtu žvaigždute), prie kurio prijungta X grupė, gali sudaryti C_3-C_8 karbociklinį žiedą; Q yra vienguba jungtis arba C_1-C_8 -hidrokarbileno biradikalas. m yra 0, 1 arba 2. R^1 , R^2 ir/arba Q, jeigu reikia, gali kaip pakaitą turėti vieną arba daugiau deuterio arba fluoro atomų.

Be to, vienas iš m anglies atomų, pažymėtas "o", jeigu reikia, gali turėti, kaip pakaitą(us), vieną arba daugiau deuterio arba fluoro atomų, arba vieną arba dvi C_1-C_2 alkilo grupes.

Šio išradimo aprašyme terminas "hidrokarbilo radikalas" ("hidrokarbileno biradikalas") reiškia tiesaus, šakoto arba sotaus ciklinio arba nesotaus angliavandenilio liekaną, gautą pašalinus 1 (2) vandenilio atomą(us).

Atskirai paimtų R^1 ir R^2 pavyzdžiai (išskyrus vandenilį) apima, bet neriboja, metilą, trifluormetilą, etilą, vinilą, n-, izo- ir ciklo-propilą ir 1-metilvinilą.

Kartu paimtų R^1 ir R^2 pavyzdžiai įskaito di-, tri-, tetra- ir penta-metileną.

I Q pavyzdžius įeina vienguba jungtis, metilenas, di-, tri- ir tetra-metilenas, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C \equiv C-$, fenilenas (C_6H_4 ; orto, meta, para), $-CH_2-(C_6H_4)-$ ir $-(C_6H_4)-CH_2-$.

Iš I formulės matyti, kad priklausomai nuo R^1 , R^2 , Q ir X reikšmių išradime aprašomi junginiai gali apimti keletą diastereoizomerinių formų (pvz., R ir S konfigūraciją prie žvaigždute pažymėto anglies atomo). Išradimas apima šiuos diastereoizomerus tiek grynus, tiek ir jų mišinius. Be to, I formulės dariniai, kuriuose viena arba daugiau hidroksilo grupių yra blokucios grupėmis, kurios gali būti vėl paverstos hidroksilo grupėmis in vivo, taip pat įeina į išradimą ("biogrižtami dariniai arba I vaisto pirmtakai").

Terminas "biogrižtami dariniai arba I vaisto pirmtakai" apima, bet neapriboja, I formulės junginių darinius, kuriuose viena arba daugiau hidroksilo grupių buvo paverstos į -O-acilo arba -O-gliukozilo, arba fosfato esterio grupes; in vivo tokios blokucios grupės yra hidrolizuojamos.

I formulės junginiai, kuriuose X yra vandenilis, taip pat gali veikti kaip vaistų pirmtakai, nes šie junginiai in vitro yra

palyginus neaktyvūs, bet kai juos naudoja pacientas, vyksta fermentinis hidroksilinimas ir jie yra paverčiami aktyviais 1 formulės junginiais.

Neseniai buvo parodyta, kad $1\alpha,25$ -dihidroksi-vitaminas D_3 ($1,25(OH)_2D_3$) turi įtaką į interleukinų efektus ir/arba pasigaminimą (Immunol. Lett. 17, 361-366 (1988)), kas rodo, kad šis junginys gali būti panaudotas gydant ligas, kurioms charakteringi imuninės sistemos sutrikimai, pvz., autoimunines ligas, AIDS, "šokininkas prieš persodintą audinį" reakcijas, transplantatų atmetimą ir kitas būsenas, kurioms charakteringas nenormalus interleukino-1 pasigaminimas, pvz., uždegiminės ligos, tokios kaip reumatinis artritas ir astma.

Taip pat buvo parodyta, kad $1,25(OH)_2D_3$ gali stimuliuoti ląstelių diferenciaciją ir inhibuoti per didelę ląstelių proliferaciją (Abe, E. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 78, 4990-4994(1981)) ir buvo pasiūlyta, kad šis junginys gali būti naudingas gydant ligas, charakterizuojamas nenormalia ląstelių proliferacija ir/ arba ląstelių diferenciacija, tokias kaip leukemija, mielofibrozę ir psoriazė.

Taip pat buvo pasiūlyta panaudoti $1,25(OH)_2D_3$ arba jo pirmąją 1α -OH- D_3 hipertenzijos (Lind, L. et al, Acta Med. Scand. 222, 423-427 (1987)) ir cukrinio diabeto (Inomata, S. et al, Bone Mineral 1, 187-192 (1986)) gydymui. Remiantis neseniai gautais stebėjimų duomenimis apie ryšį tarp įgimto rezistentiškumo vitaminui D ir nuplikimo, siūloma kita $1,25(OH)_2D_3$ indikacija: gydymas $1,25(OH)_2D_3$ gali skatinti plaukų augimą (Lancet, March 4, 1989, p. 478). Be to, tas faktas, kad $1,25(OH)_2D_3$ vietinės aplikacijos mažina riebalinių liaukų Sirijos žiurkėnų ausyse dydį, leidžia manyti, kad šis junginys gali būti naudingas, gydant aknę (Malloy, V.L. et al., The Tricontinental Meeting for Investigative Dermatology, Washington, 1989).

Tačiau $1,25(OH)_2D_3$ tokio panaudojimo terapines galimybes labai smarkiai apriboja gerai žinomas šio hormono didelis poveikis į kalcio metabolizmą; padintos koncentracijos kraujyje labai greitai sukels hiperkalcemiją. Taigi šis junginys ir jo potencialūs sintetiniai analogai nėra pilnai tinkami panaudojimui kaip vaistai, gydant pvz., psoriazė, leukemiją arba imunines ligas, kurioms gydyti yra reikalingas ilgalaikis vaistų naudojimas ir palyginti didelės dozės.

Neseniai buvo aprašyta keletas vitamino D analogų, pasižyminčių tam tikru selektyvumu, kurių ląstelių diferenciacijos indukavimo/ląstelių proliferacijos inhibavimo aktyvumas yra labiau išreikštas, palyginus su poveikiu į kalcio metabolizmą.

Pavyzdžiui, vitamino D₃ analogas, MC 903, turintis 22,23-dvigubą jungtį, 24-hidroksilo grupę ir kuriame 25, 26 ir 27 anglies atomai yra sujungti į trinarį žiedą, yra stiprus ląstelių diferenciacijos induktorius ir ląstelių proliferacijos inhibitorius, ir tik vidutiniškai veikia kalcio metabolizmą in vivo (Binderup, L. and Bramm, E., Biochemical Pharmacology 37, 889-895 (1988)). Tačiau šis selektyvumas nesutampa su in vitro tyrimais, kurie rodo, kad MC 903 lygiai taip pat gerai, kaip ir 1,25(OH)₂D₃, susijungia su žarnyno vitamino D receptoriais. Todėl gali būti, kad nedidelis MC 903 poveikis į kalcio metabolizmą in vivo yra susijęs su greitu junginio metabolizmu, o tai riboja šio junginio sisteminio panaudojimo potencialą.

Tvirtinama, kad 24-homo-1,25-dihidroksivitaminas D₃ ir 26-homo-1,25-dihidroksivitaminas D₃ (kartu su jų 22,23-didehidroanalogais) turi tą patį sugebėjimą, kaip ir 1,25(OH)₂D₃, susijungti ir su žiurkių bei viščiukų žarnyno receptoriais, ir su receptoriais, esančiu žmogaus čiulpų leukemijos ląstelių linijoje (HL-60), ir bent 10 kartų stipriau negu 1,25(OH)₂D₃ indukuoja HL-60 ląstelių diferenciaciją in vitro (Ostrem, V.K.; Tanaka, Y.; Prahl J.; DeLuca, H.F.; and Ikekawa, N.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 2610-14 (1987)). Vertinant kalcio metabolizmą in vivo, šie junginiai yra testuojami kaip atitinkamai "žymiai mažiau veiklus" ir "daugiau veiklus" negu 1,25(OH)₂D₃.

Buvo sintezuotas 26,27-dimetil-1 α ,25-dihidroksivitaminas D₃, bet publikuoti duomenys apie jo biologinį aktyvumą yra prieštaringi. (Sai, H.; Takatsuto, S.; Hara, N.; and Ikekawa, N.; Chem. Pharm. Bull. 33, 878-881 (1985) ir Ikekawa, N.; Eguchi, T.; Hara, N.; Takatsuto, S.; Honda, A.; Mori, Y.; and Otomo, S.; Chem. Pharm. Bull. 35, 4362-4365 (1987)). Šie autoriai aprašė ir labai gimininę 26,27-dietil-1 α ,25-dihidroksivitaminą D₃; šiuo atveju jis laikomas "beveik neturiniu vitamino D aktyvumu" (t.y. poveikio į kalcio metabolizmą), tuo tarpu yra 10 kartų labiau veiklus, negu 1,25(OH)₂D₃ ląstelių diferenciacijos indukavimo požiūriu.

JAV patente 4 804 502 aprašomi junginiai, turintys trigubą jungtį vitamino D šoninėje grandinėje, ir pareiškama, kad jie yra naudingi gydant ligas, charakterizuojamas kalcio metabolizmo nepakankamumu.

Tas faktas, kad tėra tik nedideli struktūriniai skirtumai tarp aukščiau minėtų junginių, rodo, kad pagal šiuo metu esančius duomenis negalima numatyti struktūros vitamino D analogų, kurie turėtų tinkamą selektyvumo laipsnį, kurį atspindi didesnis ląstelių diferenciacijos aktyvumas in vitro, lyginant su sugebėjimu susijungti su žarnyno vitamino D receptoriais in vitro. Be to, reikalą komplikuoja duomenys, kad receptoriaus susijungimo sugebėjimas in vitro nevisada sutampa su in vivo tyrimais, kas tikriausiai atspindi farmakokinetinį skirtumą tarp šių junginių.

Šio išradimo junginių struktūra nuo aukščiau minėtų vitamino D analogų, tarp kurių, kaip buvo aprašyta, yra tokių, kurie turi stiprų poveikį į ląstelių diferenciaciją/proliferaciją, skiriasi metilo grupės prie 20-anglies atomo konfigūracija. Netikėtai buvo rasta, kad ši "negamtinė" konfigūracija, esanti I formulės junginiuose (o taip pat ir junginiuose, aprašytuose mūsų paraiškoje tarptautiniam patentui PCT/DK90/00156, padavimo data 1990 m. birželio 19 d., publikacijos numeris WO 91/00271) turi gilią ir naudingą biologinę reikšmę. Buvo pastebėta, kad tam tikras I formulės junginys, palyginus su atitinkamu junginiu, turinčiu "gamtinę" C-20 konfigūraciją (sukeisti metilo ir vandenilio radikalai) turi vieną arba daugiau tokių privalumų:

(a) stipresnis poveikis į ląstelių diferenciaciją/proliferaciją;

(b) didesnis selektyvumas, kur poveikis į ląstelių diferenciaciją/proliferaciją yra stipriau išreikštas, negu poveikis į kalcio metabolizmą;

(c) stipresnis poveikis į interleukinų pasigaminimą ir veikimą;

(d) didesnis selektyvumas, kur poveikis į interleukinų pasigaminimą ir veikimą yra labiau išreikštas, negu poveikis į kalcio metabolizmą.

Todėl išradime aprašomi junginiai yra ypatingai tinkami tiek lokaliniam, tiek ir sisteminiam gydymui ir profilaktikai žmonių ir veterinarinių sutrikimų, charakterizujamų 1) nenormalia ląs-

telių proliferacija ir/arba ląstelių diferenciacija, tokių kaip tam tikri dermatologiniai sutrikimai, įskaitant psoriazė ir tam tikras vėžio formas, 2) imuninės sistemos sutrikimais, pvz., autoimuninės ligos, įskaitant cukrinį diabetą, "šeimininkas prieš persodintą audinį" reakciją, transplantatų atmetimą; o taip pat ir gydymui uždegiminių ligų, tokių kaip reumatinis artritas ir astma. Aknė, nuplikimas ir hipertenzija yra kiti sutrikimai, kurie gali būti gydomi išradime aprašomais junginiais. Pagaliau, kadangi naudojant vietinį gydymą išradime aprašomais junginiais stebimas odos pastorėjimas, šie junginiai gali būti naudingi odos senėjimo, įskaitant foto-senėjimą, gydymui ir profilaktikai.

Galima tikėtis, kad šie junginiai dėl jų nedidelio polinkio sukelti hiperkalcemiją ilgalaikio vartojimo atveju bus vertingi ilgalaikiam hiperparatiroidizmo (ypač antrinio hiperparatiroidizmo, susijusio su inkstų sutrikimu) gydymui, osteogenezės greitiniui ir osteoporozės gydymui. Šių indikacijų atveju čia aprašyti junginiai turi didesnę terapinę santykį, negu anksčiau šiam tikslui taikomi junginiai (žr. US 4 948 789 ir EP 0385446 A2).

Šie junginiai gali būti naudojami kartu su kitais vaistais. Persodinto audinio atmetimo ir "persodinto audinio prieš šeimininką" reakcijos profilaktikai gydymas šiais junginiais gali būti sėkmingai derinamas su gydymu, pvz., ciklosporinu.

I formulės junginiai gali būti pagaminti iš vitamino D aldehido darinio II ($m=0$) (1 schema); jo sintezė buvo aprašyta /M.J. Calverley, Tetrahedron 43, 4609 (1987)/, pavyzdžiui, 1-4 schemose nurodytais keliais. Kai $m=0$, pradinė medžiaga 2 scheme yra aldehidas II ($m=0$); kai $m=1$ arba $m=2$, pradine medžiaga vietoj II ($m=0$), naudojami II formulės aldehido homologai, turintys skirtingą anglies atomų skaičių šoninėje grandinėje (20). Kai $m=1$, 2, scheme pradine medžiaga yra II junginio 20-homo, o kai $m=2$ - 20-bishomoanalogai. Kadangi tokie II junginio 20-homo arba 20-bishomo analogai gali būti sintezuojami įvairiais specialistui žinomais būdais, pirmenybė teikiama tinkamoms standartinėms reakcijoms, pvz., aprašytoms: R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH 1989, 733. Jeigu reikia, gali būti įtraukta mo-

lekulės jautrios trieno sistemos laikina apsauga.

II formulės junginius galima patogiai paversti III ir IV formulės junginiais (2 schema), panaudojant gerai žinomą 2-jų stadijų būdą, kuriame aldehidą paverčiamas alkinu; šis būdas buvo panaudotas pvz., steroidų chemijoje (žr. pvz., Burger, A. et al., Tetrahedron, 44, 1141 (1988)), bet anksčiau nebuvo pritaikytas vitamino D chemijoje. Į šį būdą įeina Vitigo tipo aldehido II pavertimas į dihalogenvinilo darinį III, po to seka eliminavimo-alkilinimo reakcija, atliekama bevandenėse, bazinėse sąlygose (butillitis tetrahidrofurane (THF)), geriausia reakcijos pagreitinimui pridedant katalizatoriaus, pvz., heksametilfosfamido (HMPA). Neišskirto tarpinio anijono $-C=C^{\ominus}$ (t.y. ličio acetilido, LA), III junginio darinio, alkilinimas, norint gauti IV, atliekamas veikiant šoninę grandinę sudarančiu junginiu, kurio bendra formulė Z-R, kurioje Z yra atskylanti grupė, tokia kaip halogenas (Cl, Br arba J), arba para-toluolsulfoniloksi, metansulfoniloksi arba trifluormetansulfoniloksi, o R yra $-(Q)-C(R^1)(R^2)X$ arba, jeigu reikia, yra radikalas, kuris gali būti paverstas į šią grupę bet kurioje iš patogių vėlesnių stadijų (arba keliose stadijose). Taigi, R grupė IV, V ir VI junginiuose nebūtinai turi tą pačią reikšmę tam tikroje sintezės sekoje. R grupės pavertimas į $-(Q)-C(R^1)(R^2)X$ gali vykti per kelias stadijas ir gali taip pat įeiti molekulės jautrios trieno sistemos laikina apsauga. Apart bet kokių reikiamų modifikacijų šoninėje grandinėje (R), IV junginio pavertimas į I junginį apima fotoizomerizacijos stadiją ir desililinimo stadiją, analogiškas stadijoms, naudotoms kitų vitamino D analogų sintezei paskutinėse stadijose (žr. Europos patentą Nr. 0 227 826).

Specialiais atvejais, kai Q yra vienguba jungtis arba $Q = CH_2$, IV junginį galima patogiai sintezuoti pagal panašią metodiką, pavaizduotą 3 schemeje, kuri iliustruoja nukleofilinio LA pavertimą į IV formulės junginius, veikiant kitokiais nukleofilais, negu RZ; t.y. aldehidais ir ketonais, oksiranais ir dvigubos transformacijos būdu, panaudojant metilo jodidą, o po to butillitį, ir tada aldehidą arba ketoną.

Panašiai, specialiais atvejais, kai $Q = (CH_2)_2$, IV junginys kartais gali būti gaunamas geriausia pagal vieną iš panašių metodikų, atvaizduotų 4 schemeje, kuri taip pat iliustruoja tiek laipsnišką radikalo R transformavimą, vykdomą po LA alkilinimo RZ, į

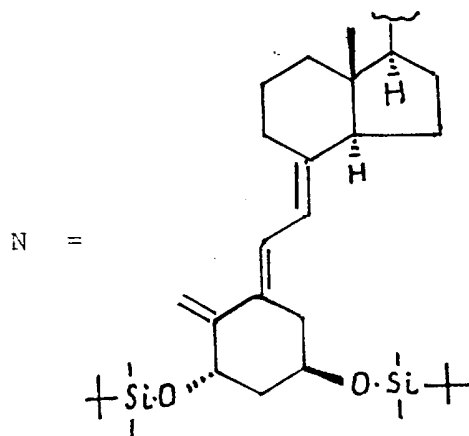
norimą IV junginio radikalą R, tiek ir LA reakciją su oksetanais; ir taip pat LA reakciją su MeJ, tada BuLi ir pagaliau su oksiranu.

Gali būti patogų sukeisti alkilavimo ir fotoizomerizacijos (d) reakcijų tvarką; šiuo atveju III junginio (5Z)-izomeras yra svarbiausia tarpinė medžiaga.

Šoninę grandinę sudarantys junginiai, RZ, yra arba žinomi (keletas jų yra aprašyta paraiškoje tarptautiniam patentui PCT/DK89/00079) arba gali būti gaunami analogiškai, kaip ir junginiai, aprašyti PCT/DK89/00079. Paprastai R yra $-(Q)-C(R^1)(R^2)X^1$, kur X^1 yra vandenilis arba OH grupė, arba blokuota OH grupė, pvz., tetrahidropiranoloksi- arba trialkilsililoksi grupė. (Bet kuris iš RZ THP-eterių, neaprašytų PCT/DK89/00079, gali būti lengvai pagamintas iš atitinkamo alkoholio).

Šio išradimo aprašyme naudojami tokie standartiniai sutrumpinimai: Me = metilas; Et = etilas; Pr^n = n-propilas; Pr^i = izopropilas; Bu = n-butilas; Bu^t = tret.-butilas, THP = tetrahidro-4H-piran-2-ilas; HMPA = heksametilfosfamidai; THF = tetrahidrofuranas; Ts = p-toluolsulfonilas; TBA = tetra-(n-butil)-amonis; DMF = dimetilformamidai.

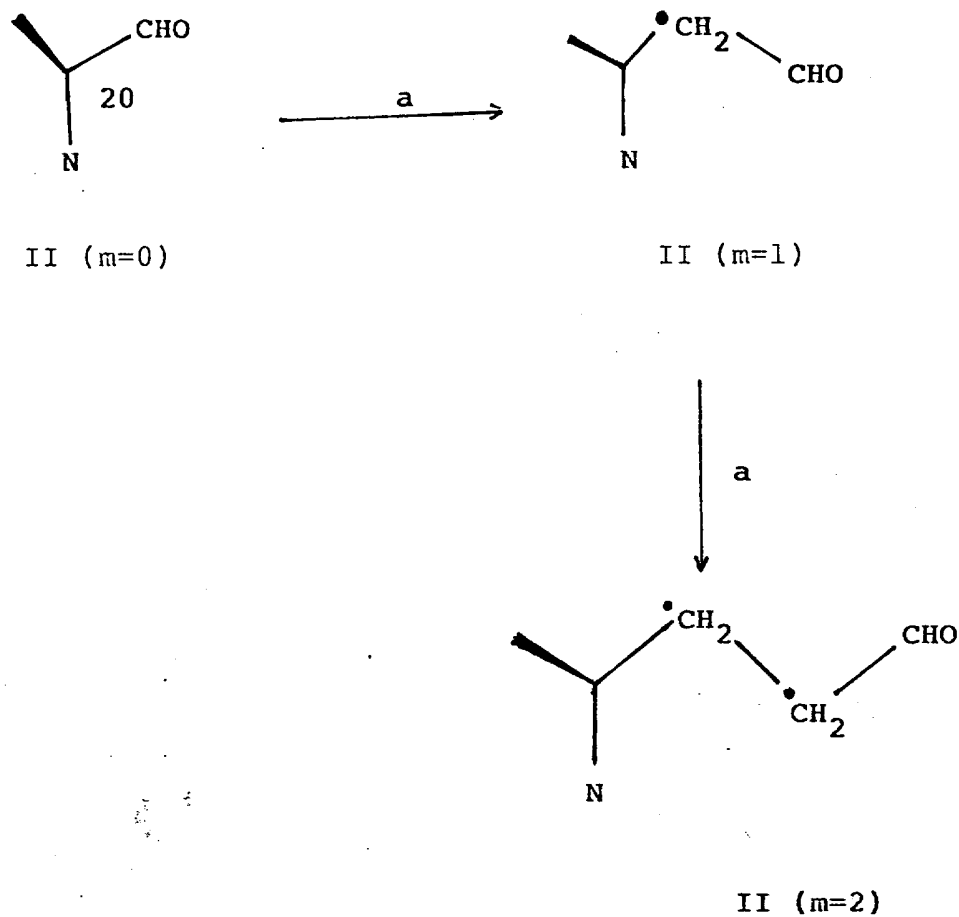
1-4 schemose naudojamas toks sutrumpinimas:



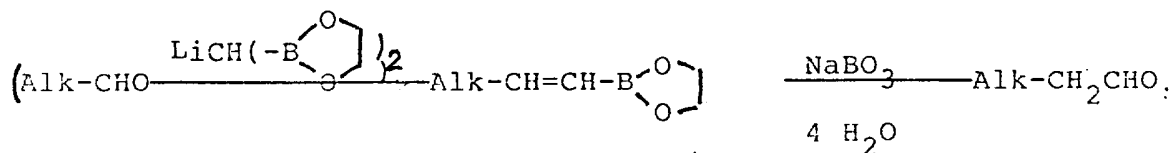
Pastabose prie 1-4 schemų nėra nurodytos atitinkamos apdorojimo vandeniui stadijos.

LT 3666 B

1 schema

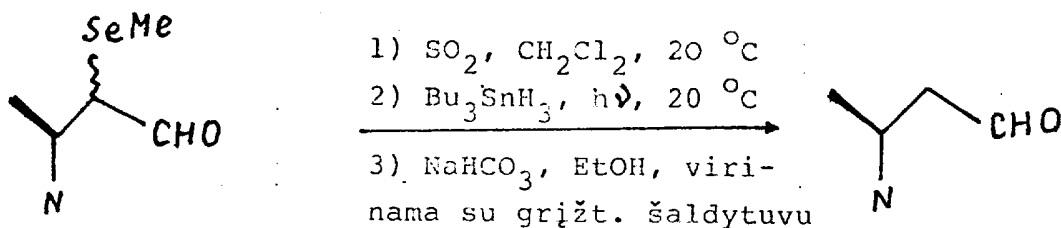
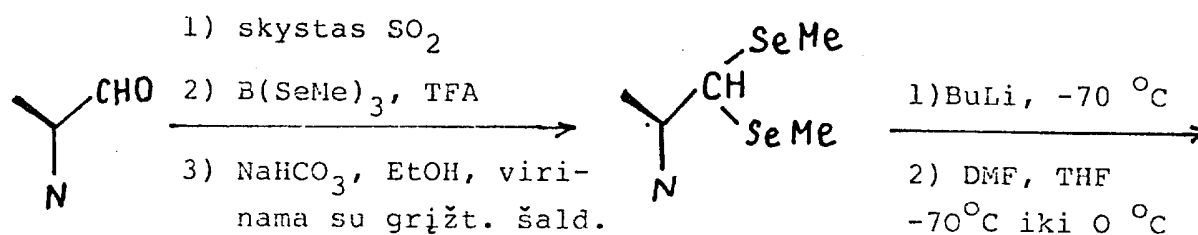
Pastabos 1 schemai:

a) Ypatingai tinkama reakcija, kurioje vengiama rūgštinių sąlygų yra (Matteson, D.S. and Moody, R.J., J. Org. Chem. 45, 1091 (1980)):

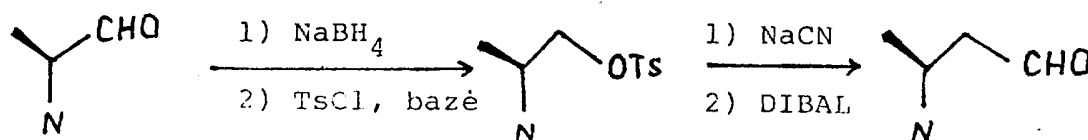


Kitos tinkamos metodikos yra pvz.:

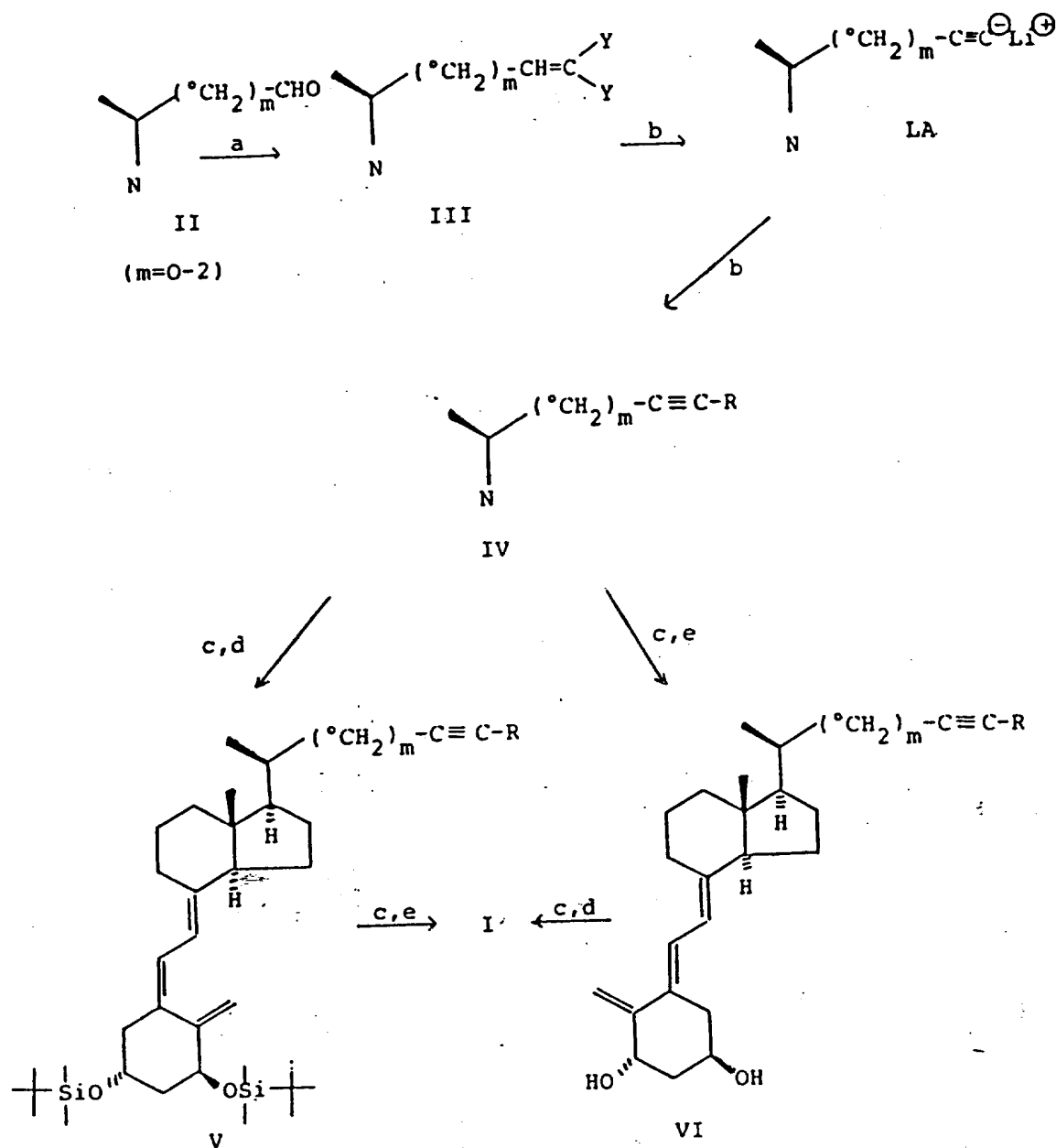
1) Reakcijų seka, analogiška reakcijoms, aprašytoms literatūroje, naudojamoms atitinkamų 20(S) ("20-normalus") 20-homoaldehidų sintezėje (Calverley, M.J., Tetrahedron Lett, 28, 1337 (1987) ir Calverley, M.J., Synlett, 155 (1990):



2) Metodas analogiškas aprašytam (Wowkulich et al., Tetrahedron, 40, 2283 (1984)) C, D žiedų eilės sintezėje:



2 schema

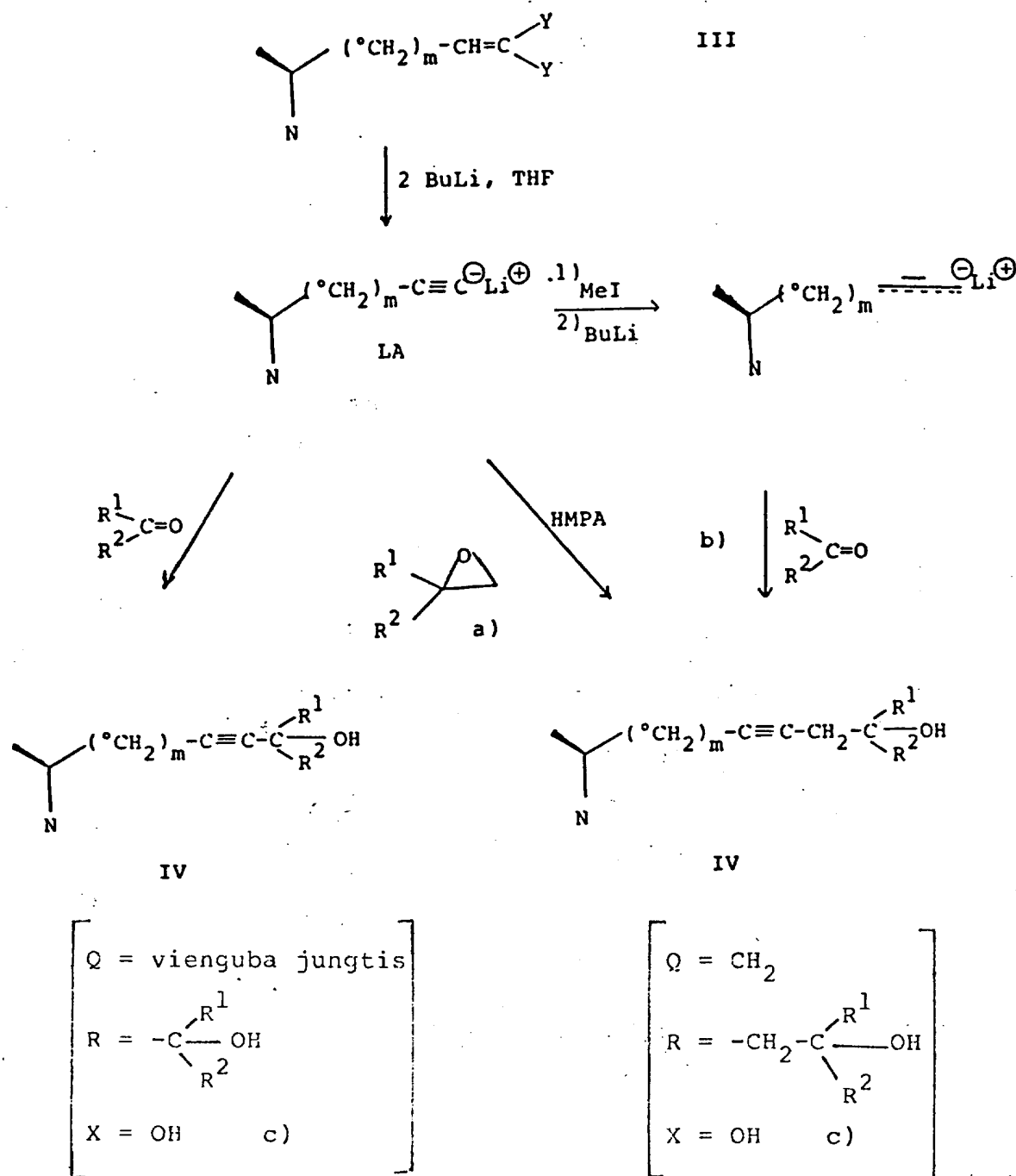


Pastabos 2 schemai:

- a) Reakcija su Vitigo tipo reagentu, pvz., $[(CH_3)_2N]_3P=CCl_2$ arba $(C_6H_5)_3P=CBr_2$ (žr. pvz., Salmond, W.G. et al., Tetrahedron Letters, 1977, 1141), (Y = Cl, atitink. Br), tinkamame bevandeniame tirpiklyje (pvz., dichlormetane).
- b) Veikiant III dviem moliais bazės, pvz., BuLi, gaunamas tarpinis ličio acetilidas, LA, kuris po to alkilinamas šoninę grandinę sudarančiu reagentu R-Z, esant arba nesant katalizatoriaus (pvz., HMPA), bevandeniame tirpiklyje (pvz., THF).
- c) Funkcinių grupių modifikacija šoninėje grandinėje pagal pasirinkimą.
- d) Izomerizacija, panaudojant $h\nu$ -tripletinių būsenų sužadintoją, pvz. antraceną.
- e) Deblokavimas su TBA^+F^- arba HF.

Reikia pažymėti, kad nors parodytos tarpinės medžiagos gali turėti blokuotas hidroksilo grupes tret-butildimetilsililo eterių tipo, į išradimą įeina ir alternatyvių, gerai žinomų hidroksilo grupę blokuojančių grupių panaudojimas (tokių, kaip grupės, aprašytos T.W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", Wiley, New York, 1981), o taip pat ir alternatyvios deblokavimo reakcijos.

3 schema

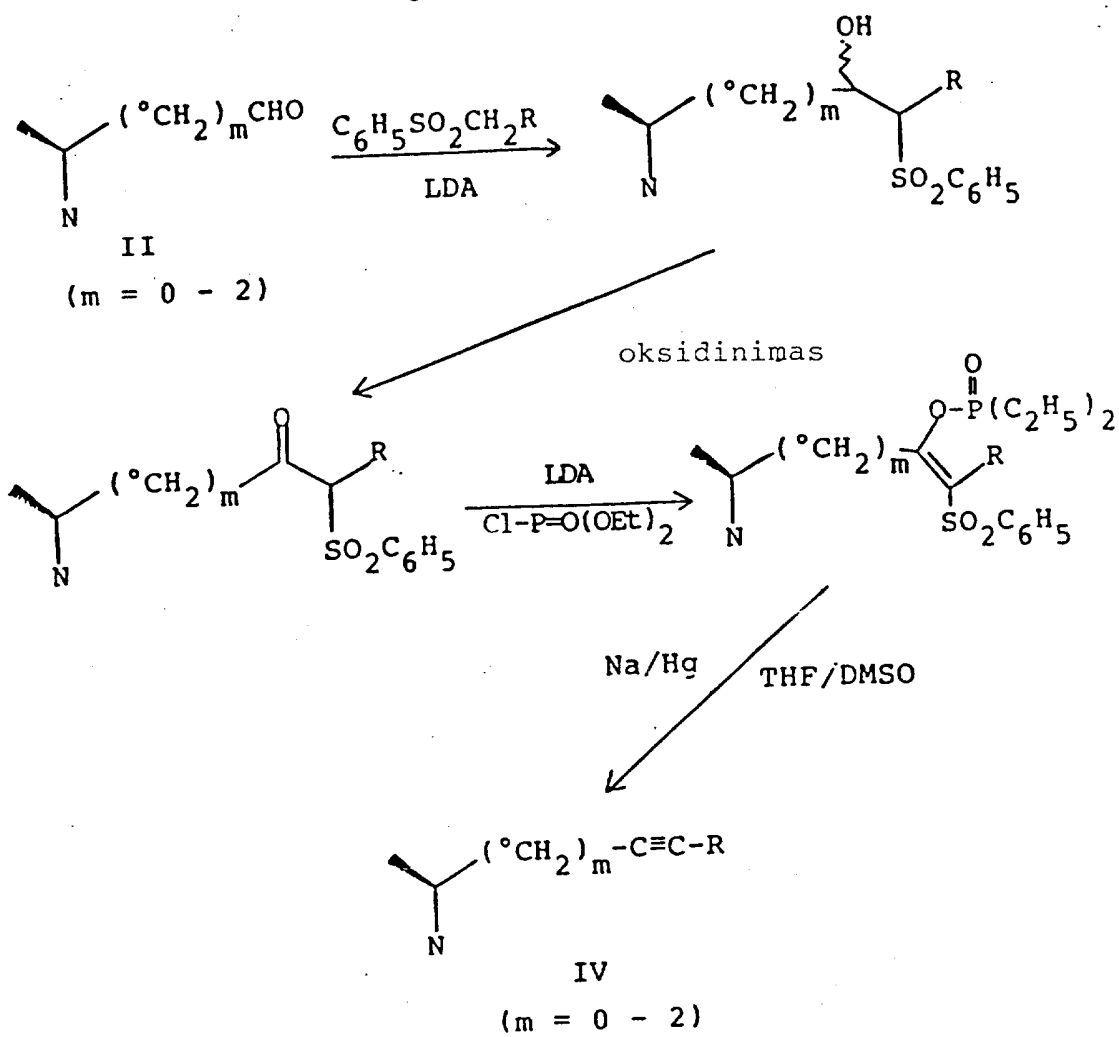


Pastabos 3 ir 4 schemai

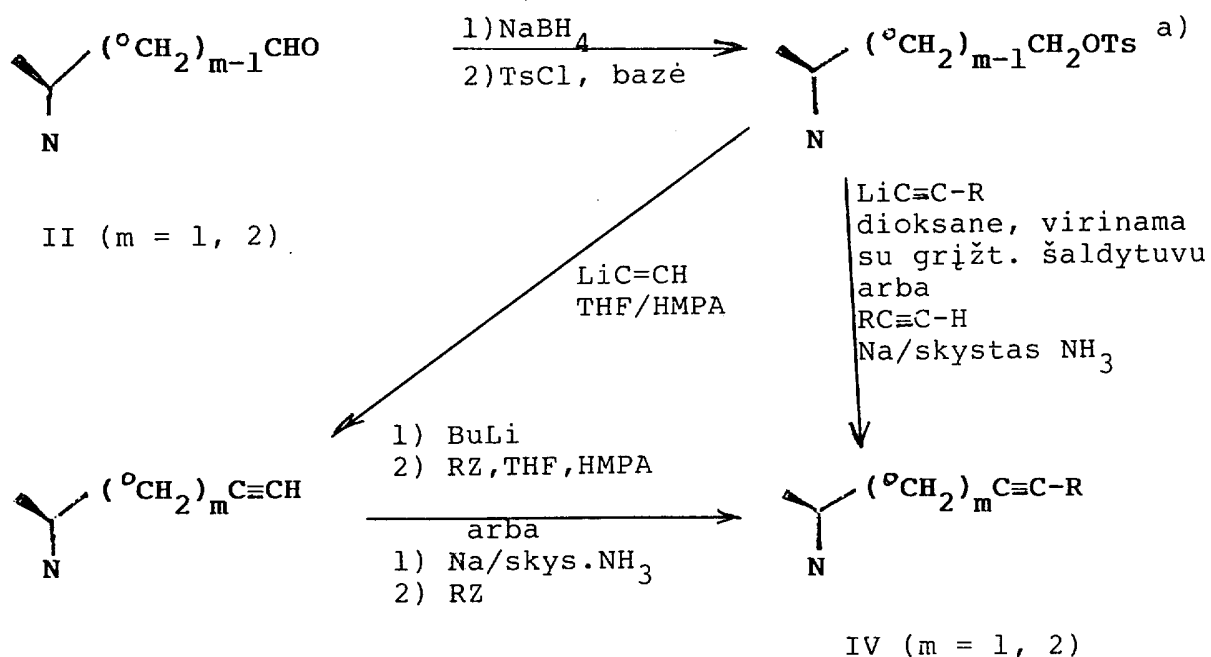
- a) Žr. pvz., Salmond, W.G. et al., Tetrahedron Letters, 1977, 1237.
- b) Žr. pvz., Burger, A. et al., Tetrahedron, 44, 1141 (1988).
- c) 3 ir 4 schemų IV junginiai turi neblokuotą hidroksilo grupę šoninės grandinės fragmente, R. Sekančios stadijos iš IV į I per V arba VI yra tokios pačios, kaip nurodyta 2 schemoje.

Apart I formulės junginių gavimo metodų, nurodytų 2, 3 ir 4 schemose, pagal analogiją, gali būti naudojami ir kiti literatūroje žinomi metodai. Tačiau, priklausomai nuo $(^o\text{CH}_2)_m$, Q, R^1 , R^2 ir X^1 prigimtys, kiekvienu specialiu atveju gali būti tokių metodų taikymo apribojimai. Kai kuriais atvejais gali prireikti laikinai apsaugoti jautrią trieninę sistemą, pvz., panaudojant skystą SO_2 . Kai kuriuos iš tarpinio junginio IV (2, 3 ir 4 schemas) gavimo metodų iliustruoja 5 ir 6 schemas:

5 schema



6 schema



a) kitos atskylančios grupės, pvz., triflatas, gali būti įvestos vietoj tozilatato.

Šiuos junginius numatoma panaudoti farmacinėse kompozicijose, kurios, kaip buvo aprašyta aukščiau, yra tinkamos, gydant žmonių ir gyvulių susirgimus.

Reikiamas I formulės junginio (žemiau vadinamo veikliąja medžiaga) kiekis terapiniam poveikiui gauti žinoma keisis, priklausomai nuo paties junginio, nuo vartojimo būdo ir gydomo žinduolio. Išradime aprašomi junginiai gali būti naudojami parenteraliniu, intraartikulinio, enteraliniu arba vietiniu būdais. Naudojant enteraliniu būdu, junginiai yra gerai absorbuojami, ir šis būdas yra tinkamiausias, gydant sisteminius susirgimus. Dermatologinių susirgimų, tokių kaip psoriazė, arba akių ligų atveju pirmenybė teikiama vietiniam arba enteraliniam būdai.

Gydant kvėpavimo ligas, tokias kaip astma, pirmenybė teikiama aerosoliui.

Nors veiklioji medžiaga gali būti skiriama vartojimui vie-

na, kaip neapdorotas chemikalas, geriau ją pateikti farmacinės kompozicijos pavidalu. Patogu, kai veiklioji medžiaga sudaro nuo 0,1 m.d. iki 0,1 kompozicijos svorio %.

Terminas "dozės vienetas" reiškia vienetinę, t.y. atskirą dozę, kurią galima būtų skirti pacientui, ir kuri gali būti patogiausiai naudojama ir fasuojama, išliktų fiziškai ir chemiškai stabilus vienetas, į kurį įeina arba veiklioji medžiaga kaip tokia, arba jos mišinys su kietais arba skystais farmaciniais skiedikliais arba nešikliais.

Šio išradimo kompozicijos, skirtos tiek veterinarijai, tiek ir žmonių gydymui, apima veikliąją medžiagą kartu su farmaciškai tinkamais nešikliais, o esant reikalui, ir kitais terapiniais ingredientais. Nešikliai turi būti "priimtini" ta prasme, kad jie turi būti suderinami su kitais kompozicijos ingredientais ir nekenksmingi jų vartotojui.

Šios kompozicijos apima pvz. tokias kompozicijas, kurios turi formą, tinkamą peroraliniam, rektaliniam, parenteraliniam (įskaitant poodinį, į raumenis ir intraveninį), intraartikuliniam ir vietiniam panaudojimui.

Kompozicijos gali būti pateikiamos dozės vienetų formoje ir gali būti pagamintos bet koku iš farmacijoje gerai žinomų metodų. Į visus metodus įeina veikliosios medžiagos sumaišymo su nešikliu, kuriame yra vienas arba daugiau pagalbinių ingredientų, stadija. Paprastai kompozicijos gaminamos vienodai ir tampriai sujungiant veikliąją medžiagą su skystu nešikliu arba su labai susmulkintu kietu nešikliu, arba ir skystu, ir kietu nešikliais, ir tada, jeigu reikia, produktui suteikiama reikiama forma.

Šio išradimo kompozicijos, tinkamos peroraliniam vartojimui, gali būti atskirų vienetų, tokių kaip įvairios kapsulės, įvairios tabletės, kurių kiekvienoje yra iš anksto nustatytas veikliosios medžiagos kiekis, formoje; miltelių arba granulių formoje; tirpalo arba vandeninės arba nevandeninės suspensijos formoje; arba alyva/vandenyje arba vanduo/alyvoje formoje. Veiklioji medžiaga taip pat gali būti naudojama didelių

piliulių, gydančiųjų tyrelių arba pastų formoje.

Tabletės gali būti padaromos presuojant arba liejimo būdu formuojant veikliąją medžiagą, jeigu reikia, su vienu arba daugiau pagalbinių ingredientų. Presuotos tabletės gali būti gaunamos, presuojant tam tikslui pritaikyta mašina veikliąją medžiagą, kuri turi laisvai tekančią formą, tokią kaip milteliai arba granulės, kurios, esant reikalui, yra sumaišytos su rišikliu, sutepančia medžiaga, inertiniu skiedikliu, paviršiaus aktyviu arba disperguojančiu priedu. Liejimo būdu formuotos tabletės gali būti padaromos, liejant tam tikslui pritaikyta mašina miltelių pavidalo medžiagos ir atitinkamo nešiklio mišinį, sudrėkintą skystu inertiniu skiedikliu.

Kompozicijos rektaliniam naudojimui gali būti žvakučių formos, į kurias įeina veiklioji medžiaga ir nešiklis, toks kaip, pvz., kakao sviestas, arba jos naudojamos klizmoms.

Į kompozicijas, tinkamas parenteraliniam vartojimui, įeina sterilūs veikliosios medžiagos tirpalai aliejuje arba vandenyje; geriausia, kai jie yra izotoniški vartotojo kraujui.

Kompozicijos, tinkamos intraartikuliniam vartojimui, gali būti veikliosios medžiagos sterilių vandeninių preparatų formoje; veiklioji medžiaga gali būti monokristalų pavidalu, pvz., mikrokristalų suspensijos vandenyje formoje. Liposominės kompozicijos arba organizme suyrančios polimerinės sistemos taip pat gali būti panaudojamos veikliajai medžiagai pateikti tiek intraartikuliniam vartojimui, tiek ir akių gydymui.

Kompozicijos, tinkamos vietiniam vartojimui, įskaitant akių gydymą, apima skystus arba pusiau skystus preparatus, tokius kaip skysti tepalai (linimentai), losjonai, geliai, aplikantai, alyva/vandenyje arba vanduo/alyvoje emulsijos, tokios kaip kremai, tepalai arba pastos; arba tirpalai bei suspensijos, tokios kaip lašai.

Astmos gydymui reikalingai miltelių inhaliacijai gali būti panaudojamos savaeigės arba įpurškimo kompozicijos, kurias išskirsto purškimo dėžutė, purkštukas arba pulverizatorius.

Geriausia, kai kompozicijų išskirstytų dalelių dydis yra nuo 10 iki 100 μ .

Tinkamiausia, kai tokios kompozicijos yra smulkiai išskirstomų miltelių formoje, plaučių ligų gydymui panaudojant miltelių inhaliacijos įtaisus, arba yra savaeigės miltelių išskirstymo kompozicijos. Savaeigių tirpalų ir įpurškimo kompozicijų atveju, reikiamas efektas yra pasiekiamas arba parenkant vožtuvą, kuris turi pageidaujamas įpurškimo charakteristikas (t.y. gali duoti norimo dydžio dalelių srovę), arba įterpiant veikliąją medžiagą, kaip suspenduotus miltelius, į kontroliuojamo dydžio daleles. Šios savaeigės kompozicijos gali būti arba miltelius išskirstančios kompozicijos, arba kompozicijos, išskirstančios veikliąją medžiagą tirpalo arba suspensijos lašelių pavidalu.

Pageidautina, kad savaeigės miltelius išskirstančios kompozicijos turėtų kietos veikliosios medžiagos daleles ir skystį-stūmiklį, kurio virimo temperatūra atmosferos slėgyje yra žemiau 18 °C. Skysčiu-stūmikliu gali būti bet koks žinomas medicininiam vartojimui tinkamas skystis-stūmiklis; juo gali būti vienas arba daugiau C_1 - C_6 alkilangliavandenilių arba halogenintų C_1 - C_6 -alkilangliavandenilių, arba jų mišiniai; ypač tinkami yra chlorinti arba fluorinti C_1 - C_6 -alkilangliavandeniliai. Paprastai toks skystis sudaro nuo 45 iki 99,9 kompozicijos svorio %, o veiklioji medžiaga sudaro nuo 0,1 m.d. iki 0,1 kompozicijos svorio %.

Be aukščiau minėtų ingredientų, į šio išradimo kompozicijas gali įeiti vienas arba daugiau papildomų ingredientų, tokių kaip skiedikliai, buferiai, skonį suteikiantys priedai, risikliai, paviršiaus aktyvios medžiagos, sutirštinančios medžiagos, lubrikantai, apsaugančios medžiagos, pvz., metilhidroksi-benzoatas (įskaitant antioksidantus), emulgikliai ir pan.

Be to, į kompozicijas gali įeiti kitos terapiškai aktyvios medžiagos, paprastai naudojamos aukščiau minėtų patologijų gydymui.

I Formulės junginys, skirtas naudoti sisteminių susirgimų gydymui, naudojamas nuo 0,1 iki 100 μ g, geriausia nuo 0,2 iki 25 μ g paros dozėmis. Vietiniam dermatologinių susirgimų gydymui skiriami tepalai, kremai arba losjonai, kuriuose I junginio yra nuo 0,1 iki 500 μ g/g, geriausia nuo 0,1 iki 100 μ g/g. Vietiniam

gydymui oftalmologijoje skiriami tepalai, lašai arba geliai, kuriuose I formulės junginio yra nuo 0,1 iki 500 $\mu\text{g/g}$, geriausia nuo 0,1 iki 100 $\mu\text{g/g}$. Peroraliniam naudojimui skirtas kompozicijas geriausia suformuoti į tabletes, kapsules arba dražė, kuriuose I junginio yra nuo 0,05 iki 50 μg , geriausia nuo 0,1 iki 25 μg viename dozės vienetė.

Toliau bus aprašomi šio išradimo apimtės neribojantys pradinų medžiagų ir produktų sintezės pavyzdžiai.

Pradinių medžiagų ir produktų sintezės pavyzdžiai

B e n d r o j i d a l i s

I formulės junginių pavyzdžiai duoti 1 lentelėje.

Branduolių magnetinio rezonanso spektrų (300 MHz) cheminių poslinkių reikšmės (δ) duotos deuteriochloroformo tirpalams vidinio standarto - tetrametilsilano ($\delta=0$) arba chloroformo ($\delta=7,25$) atžvilgiu. Nurodytos multiplėto, tiek išreikšto (dubletto (d), triplėto (t), kvarteto (k), tiek ir neišreikšto (m)) reikšmės yra paimtos apytikriai viduriniame taške, jeigu nenurodytas intervalas (s - singletas, pl - platus). Sukinio-sukinio sąveikos konstantos (J) duotos hercais ir kartais yra suapvalintos iki arimiausio vieneto.

Eteris yra dietilo eteris, jis buvo džiovintas natriu. THF buvo džiovintas natriu ir benzofenonu. Petrolio eteris atitinka pentano frakciją. Reakcijos buvo vykdomos kambario temperatūroje, jeigu nenurodyta kitaip. Į nurodytas apdorojimo metodikas įeina praskiedimas specifiniu tirpikliu (kitais atvejais tirpikliu, kuriame vyko cheminė reakcija), perplovimas vandeniu, po to druskos tirpalu, džiovinimas bevandeniu MgSO_4 ir nugarinimas vakuume iki liekanos. Chromatografuojama per silikagelį.

l p r a d i n ė s m e d ž i a g o s g a v i m a s

1(S),3(R)-bis-tret-butildimetilsililoksi-20(R)-2,2-dichlorvinil-9,10-seko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trienas (1 junginys)

Į aldehido II ($m=0$) (1,15 g) ir bromtrichlormetano (0,44 g) tirpalą sausame dichlormetane (6 ml), šaldomą iki -20°C ir maišomą argono atmosferoje per 40 minučių sulašinamas tris(dimetilamino)fosfino (0,72 g) tirpalas sausame dichlormetane (4 ml).

Mišinys maišomas dar 30 minučių -20°C temperatūroje, o po to 20 valandų -20°C temperatūroje. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp praskiesto druskos tirpalo (75 ml) ir dichlormetano (75 ml). Organinis sluoksniš plaunamas vandeniu ir džiovinamas. Liekana, gauta vakuume nugarinus tirpiklį, chromatografuojama (eliuentas - 1 % eterio tirpalas petrolio eteriye) ir perkristalinama iš metanolio. Gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

Lyd. temp.: $120-123^{\circ}\text{C}$.

BMR: $\delta = 0,06$ (m, 12H), $0,51$ (s, 3H), $0,86$ (s, 9H), $0,89$ (s, 9H), $0,96$ (d, 3H), $1,00-2,10$ (m, 13H), $2,30$ (pl d, 1H), $2,43$ (m, 1H), $2,55$ (dd, 1H), $2,88$ (dd, 1H), $4,21$ (m, 1H), $4,53$ (m, 1H), $4,94$ (m, 1H), $4,98$ (m, 1H), $5,71$ (d, 1H), $5,82$ (d, 1H), $6,45$ (d, 1H).

2 pradinės medžiagos gavimas

1(S),3(R)-bis-tret-butildimetilsililoksi-20(R)-(6-etil-6'-trime-
tilsililoksi-okt-1'-in-1'-il)-9,10-seko-pregna-5(E),7(E),10(19)-
trienas (2 junginys)

Į 1 junginio (0,28 g) tirpalą sausame THF (16 ml), atšaldytą iki -70°C ir maišomą argono atmosferoje, per 5 minutes sulaušinamas butilličio tirpalas (heksane, 1,6 M, 0,7 ml). Maišoma 1 valandą -70°C temperatūroje ir 2 valandas 20°C temperatūroje. Mišinys atšaldomas iki -10°C , per 3 minutes pridedama 1-brom-4-etil-4-trimetilsililoksiheksano (0,38 g), o po to per 4 minutes - sauso HMPA (2 ml). Maišoma -10°C temperatūroje dar 7 minutes ir po to 3 valandas 20°C temperatūroje. Reakcijos mišinys išpilamas į 25 ml pusiau prisotinto druskos tirpalo ir ekstrahuojamas eteriu (2x50 ml). Sujungti organiniai sluoksniai plaujami (greitai) 1 N druskos rūgštimi (25 ml), 1 % vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu (25 ml), vandeniu (25 ml) ir druskos tirpalu (25 ml). Džiovinama MgSO_4 , nugarinama vakuume, gauta alyva chromatografuojama du kartus (pirmiausia eliuentu naudojama 2 % eterio tirpalas petrolio eteriye, po to 0,2 % etilacetato tirpalas heksane). Gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

BMR: $\delta = 0,05$ (m, 12H), $0,09$ (s, 9H), $0,57$ (s, 3H), $0,81$ (t, 6H), $0,85$ (s, 9H), $0,89$ (s, 9H), $1,11$ (d, 3H), $1,45$ (k, 4H), $1,00-2,08$ (m, 16H), $2,12$ (m, 2H), $2,22$ (m, 1H), $2,31$ (pl d, 1H), $2,41$

LT 3666 B

(pl d, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,88 (pl d, 1H), 4,21 (pl d, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,46 (d, 1H).

3 pradinės medžiagos gavimas

1(S),3(R)-bis-tret-butildimetilsililoksi-20(R)-(6'-etil-6'-trimetilsililoksi-okt-1'-in-1'-il)-9,10-seko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (3 junginys)

2 junginio (20 mg), antraceno (10 mg) ir trietilamino (0,005 ml) tirpalas dichlormetane (4 ml), patalpintas į Pyrekso kolbą, argono atmosferoje, maišant apie 10 °C temperatūroje, apspinduliuojamas aukšto slėgio ultravioletinės lempos (TQ 760Z2 (Hanau) tipo) šviesa 20 minučių dėgyje. Reakcijos mišinys nugarinamas vakuume ir veikiamas petrolio eteriu (1 ml), kuriame yra 0,25 % trietilamino. Filtruojama, filtratas koncentruojamas vakuume ir chromatografuojama (eliuentas - 1 % eterio tirpalas petrolio eteriye) Gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

BMR: δ = 0,05 (m, 12H), 0,09 (s, 9H), 0,56 (s, 3H), 0,81 (t, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 1,11 (d, 3H), 1,44 (k, 4H), 0,85-2,75 (m, 22H), 2,83 (pl d, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,24 (d, 1H).

4 pradinės medžiagos gavimas

1(S),3(R)-bis-tret-butildimetilsililoksi-20(R)-(7'-etil-7'-trimetilsililoksi-non-1'-in-1'-il)-9,10-seko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trienas (4 junginys)

Pagal 2 pradinės medžiagos gavimo metodiką, 1-brom-4-etil-4-trimetilsililoksiheksaną pakeitus 1-brom-5-etil-5-trimetilsililoksiheptanu, gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

BMR: δ = 0,05 (m, 12H), 0,09 (s, 9H), 0,57 (s, 3H), 0,80 (t, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,11 (d, 3H), 1,15-2,5 (m, 23H), 1,43 (k, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,46 (d, 1H).

5 pradinės medžiagos gavimas

1(S),3(R)-bis-tret-butildimetilsililoksi-20(R)-(7'-etil-7'-trimetilsililoksi-non-1'-in-1'-il)-9,10-seko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (5 junginys)

Pagal 3 pradinės medžiagos gavimo metodiką, 2 junginį pakeitus 4, gaunamas pavadinime nurodytas junginys.

BMR: δ = 0,05 (m, 12H), 0,10 (s, 9H), 0,56 (s, 3H), 0,80 (t, 6H), 0,86 (s, 18H), 1,10 (d, 3H), 1,05-1,93 (m, 22H), 1,98 (pl t, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,21 (dd, 1H), 2,38 (pl d, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,24 (d, 1H).

1 b e n d r o j i m e t o d i k a

Aldehido II (m = 0 arba 1) pavertimas į aukštesnį homologą (1 schema)

Į tris(etilendioksiboril)metano (2,6 g) tirpalą sauso THF (10 ml) ir sauso dichlormetano (10 ml) mišinyje, atšaldytą iki -78°C ir maišomą argono atmosferoje sulašinamas metillicio tirpalas (1,6 M eteriye; 7,2 ml) ir maišoma dar 2,5 valandos -78°C temperatūroje. Pridedama aldehido II (m=0 arba 1) (10 mmolių) ir mišinys maišomas 3 valandas kambario temperatūroje. Tirpikliai nugarinami vakuume, pridedama 20 ml vandens ir 20 ml dichlormetano ir po to 0°C temperatūroje pridedama 2,0 g natrio perborato tetrahidrato. Mišinys maišomas 1,5 valandos 20°C temperatūroje ir apdorojamas. Chromatografiškai išvalius (eluentas - 10 % eterio tirpalas petrolio eteriye), gaunamas II (m = 1 arba m=2).

2 b e n d r o j i m e t o d i k a

Dihalogenvinilo junginių III pagal 2 schemą gavimas

Panaudojant 2 pradinės medžiagos gavimo metodiką, junginį II (m=0) pakeitus junginiais II, kur m=1 arba m=2, gaunami atitinkami junginiai III pagal 2 schemą.

3 b e n d r o j i m e t o d i k a

Tarpinio ličio acetilido (LA) pagal 2, 3 ir 4 schemas gavimas

Į maišomą (-78°C) atitinkamo III junginio pagal 2 schemą (0,56 mmol) sausame THF (20 ml) argono atmosferoje sulašinamas butillitis heksane (1,2 mmol). Maišoma 1 valandą -78°C temperatūroje ir dar 2 valandas kambario temperatūroje. Gaunamas LA pagal 2, 3 ir 4 schemas.

4 b e n d r o j i m e t o d i k a

Tarpinio ličio acetilido, gauto pagal 3 bendrąją metodiką, LA, alkilimas šoninę grandinę sudarančiu reagentu Z-R pagal 2 schemą

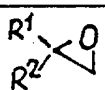
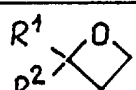
I maišomą ir šaldomą (-10°C) LA, gauto pagal 3 bendrąją metodiką, tirpalą lašinamas atitinkamas sausas Z-R (1,7 mmol) ir sausas HMPA (2 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje tol, kol pilnai įvyksta reakcija, tada reakcijos mišinys apdorojamas taip pat, kaip aprašyta 2 pradinės medžiagos gavimo metodikoje, ir valoma chromatografuojant (eliuentas 1-10% eterio tirpalas petrolio eterioje). Gaunami junginiai IV pagal 2 schemą.

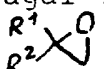
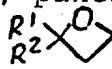
5 b e n d r o j i m e t o d i k a

Tarpinio ličio acetilido (LA), gauto pagal 3 bendrąją metodiką, reakcija su R^1COR^2 pagal 3 schemą

I maišomą ir šaldomą (-10°C) LA, gauto pagal 3 bendrąją metodiką, tirpalą lašinamas atitinkamas sausas aldehidas arba ketonas R^1COR^2 (1 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje tol, kol pilnai įvyksta reakcija, apdorojamas (eteriu) ir valomas chromatografuojant (1-10 % eterio tirpalas petrolio eterioje). Gaunami junginiai IV pagal 3 schemą, kuriuose Q yra viengubą jungtį.

6 b e n d r o j i m e t o d i k a

Tarpinio ličio acetilido (LA), gauto pagal 3 bendrąją metodiką, reakcija su  pagal 3 schemą arba  pagal 4 schemą

Pagal 4 bendrąją metodiką, pakeitus Z-R atitinkamu sausu oksiranu  arba oksetanu , gaunami junginiai IV pagal 4 schemą, kuriuose $\text{Q} = (\text{CH}_2)_2$.

7 b e n d r o j i m e t o d i k a

Tarpinio ličio acetilido (LA), gauto pagal 3 bendrąją metodiką, reakcija su MeJ, BuLi ir R^1COR^2 pagal 3 schemą

I maišomą ir šaldomą (-10°C) LA, gauto pagal 3 bendrąją metodiką, tirpalą lašinamas MeJ (0,05 ml). Kambario temperatūroje maišoma 3 valandas, tirpalas atšaldomas iki 0°C ir sulašinamas BuLi heksane (1,35 mmol). Maišoma dar 2 valandas kambario

LT 3666 B

0 °C temperatūroje, po tirpalas atšaldomas iki -78 °C ir sulašimas atitinkamas sausas aldehidas arba ketonas R^1COR^2 (2,2 mmol). Reakcijos mišinys maišomas -78 °C temperatūroje dar 1 valandą, apdorojamas (eteriu) ir valomas chromatografiškai (1-10 % eterio tirpalas petrolio eteri). Gaunami junginiai IV pagal 3 schemą, kuriuose $Q = CH_2$.

8 b e n d r o j i m e t o d i k a

Tarpinio ličio acetilido (LA), gauto pagal 3 bendrąją metodiką, reakcija su MeJ, BuLi ir $\begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} O$ pagal 4 schemą

Pagal 7 bendrąją metodiką, pakeitus R^1COR^2 atitinkamu sausu oksiranu $\begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} O$, pridėjus sauso HMPA (2 ml) ir maišant kambario temperatūroje tol, kol reakcija pilnai įvyks, gaunami junginiai IV pagal 4 schemą, kuriuose $Q = (CH_2)_2$.

9 b e n d r o j i m e t o d i k a

Junginių IV pagal 4 schemą gavimas, panaudojant radikalo R transformaciją

Junginiai IV pagal 4 schemą, kur $R = (CH_2)_2CN$ arba $R = (CH_2)_2COO-t-Bu$, (pagaminti pagal 4 bendrąją metodiką, kur RZ buvo $Br(CH_2)_2CN$ arba $ZCH_2COO-t-Bu$), pridėdami į Grinjaro reagentą R^1MgHal tinkamame tirpiklyje (pvz., eteri, THF, benzole arba jų mišinyje) ir maišoma reikiamą laiką tam tikroje temperatūroje, kuri gali būti padidinama iki tirpiklio virimo temperatūros. Gaunami junginiai IV pagal 4 schemą, kur $R = CH_2CH_2C(R^1)_2OH$ (jeigu R buvo $(CH_2)_2COO-t-Bu$). Tuo atveju, kai R buvo $(CH_2)_2CN$, reikia atlikti antrą Grinjaro reakciją, panašią aukščiau aprašytai, panaudojant R^2MgHal , kad tarpinis ketonas būtų paverčiamas į junginius IV pagal 4 schemą, kuriuose $R = CH_2CH_2CR^1R^2(OH)$.

10 b e n d r o j i m e t o d i k a

Junginių IV pagal 2, 3 ir 4 schemas izomerizacija į junginius V pagal 2 schemą

Panaudojant 3 pradinės medžiagos gavimo metodiką, kurioje junginys 2 pakeistas atitinkamu junginiu IV, gautu pagal 4-6 bendrąsias metodikas, gaunami junginiai V.

11 b e n d r o j i m e t o d i k a

Junginių V pagal 2 schemą pavertimas į atitinkamus junginius I desililinant tetra-n-butilamonio fluoridu (101-102 ir 104-118 junginiai)

LT 3666 B

Panaudojant 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, kur 3 junginys pakeistas junginiu V, gautu pagal 1) bendrąją metodiką, gaunamas norimas I junginys.

1 lentelė

I formulės junginių pavyzdžiai

Junginio Pavyzdžio		m^*	Q	R^1	R^2	X
Nr.	Nr.					
101		0	CH_2	Et	Et	OH
102		0	$(CH_2)_2$	Et	Et	OH
103	1	0	$(CH_2)_3$	Et	Et	OH
104		0	$(CH_2)_3$	Me	Me	H
105		0	$(CH_2)_3$	H	H	OH
106		0	$CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2$	Me	Me	OH
107 ^{**}		0	$CH_2-CH=CH-CH_2$	Me	Me	OH
108		0	meta- $CH_2-C_6H_4$	Me	Me	OH
109		1	CH_2	Et	Et	OH
110 ⁺		1	CH_2	ciklo-Pr	H	OH
111 ⁺⁺		1	CH_2	ciklo-Pr	H	OH
112		1	CH_2CF_2	Me	Me	OH
113		1	$CH_2-C=C-$	Me	Me	OH
114		2	vienguba jungtis	Et	Et	OH
115		2	vienguba jungtis	CF_3	CF_3	OH
116		2	vienguba jungtis	$-(CH_2)_5-$		OH
117		2	CH_2	Me	Me	OH
118		2	$(CH_2)_2$	Et	Et	OH
119		0	CH_2	Me	Me	OH
120		0	CH_2	CF_3	CF_3	OH
121		0	$(CH_2)_2$	Me	Me	OH
122		0	$(CH_2)_2$	CF_3	CF_3	OH
123		0	$(CH_2)_2$	Et	Et	H
124		0	$(CH_2)_3$	Me	Me	OH
125 ⁺		0	$(CH_2)_3$	Me	Et	OH
126 ⁺⁺		0	$(CH_2)_3$	Me	Et	OH
127		0	$(CH_2)_3$	CF_3	CF_3	OH
128		0	$(CH_2)_3$	$CH_2=CH$	$CH_2=CH$	OH

1 lentelė (tęsinys)

Junginio Pavyzdžio Nr.	Nr.	m [*]	Q	R ¹	R ²	X
129		0	(CH ₂) ₃	Et	Et	H
130		0	(CH ₂) ₄	Me	Me	OH
131	2	0	(CH ₂) ₄	Et	Et	OH
132		1	vienguba jungtis	Me	Me	OH
133		1	Vienguba jungtis	Et	Et	OH
134		1	Vienguba jungtis	CF ₃	CF ₃	OH
135		1	CH ₂	Me	Me	OH
136		1	CH ₂	CF ₃	CF ₃	OH
137		1	(CH ₂) ₂	Me	Me	OH
138		1	(CH ₂) ₂	Et	Et	OH
139		1	(CH ₂) ₃	Me	Me	OH
140		1	(CH ₂) ₃	Et	Et	OH
141		2	vienguba jungtis	Me	Me	OH
142		2	CH ₂	Et	Et	OH
143		2	(CH ₂) ₂	Me	Me	OH

* Vietoj CH₂ junginiuose Nr. 101-143 yra °CH₂.

** Dvigubos jungties konfigūracija Q liekanoje yra (E).

+ Konfigūracija prie žvaigždute pažymėto anglies atomo yra (R).

++ Konfigūracija prie žvaigždute pažymėto anglies atomo yra (S).

1 p a v y z d y s

1(S),3(R)-Dihidroksi-20(R)-(6'-etil-6'-hidroksi-okt-1'-in-1'-il)-9,10-seko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (103 junginys)

3 junginio (12 mg) ir tetra-n-butilamonio fluorido trihidrato (31 mg) tirpalas THF (1,5 ml) šildomas vieną valandą 60 °C temperatūroje argono atmosferoje, maišant. Reakcijos mišinys atšaldomas ir paskirstomas tarp etilacetato (8 ml) ir 2% natrio hidrokarbonato tirpalo, kuriame yra 4% natrio chlorido (8 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu ir druskos tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Liekana valoma chromatografuojant (eliuentas - 20% petrolio eterio tirpalas etilacetate). Gaujamas 103 junginys.

UV: $\lambda_{\text{maks.}}$ (EtOH): 264 nm.

BMR: δ = 0,58 (s, 3H), 0,87 (t, 6H), 1,12 (d, 3H), 1,46 (k, 4H), 1,10-2,25 (m, 22H), 2,31 (dd, 1H), 2,40 (pl d, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,01 9d, 1H), 6,39 (d, 1H).

2 p a v y z d y s

1(S),3(R)-Dihidroksi-20(R)-(7'-etil-7'-hidroksi-non-1'-in-1'-il)-9,10-epoksi-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas (131 junginys)

Pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, 3 junginį pakeitus 5 junginiu, gaunamas 131 junginys.

UV: $\lambda_{\text{maks.}}$ (EtOH): 263 nm.

BMR: δ = 0,58 (s, 3H), 0,85 (t, 6H), 1,11 (d, 3H), 1,30-2,10 (m, 25H), 2,17 (m, 3H), 2,32 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,38 (d, 1H).

3 p a v y z d y s

Kapsulės su 103 junginiu

103 junginys ištirpinamas arachisų aliejuje; tirpalo koncentracija yra 1 $\mu\text{g/ml}$. Šildant sumaišoma 10 svorio dalių želatinos, 5 svorio dalys glicerino, 0,08 svorio dalys kalio sorbato ir 14 svorio dalių distiliuoto vandens ir suformuojamos minkštos želatinos kapsulės. Į kapsules pridedama po 100 μl 103 junginio tirpalo aliejuje; taigi, kiekvienoje kapsulėje yra po 0,1 μg 103 junginio.

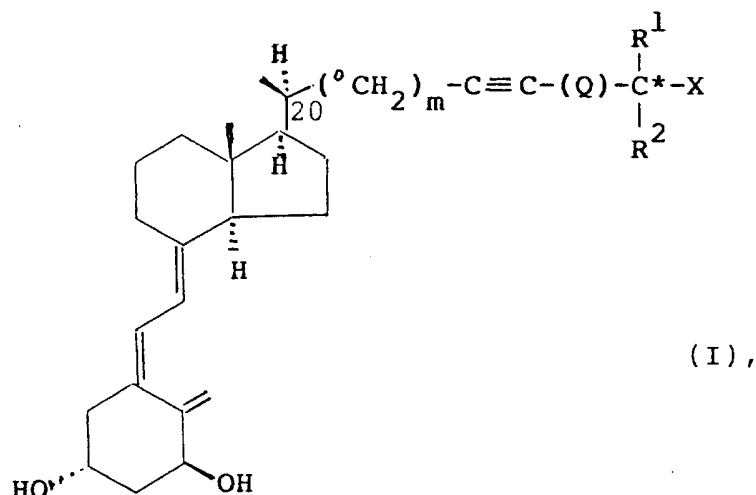
4 p a v y z d y s

Dermatologinis kremas su 103 junginiu

1 g migdolų aliejaus ištirpinama 0,05 mg 103 junginio. Į šį tirpalą pridedama 40 g mineralinės alyvos ir 25 g vaško, iš kurio susidaro emulsija. Mišinys šildomas iki suskystėjimo, pridedama 40 ml karšto vandens ir gerai išmaišoma. Gautas kremas turi apie 0,5 μg 103 junginio 1 grame kremo.

Išradimo apibrėžtis

1. Junginys, kurio formulė I:



kurioje X yra vandenilis arba hidroksilo grupė; R^1 ir R^2 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra C_1-C_6 hidrokarbilas; arba R^1 ir R^2 kartu su anglies atomu (I formulėje pažymėtu žvaigždute), prie kurio prijungta X grupė, gali sudaryti C_3-C_8 karbociklinį žiedą; Q yra vienguba jungtis arba C_1-C_8 hidrokarbileno biradikalas; terminas "hidrokarbilo radikalas" ("hidrokarbileno biradikalas") reiškia sotaus arba nesotaus tiesios, šakotos arba ciklinės grandinės angliavandenilio, iš kurio pašalinta 1 (2) vandenilio atomai, liekaną; m yra 0, 1 arba 2; R^1 , R^2 ir/arba Q, esant reikalui, kaip pakaitus, gali turėti vieną arba daugiau deuterio arba fluoro atomų; be to, vienas iš m anglies atomų, pažymėtų "°", esant reikalui, gali turėti kaip pakaitus, vieną arba daugiau deuterio arba fluoro atomų, arba vieną arba dvi C_1-C_2 alkilo grupes; ir I formulės junginių dariniai, kuriuose viena arba daugiau hidroksilo grupių yra paverstos -O-acilo arba -O-glikozilo grupėmis arba fosfato esteriu, tokios blokuotos grupės yra hidrolizuojamos in vivo.

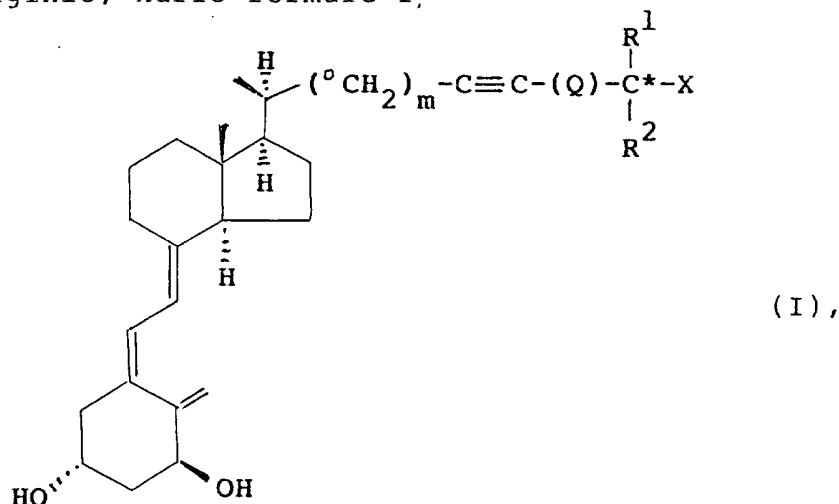
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra grynas diastereomeras arba diastereomerų mišinys.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra

a) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(6'-etil-6'-hidroksi-okt-1'-in-1'-il)-9,10-seko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas arba

b) 1(S),3(R)-dihidroksi-20(R)-(7'-etil-7'-hidroksi-non-1'-in-1'-il)-9,10-seko-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trienas.

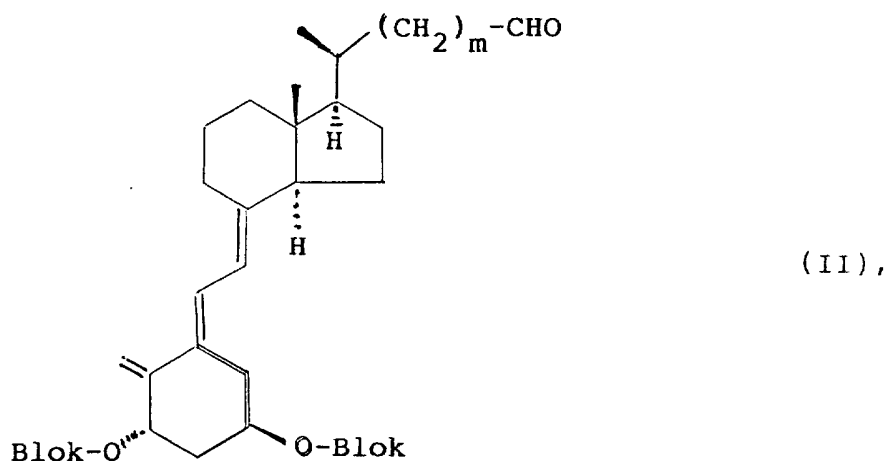
4. Junginio, kurio formulė I,



kurioje X yra vandenilis arba hidroksilo grupė; R^1 ir R^2 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra C_1-C_6 hidrokarbilas; arba R^1 ir R^2 kartu su anglies atomu (I formulėje pažymėtu žvaigždučiu), prie kurio prijungta X grupė, gali sudaryti C_3-C_8 karbo-ciklinį žiedą; Q yra vienguba jungtis arba C_1-C_8 hidrokarbilenas biradikalas; terminas "hidrokarbilo radikalas" ("hidrokarbilenas biradikalas") reiškia sotaus arba nesotaus tiesios, šakotos arba ciklinės grandinės angliavandenilio, iš kurio pašalinta 1 (2) vandenilio atomai, liekaną; m yra 0, 1 arba 2; R^1 , R^2 ir/arba Q, esant reikalui, kaip pakaitus, gali turėti vieną arba daugiau deuterio arba fluoro atomų; be to, vienas iš m anglies atomų, pažymėtų "°", esant reikalui, gali turėti, kaip pakaitus, vieną arba daugiau deuterio arba fluoro atomų, arba vieną arba dvi C_1-C_2 alkilo grupes, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

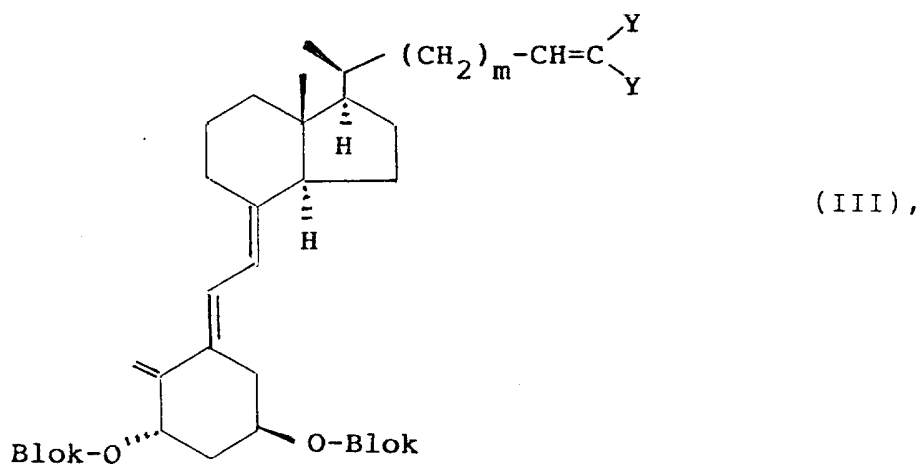
a) 1(S),3(R)-bis(hidroksi-blokuota)-20(R)formil-9,10-seko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieną pirmiausiai veikia ličio bis-(etilendioksiboril)metidu, o po to vandeniniu natrio perboratu,

susidarant junginiui, kurio formulė II, kurioje $m = 1$, ir, esant reikalui, tą pačią metodiką pakartoja ir gauna junginį, kurio formulė II, kurioje $m = 2$;



kurioje m yra 0, 1 arba 2, o $-O-Blok$ yra blokuota hidroksilo grupė,

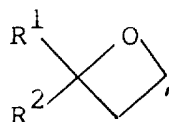
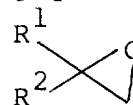
b) junginį, kurio formulė II, panaudojant Vitigo tipo reakciją, paverčia junginiu, kurio formulė III:



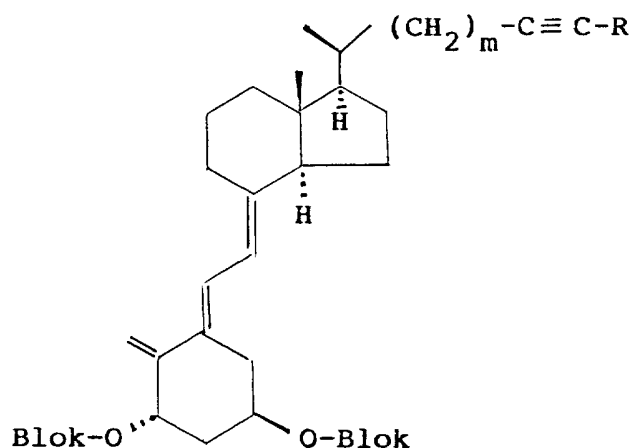
kurioje m ir $-O-Blok$ turi aukščiau minėtas reikšmes, o Y yra vienodi arba skirtingi, ir yra Cl arba Br ,

c) junginį, kurio formulė III, veikia tinkama baze, kad būtų gaunamas tarpinis acetilidas, kurį, neišskiriant jo iš reakcijos mišinio, dalyvaujant katalizatoriui, veikia elektrofiliniu reagentu, kurio formulė $R-Z$, kurioje Z yra atskylanti

grupė, o R yra $-(Q)-C(R^1)(R^2)X$, arba radikalas, kuris gali būti paverčiamas į tokią grupę vėlesnėje(se) stadijoje(se), arba veikia junginiu, kurio formulė yra R^1COR^2 arba



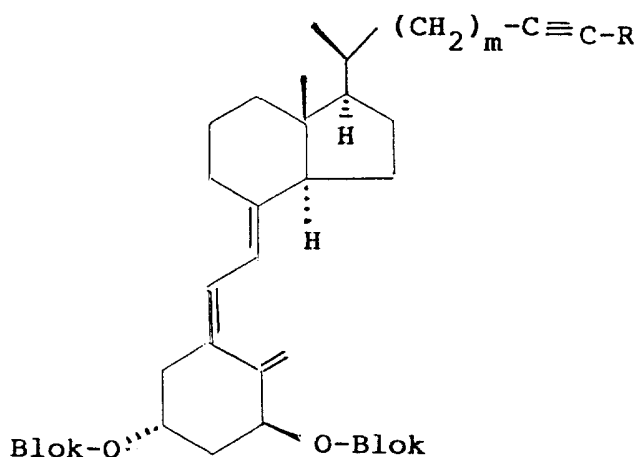
R^1 , R^2 , Q ir X turi aukščiau minėtas reikšmes, ir gauna junginį, kurio formulė IV:



(IV),

kurioje R, m ir -O-Blok turi aukščiau minėtas reikšmes;

d) junginį, kurio formulė IV, fotoizomerizuoja tripletinės sensibilizacijos būdu ir, esant reikalui, modifikuoja funkcinę grupę šoninėje grandinėje R, susidarant junginiui, kurio formulė V:



(V),

kurioje R, m ir -O-Blok turi aukščiau minėtas reikšmes;

e) atlieka junginio, kurio formulė V, deblokavimo reakciją ir, esant reikalui, funkcinės grupės šoninėje grandinėje R modifikavimo reakciją, susidarant norimam junginiui, kurio formulė I, kuris gali būti išskiriamas kaip toks, arba, modifikavus, kaip biogrižtamas vaisto pirmtakas.

5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad d) ir e) stadijas atlieka atvirkščia tvarka.

6. Tarpinis junginys junginio pagal 1 punktą sintezei, kuris yra 1(S),3(R)-bis-tret-butildimetilsililoksi-20(R)-2,2-dichlorvinil-9,10-seko-pregna-5(E),7(E),10(19)-trienas.

7. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra vieno arba daugiau junginių pagal 1 punktą kartu su farmaciškai priimtinais, netoksiškais nešikliais ir/arba pagalbiniais priedais efektyvus kiekis.

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra dozuotų vienetų formoje.

9. Dozuotas vienetas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame yra nuo 0,1 m.d. iki 0,1% pagal dozuoto vieneto svorį junginio, kurio formulė I.

10. Farmacinė kompozicija pagal 7-9 punktus, skirta naudoti kai kurių susirgimų, įskaitant hiperparatiroidizmą ir autoimunines ligas (įskaitant cukrinį diabetą), hipertenziją, aknę, nuplikimą, odos senėjimą (įskaitant foto-senėjimą), imuninės sistemos sutrikimus, uždegimines ligas, tokias kaip reumatinis artritas ir astma, o taip pat ir ligų, kurioms būdinga nenormali ląstelių diferenciacija ir/arba proliferacija, gydymui ir profilaktikai.

11. Farmacinė kompozicija pagal 7-9 punktus, skirta naudoti vėžio gydymui ir profilaktikai.

12. Farmacinė kompozicija pagal 7-9 punktus, skirta naudoti psoriazės gydymui ir profilaktikai.

13. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas medikamentų, skir-

tų kai kurių susirgimų, įskaitant hiperparatiroidizmą ir auto-imunines ligas (įskaitant cukrinį diabetą), hipertenziją, aknę, nuplikimą, odos senėjimą (įskaitant foto-senėjimą), imuninės sistemos sutrikimų, uždegiminių ligų, tokių kaip reumatinis artritas ir astma, o taip pat ligų, kurioms būdinga nenormali ląstelių diferenciacija ir/arba proliferacija, gydymui ir profilaktikai, gamyboje.

14. Panaudojimas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad junginį pagal 1 punktą panaudoja medikamentų, skirtų vėžio gydymui ir profilaktikai, gamyboje.

15. Panaudojimas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad junginį pagal 1 punktą panaudoja medikamentų, skirtų psoriazės gydymui ir profilaktikai, gamyboje.