



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20020161 A2

HR P20020161 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 C 401/00

(21) Broj prijave u HR: P20020161A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 22.02.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/07104
Datum podnošenja međunarodne prijave: 24.07.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/07405
Datum međunarodne objave: 01.02.2001.

(31) Broj prve prijave: 199 35 771.4 (32) Datum podnošenja prve prijave: 23.07.1999. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave:

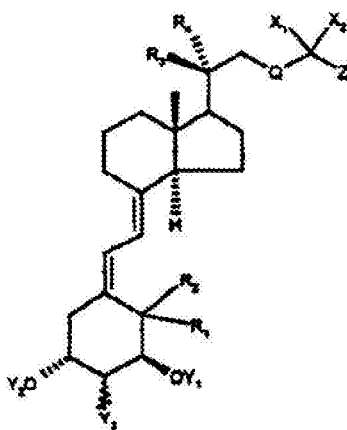
(72) Izumitelji:

Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE
Andreas Steinmeyer, Seeburger Strasse 6, 13581 Berlin, DE
Katica Schwarz, Kaiser-Friedrich-Strasse 1, 10585 Berlin, DE
Claudia Giesen, Hakenfelderstrasse 8C, 13587 Berlin, DE
Martin Haberey, Steinstrasse 1, 12169 Berlin, DE
Marianne Fähnrich, Letteallee 48, 13409 Berlin, DE
(74) Punomoćnik: Dragutin Sikirić, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

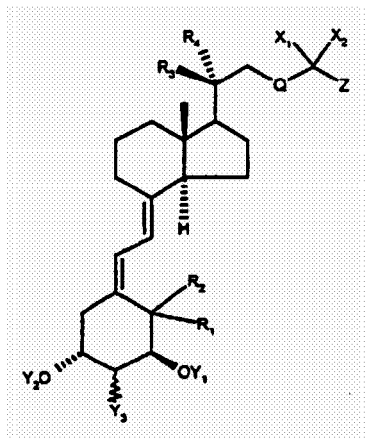
**NOVI DERIVATI VITAMINA D SA CIKLIČKIM SUBSTRUKTURAMA U POSTRANIM LANCIMA,
POSTUPCI I MEĐUPRODUKTI U NJIHOVOM SPRAVLJANJU I PRIMJENA PRI SPRAVLJANJU
LIJEKOVA**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na derivate vitamina D opće formule (I), postupke za njihovo spravljanje, međuproducte u postupcima, kao i njihovu primjenu u spravljanju lijekova.



OPIS IZUMA

Izum se odnosi na nove derivate vitamina D, opće formule I

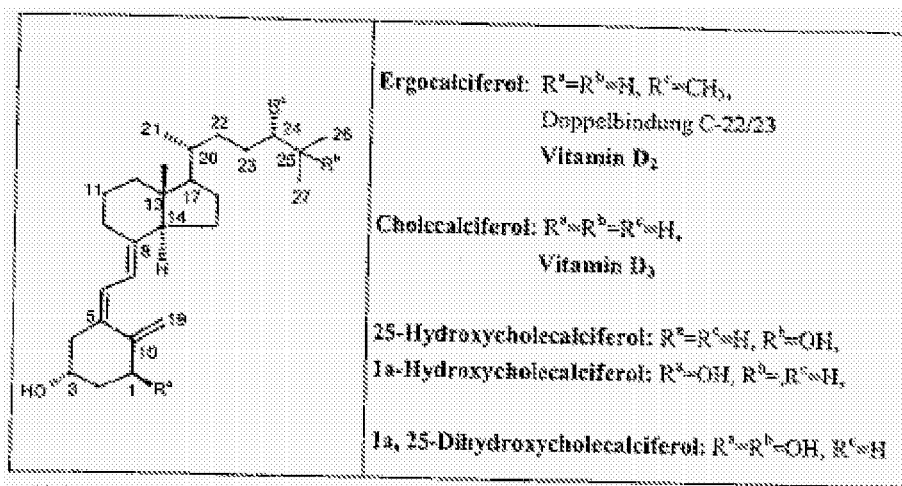


postupci za njihovo spravljanje, međuprodukti u postupku spravljanja, kao i primjena za spravljanje lijekova.

Stanje tehnike

Prirodni vitamini D₂ i D₃ su sami po sebi biološki inaktivni i biti će tek nakon hidroksiliranja na C-atomu 25, u jetri i na C-atomu 1, u bubrezima, u biološki aktivne metabolite [1α,25-dihidroksi vitamin D₃ (calcitriol) odnosno - D₂] pretvoreni. Djelovanje aktivnih metabolita sastoji se u regulaciji koncentracije kalcija i fosfora u serumu; oni djeluju na snižavanje koncentracije kalcija u serumu, pri čemu povećavaju apsorpciju kalcija u crijevu, a u određenim stanjima pojačavaju mobilizaciju kalcija iz kostiju.

Prikaz 1 pokazuje strukture određenih poznatih derivata D-vitamina:



Prikaz 1

Pored njihovog izraženog djelovanja na izmjenu kalcija i fosfora, aktivni metaboliti vitamina D₂ i D₃ te njihovi sintetički derivati, posjeduju jedno zaustavljajuće djelovanje na proliferaciju kao i stimulirajuće djelovanje na diferencijaciju tumorskih stanica i normalnih stanica, kao npr. kožnih stanica. Nadalje je pronađeno jedno izraženo djelovanje na stanice imunog sustava (kočenje proliferacije i interleukin-2-sinteze limfocita, pospješivanje citotoksiceta i fagocitoze in vitro u monocita), koji se očituju u jednom imunomodulatoričkom djelovanju. Zaključno, pronađeno je, temeljem pojačavajućeg djelovanja na stanice koje tvore kosti, jedno pojačano stvaranje kosti kod normalnih i osteoporotičnih štakora [R. Bouillon et al. "Short term course of 1,25-(OH)₂D₃ stimulates osteoblasts but not osteoclasts". *Calc. Tissue Int.* **49**, 168 (1991)].

Sva djelovanja se zasnivaju na vezivanju na receptor vitamina D. Temeljem spajanja, aktivitet specifičnih gena će biti reguliran.

Kod primjene biološki aktivnih metabolita vitamina D₂ i D₃, biti će izazvano jedno toksično djelovanje na izmjenu kalcija u organizmu (hiperkalcikemija).

Preko strukturne manipulacije na postranim lancima, mogu terapijski iskoristive djelotvorne kvalitete biti odvojene od nepoželjnih hiperkalcemijskih aktivnosti. Jedna povoljna strukturna varijanta je uvođenje jedne 24-hidroksi skupine.

U poziciji 24 hidroksilirani 1 α -holekalciferola proizlaze već iz DE 25 26 981. Oni posjeduju jednu smanjenu toksičnost od odgovarajućih nehidroksiliranih 1 α -holekalciferola. Obzirom na to su 24-hidroksi-derivati u slijedećim patentnim prijavama opisani:

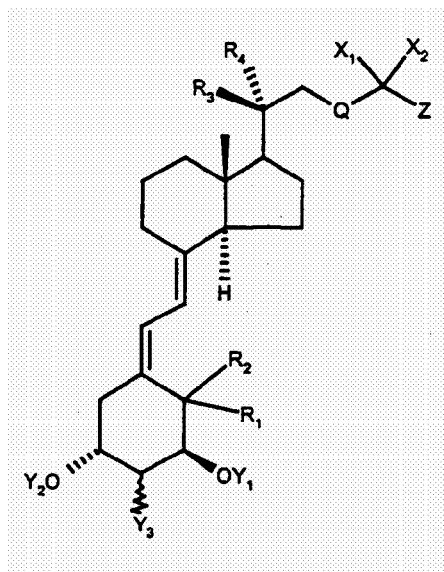
DE 39 33 034, DE 40 03 854, DE 40 34 730 (?), EP 0 421 561, EP 0 441 467, WO 87/00834, WO 91/12238.

Zaključno, u WO 94/07853 su opisani na C-24 hidroksilirani kalcitriolovi derivati 25-karbonske kiseline, koji su pokazali da imaju jedan povoljniji spektar djelovanja od kalcitriola. Odgovarajuće vrijedi isto tako za nove derivate vitamina D s drugim supstituentima na C-25 (WO 97/00242). Dok je sposobnost za izazivanje hiperkalcemije vidljivo oslabljena, ostaju djelovanja na zaustavljanje proliferacije i stimulaciju diferencijacije zadržana. U pravilu dovodi uvođenje 24-hidroksil skupine do metaboličke destabilizacije derivata. Iz tog razloga su ti spojevi samo djelomice primjenjivi u sistemskim aplikacijama.

Stoga postoji potreba za novim derivatima vitamina D, koji pokazuju jedan slično povoljan ili poboljšani spektar djelovanja, kao što su u trenutnom stanju tehnike opisani spojevi (posebice WO 94/07853 i WO 97/00242), ali su zbog više metaboličke stabilnosti primjereniji za sistemsku aplikaciju.

Priloženoa patentnoa prijava ima stoga zadatak, takve derivate vitamina D staviti na raspolaganje. Rješenje te zadaće slijedi preko objave spojeva iz patentnih zahtjeva.

Priložena prijava se stoga odnosi na derivate vitamina D opće formule I,



pri čemu

Y₁ i Y₂ neovisni međusobno, označuju jedan atom vodika ili jednu skupinu -C(O)R₅,

i Y₃ jedan atom vodika ili jednu hidroksilnu skupinu, jedan atom halogena, jednu skupinu -OC(O)R₅ ili jednu -OR₅-skupinu predstavljaju,

pri tom

R₅ stoji za jedan aromatski ostatak sa 5 do 12 C atoma, ili za jedan alifatski, ravnolančani ili nezasićeni C₁-C₁₂ alkilni ostatak, koji je isto tako prekinut sa 1-2 atoma kisika, 1-2 atoma sumpora i/ili 1-2 NH-skupine i/ili isto tako supstituirani preko 1-2 hidroksilne skupine, 1-2 aminoskupine, 1-2 SH-skupine, 1-2 COOH-skupine i/ili 1-2 fenilne skupine,

i skupina Y₃ u 2 α - kao i u 2 β -cpimernoj situaciji može biti zastupljena,

R₁ i R₂ za po jedan atom vodika ili zajedno jednu ekzocikličku metilen-skupinu označuju

R_3 i R_4 neovisne međusobo, jedan atom vodika, jedan fluor, klor ili brom atom, jednu alkilnu skupinu sa 1 do 4 atoma ugljika, zajedno jednu metilnu skupinu ili zajedno sa kvartarnim atomom ugljika 20 jedan 3-7-člani, zasićeni ili nezasićeni karbociklični prsten predstavlja,

Q jednu ravnolančanu alkilnu skupinu sa 1 do 5 atoma ugljika označuje,

X_1 i X_2 zajedno jedan dvostruko spojeni atom keto-kisika ili neovisno međusobno jedan atom vodika, jednu hidroksilnu skupinu, jednu $-OC(O)R_5$ -skupinu, jedan fluor, klor ili brom atom označava,

pri čemu X_1 i X_2 ne smiju istovremeno biti jedna hidroksilna skupina ili po jedna $-OC(O)R_5$ -skupina,

Z jedan karbociklički ili heterociklički, isto tako aromatični ili heteroaromatični prsten sa 5 ili 6-članim prstenim ili jedan kondenzirani prstenov sustav, koji se sastoji iz jednog 5 ili 6-članog prstena ili dva 6-strana prstena, koji mogu biti supstituirani preko jednog ili više fluor, klor, brom ili jod atoma, jednu ili više hidroksilnih skupina, jednu ili više $COOR_6$ -skupina, jednu ili više C_1 - C_5 -alkilne skupine, koje s njihove strane mogu biti supstituirane preko jednog ili više fluor, klor, brom ili jod-atoma, C_1 - C_6 -alkoksi skupina i/ili $COOR_6$ -skupina, imaju značenje, pri čemu

R_6 za jednu C_1 - C_6 -alkilnu skupinu, jednu benzilnu skupinu ili jednu fenilnu skupinu stoji,

kao i sve moguće epimere ili diastereomere i njihove mješavine.

Izum se odnosi nadalje na postupak za spravljanje izumom predloženih spojeva, međuprodukata u postupku spravljanja, kao i primjenu izumom predloženih spojeva za spravljanje lijekova.

Formule od posebnog značenja u izumu su predmet podzahtijeva (patentnih).

Skupina $-C(O)R_5$, koja je definirana za Y_1 i Y_2 , može nositi 1 do 13 atoma ugljika i izvodi se posebice od zasićene karbonske kiseline. Ostaci mogu biti ciklički, aciklički, ravnolančani ili razgranjeni, zasićeni ili nezasićeni, karbociklički ili heterociklički. Prednost imaju ostaci koji su izvedeni iz ostataka od C_1 - C_9 -karbonskih kiselina. Primjerice mravlja kiselina, octena kiselina, propionska kiselina, butanska kiselina, pentanska kiselina, pivalinska kiselina. Posebno imaju prednost skupine Y_1 i Y_2 neovisne međusobno, gdje svaki atom vodika ili jedna acetilnu, propionilnu ili pivalilnu skupinu označuju.

Takvo objašnjenje nalazi primjenu i za skupinu $-OC(O)R_5$, koja je za ostatak Y_3 , X_1 i X_2 definirana.

Skupina Y_3 može označavati jedan atom vodika, jedan fluor, klor, brom atom ili jednu hidroksilnu skupinu, jednu OR_5 -skupinu ili jednu $-OC(O)R_5$ -skupinu.

Alkoksila skupina Y_3 može označavati ravnolančane ili razgranjene, prednost nesupstituirane i bez prekida od heteroatoma npr. metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, izobutoksi, t-butoksi. Dužina lanca koji ima prednost je od C_1 - C_9 .

Skupine R_3 i R_4 mogu, neovisne međusobno, označavati jedan fluor, klor ili brom atom, jednu alkilnu skupinu sa 1 do 4 atoma ugljika (metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, t-butil), zajedno jednu metoksilnu skupinu ili zajedno sa kvartarnim atomom ugljika 20, jedan 3-7-člani, zasićeni ili nezasićeni karbociklički prsten.

Za R_3 i R_4 vrijede slijedeće kombinacije, koje imaju prednost: $R_3=H$, R_4 =metil ili R_3 =metil, $R_4=H$; $R_3=R_4$ =metil; R_3 i R_4 grade zajedno jednu metilnu skupinu ili zajedno sa tercijskim atomom ugljika 20, jedan ciklopropilni prsten.

Optimalni ostatak R_5 iz kojeg je definiran Y_3 , X_1 i X_2 ostatak $-OC(O)R_5$ je jedan organski ostatak sa 1 do 12 atoma C, koji se izvodi od odgovarajućih karbonskih kiselina koje su za jedan atoma ugljika duže. Takvi ostaci mogu biti zasićeni ili nezasićeni, razgranjeni ili nerazgranjeni, zasićeni ili nezasićeni, aciklički, karbociklički ili heterociklički. Primjeri za ostatak R_5 su metil, etil, propil, i-propil, butil ili fenil skupine. Mogući su i ostaci aminokiseline koje dolaze u prirodi.

Ostatak R_5 , kojem se daje prednost, izvodi se od C_1 do C_9 , posebice C_2 do C_5 -alkan karbonske kiseline, kao npr. octene kiseline, propionske kiseline, maslačne kiseline ili pivalolne kiseline. U aromatičnim skupinama su i fenilna skupina i supstituirana fenilna skupina, u prednosti.

Alkilna skupina R_6 može biti ravnolančana ili razgranjena, zasićena ili nezasićena i označavati metil, etil, propil, butil, izobutil, terc.butil, pentil, izopentil, neopentil, heksil.

Benzilna skupina i fenilna skupina R_6 može biti nesupstituirana ili isto tako preko jednog ili više halogen atoma(e), hidroksi skupine(a), C_1 - C_4 -alkoksi skupine(a), CF_3 -skupine(a) ili aminoskupine(a) supstituirana. Prednost se daje nesupstituiranim benzil i fenil skupinama.

- 5 Q treba ponajprije označavati jednu metilen, etilen ili propilen skupinu.

X_1 i X_2 trebaju ponajprije zajedno jednu karbonilnu skupinu
 ili X_1 jednu hidroksilnu skupinu ili jedan atom fluora i X_2 jedan atom vodika
 ili X_1 jedan atom vodika i X_2 jednu hidroksilnu skupinu ili jedan atom fluora
 10 ili X_1 -OC(O) R_6 -skupinu i X_2 jedan atom vodika
 ili X_1 jedan atom vodika i X_2 jednu -OC(O) R_6 -skupinu, označuju.

U oba slučaja, u kojima $X_1=X_2=OH$ ili $X_1=X_2=O-C(O)R_6$ označuju, bilo je isključeno, da oni kemijski nisu opravdani.

- 15 Z treba ponajprije označavati jedan fenilni prsten, koji u orto, meta ili para poziciji sa jednom ili više metoksi, etoksi, propoksi, hidroksi, fluor, klor, brom, metil, etil, propil ili trifluormetil skupinama može biti supstituiran ili Z treba ponajprije jedan heterociklički sustav, kao npr. jedan furan, tiofen, pirazol, pirol, oksazol, tiazol, imidazolni prsten, koji je na jednoj ili više proizvoljnih pozicija metil, etil ili propilne skupine, koje dodatno preko halogena hidroksi-skupina, mogu biti supstituirane, može nositi i preko bilo kojeg C-atoma sa osnovnim sustavom biti povezan, ima značenje ili Z
 20 treba ponajprije jedan heterociklički kondenzirani sustav, kao npr. jedan benzofuran, benztiofen, benzimidazol, benzoksazol, benzotiazol, indolni-sustav označavati, koji na bilo kojoj poziciji metil, etil ili propil-skupine, koji su dodatno supstituirani preko halogena hidroksi-skupine, može nositi i preko bilo kojeg C-atoma sa osnovnim sustavom može biti povezan.
- 25 Ako se koristi pojam halogen, time se misli na fluor, klor, brom ili jod u smislu sa supstitucijskim uzorkom od ostataka, a posebice broma ili joda kao polazne skupine u postupku.

Od izumom predloženih spojeva opće formule I su slijedeći spojevi posebice u prednosti:

- 30 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-Thien-2-yl-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-Thien-2-yl-24a-

homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7*E*)-(1*R*,2*S*,3*R*)-24a-Thien-2-yl-
 1,2,3-trihydroxy-24a-homo-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*R*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
 dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*S*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
 1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-
 secochola-5,7-dien-24a-on
 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24a*R*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-
 trien-1,3,24a-triol
 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24a*S*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-
 trien-1,3,24a-triol
 (5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-
 5,7,10(19)-trien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,2*S*,3*R*,24a*R*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
 dien-1,2,3,24-tetrol
 (7*E*)-(1*R*,2*S*,3*R*,24a*S*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-
 dien-1,2,3,24-tetrol
 (7*E*)-(1*R*,2*S*,3*R*)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-
 secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*R*)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
 1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*S*)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
 1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*R*)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-
 9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*S*)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-
 9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-
 19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*R*)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
 1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24a*S*)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-
 1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-
 5,7-dien-24a-on

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzofuran-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
 (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-hydroxy-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,2R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
 (7E)-(1R,RS,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-trifluormethylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on

(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R)-2-brom-24a(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-di-en-1,3,24a-triol

Izumom predložene supstance posjeduju jednu vidljivo veću metaboličku stabilnost nego strukturno srodni spojevi trenutnog stanja tehnike i primjereni su stoga na poseban način za sistemske aplikacije.

- 5 Nasuprot strukturno srodnih spojeva stanja tehnike odlikuju se neke izumom predložene supstance nadalje time, da imaju jedno jako izraženo djelovanje na diferencijaciju stanica, pri čemu se djelovanje na nivo kalcija u organizmu ne povećava.

Druge izumom predložene supstance nasuprot pokazuju jedan antagonistički ili partialagonistički profil djelovanja, što omogućuje nove mogućnosti primjene.

10

Određivanje biološke aktivnosti

Aktivitet vitamina D izumom predloženih supstanci biti će pomoću kalcitriol-receptor testa određen. On se zu primjenu jednog ekstrakta bjelančevine iz crijeva mladih jedinki svinja provodi. Ekstrakt bjelančevina bogat receptorima bit će sa ³H-kalcitriolom (5×10^{-10} mol/l) u jednom reakcijskom volumenu od 0,27 ml u odsutnosti i u prisustvu ispitivane supstance na 2 sata pri 4°C u jednoj test-epruveti inkubiran. Za odvajanje slobodnog od receptor-vezanog kalcitriola biti će provedena jedna karkoal-dekstran-apsorpcija. K tome će biti 250 µl suspenzije karkoal-dekstrana svakoj epruveti dodano i pri 4°C, za 20 min inkubirano. Nastavno će probe biti centrifugirane pri 10 000 g, 5 min na 4°C. Supstanca će biti dekantirana i nakon 1-satne ekvibracije u pikoflor 15TM u jednom β-brojaču mjerena.

20

Kompeticijske krivulje dobivene mjerenjem različitih koncentracija ispitivane supstance kao i referentne supstance (nemarkirani kalcitriol) pri konstantnoj koncentraciji odnosno supstance (³H-kalcitriol) biti će stavljene u međusobnu relaciju te će biti ispostavljen kompeticijski faktor (KF).

- 25 On je definiran kao kvocijent koji se sastoji iz koncentracije supstance koja se ispituje i referentne supstance, koja je potrebna za 50 %-nu kompeticiju:

$$\text{KF} = \frac{\text{Koncentracija ispitivane supstance pri 50\% kompeticije}}{\text{Koncentracija referentne supstance pri 50\% kompeticije}}$$

30

Za određivanje akutnog hiperkalkemičnog djelovanja različitih kalcitriolderivata biti će prema slijedećem opisanom testu provedeno:

- 35 Djelovanje kontrole (osnova otapala), referentne supstance (1,25-dihidroksi-vitamin D₃ = kalcitriol) i testsupstance biti će svaka nakon jednokratne subkutane aplikacije u skupinama od 10 zdravih mužjaka štakora (140-170 g) testirano. Štakori će biti držani za vrijeme ispitivanja u specijalnim kavezima zbog određivanja ekskrecije vode i mineralnih tvari. Urin će biti skupljan u 2 frakcije (0-16 sati i 16-22 sata). Davanje kalcija oralno (0,1 mM kalcija u 6,5% alfa-hidroksi-propil celuloze, 5 ml/životinji) zamjenjuje u vremenu od 16 sati preko redukcije hrane nedostajuće uzimanje kalcija. Na kraju pokusa, životinje će biti usmrćene dekapiranjem, a za određivanje vrijednosti kalcija u serumu će biti uzeta krv. Za primarno istraživanje-screening, in vivo, biti će jedna jednina standardna doza (200 µg/kg) testirana. Za odabrane supstance biti će rezultat osiguran, preko jednog odnosa između djelovanja i doze.

40

Jedno hiperkalkemijsko djelovanje pokazuje u usporedbi sa kontrolom, povišene vrijednosti kalcija u serumu.

- 45 Signifikantnost nastupajuće razlike između skupine supstanci i kontrola, kao i između testirane supstance i referentne supstance, biti će osigurano sa primjerenim statističkim postupcima. Rezultat će biti kao relacijska doza DR naveden (DR = faktor testsupstancadoza/referentnasupstancadoza za usporedbena djelovanja).

Diferencijski stimulirajuće djelovanje analoga kalcitriola biti će isto tako kvantitativno obuhvaćeno.

50

U literaturi je poznato (D.J. Mangelsdorf et al., J. Cell. Biol. **98**, 391 (1984)), da tretman humanih stanica oboljelih od leukemije (promijelocitna stanična linija HL 60) in vitro, sa kalcitriolom inducira diferencijaciju stanica u makrofage.

HL 60-stanice biti će kultivirane u mediju za stanične kulture (RPMI 10 % fetalni serum teladi) pri 37°C, u atmosferi zraka sa 5 % CO₂.

55

Za testiranje supstanci, stanice će biti odcentrifugirane i $2,0 \times 10^5$ stanica/ml u mediju za stanične kulture slobodnom od crvenog fenola primješane. Testsupstance će biti u etanolu otopljene i sa medijem za kulturu tkiva, bez fenol-crvenila, na željenu koncentraciju razrijeđene. Stupanj razrijeđenja biti će sa suspenzijom stanica u omjeru 1:10 i po 100 µl iste smjese sa suspenzijom stanica u jedno udubljenje ploče sa 96 rupica, pipetirano. Kao kontrola će biti suspenzija stanica analogno pomiješana sa otapalom.

60

Nakon inkubacije preko 96 h, pri 37°C, u zraku sa 10% CO₂, biti će u svaku udubinu na ploči sa 96 rupica, suspenziji stanica 100 µl NBT-TPA-otopine (nitro-plavo-tetrazol (NBT), konačne konc. u smjesi 1 mg/ml, tetra-deka-noil-forbol -miristat-13-acetat (TPA), konačna konc. u smjesi 2x10⁻⁷ mol/l, pipetirano.

- 5 Inkubacijom od 2 sata, pri 37°C i 5 % CO₂ u zraku, biti će, na osnovu celularnog oslobađanja radikala kisika, stimuliranog preko TPA, u stanicama NBT diferenciranim do makrofaga, reducirane do netopivog formazana. Za završetak reakcije biti će udubljenja ploče sa 96-rupica isisana, a stanice zu dodatak metanola na podlozi ploče fiksirane te nakon fiksacije, osušene. Otopini izgrađenih intracelularnih kristala formazana biti će, u svako udubljenje, 100 µl kalij-hidroksida (2 mol/l) i 100 µl dimetilsulfoksida pipetirano i 1 min ultrazvučno tretirano. Koncentracija formazana će biti mjerena spektrofotometrijski na 650 nm.
- 10 Kao mjerilo za indukciju diferencijacije HL 60-stanica do makrofaga vrijedi koncentracija na izgrađeni formazan. Rezultat će biti kao relacijska doza (DZ = faktor doze test supstance/doze referentne supstance za usporedivo polumaksimalno djelovanje) naveden.
- 15 Rezultati receptor-testa kalcitriola, kao i određivanje relacijske doze induksijske diferencijacije HL 60-stanica i relacijske doze za hiperkalkemiju su na slijedeći način sažeti:

Primjeri test-supstanci:

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **16a**

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol **20a**

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol **55b**

(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on **57**

(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol **217a**

	KF	DR (HL 60)	DR (Ca)
16a	5	5	>30
20a	3	2	>50
55b	5	8	>100
57	12	2	>350
217a	7	100	>300
Calcitriol	1	1	1

20

Prikazani spojevi pokazuju pored jednog značajnog afiniteta prema receptoru vitamina D, značajan aktivitet prema diferencijaciji stanica.

- 25 Indukcija hiperkalkemije slijedi nasuprot, isključivo najprije kod puno većih doza (količina) nego kod kalcitriola.

Preko smanjenja svojstva, da izazove hiperkalkemiju kao i visoka metabolička stabilnost, prikladne su izumom predočene supstance na poseban način za spravljanje lijekova za tretman oboljenja, koja se odlikuje preko jedne hiperproliferacije i nedostajuće diferencijacije stanica. K tome se broje primjerice hiperproliferativna oboljenja kože (psorijaza, piturijaza subia pilasis, akne, ihtioza) i pruritis kao tumorska oboljenja i prekanceroze (npr. tumori crijeva, mama karcinom, tumor pluća, karcinom prostate, leukemija, limfomi T-stanica, melanomi, karcinom β-stanica, squamosus karcinom, aktinične keratoze, displazije cerviksa, metastazirani tumori svih vrsta).

Za tretman i profilaksu oboljenja, koja se odlikuju smetnjama ravnoteže imunog sustava, primjerene su izumom predočene supstance. Ovdje pripadaju ekcemi i oboljenja atopičkog oblika i upalna oboljenja (reumatoidni artritis, oboljenja dišnih puteva, npr. astma) kao i autoimuna oboljenja kao npr. multiple skleroze, diabetes mellitus tip I, myastenia gravis, lupus erythematoses, sklerodermija, bulozna oboljenja kože (pemfigus, pemfigoid), nadalje reakcije odbacivanja kod autolognih, alogenihi ili ksenogenih transplantata, kao i AIDS-a. Kod svih tih oboljenja mogu novi spojevi opće formule I isto od prednosti sa drugim imunosupresivno djelotvornim tvarima kao ciklosporin A, FK 506, rapamicin i anti-CD4-antitijela, biti kombinirana.

Isto tako su supstance primjerene za terapiju sekundarnog hiperparatireoidizma i renalne osteodistrofije ka posljedica svojstava kalcitriola, te za usporavanje razine parathormona.

Temeljem prisutnosti vitamin-D receptora u stanicama žlijezda slinovnica, koje proizvode inzulin, primjerene su supstance preko povišenja inzulinske sekrecije za terapiju diabetes mellitusa tipa II.

Nadalje je iznimno pronađeno, da preko topičke aplikacije izumom predočenih spojeva na kožu miševa, štakora i zamoraca, može biti izazvano pojačano crvenilo kože i zadebljanje epiderme. Temeljem povećanje crvenila kože, koje se utvrđuje pomoću uređaja za mjerenje boja, crvenilo se kvantificira na površini kože. Vrijednost crvenila je nakon trostruke aplikacije supstance (količina/doza 0,003%) u razmacima od 24 sata, tipično povišena za 1,5-struko. Povećanje debljine epiderme se kvantificira u histološkim preparatima. Ona je u tipičnim slučajevima povišena za 2,5-struko. Brojnost proliferirajućih stanica epiderme (stanice u S-fazi staničnog ciklusa) biti će za pomoć citometrične protočnosti određen i u tipičnim slučajevima je povišen za faktor 6.

Takva svojstva izumom predočenih derivata u redu vitamina D mogu se u terapijskoj primjeni kod atropične kože, kao i kod prirodnog starenja kože, temeljem povišene ekspozicije kože ili medikamentozno induciranih atropija kože, koje se kroz tretman glukokortikoidima pojavljuju, izgledaju primjerena.

Nadalje može zacijeljivanje rana biti ubrzano preko topičke aplikacije novih spojeva.

U staničnim populacijama folikularnih stanica, koje su presudne za rast kose, odnosno regulaciji ciklusa kose doprinose, mogli su biti dokazani receptorni proteini (bjelančevine) vitamina D₃ (W.E. Stumpf et. al., Cell Tissue Res. **238**, 489 (1984); P. Milde et. al., J. Invest. Dermatol. **97**, 230 (1991)). Osim toga pokazuju in-vitro nalazi iz izoliranih folikularnih keratinozita kose jedan proliferativno inhibirajući i diferencijacijski stimulirajući utjecaj 1,25-(OH)₂D₃.

Iz kliničkih studija je poznato, da rahitis koji je rezistentan na vitamin D₃ često dolazi sa alopeziom, koja je izražena još u ranom djetinjstvu. Eksperimentalni nalazi pokazuju, da mjesto vezanja VDR vitamina D₃, kod tog oboljenja mutira, znači defektno je (K. Kristjansson et. al., J. Clin. Invest. **92**, 12 (1993)). Keratinociti, koji su izolirani iz folikule kose pacijenata, ne reagiraju in vitro na dodatak 1,25-(OH)₂D₃ (S. Arase et. al., J. Dermatol. Science **2**, 353 1991)).

Iz tih nalaza da se izvesti jedna presudna uloga 1,25-(OH)₂D₃ na regulaciju rasta kose.

Stoga su takvi analoga prikladni za spravljanje lijekova za tretman oboljenja, koja su vezana za ometani rast kose (androgenetička alopezija, alopezija areata/totalis, kemoterapijski inducirana alopezija) ili za potporu fiziološkog rasta kose bez dodatnih pojava izazvanih kalcitriolom (posebice hiperkalkemije).

Senilna i postmenopauzna osteoporoza je naznačena kroz jedan povećani rast kostiju, sa jednom sveukupno negativnom bilancom. Temeljem smanjenja mase kostiju, posebice kod trabekularnih kostiju dolazi u većoj mjeri do lomova kostiju. Preko stimulativnog djelovanja kalcitriola, kako na broj kao i na rezultate sinteze koštanih stanica za izgradnju kostiju (osteoblasta) primjerene su izumom predočene supstance za terapiju i profilaksu senilne i postmenopauzalne osteoporoze (EP 0 634 173 A1), tseroidima inducirane osteoporoze, kao i ubrzanja izlječenja zglobnih plastika, bez posljedičnih pojava izazvanih kalcitriolom (posebice hiperkalkemije). Za terapiju različitih oblika osteoporoze, mogu biti uspješno kombinirani sa estradiolom ili drugim "potomecima/nasljednim tvarima" estrogena.

Nastavno moglo se pokazati, da kalcitriol sintezu tvari rasta za živčane stanice može povećati (nerve growth factor) (M. S. Saporito et. al., Brain res. **633**, 189 (1994)). Stoga su primjereni izumom predočeni spojevi isto i za terapijanje

degenerativnih oboljenja perifernog i centralnog živčanog sustava, kao što je Alzheimerova bolest i amiotrofna lateralna skleroza.

Osim toga je otkriveno, da određeni spojevi opće formule I u HL-60-stanica iznenađujuće djelovanje kalcitriola antagoniziraju.

Takvi spojevi mogu kod terapije hiperkalkemije biti primjenjeni, kao npr. kod hipervitaminoze D ili intoksikacije sa kalcitriolom i kalcitriolno djelotvornim supstancama ili kod povišene ekstrarenalne sinteze kalcitriola, kod granulomatoznih oboljenja (sarkoidoze, tuberkuloze). Isto paraneoplastične hiperkalkemije (npr. kod osteolitičkih metastaza i tumora sa povišenom sintezom parathormon-relativiranih peptida), kao kod hiperkalkemije kod hiperparatireoiditisa.

Nadalje su kalcitriolantagonisti primjenjivani za kontrolu fertilizacije. U reproduktivnom traktu ženskih i muških životinja bit će vitamin D-receptor eksprimiran. Poznato je, da je fertilitet ženki i mužjaka kod životinja sa deficijencijom vitamina D, smanjen. Preko kratkoročne supstitucije kalcitriola, moguće je mogućnosti reprodukcije povećati. Stoga su antagonisti kalcitriola sposobni, utjecati na fertilitet mužjaka i ženki.

Da kalcitriol u određenim uvjetima pokazuje jedno imunosupresivno djelovanje, moguće je receptorne antagoniste kalcitriola isto kao imunostimulanse, npr. kod oslabljenog imuniteta, AIDS, primjeniti.

Od kalcitriola je poznato, da može modulirati rast kosc. Antagonisti kalcitriola mogu stoga kod neželjenog rasta kosc, npr. kod hirsutizma, pronaći terapijsku primjenu.

Stimulirajuću ulogu vitamina D na stvaranje arteriosklerotičnog plaka je već dugo poznato. U takvih lezija sudova biti će jedna kalcitriol-regulirajuća bjelančevina, osteopontin, povećano pronađena, kojem se pripisuje uloga u kalcifikaciji sudova (R. Eisenstein et. al., Arch. Path. 77, 27 (1964), L. A. Fitzpatrick et. al., J. Clin. Invest. 94, 1597 (1994)). Stoga su kalcitriol antagonisti primjereni za terapiju i profilaksu svih oblika arterioskleroze.

Zaključno, antagonisti kalcitriola su primjereni, temeljem svojstava kalcitriola, nespecifične imune reakcije monocitarnih stanica povećavati, za terapiju upalnih oboljenja posebice kronične prirode, kao reumatoidni artritis, Morbus Cron, kolitis ulcerosa i granulomatoznih oboljenja kao sarkoidoza i druge reakcije na strana tijela.

Za sve nabrojane terapijske primjene vrijedi, da su izumom predloženi spojevi u stanju u navedenim slikama oboljenja dosegnuti terapijsko djelovanje, bez izazivanja dodatnih pojava kalcitriola (posebice hiperkalkemije).

Predloženi izum se odnosi tako na farmaceutske preparate, koji najmanje jedan spoj prema općoj formuli I, zajedno sa jednim farmaceutski podnošljivim nosačem, sadrži.

Spojevi mogu kao otopine u farmaceutski podnošljivim solventima (otopinama) ili kao emulzije ili disperzije u prikladnoj farmaceutskoj otopini ili kao nosači ili kao pilule, tablete ili kapsule, koje same po sebi na poznati način sadrže čvrste tvari-nosače, biti formulirane.

Za jednu topičku primjenu biti će spojevi, zbog prednosti, kao kreme ili masti ili u drugoj sličnoj formi, za topičku primjenu prikladnih lijekova formulirani. Svaka takva formulacija može i druge farmaceutski podnošljive i netoksične tvari sadržavati, kao npr. stabilizatore, antioksidanse, vezna sredstva, boje, emulgatore ili korektore okusa.

Spojevi će biti primjerice kao injekcije, intravenozna infuzija u prikladnoj sterilnoj otopini, kao aerosol preko bronhija i pluća ili kao oralno doziranje preko hranidbeni trakt ili topički u obliku krema, masti, losiona ili prikladan transdermalni flaster aplicirani, kao u EP-A 0 387 077 opisano.

Dnevna doza leži kod 0,1 μl/pacijent/dan - 1000 μl/pacijent/dan,
prednosti ima doza kod 0,1 μl/pacijent/dan - 500 μl/pacijent/dan.

Postupci za spravljanje izumom predloženih spojeva

Spravljanje derivata vitamina D, opće formule I slijedi, prema izumu, od jednog spoja opće formule II,

5 X₁, X₂ i Z se razlikuju od X₁, X₂ i Z po tome, što eventualno postojeće hidroksi ili keto skupine u zaštitnom obliku mogu doći.

10 skupine (TIPS) ili jedna druga uobičajena hidroksi zaštitna skupina (trimetilsililetoksimetil, metoksimetil, metoksietoksimetil, etoksietil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil-skupine) kao i acetil, propionil ili pivalolil skupine, za keto skupine radi se prije svega o ketalima (1,3-dioksolani, 1,3-dioksani, dialkoksiketal), (vidi T.W. Green, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1991.).

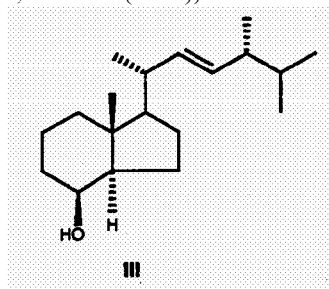
15 Preko istovremenog ili sukcesivnog odcjepljenja hidroksi kao i keto zaštitnih skupina i isto tako preko parcijalne, sukcesivne ili potpune esterifikacije slobodnih hidroksilnih skupina, biti će spoj opće formule II preveden u jedan spoj opće formule I.

20 tetrabutylamonijfluorid, fluorovodična kiselina ili fluorovodična kiselina/piridin ili kiseli izmjenjivači iona primjenjeni. U slučaju eternih skupina (metoksimetil, metoksietoksimetil, etoksietil, tetrahidropiranil-eter) i ketali, biti će isti pod katalitičkim djelovanjem kiselina, primjerice p-toluolsulfonske kiseline, piridinij-p-toluolsulfonat, octena kiselina, solna kiselina, fosforna kiselina ili jednom kiselim izmjenjivaču iona, odcepljeno. Esterne skupine nasuprot u bazičnom mediju (natrijkarbonat, kalijkarbonat, natrijhidroksid, kalijhidroksid u vodi, etanol, metanol ili mješavine tih otapala)

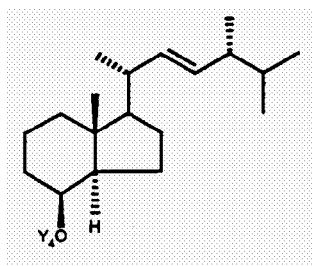
25 hidrolizirane.

Esterifikacija slobodnih hidroksilnih skupina može, ukoliko se želi prema uobičajenim postupcima, sa odgovarajućim kloridima karbonske kiseline, bromidima ili anhidridima, uslijediti.

30 Spravljanje polaznih spojeva za opću formulu **II**, u kojih Q ima značenje najmanje jedne etilen skupine, polazi, prema naposljetku željenog supstitucijskog uzorka na poziciji 20, od različitih polaznih spojeva. Za spojeve sa naravnom konfiguracijom na C-20, primjenjuje se poznati CD-fragment **III**, kao polazni materijal (H.H. Inhoffen, G. Quinkert, S. Schutz, G. Friedrich, E. Tober *Chem. Ber.* **91**, 781-791 (1958)).

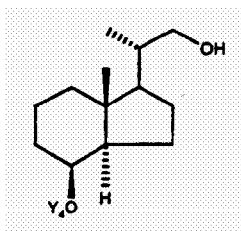


35 Uvođenjem jedne zaštitne skupine dolazi se do spojeva opće formule IV,



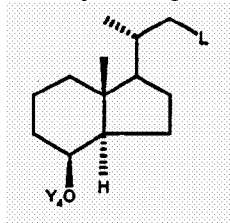
IV

pri čemu, zu ostalo, trialkilsupstituirana ili jedna mješana arilalkilsupstituirana sililna skupina ili tetrapiranil ili tetrafuramil skupina, može biti. Ozonolitičko odcjepljenje dvostrukih postranih veza koje slijedi od reduktivne obrade (npr. natrijborhidrid) daje spoj opće formule V.



V

Slobodne hidroksi skupine mogu se prevesti u jednu lutajuću skupinu, pri čemu spojevi opće formule VI nastaju,



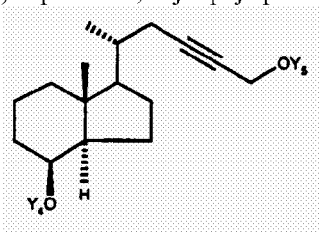
VI

Za koje vrijedi, da L stoji za bilo koju lutajuću skupinu, posebice za jedan atom halogena (fluor, klor, brom, jod) ili jedan mesilat, tosilat, triflat ili nonaflat.

Spojevi formule VI se otvaraju preko, kod opisanog propargilalkohola VII i prevođenja u alkohol VIII i oksidaciju do aldehida IX, jednog novog, do sada nepoznatog pristupa, nadalje pod opisanim ketonom XIII, koji je važan polazni materijal za sintezu derivata vitamina D, koja je predstavljena prema De Luki (H.F. DeLuca et. al. *Tetrahedron Lett.* **32**, 7663 (1991); H.F. DeLuca et al. *J. Med. Chem.* **37**, 3730 (1994)).

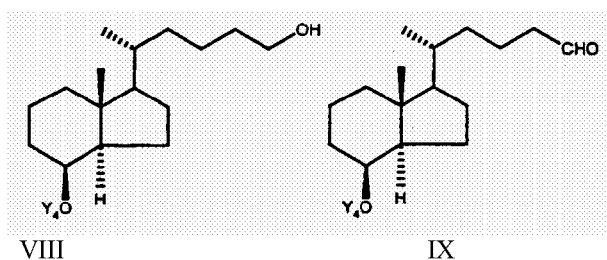
Time se ovaj izum odnosi i na postupak za spravljanje ketona XIII preko novih međuspojeva formula VII, VIII i IX. Put sinteze može se za neku drugu dužinu ketona izmjeniti, pri čemu se upotrebljava jedan odgovarajući zaštićeni alkinol. Iskustveno, biti će u slijedećem putu sinteze za spoj u kojem Q ima značenje jedne etilenske skupine, opisan.

Primjena spojeva opće formule VI sa jednim zaštićenim propargil alkoholom, koji se prethodno sa jednom bazom (npr. natrijhidrid, kalijhidrid, butil-litij, natrijamid) deprotonira, daje spoj opće formule VII,

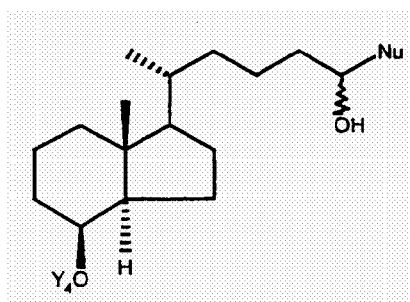


VII

za koje znači, da Y₅ treba predstavljati jednu tetrahidropiranil, jedne benzil skupine ili jedne slične zaštitne skupine. Hidriranje i trostruko vezanje benziletera ili isto tako slijedi odvajanje tetrahidropiraniletera pod djelovanjem kiseline (p-toluol sulfonska kiselina, octena kiselina, dimetilaluminij klorid, metilaluminijdiklorid itd.) daje spojeve opće formule VIII, čije slobodne hidroksi će skupine sa jednim oksidacijskim sredstvom (piridinijklorokromat, piridinijdikromat, Swern-uvjeti, Collins-uvjeti) biti prevedene u aldehyd opće formule IX.

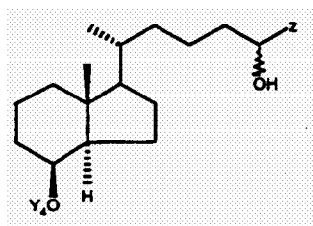


Prevođenjem s pomoću bilo kojeg nukleofila Nu, koji sa aldehidom može biti doveden u reakciju, kao npr. anionima isto tako organskim ostacima koji sadrže kisik ili sumpor atom, isto tako supstituirani, isto tako na osjetljivim funkcionalnim skupinama zaštićeni, Grignard-reagensi ili litij-spojevi, koji prema poznatim metodama mogu biti spravljeni, dobije se spoj opće formule Xa kao mješavina diastereoizomernih alkohola.



Xa

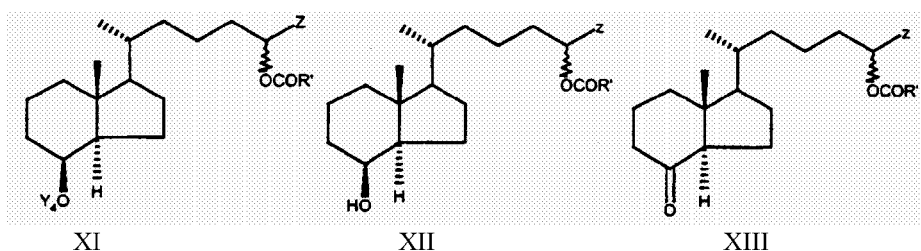
Za sintezu izumom predloženih spojeva, dobije se preko primjene sa jednim nukleofilnim oblikom od Z sa oznakom Z', prednost sa jednim metaliranim ili heteroaromatskim spojem, spoj opće formule X



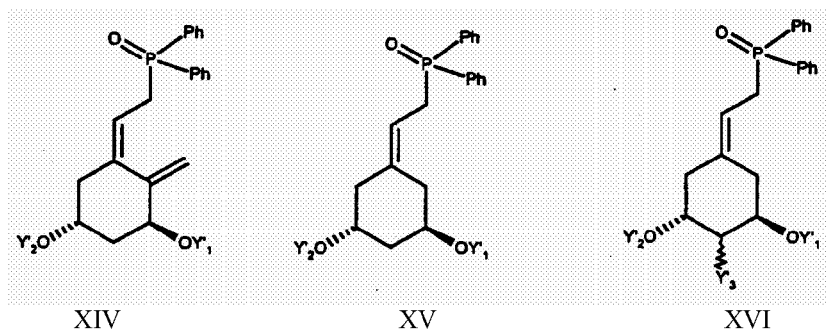
X

Z može biti svaki za Z definirani ostatak, prednost ima furan, tiofen, oksazol, tiazol, imidazol, pirazol, pirol, benzofuran, benzotiofen, benzoksazol, benzotiazol, benzimidazol, indol ili fenil označava, pri čemu prstenovi jedan ili više supstituenata, na raznim pozicijama, mogu nositi. Kao supstituenti dolaze fluor, klor, brom ili jod atomi, jedna ili više hidroksi skupina, jedna ili više COOR₆-skupina, jedna ili više C₁-C₅-alkilne skupine, koje sa svoje strane mogu biti supstituirane preko jednog ili više fluor, klor, brom ili jod atoma, C₁-C₆-alkoksi skupina i/ili COOR₆-skupina (i R₆ kao C₁-C₆-alkilne skupine, jedne benzilne skupine ili jedne fenilne skupine, je definiran). Aromati će preko vodik-litij izmjene, ortometaliranja, halogen-litij izmjene (primjene n-butillitija, s-butillitija, t-butillitija, metillitija) ili primjene halogenih spojeva magnezija ili cinka u metalirane derivate biti prevedeni. Povezivanje na CD-fragment slijedi uvijek na metaliranoj poziciji sa iznimkom oksazolprstena, koji preko premještanja i reciklizacije na poziciji 4 napada (G. Boche et al. *Chem Ber./Receuil* **130**, 1213 (1997)).

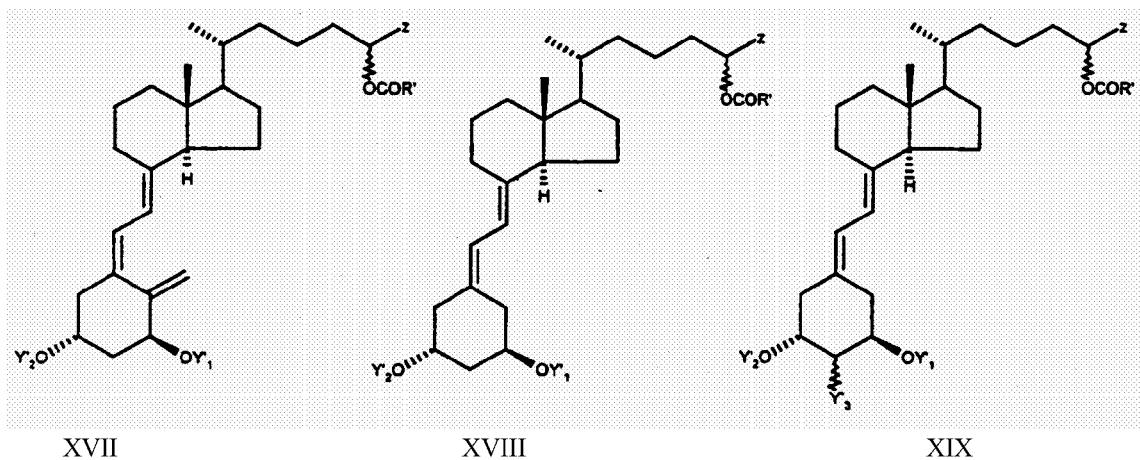
Prevođenje slobodnih hidroksi skupina u acetat (R'=Me), propionat (R'=Et) ili pivaloat (R'=t-Bu) grupiranje daje spojeve opće formule XI, koji razdvajanjem cikloheksanol-zaštitne skupine Y₄ u jedan spoj opće formule XII bude preveden. Ako Y₄ ima značenje jedne sililne skupine, tako može njihovo odcjepljenje npr. pod primjenom tetrabutilamonijfluorida, fluorovodika, fluorovodik/piridin kompleksa slijediti, označava Y₄ na jednu tetrahidropirasil ili tetrahidrofuranil skupinu, tako može njihovo odcjepljenje u "kiselim" uvjetima biti provedeno. Nastavna oksidacija slobodnih hidroksi skupina sa jednim oksidacijskim sredstvom (piridinijklorkromat, piridinijdikromat, Swern-uvjeti, Collins-uvjeti) daje spojeve opće formule XIII.



Primjena ketona opće formule **XIII** sa jednim poznatim fosfinoksidom **XIV**, **XV** ili **XVI** (**XIV**: M.R. Uskokovic et al. *Tetrahedron Lett.* **33**, 7701 (1992), A. Mourino et al. *Tetrahedron Lett.* **32**, 7663 (1991), **XVI**: H.F. DeLuca et. al. *J. Med.Chem.* **37**, 3730 (1994)),



pri čemu Y_1 i Y_2 predstavljaju alkil ili mješavinu arilalkilsupstituiranih silil skupina (prednost terc.-butildimetilsilil, terc.-butildifenilsilil, trimetilsilil, trietilsilil, triizopropilsili skupine), a Y_3 odgovarajuću sililoksi grupaciju označava, daje vitamin-D-sustave opće formule **XVII**, **XVIII** i **XIX**.

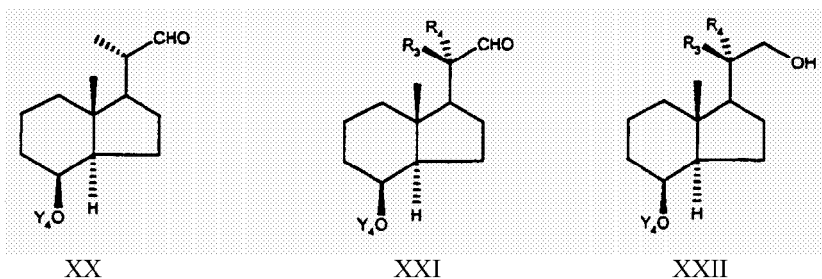


Spojevi općih formula **XVII**, **XVIII** i **XIX** predstavljaju posebne slučajeve opće formule **II** i biti će, kao prethodno opisano, u spojeve opće formule **I**, prevedeni.

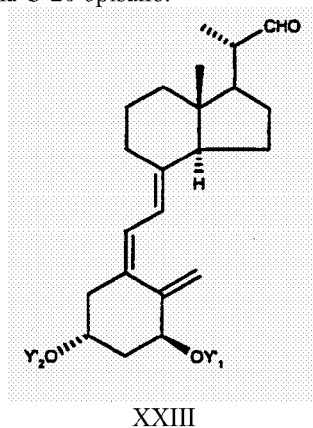
Posebice može hidroksi skupina na poziciji C-24 biti "oslobodena" i sa jednim oksidacijskim sredstvom (npr. piridiniumklorokromat, piridiniumdikromat, Collins-reagens, Swern-uvjeti, mangandioksid) i prevedena u jedan korespondirajući keton, koji isto tako predstavlja jedan posebni slučaj opće formule **II**. C-24 alkoholi, primjerice C-24-keton su pod poznatim uvjetima biti prevedeni u halogenide ili dihalogenide. Nadalje postoji mogućnost reduktivnog odstranjivanja hidroksi, keto ili halogenih jedinica.

Svaka manipulacija funkcionalnih skupina na postranim lancima može biti izvedena i na ranijim stupnjevima.

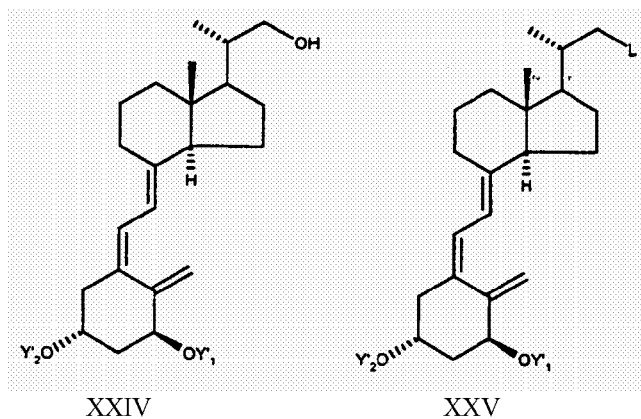
Za spravljanje spojeva opće formule **II** sa izmjenjenim supstitucijskim uzorkom na C-20 biti će alkohol opće formule **V** do aldehida opće formule **XX** sa jednim oksidacijskim sredstvom (npr. piridinijklorokromat, piridinijdikromat, Collins-reagens, Swern-uvjeti, Dess-Martin-uvjeti) oksidira. Taj može biti opisan (DE 42 20 757, 20-epi: M.J. Calverley *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 1845 (1993)) u spojevima opće formule **XXI** može biti preveden, u R_3 i R_4 , koji imaju već poznato značenje. Nastavno slijedi redukcija sa jednim redukcijским sredstvom (npr. natrijborhidrid, litijaluminijhidrid, diizobutilaluminijhidrid) do alkohola opće formule **XXII**, koji će kao nastavno opisano biti primjenjen.



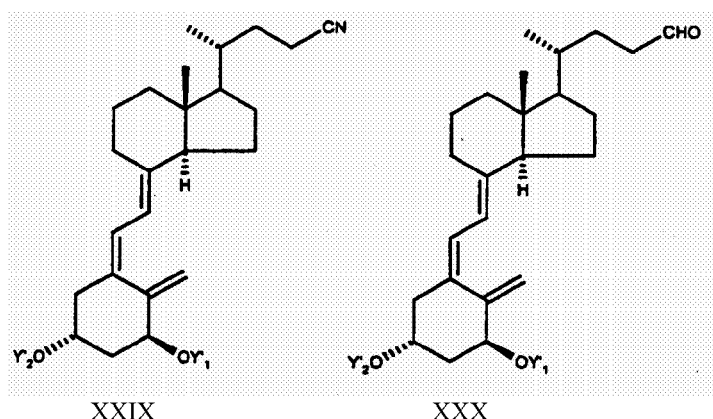
- 5 Za spojeve opće formule **II**, za koje vrijedi, da je Q jedna metilenska skupina, polazi se od poznatih vitamin D-aldehida **XXIII**, koji je kao prethodno opisan (DE 196 19 036), na poziciji 20 može biti modificirana. Primjerno će biti daljnje izmjene na aldehidu prirodne konfiguracije na C-20 opisano.



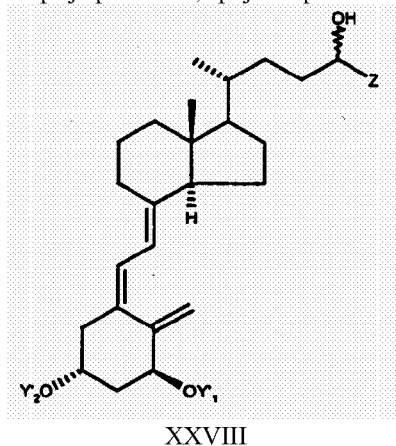
- 10 Sa jednim redukcijским sredstvom (npr. natrijborhidrid, litijaluminijhidrid, diizobutilaluminijhidrid) dobije se alkohol opće formule **XXIV**, koji kao već opisano bude preveden u jednu lutajuću skupinu, pri čemu spoj opće formule **XXV** otpada.



- 15 Reakcija spojeva opće formule **XXV** sa kojim preko jedne baze (npr. litijdiizopropilamid, natrijheksametildisilazid, litijheksametildisilazid, kalijheksametildisilazid) deprotonirani acetonitril daje jedan spoj opće formule **XXVI**, koji preko reakcije sa jednim redukcijским sredstvom (npr. diizobutilaluminijhidrid) u jedan spoj opće formule **XXVII** bude preveden.



Prevođenjem sa jednim nukleofilom jednog karbocikličkog, heterocikličkog, prednost ima jedan metalirani aromatični ili heteroaromatični spoj, dobiju se, kao već prije pokazano, spojevi opće formule XXVIII,



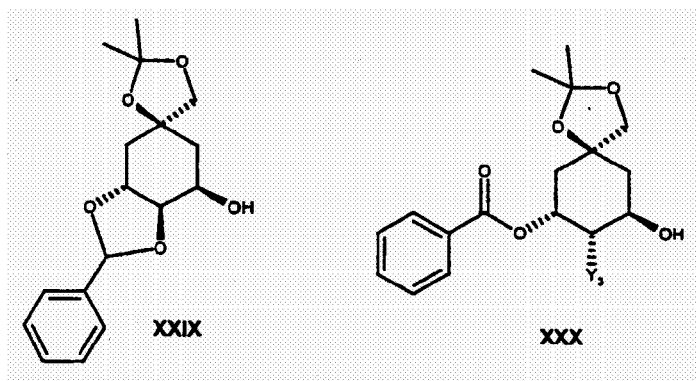
5

koji se kao poseban slučaj opće formule II mogu razmatrati i kao opisano u spojeve opće formule I budu prevedeni. Posebice može hidroksi skupina u poziciji C-24 sa jednim oksidacijskim sredstvom (npr. piridinijklorkromat, piridinijdikromat, Collins-reagens, Swern-uvjeti, mangan dioksid) u korespondirajući keton bude prevedena, što istovremeno poseban slučaj opće formule II, predstavlja. C-24-alkoholi, odnosno C-24-keton su u poznatim uvjetima u halogenide ili dihalogenide prevodivi. Nadalje postoji mogućnost reduktivnog odstranjivanja hidroksi, keto ili halogen-jedinica.

10

Ako bi spojevi opće formule I trebali biti generirani, za koje vrijedi da je Y_3 jedan atom halogena (npr. fluor, klor ili brom-atom), tada mora jedan A-gradivi element opće formule XXX, pri čemu Y_3 treba imati gore navedeno značenje, iz literaturno poznatog cikloheksan derivata XXIX (J.-1- Montchamp, J.W. Frost *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 6296 (1991)) preko Hanessian-reakcije biti sintetiziran.

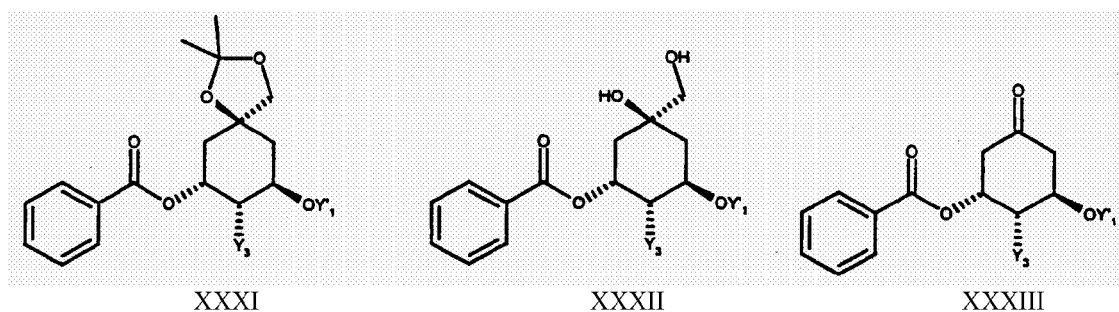
15



20

Uvođenje jedne zaštitne skupine za slobodne hidroksi skupine daje spoj opće formule XXXI, koji u kiselom okruženju, kao obično, u diol XXXII i preko nastavnog odcjepljenja diola (natrijperjodat, periodna kiselina) u keton XXXIII bude preveden, pri čemu su definicije za Y_1 i Y_3 već navedene.

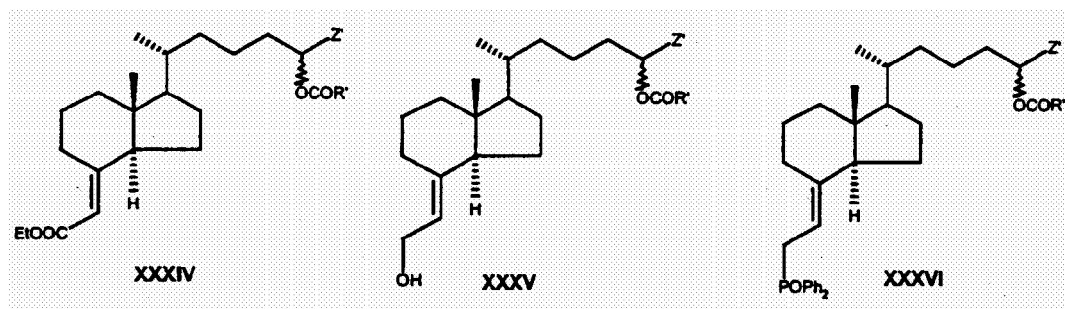
25



Za izgradnju vitamin D-sustava, biti će za Y_3 = halogen, jedan novi put prikazan, koji ipak za sve moguće supstituente za Y_3 (isto Y_3 = atom vodika), kao i za druge supstitucijske uzorke na A-prstenu (npr. na mjestu OY_1 u poziciji 1 halogen, $(CH_2)_n-OH$ ili $(CH_2)_n-O(CO)R_5$ sa R_5 = alifatski C_1-C_{12} -alkilni ostatak, koji je isto tako prekinut od 1-2 atoma kisika, 1-2 atoma sumpora i/ili 1-2 NH-skupine i/ili isto tako supstituiran sa 1-2 hidroksi skupine, 1-2 amino skupine, 1-2 SH-skupine, 1-2 COOH-skupine i/ili 1-2 fenil-skupine, sa $n = 0-4$ ili jedan aromatični ostatak sa 5 do 12 C-atoma), i isto tako bezbroj postranih lanaca na poziciji 17, sa isto tako zaštićenim hidroksi skupinama i/ili keto-skupinama, koje su isto tako upotrebljive.

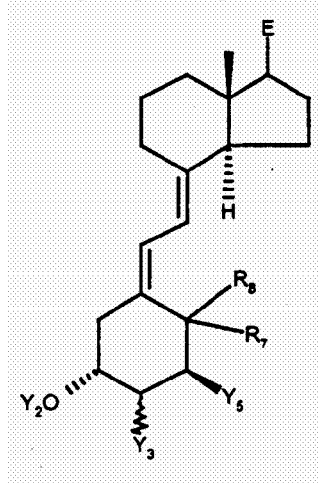
Pretvorbe su ovdje egzemplarno na ketonu opće formule **XIII** opisane, ali iste vrijede i za druge varijante postranih lanaca:

Preko Peterson-olefiniranja (reakcija sa trimetilsilil octenim esterom u prisutnosti jedne baze, kao npr. n-butilitij ili litijdiizopropilamid) dobije se iz ketona **XIII** spoj opće formule **XXXIV**, čije esterne skupine preko redukcije sa jednim redukcijskim sredstvom (npr. diizobutilaluminijhidrid, litijaluminijhidrid) bude preveden u alkohol opće formule **XXXV**. Promjena hidroksi skupine u jedan difenilfosfinoksid-derivat opće formule **XXXVI** slijedi prema standardnim uvjetima preko jednog alilhalogenida (klorid, bromid) ili jednog intermedijarnog tozilata ili mezilata.



Povezivanje sa ketonom opće formule **XXXIII** daje zaključno vitamin-D sistem opće formule **II** sa već ranije navedenom definicijom za Y_3 . Prevođenje u spoj opće formule **I** slijedi kao prethodno opisano preko odcjepljenja zaštitnih skupina.

Time je predmet priloženog izuma isto i jedan novi postupak za spravljanje derivata vitamina D opće formule **IIa**,



IIa

pri čemu

E bilo koji postrani lanac predstavlja,

R_7, R_8 neovisno međusobno, jedan atom vodika, jednu metilnu skupinu ili zajedno jednu eksocikličnu metilensku skupinu ili jedan ciklopropilni prsten označuju,

5 Y_2 jedan atom vodika ili jednu skupinu $-(CO)R_5$ označuju,

Y_3 jedan atom vodika, jednu hidroksi skupinu, jedan atom halogena, jednu skupinu $-O(CO)R_5$ ili jednu OR_5 -skupinu označava,

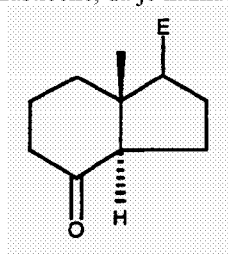
pri čemu

10 R_5 za jedan alifatički C_1-C_{12} alkilni ostatak, koji je isto tako prekinut od 1-2 atoma kisika, 1-2 atoma sumpora i/ili 1-2 NH-skupine i/ili je isto tako supstituiran preko 1-2 hidroksi skupine, 1-2 amino skupine, 1-2 SH-skupine, 1-2 COOH-skupine i/ili 1-2 fenilne skupine ili jedan aromatični ostatak sa 5 do 12 C-atoma, stoji,

Y_5 jedan atom fluora, jednu $(CH_2)_n-OH$ skupinu ili jednu $(CH_2)_n-O(CO)R_5$ -skupinu označava,

15 pri čemu $n = 0$ do 4, označava.

i isto tako prisutne hidroksi skupine koje su isto zaštićene, da je naznačen time, da jedan keton opće formule XIIIc



XIIIc

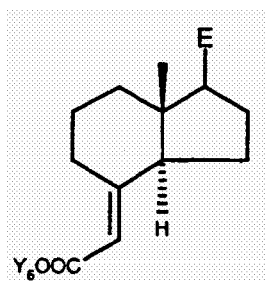
20 pri čemu

E označava bilo koji postrani lanac,

i isto tako prisutne keto-skupine i/ili hidroksi skupine koje dolaze zaštićene,

primjenom trimetilsilil octenog estera u prisutnosti jedne baze, kao npr. n-butillitij ili litijaluminijhidrid ili sa jednim

25 primjerenim Wittig-reagensom u jednom aprotičnom otapalu kao toluol, tetrahydrofuran, dietileter ili dioksan u jedan spoj opće formule XXXIVc

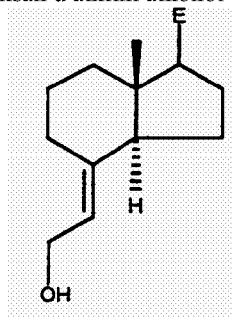


XXXIVc

pri čemu

30 Y_6 jednu C_1-C_6 -alkilnu skupinu, jednu benzilnu skupinu ili jednu fenilnu skupinu označava, bude prevedena,

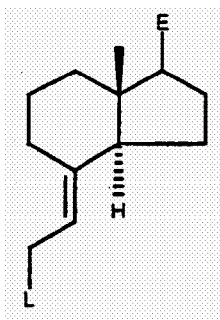
koja esterne skupine preko reakcije sa redukcijskim sredstvom kao Dibal, litijaluminijhidrid, diboran ili RedAl u heksanu, toluol, tetrahydrofuran, dietileter ili dioksan u alkilni alkohol opće formule XXXVc



XXXVc

35

bude preveden,
alkilni alkohol na već poznati način u spoj opće formule XXXVc



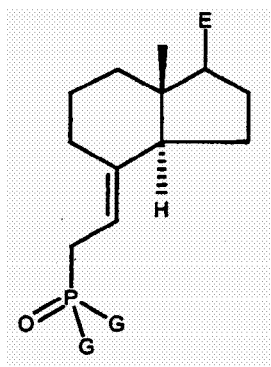
XXXVc

pri čemu

L bilo koju izlaznu skupinu označava (halogen, mesilat, tosilat, triflat, nonaflat),

bude preveden,

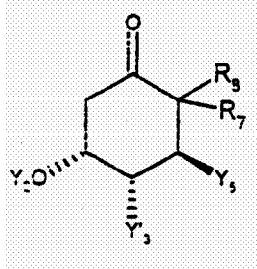
koji bude izoliran ili isto tako in situ proizveden i odmah dalje bude prerađen do jednog Wittig reagensa opće formule XXXVIc,



XXXVIc

pri čemu

G jednu C₁-C₁₀ alkilnu skupinu, jednu C₁-C₁₀-alkoksi skupinu, jedan fenilni ostatak ili jedan fenoksi ostatak označava, što onda nastavno zu poznate uvjete sa jednim ketonom opće formule XXXIIIc



XXXIIIc

Pri čemu

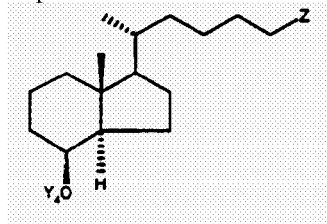
Y₃ jedan atom vodika, jedan atom halogena ili jednu zaštićenu hidroksi skupinu, jednu skupinu -O(CO)R₅ ili jednu OR₅-skupinu označava i Y₅. R₇ i R₈ koji imaju gore navedeno značenje, budu korišteni i ako je potrebno, zaštitne skupine budu odcjepljene.

Spojevi opće formule IIa mogu, kao gore opisano, odcjepljivanjem zaštitne skupine, u željeni derivat vitamina D, biti prevedeni.

Posebno prikladan je izumom predloženi postupak za spravljanje derivata vitamina D, u kojem Y₃ ima značenje jednog atoma halogena, ali nije samo na to ograničeno.

Dodaci "a" kao oznake formula (npr. XXXIVa) treba pojasniti, da su značenja ostataka u osnovi ista, kao kod formule bez dodatka "a", ali osjetljive skupine dolaze zaštićene.

Alternativni put za sintezu spojeva opće formule **II**, za koje vrijedi, da X'_1 i X'_2 predstavljaju atome vodika, a Q predstavlja jednu etilnu skupinu, polazi od alkohola opće formule **VIII**, čije hidroksi skupine u jednu "isparivu" skupinu (npr. klorid, bromid, jodid, tozilat, mesilat) budu prevedene te sa metaliranim aromatskim ili heteroaromatskim spojevima budu pomiješani, pri čemu spojevi opće formule **XXXVII** dolaze



XXXVII

čija daljnja pretvorba analogno kod prethodno opisanih spojeva može uslijediti.

Slijedeći primjeri služe pobližem objašnjenju izuma.

Primjeri:

Sinteza polaznih supstanci (CD-aldehid):

1. $[1R-[1\alpha[1R^*,4S^*-(E)],3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1-(1,4,5-trimetil-2-heksenil)-1*H*-inden **2**

12,95 g $[1R-[1\alpha[1R^*,4S^*-(E)],3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ oktahidro-7a-metil-1-(1,4,5-trimetil-2-heksenil)-1*H*-inden-4-ol **1** se stavi u 220 ml dimetilformamida (H.H. Inhoffen et al. *Chem. Ber.* **91**, 781 (1958)) doda 5,33 g imidazola i 10,78 ml klortrietilsilana te miješa 24 h, pri sobnoj temp. Tada se pomiješa sa otopinom natrij-klorida, ekstrahira sa octenom kiselinom, organska faza se ispere sa otopinom natrij-klorida i suši nad natrij-sulfatom. Nakon otklanjanja otapala, ostatak se čisti kromatografijom na silikagelu sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 14,6 g naslovne supstance **2**, kao bezbojno ulje.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta=0,58$ ppm (q,6H); 0,82 (d,3H); 0,84 (d,3H); 0,93 (t,9H); 0,96 (d,3H); 0,97 (s,3H); 0,98 (d,3H); 4,05 (m,1H); 5,19 (m,2H)

2. $[1R-[1\alpha(S^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ -2-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden-1-il]-1-propanol **3**

14,6 g sililetera **2** se otopi u 300 ml diklormetana i 150 ml metanola, doda se 14,8 ml piridina i ohladi na $-78^\circ C$. Kod te temp. se uvodi ozon, koji je preizveden preko jednog ozonskog generatora, sve dok otopina ne bude plavo obojena. Prekomjerni ozon će biti odstranjen provođenjem kisika i nastavno će biti dodano 1,61 g natrijborhidrida. Mješavina se zagrije na sobnu temp. te se reakcijska mješavina izlije u diklormetan. Organska faza se ispere sa otopinom natrij-klorida, osuši iznad natrij-sulfata i reducira volumen. Ostatak se kromatografijom na silikagelu sa octenim esterom/heksanom pročisti te se dobije 10,1 g naslovne supstance **3**, kao bezbojnog ulja.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta=0,57$ ppm (q,6H); 0,92 (s,3H); 0,96 (t,9H); 1,02 (d,3H); 3,38 (dd,1H); 3,63 (d,1H); 4,05 (m,1H)

3. $[1R-[1\alpha(S^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ -2-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden-1-il]-1-propanil-(4-metilbenzensulfonat) **4**

9,1 g alkohola **3** se otopi u 135 ml piridina, ohladi na $0^\circ C$ i doda 7,8 g p-toluolsulfonilklorida. Mješavina se preko noći miješa na $0^\circ C$ i nastavno sa otopinom natrijhidrogenkarbonata pomijaša. Ekstrakcija se vrši sa octenim esterom, org. faza se ispere sa otopinom natrij-klorida, suši iznad natrij-sulfata, a otapalo se odstrani u vakumu. Ostatak se kromatografira preko silikagela, sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 13,3 g naslovne supstance **4**, kao bezbojnog ulja.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta=0,56$ ppm (q,6H); 0,87 (s,3H); 0,96 (t,9H); 0,97 (d,3H); 2,47 (s,3H); 3,80 (dd,1H); 3,97 (d,1H); 4,01 (m,1H); 7,35 (d,2H); 7,80 (d,2H)

4. $[1R-[1\alpha(R^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ -oktahidro-7a-metil-1-[5-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oksi]-1-metil-3-pentilil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden **5**

15,4 g propargil-THP-etera se stavi u 350 ml dioksana i dokapa, pri $10-15^\circ C$, pažljivo 43,8 ml n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 1 h dokapa se 13,3 g tozila **4** u 100 ml dioksana i zagrije, za 48 h, do ključanja. Nastavno se doda

otopina natrij-klorida, ekstrahira se sa octenim esterom, org. faza se ispere sa otopinom natrij-klorida i osuši iznad natrij-sulfata. Nakon odstranjivanja otapala, ostatak se kromatografira na silikagelu sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 12,1 g naslovne supstance **5**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,57 ppm (q,6H); 0,92 (s,3H); 0,96 (t,9H); 1,06 (d,3H); 3,56 (m,1H); 3,88 (m,1H); 4,04 (m,1H); 4,29 (d,2H); 4,83 (m,1H)

5. [1R-[1α(R*),3αβ,4α,7αα]]-oktahidro-7a-metil-1-[5-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oksi]-1-metilpentil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden **6**

12,6 g alkina **5** otopi se u 250 ml octenog estera, doda se 2,2 g paldij/ugljena (10%) i 5,06 g natrijhidrogenkarbonata te hidrira zu normalni tlak u jednoj aparaturi za hidriranje. Kada više ne bude uzet vodik, filtrira se mješavina preko celita i volumen reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 9,9 g naslovne supstance **9**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 0,97 (d,3H); 3,38 (m,1H); 3,51 (m,1H); 3,70 (m,1H); 3,88 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,59 (m,1H)

6. [1R-[1α(R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden-1-il]-1-heksanol **7**

11,4 g THP-ctera **6** položi se u 500 ml diklormetana i dokapa 50 ml otopine dimetilaluminijklorida. Nakon 2 sata, pri sobnoj temp. doda se izopropanol/voda (15:85), doda se toluol i miješa preko noći. Nastavno se odfiltrira preko celita i reducira volumen. Ostatak se kromatografira preko silikagela sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 6,2 g naslovne supstance **7**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,90 (s,3H); 0,95 (t,9H); 0,96 (d,3H); 3,64 (m,2H); 4,02 (m,1H)

7. [1R-[1α(R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden-1-il]-1-heksanal **8**

8,0 g alkohola **7** biti će otopljeno u 300 ml diklormetana i nastavno se doda 6,5 g piridinijklorkromat k tome. Tada se miješa 2 sata, pri sobnoj temp. Nakon toga se doda dietileter, filtrira preko celita i reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 6,2 g naslovne supstance **8**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,57 ppm (q,6H); 0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 0,96 (d,3H); 4,02 (m,1H); 9,75 (t,1H)

Primjer 1

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 16a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 16b

8. 939 mg oksazola se položi u 20 ml tetrahidrofurana i hladi na -78°C. Nastavno se dokapa 5,44 ml n-butillitija (2,5 M u heksanu), miješa 20 min te se doda 500 mg aldehida **8** u 5 ml tetrahidrofurana. Miješa se preko noći, pri čemu se mješavina zagrije na sobnu temp. i pomiješa sa otopinom natrij klorida. Ekstrakcija se vrši s octenim esterom, org. faze se ispere s otopinom natrij klorida, suši nad natrij sulfatom, a otapalo odstrani. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 234 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden-1-il]pentil]oksazol-4-metanol **9**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,57 ppm (q,6H); 0,86 (d,3H); 0,92 (s,3H); 0,99 (t,9H); 4,02 (m,1H); 4,70 (m,1H); 7,60 (s,1H); 7,90 (s,1H)

9. 361 mg alkohola **9** stavi se u 8 ml diklormetana, doda 0,17 ml trietilamina, 0,12 ml anhidrida octene kiseline i na vrh špatule dimetilaminopiridina te miješa preko noći, pri sobnoj temp. Nastavno se doda otopina natrij-klorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijhidrogenkarbonata kao i natrij-klorida, osuši nad natrij sulfatom i volumen se reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa octenim esterom/heksanom, pri čemu se dobije 296 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1*H*-inden-1-il]-1-(oksazol-4-il)heksil-acetat **10**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,57 ppm (q,6H); 0,86/0,87 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,98 (t,9H); 2,09 (s,3H); 4,02 (m,1H); 5,80 (t,1H); 7,62 (s,1H); 7,86 (s,1H)

10. 281 mg acetata **10** se položi u 10 ml tetrahidrofurana, doda se 1 ml fluorovodik-piridin-kompleksa i miješa preko noći, pri sobnoj temp. Nastavno se doda otopina natrijhidrogenkarbonata, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza

se ispire sa otopinom natrijklorida, suši nad natrij sulfatom i odstrani otapalao. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa octenim eterom/heksanom, pri čemu se dobije 193 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(oksazol-4-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1*H*-inden-4-ol **11**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,88/0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 2,09 (s,3H); 4,07 (m,1H); 5,80 (t,1H); 7,61 (s,1H); 7,85 (s,1H)

11. 193 mg alkohola **11** se pomiješa sa 8 ml diklormetana, doda se 160 mg piridinijklorkromata i miješa 1 sat, pri sobnoj temp. Nastavno se mješavina razrijedi sa dietileterom, filtrira preko celita i odstrani otapalo. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 160 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(oksazol-4-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4*H*-inden-4-on **12**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,61 (s,3H); 0,91/0,92 (d,3H); 2,10 (s,3H); 4,07 (m,1H); 5,80 (t,1H); 7,62 (s,1H); 7,85 (s,1H)

12. 461 mg [2- [(3R-trans)-3,5-bi [(1,1-dimetiletil) dimetil-silil] oksi] cikloheksiliden] difenilfosfinoksid **13** (H.F. DeLuca et al. Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991), A. Mourino et al. Tetrahedron Lett. 38, 4713 (1997)) u 8 ml tetrahidrofurana i hladi do -78°C. Pri toj temp. se doda 0,39 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu) i miješa 10 min, pri -30°C. Nakon toga se dokapa 146 mg ketona **12** u 4 ml tetrahidrofurana i miješa 1 sat. Primješa se otopina natrijklorida, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere s otopinom natrij-klorida, suši nad natrij-sulfatom i volumen se reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, i pri tom se dobije (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7-dien **14**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,06 (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,09 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,80 (t,1H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,61 (s,1H); 7,87 (s,1H)

13. 180 mg acetata **14** se pomiješa sa 8 ml metanola, doda se 140 mg kalij-karbonata i miješa 1 sat, pri sobnoj temp. Nastavno se pomijaša sa otopinom natrijklorida, ekstrahira sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida, suši nad natrijsulfatom i odstrani ostatak otapala. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 144 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **15**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,06 (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,84 (s,18H); 0,91/0,92 (d,3H); 4,07 (m,2H); 4,62 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,14 (d,1H); 7,55 (s,1H); 7,82 (s,1H)

14. 144 mg alkohola **15** se pomijaša sa 10 ml tetrahidrofurana, doda se 467 mg tetrabutylamonijfluorida (hidrat) i miješa 2 sata na sobnoj temp. Nastavno se doda otopina natrijhidrogenkarbonata, ekstrahira se sa octenim esterom, ispere organska faza sa otopinom natrijklorida, suši nad natrijsulfatom i reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan i nastavno se diastereoizomeri (odnosno C-24a) odvajaju putem HPLC-a, pri čemu se dobije 25 mg naslovne supstance **16a** i 34 mg naslovne supstance **16b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CDCl₃): **16a**: δ =0,52 (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,98 (m,1H); 4,03 (m,1H); 4,62 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,28 (d,1H); 7,57 (s,1H); 7,84 (s,1H)

¹H-NMR (CDCl₃): **16b**: δ =0,52 (s,3H); 0,90 (d,3H); 3,98 (m,1H); 4,03 (m,1H); 4,62 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,28 (d,1H); 7,57 (s,1H); 7,83 (s,1H)

Primjer 2

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 20a i (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 20b

15. 257 mg [2- [[3S- (1Z,3 α ,5 β)] 3,5-bi [(1,1-dimetil-etil) dimetilsilil] oksi] -2-metilencikloheksiliden] etil] difenilfosfinoksid **17** (M.R. Uskokovic et al. Tetrahedron Lett. 33, 7701 (1992)) u 6 ml tetrahidrofurana i hladi na -78°C. Pri toj temp. doda se 0,21 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksana) i miješa 10 min pri -30°C. Nakon toga dokapa se 80 mg ketona **12** u 4 ml tetrahidrofurana i miješa 1 sat. Doda se otopina natrijklorida, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere s otopinom natrijklorida, suši nad natrijsulfatom i reducira volumen. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 140 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(oksazol-4-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien **18**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,06 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,09 (s,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,19 (s,1H); 5,81 (t,1H); 6,02 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,62 (s,1H); 7,87 (s,1H)

16. 140 mg acetata 18 se tretira analogno opisanom u primjeru 13 te se dobije 120 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-ol **19**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,90 (d,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,87 (s,1H); 5,20 (s,1H); 5,81 (t,1H); 6,02 (d,1H); 6,25 (d,1H); 7,60 (s,1H); 7,88 (s,1H)

17. 120 mg alkohola 19 se tretira analogno opisanom primjeru 14 i dobije se, nakon odvajanja diastereoizomera (odnosno C-24a) preko HPLC-a, 14 mg naslovne supstance **20a** i 18 mg naslovne supstance **20b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CDCl₃): **20a**: δ=0,53 ppm (s,3H); 0,91 (d,3H); 4,15 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,63 (m,1H); 4,94 (s,1H); 5,26 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,35 (d,1H); 7,56 (s,1H); 7,84 (s,1H)

20b: δ=0,53 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 4,15 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,63 (m,1H); 4,93 (s,1H); 5,26 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,35 (d,1H); 7,56 (s,1H); 7,85 (s,1H)

Primjer 3

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 27a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 27b

18. 3,1 ml 2-bromotiazola se pomiješa u 40 ml tetrahidrofurana i doda pri -78°C, 13,8 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri toj temp. dokapa se 2,52 g aldehyda **8** u 10 ml tetrahidrofurana i miješa još 1 sat. Nastavno se pomiješa sa otopinom natrijklorida, ekstrahira sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalo se odstranjuje, a ostatak se kromatografira preko silikagela sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 2,6 g [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-α-[4-[oktahidro-7a-metil-(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]pencil]tiazol-2-metanol **21**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,57 ppm (q,6H); 0,88 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,97 (t,9H); 4,02 (m,1H); 5,01 (m,1H); 7,30 (d,1H); 7,71 (d,1H)

19. 948 mg alkohola 21 se tretira analogno primjeru 9 i dobije se 824 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-5-[oktahidro-7a-metil-(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]pencil]1-(tiazol-2-il)heksil-acetat **22**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,87/0,88 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,14 (s,3H); 4,02 (m,1H); 6,10 (t,1H); 7,31 (d,1H); 7,78 (d,1H)

20. 824 mg acetata **22** tretira se analogno primjeru 10 te se dobije 583 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(tiazol-2-il)pencil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **23**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,88/0,89 ppm (d,3H); 0,93 (s,3H); 2,18 (s,3H); 4,07 (m,1H); 6,10 (t,1H); 7,31 (d,1H); 7,78 (d,1H)

21. 583 mg alkohola 23 tretira se analogno primjeru 11 i dobije se 514 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(tiazol-2-il)pencil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **24**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (s,3H); 0,91/0,92 (d,3H); 2,12 (s,3H); 6,10 (t,1H); 7,31 (d,1H); 7,78 (d,1H)

22. 1,39 g fosfinoksida 13, koji je bio deprotoniran sa 1,16 otopine ml n-butillitija (2,5 M u heksanu), pomiješa se sa 460 mg ketona 24, analogno kao u primjeru 12 i dobije se 672 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetil-etil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **25**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,93 (d,3H); 2,18 (s,3H); 4,09 (m,2H); 5,83 (d,1H); 6,10 (t,1H); 6,18 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,78 (d,1H)

23. 672 mg acetata 25 tretira se analogno primjeru 13 te se dobije 526 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetil-etil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **26**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,87 (s,18H); 0,92 (d,3H); 4,07 (m,2H); 4,95 (m,1H); 5,81 (d,1H); 6,15 (t,1H); 7,31 (d,1H); 7,70 (d,1H)

24. 426 mg alkohola **26** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon odvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a) preko HPLC-a, dobije 134 mg naslovne supstance **27a** i 149 mg naslovne supstance **27b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): **27a** δ=0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 3,93 (m,1H); 4,01 (m,1H); 4,90 (t,1H); 5,83 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,29 (d,1H); 7,67 (d,1H)

27b δ=0,50 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 3,93 (m,1H); 4,01 (m,1H); 4,90 (t,1H); 5,83 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,29 (d,1H); 7,67 (d,1H)

Primjer 4

(7E)-(1R,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 29

25. 100 mg alkohola 26 se pomiješa sa 6 ml diklormetana te se doda 378 mg mangandioksida. Mješavina se miješa 2 sata pri sobnoj temp., nastavno se filtrira preko celita, otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira preko silikagela, pri čemu se dobije 78 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **28**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,84 (s,18H); 0,93 (d,3H); 4,05 (m,2H); 5,80 (d,1H); 6,15 (d,1H); 7,66 (d,1H); 7,97 (d,1H)

26. 78 mg ketona **28** se stavi u 7 ml mješavine metanol/diklormetan (9:1), doda se 780 mg aktiviranog kiselog Dowex-izmjenjivača iona i miješa se 1 sat, pri sobnoj temp. Filtrira se preko celita, ispire temeljito sa diklormetanom, otapalo se odstrani te se ostatak kromatografira na silikagelu, pri čemu se dobije 43 mg naslovne supstance 29, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,51 ppm (s,3H); 0,97 (d,3H); 3,97 (m,1H); 4,06 (m,1H); 5,18 (d,1H); 6,27 (d,1H); 7,68 (d,1H); 7,97 (d,1H)

Primjer 5

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 32a i (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 32b

27. 309 mg fosfinoksida 17, koji je sa 0,25 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu) bio deprotoniran, se pomiješa sa 100 mg ketona 24, analogno navedenom u primjeru 15. Te se dobije 170 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetil-etil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-trien **30**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,18 (s,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,87 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,10 (t,1H); 6,23 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,83 (d,1H)

28. 170 mg acetata 30 tretira se analogno primjeru 13. te se dobije 149 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-ol **31**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,18 (s,3H); 4,18 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,87 (s,1H); 5,02 (m,1H); 5,19 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,74 (d,1H)

29. 101 mg alkohola 31 tretira se analogno primjeru 14. te se dobije, nakon odvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a) preko HPLC-a, 24 mg naslovne supstance **32a** i 29 mg naslovne supstance **32b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **32a**: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 4,11 (m,1H); 4,33 (m,1H); 4,90 (t,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,32 (d,1H); 7,29 (d,1H); 7,68 (d,1H)

32b: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 4,11 (m,1H); 4,33 (m,1H); 4,90 (t,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,32 (d,1H); 7,29 (d,1H); 7,68 (d,1H)

Primjer 6

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-on 34

30. 149 mg alkohola 31 tretira se analogno primjeru 25. te se dobije, 127 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-on **33**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,97 (d,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,02 (d,1H); 6,24 (d,1H); 7,68 (d,1H); 8,00 (d,1H)

31. 21 mg ketona **33** tretira se analogno primjeru 26 te se dobije 8 mg naslovne supstance **34**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): δ=0,51 ppm (s,3H); 0,94 (d,3H); 4,17 (m,1H); 4,34 (m,1H); 4,90 (s,1H); 5,26 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,33 (d,1H); 7,66 (d,1H); 7,97 (d,1H)

Primjer 7

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 41a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 41b

32. 1,3 ml 4-metiltiazola se pomiješa sa 25 ml tetrahidrofurana te se pri -78°C doda 5,78 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min, pri toj temp. dokapa se 1,06 g aldehida **8** u 5 ml tetrahidrofurana i miješa 1 sat. Nastavno se primješa otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 601 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]]pencil-4-metiltiazol-2-metanol **35**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,88 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,97 (t,9H); 2,41 (s,3H); 4,02 (m,1H); 4,94 (m,1H); 6,82 (s,1H)

33. 601 mg alkohola **35** tretira se analogno primjeru 9 te se dobije 589 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]]pencil-(4-metiltiazol-2-il)heksil-acetat **36**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,85/0,86 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,14 (s,3H); 2,45 (s,3H); 4,02 (m,1H); 6,02 (t,1H); 6,81 (s,1H)

34. 589 mg acetata **36** tretira se analogno primjeru 10 te se dobije 366 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-metiltiazol-2-il)pencil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **37**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,87/0,88 ppm (d,3H); 0,91 (s,3H); 2,17 (s,3H); 2,45 (s,3H); 4,07 (m,1H); 6,03 (t,1H); 6,81 (s,1H)

35. 360 mg alkohola **37** tretira se analogno primjeru 11 te se dobije 340 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(2-metiltiazol-2-il)pencil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **38**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,61 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,13 (s,3H); 2,45 (s,3H); 6,05 (t,1H); 6,82 (s,1H)

36. 329 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,28 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu), sa 113 mg ketona **38**, analogno primjeru 12, dobije se 98 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien **39**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,15 (s,3H); 2,46 (s,3H); 4,09 (m,2H); 5,81 (d,1H); 6,04 (t,1H); 6,18 (d,1H); 6,83 (s,1H)

37. 93 mg acetata **39** tretira se analogno primjeru 13 te se dobije 72 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-24a-ol **40**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,93 (d,3H); 2,45 (s,3H); 4,08 (m,2H); 4,95 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,82 (s,1H)

38. 72 mg alkohola **40** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a) preko HPLC-a, 15 mg naslovne supstance **41a** i 21 mg naslovne supstance **41b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **41a**: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 2,36 (s,3H); 3,94 (m,1H); 4,02 (m,2H); 4,88 (m,1H); 5,83 (d,1H); 6,24 (d,1H); 6,82 (s,1H)

41b: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 2,36 (s,3H); 3,94 (m,1H); 4,02 (m,2H); 4,86 (m,1H); 5,83 (d,1H); 6,24 (d,1H); 6,83 (s,1H)

Primjer 8**(7E)-(1R,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-24a-on 43**

39. 53 mg alkohola 40 tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 42 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil] dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-24a-on **42**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,97 (d,3H); 2,54 (s,3H); 4,09 (m,2H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,23 (s,1H)

40. 42 mg ketona **42** se tretira analogno primjeru 26, pri čemu se dobije naslovna supstanca **43**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CDCl₃): δ=0,52 ppm (s,3H); 0,93 (d,3H); 2,48 (s,3H); 3,94 (m,1H); 4,03 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,23 (s,1H)

Primjer 9**(5Z,7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 46a i (5Z,7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 46b**

41. 337 mg fosfinoksida **17**, koji je deprotoniran sa 0,28 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu), sa 113 mg ketona **38**, analogno primjeru 15, dobije se 170 mg (5Z,7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetil-etil]dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien **44**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,14 (s,3H); 2,45 (s,3H); 4,19 (m,2H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,02 (t,1H); 6,03 (m,1H); 6,23 (d,1H); 6,83 (s,1H)

42. 170 mg acetata **44** tretira se analogno primjeru 13 te se dobije 109 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil] dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien-24a-ol **45**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,93 (d,3H); 2,45 (s,3H); 4,19 (m,2H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 4,95 (m,1H); 5,19 (s,1H); 6,02 (d,1H); 6,23 (d,1H); 6,83 (s,1H)

43. 105 mg alkohola **45** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon odvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 30 mg naslovne supstance **46a** i 29 mg naslovne supstance **46b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CDCl₃): **46a**: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 2,38 (s,3H); 4,17 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,88 (dd,1H); 4,94 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,36 (d,1H); 6,81 (s,1H)

46b: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 2,38 (s,3H); 4,17 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,84 (dd,1H); 4,94 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,35 (d,1H); 6,81 (s,1H)

Primjer 10**(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-on 48**

44. 48 mg alkohola 45 tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 40 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil] dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien-24a-on **47**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,88 (s,18H); 0,95 (d,3H); 2,52 (s,3H); 4,19 (m,1H); 4,34 (m,1H); 4,84 (s,1H); 5,18 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,21 (s,1H)

45. 39 mg ketona **47** tretira se analogno primjeru 26 te se dobije 11 mg naslovne supstance **48**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,53 ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 2,45 (s,3H); 4,15 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,95 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,35 (d,1H); 7,24 (s,1H)

Primjer 11

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(tien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 55a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(tien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 55b

46. 0,65 ml tiofena se položi u 20 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 3,27 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 600 mg aldehida 8 u 3 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalao se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 673 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-il]pencil]tienpen-2-metanol **49**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,97 (t,9H); 4,03 (m,1H); 4,93 (m,1H); 6,98 (m,2H); 7,27 (m,1H)

47. 673 mg alkohola **49** tretira se analogno primjeru 9 te se dobije 712 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-(tien-2-il)-heksil-acetat **50**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,87/0,88 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,97 (t,9H); 2,08 (s,3H); 4,02 (m,1H); 6,05 (t,1H); 6,98 (m,1H); 7,05 (m,1H); 7,27 (m,1H)

48. 704 mg acetata **50** tretira se analogno primjeru 10 te se dobije 412 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(tien-2-il)pencil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **51**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,87/0,88 ppm (d,3H); 0,92 (s,3H); 2,08 (s,3H); 4,07 (m,1H); 6,03 (t,1H); 6,97 (m,1H); 7,07 (m,1H); 7,28 (m,1H)

49. 407 mg alkohola **51** tretira se analogno primjeru 11 te se dobije 373 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(tien-2-il)pencil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **52**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,62 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,08 (s,3H); 6,04 (t,1H); 6,98 (m,1H); 7,05 (m,1H); 7,28 (m,1H)

50. 329 fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,28 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 109 mg ketona **52**, analogno primjeru 12, te se dobije 183 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **53**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,07 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,81 (d,1H); 6,04 (t,1H); 6,18 (d,1H); 6,98 (m,1H); 7,05 (m,1H); 7,29 (m,1H)

51. 178 mg acetata **53** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 138 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oksi]-24a-(tien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **54**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,91 (d,3H); 4,09 (m,2H); 4,94 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,98 (m,2H); 7,28 (m,1H)

52. 97 mg alkohola **54** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), putem HPLC-a, dobije 19 mg naslovne supstance **55a** i 24 mg naslovne supstance **55b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **55a**: δ=0,52 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 3,95 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,87 (dd,1H); 5,84 (d,1H); 6,25 (d,1H); 6,98 (m,2H); 7,23 (m,1H)

41b: δ=0,52 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,95 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,86 (t,1H); 5,84 (d,1H); 6,25 (d,1H); 6,97 (m,2H); 7,22 (m,1H)

Primjer 12

(7E)-(1R,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(tien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 57

53. 40 mg alkohola **54** se tretira kao u primjeru 25, pri čemu se dobije 28 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oksi]-24a-(tien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **56**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,88 (s,18H); 0,98 (d,3H); 4,09 (m,2H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,14 (dd,1H); 7,62 (d,1H); 7,72 (d,1H)

54. 27 mg ketona 42 tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 13 mg naslovne supstance 57, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,52 ppm (s,12H); 0,92 (d,3H); 3,93 (m,1H); 4,03 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,12 (dd,1H); 7,60 (d,1H); 7,67 (d,1H)

Primjer 13

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(tien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 60a i (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(tien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 60b

55. 350 mg fosfinoksida 17, koji je deprotoniran sa 0,29 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 113 mg ketona 52, analogno primjeru 15, te se dobije 93 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[[(1,1-dimetil-etil)dimetil silil]oksi]-24a-(tien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien 58, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,07 (s,3H); 4,19 (m,2H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,20 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,02 (t,1H); 6,24 (d,1H); 6,98 (m,1H); 7,06 (m,1H); 7,28 (m,1H)

56. 92 mg acetata 58 tretira se prema primjeru 13 te se dobije 79 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[[(1,1-dimetil-etil)dimetil silil]oksi]-24a-(tien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-ol 59, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,88 (s,18H); 0,90 (d,3H); 4,18 (m,2H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 4,93 (m,1H); 5,18 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,28 (m,1H)

57. 78 mg alkohola 59 tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), putem HPLC-a, dobije 21 mg naslovne supstance 60a i 24 mg naslovne supstance 60b, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂, CD₃OD): 60a: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 4,10 (m,1H); 4,32 (m,1H); 4,86 (dd,1H); 4,94 (s,1H); 5,26 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,27 (d,1H); 6,92 (m,2H); 7,20 (m,1H)

60b: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,86 (d,3H); 4,10 (m,1H); 4,31 (m,1H); 4,83 (t,1H); 4,94 (s,1H); 5,26 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,27 (d,1H); 6,92 (m,2H); 7,20 (m,1H)

Primjer 14

(7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-tien-2-il-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-tetrol 64a i (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-tien-2-il-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-tetrol 64b

58. 405 mg [2-[[3R-(3R,4S,5R)]-3,4,5-tris[[[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oksi]ciklo-heksiliden]etil]difenilfosfinoksid 61a (H.F. DeLuca et al. *J. Med. Chem.* 37, 3730 (1994)) u 6 ml tetrahidrofurana i dokapa pri -78°C 0,28 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Pri -30°C doda se nakon 10 min 109 mg ketona 52 te se miješa 1 sat pri toj temp. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida, suši nad natrijsulfatom te se otapalo odstrani. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 206 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(acetiloksi)-24a-(tien-2-il)-1,2,3-tris[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien 62, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,02-0,07 ppm (4 x s,18H); 0,53 (s,3H); 0,83 (s,9H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,07 (s,3H); 3,64 (m,1H); 3,80 (m,1H); 3,85 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,03 (t,1H); 6,04 (d,1H); 6,97 (m,2H); 7,05 (m,1H)

59. 205 mg acetata 62 tretira se prema primjeru 13 te se dobije 180 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(tien-2-il)-1,2,3-tris[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol 63, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,02-0,07 ppm (4 x s,18H); 0,53 (s,3H); 0,83 (s,9H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 3,63 (m,1H); 3,79 (m,1H); 3,83 (m,1H); 4,93 (m,1H); 5,83 (d,1H); 6,04 (d,1H); 6,99 (m,2H); 7,28 (m,1H)

60. 134 mg alkohola 63 tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), putem HPLC-a, dobije 18 mg naslovne supstance 64a i 25 mg naslovne supstance 64b, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 64a: δ=0,52 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,44 (dd,1H); 3,72 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,87 (dd,1H); 5,76 (d,1H); 6,28 (d,1H); 6,93 (m,2H); 7,22 (m,1H)

64b: $\delta=0,53$ ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 3,46 (dd,1H); 3,70 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,87 (t,1H); 5,77 (d,1H); 6,28 (d,1H); 6,93 (m,2H); 7,21 (m,1H)

Primjer 15

(7E)-(1R,2S,3R)-24a-tien-2-il-24a-1,2,3-trihidroksi-24a-homo-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **66**

61. 45 mg alkohola **63** tretira se prema primjeru 25 te se dobije 38 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(tien-2-il)-1,2,3-tris[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **65**, kao bezbojna pjena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,02-0,07$ ppm (4 x s,18H); 0,53 (s,3H); 0,83 (s,9H); 0,90 (s,18H); 0,97 (d,3H); 3,62 (m,1H); 3,80 (m,1H); 3,85 (m,1H); 5,85 (d,1H); 6,06 (d,1H); 7,12 (dd,1H); 7,61 (d,1H); 7,70 (d,1H)

62. 38 mg ketona **65** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 13 mg naslovne supstance **66**, kao bezbojne pjene.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta=0,53$ ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 3,48 (m,1H); 3,74 (m,1H); 4,03 (m,1H); 5,85 (d,1H); 6,30 (d,1H); 7,13 (dd,1H); 7,61 (d,1H); 7,69 (d,1H)

Primjer 16

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol **73a** i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol **73b**

63. 0,79 ml 3-metiltiofena se položi u 20 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 3,27 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 600 mg aldehida **8** u 3 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalao se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 681 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]- α -[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-il]pentil]-4-metiltiofen-2-metanol **67**, kao bezbojno ulje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,55$ ppm (q,6H); 0,88 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,23 (s,3H); 4,03 (m,1H); 4,83 (m,1H); 6,80 (s,1H); 6,82 (s,1H)

64. 671 mg alkohola **67** tretira se prema primjeru 9 te se dobije 692 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-il]-1-(4-metiltiofen-2-il)-heksil-acetat **68**, kao bezbojno ulje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,56$ (q,6H); 0,87/0,88 (d,3H); 0,90 (s,18H); 0,96 (t,9H); 2,08 (s,3H); 2,25 (s,3H); 4,03 (m,1H); 5,98 (t,1H); 6,83 (s,1H); 6,85 (s,1H)

65. 682 mg acetata **68** tretira se prema primjeru 10 te se dobije 425 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-metiltien-2-il)oktahidro-7a-metil-4-ol] **69**, kao bezbojno ulje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,87/0,88$ ppm (d,3H); 0,92 (s,3H); 2,08 (s,3H); 2,23 (s,3H); 4,07 (m,1H); 5,98 (t,1H); 6,82 (s,1H); 6,85 (s,1H)

66. 415 mg alkohola **69** tretira se prema primjeru 11 te se dobije 352 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-metiltien-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **70**, kao bezbojno ulje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,62$ ppm (q,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,08 (s,3H); 2,25 (s,3H); 5,97 (t,1H); 6,83 (s,1H); 6,84 (s,1H)

67. 306 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,26 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 105 mg ketona (7E)-(1S,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **70** analogno primjeru 12, te se dobije 166 mg spoja **71**, kao bezbojna pjena.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,07$ ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,07 (s,3H); 2,23 (s,3H); 4,09 (m,2H); 5,81 (d,1H); 5,97 (t,1H); 6,18 (d,1H); 6,82 (s,1H); 6,84 (s,1H)

68. 165 mg acetata **71** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 128 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **72**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,54 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,25 (s,3H); 4,09 (m,2H); 4,85 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,80 (s,1H); 6,82 (s,1H)

69. 91 mg alkohola **72** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a),
putem HPLC-a, dobije 16 mg naslovne supstance **73a** i 19 mg naslovne supstance **73b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **73a**: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,91 (d,3H); 2,18 (s,3H); 3,94 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,76 (t,1H); 5,84 (d,1H); 6,25 (d,1H); 6,75 (s,1H); 6,77 (s,1H)

73b: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 2,18 (s,3H); 3,94 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,78 (t,1H); 5,84 (d,1H); 6,25 (d,1H); 6,75 (s,1H); 6,77 (s,1H)

Primjer 17

(7E)-(1R,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-on **75**

70. 36 mg alkohola **72** tretira se prema primjeru 25 te se dobije 30 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bis[(1,1-dimetil-etil)dimetil silil]oksi]-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **74**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,54 (s,3H); 0,88 (s,18H); 0,98 (d,3H); 2,30 (s,3H); 4,09 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,22 (s,1H); 7,52 (s,1H)

71. 29 mg ketona **74** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 13 mg naslovne supstance **75**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,52 ppm (s,3H); 0,94 (d,3H); 2,27 (s,3H); 3,95 (m,1H); 4,04 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,24 (d,1H); 7,19 (s,1H); 7,48 (s,1H)

Primjer 18

(5Z,7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol **78a** i (5Z,7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol **78b**

72. 316 mg fosfinoksida **17**, koji je deprotoniran sa 0,26 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 106 mg ketona **70**, analogno kao u primjeru 15, dobije se 177 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien **76**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,08 (s,3H); 2,23 (s,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,20 (s,1H); 5,98 (t,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 6,83 (s,1H); 6,85 (s,1H)

73. 176 mg acetata **76** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 149 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-ol **77**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,23 (s,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 4,95 (m,1H); 5,19 (s,1H); 6,02 (d,1H); 6,25 (d,1H); 6,80 (s,1H); 6,82 (s,1H)

74. 103 mg alkohola **77** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a),
putem HPLC-a, dobije 26 mg naslovne supstance **78a** i 27 mg naslovne supstance **78b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **78a**: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 2,17 (s,3H); 4,09 (m,1H); 4,30 (m,1H); 4,76 (t,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,28 (d,1H); 6,82 (s,1H); 6,84 (s,1H)

78b: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 2,17 (s,3H); 4,09 (m,1H); 4,30 (m,1H); 4,78 (t,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,28 (d,1H); 6,82 (s,1H); 6,84 (s,1H)

Primjer 19

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-on **80**

75. 45 mg alkohola **77** tretira se prema primjeru 25 te se dobije 20 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-on **79**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,06 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,88 (s,18H); 0,97 (d,3H); 2,29 (s,3H); 4,18 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,96 (s,1H); 5,18 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,22 (s,1H); 7,52 (s,1H)

76. 19 mg ketona **79** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 9 mg naslovne supstance **80**, kao bezbojne pjene.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta=0,52$ ppm (s,3H); 0,94 (d,3H); 2,27 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,94 (s,1H); 5,28 (s,1H); 5,98 (d,1H); 6,36 (d,1H); 7,20 (s,1H); 7,48 (s,1H)

Primjer 20

- 10 **(7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24-tetrol 83a i (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-metiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24-tetrol 83b**

- 15 77. 377 mg fosfinoksida **61a** u 6 ml tetrahidrofurana, dokapa se, pri -78°C , 0,26 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Na -30°C doda se, nakon 10 min, 105 mg ketona **70** i miješa 1 sat, na istoj temp. Nastavno se doda otopina natrij-klorida, ekstrahira sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrij-klorida te se suši nad natrijsulfatom da bi se odstranilo otapalo. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 174 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(acetiloksi)-24a-(4-metiltien-2-il)-1,2,3-tris[[1,1-dimetiletil] dimetilsilil] oksij]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **80**, kao bezbojna pjena.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,02$ -0,07 ppm (4 x s,18H); 0,53 (s,3H); 0,83 (s,9H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,06 (s,3H); 2,22 (s,3H); 3,36 (m,1H); 3,80 (m,1H); 3,85 (m,1H); 5,85 (d,1H); 5,97 (t,1H); 6,05 (d,1H); 6,82 (s,2H); 6,84 (s,1H)

- 25 78. 173 mg acetata **81** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 146 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-metiltien-2-il)-1,2,3-tris[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **82**, kao bezbojna pjena.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,02$ -0,07 ppm (4 x s,18H); 0,53 (s,3H); 0,83 (s,9H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,22 (s,3H); 3,63 (m,1H); 3,79 (m,1H); 3,84 (m,1H); 4,93 (m,1H); 5,83 (d,1H); 6,04 (d,1H); 6,78 (s,1H); 6,80 (s,1H)

- 30 79. 99 mg alkohola **82** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), putem HPLC-a, dobije 19 mg naslovne supstance **83a** i 23 mg naslovne supstance **83b**, kao bezbojna pjena.

- $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): **83a**: $\delta=0,52$ ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 2,18 (s,3H); 3,45 (m,1H); 3,70 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,78 (t,1H); 5,77 (d,1H); 6,28 (d,1H); 6,86 (s,1H); 6,88 (s,1H)

- 35 **83b**: $\delta=0,52$ ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 2,18 (s,3H); 3,45 (m,1H); 3,70 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,80 (t,1H); 5,77 (d,1H); 6,28 (d,1H); 6,86 (s,1H); 6,89 (s,1H)

Primjer 21

- 40 **(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-metiltien-2-il)-1,2,3-trihidroksi-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 85**

80. 46 mg alkohola **82** tretira se prema primjeru 25 te se dobije 41 mg (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-metiltien-2-il)-1,2,3-tris[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **84**, kao bezbojna pjena.

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,02$ -0,07 ppm (4 x s,18H); 0,53 (s,3H); 0,83 (s,9H); 0,89 (s,18H); 0,97 (d,3H); 2,28 (s,3H); 3,63 (m,1H); 3,79 (m,1H); 3,84 (m,1H); 5,83 (d,1H); 6,05 (d,1H); 7,21 (s,1H); 7,51 (s,1H)

81. 40 mg ketona **84** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 18 mg naslovne supstance **85**, kao bezbojne pjene.

- 50 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta=0,53$ ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 2,26 (s,3H); 3,47 (m,1H); 3,70 (m,1H); 4,01 (m,1H); 5,77 (d,1H); 6,30 (d,1H); 7,20 (s,1H); 7,50 (s,1H)

Primjer 22

- 55 **(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(5-etiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 92a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(5-etiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 92b**

- 60 82. 1,19 ml 2-etiltiofena se položi u 20 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 4,2 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 770 mg aldehida **8** u 5 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrij-klorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrij-klorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan,

pri čemu se dobije 773 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-5-etil- α -[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-il]pentalitiofen-2-metanol **86**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,56 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,97 (t,9H); 1,31 (t,1H); 2,82 (q,2H); 4,03 (m,1H); 4,81 (m,1H); 6,62 (d,1H); 6,80 (d,1H)

83. 763 mg alkohola **86** tretira se prema primjeru 9 te se dobije 745mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-(5-etiltien-2-il)-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1H-inden-1-il]heksil-acetat **87**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,55 (q,6H); 0,87/0,88 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,95 (t,9H); 1,30 (t,3H); 2,07 (s,3H); 2,82 (q,2H); 4,03 (m,1H); 5,97 (t,1H); 6,62 (d,1H); 6,87 (d,1H)

84. 682 mg acetata **87** tretira se prema primjeru 10 te se dobije 287 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-5-(5-etiltien-2-il)-1-metilpentalitiofen-2-metil-4-ol **88**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,87/0,88 ppm (d,3H); 0,92 (s,3H); 1,31 (t,3H); 2,08 (s,3H); 2,82 (q,2H); 4,07 (m,1H); 5,97 (t,1H); 6,63 (d,1H); 6,85 (d,1H)

85. 142 mg alkohola **88** tretira se prema primjeru 11 te se dobije 123 mg [1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 $\alpha\alpha$]]-1-(5-acetiloksi)-5-(5-etiltien-2-il)-1-metilpentalitiofen-2-metil-4-on **89**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,62 (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 1,30 (t,3H); 2,07 (s,3H); 2,82 (q,2H); 5,97 (t,1H); 6,62 (d,1H); 6,86 (d,1H)

86. 347 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,3 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 123 mg ketona **89**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 129 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetil silil]oksi]-24a-(5-etiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **90**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ =0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 1,30 (t,3H); 2,07 (s,3H); 2,82 (q,2H); 4,09 (m,2H); 5,82 (d,1H); 5,96 (t,1H); 6,18 (d,1H); 6,62 (d,1H); 6,86 (d,1H)

87. 129 mg acetata **90** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 98 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetil silil]oksi]-24a-(5-etiltien-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **91**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,07 ppm (s,12H); 0,54 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,91 (d,3H); 1,30 (t,3H); 2,82 (q,2H); 4,10 (m,2H); 4,84 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,63 (d,1H); 6,80 (d,1H)

88. 98 mg alkohola **91** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), putem HPLC-a, dobije 18 mg naslovne supstance **92a** i 19 mg naslovne supstance **92b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **92a**: δ =0,51 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 1,27 (t,3H); 2,78 (q,2H); 3,94 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,75 (t,1H); 5,84 (d,1H); 6,25 (d,1H); 6,59 (d,1H); 6,71 (d,1H);

92b: δ =0,51 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 1,27 (t,3H); 2,78 (q,2H); 3,94 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,76 (t,1H); 5,84 (d,1H); 6,25 (d,1H); 6,59 (d,1H); 6,71 (d,1H);

Primjer 23

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-[5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazol-2-il]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 102a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-[5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazol-2-il]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 102b

89. 2,09 ml 5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazol **93** se stavi u 150 ml diklormetana, doda se 7,8 ml 2,3-dihidropirana i 400 mg piridinij-p-toluolsulfonata i miješa se 5 sati na sobnoj temp. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se s otopinom octenog estera, organska faza se ispere sa otopinom natrijhidrogenkarbonata i natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom i reducira volumen. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 3,8 g 5-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-4-metiltiazol **94**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =1,48-1,90 ppm (m,6H); 2,41 (s,3H); 3,05 (t,2H); 3,48 (m,1H); 3,56 (dt,1H); 3,75 (m,1H); 3,93 (dt,1H); 4,61 (m,1H); 8,54 (s,1H)

90. 2,78 g tiazola **94** se položi u 25 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 4,9 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 900 mg aldehida **8** u 5 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno

se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapa se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 1,12 g [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]- α -[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1H-inden-1-il]pental-5-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-4-metiltiazol-2-metanol **95**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,56 ppm (q,6H); 0,90 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,32 (s,3H); 3,00 (t,2H); 3,48 (m,1H); 3,58 (dt,1H); 3,75 (m,1H); 3,90 (dt,1H); 4,03 (m,1H); 4,61 (m,1H); 4,87 (m,1H); 6,62 (d,1H); 6,80 (d,1H)

91. 1,12 mg alkohola **95** tretira se prema primjeru 9 te se dobije 104 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1H-inden-1-il]-1-[5-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-4-metiltiazol-2-il]heksil-acetat **96**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,55 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,11 (s,3H); 2,35 (s,3H); 3,00 (t,2H); 3,50 (m,1H); 3,53 (dt,1H); 3,90 (dt,1H); 4,02 (m,1H); 4,61 (m,1H); 5,97 (t,1H)

92. 1,04 g acetata **96** tretira se prema primjeru 10 te se dobije 540 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(acetiloksi)-5-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-4-metiltiazol-2-il]-1-metilpental]-oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **97**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,88/0,89 ppm (d,3H); 0,91 (s,3H); 2,11 (s,3H); 2,35 (s,3H); 3,00 (t,2H); 3,50 (m,1H); 3,55 (dt,1H); 3,74 (m,1H); 3,90 (dt,1H); 4,07 (m,1H); 4,61 (m,1H); 5,97 (t,1H)

93. 540 mg alkohola **97** tretira se prema primjeru 11 te se dobije 498 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(acetiloksi)-5-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-4-metiltiazol-2-il]-1-metilpental]-oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **98**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,62 ppm (d,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,13 (s,3H); 2,37 (s,3H); 3,00 (t,2H); 3,49 (m,1H); 3,54 (dt,1H); 3,73 (m,1H); 3,90 (dt,1H); 4,61 (m,1H); 5,97 (t,1H)

94. 656 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,55 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 300 mg ketona **98**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 310 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(5-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-4-metiltiazol-2-il]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-il)-acetat **99**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,12 (s,3H); 2,38 (s,3H); 3,01 (t,2H); 3,50 (m,1H); 3,56 (dt,1H); 3,75 (m,1H); 3,90 (dt,1H); 4,09 (m,2H); 4,61 (m,1H); 5,82 (d,1H); 5,97 (t,1H); 6,18 (d,1H)

95. 151 mg acetata **99** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 104 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(5-[2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]etil]-4-metiltiazol-2-il]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **100**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ =0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,85 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,28 (s,3H); 2,95 (t,2H); 3,40 (m,2H); 3,50 (dt,1H); 3,70 (m,1H); 3,82 (dt,1H); 4,07 (m,2H); 4,80 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,17 (d,1H)

96. 170 mg THP-etera **100** se stavi u 20 ml diklormetana, doda se pri -25°C, 0,41 ml otopine dimetilaluminijsklorida i miješa se 1 sat, pri čemu se mješavina zagrije na 0°C. Nastavno se doda otopina natrijhidrogenkarbonata, ekstrahira se s otopinom octenog estera, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom i odstrani otapalo u vakumu. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 153 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(5-[2-hidroksietil]-4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **101**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ =0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,85 (s,18H); 0,90 (d,3H); 2,28 (s,3H); 2,92 (t,2H); 3,26 (t,2H); 4,08 (m,2H); 4,80 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,17 (d,1H);

97. 113 mg alkohola **101** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), putem HPLC-a, dobije 21 mg naslovne supstance **102a** i 24 mg naslovne supstance **102b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **102a**: δ =0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 2,27 (s,3H); 2,88 (t,2H); 3,68 (d,2H); 3,92 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,74 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,24 (d,1H)

102b: δ =0,50 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 2,28 (s,3H); 2,88 (t,2H); 3,68 (d,2H); 3,92 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,75 (dd,1H); 5,82 (d,1H); 6,24 (d,1H)

Primjer 24

(7E)-(1R,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(5-[2-hidroksietil]-4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 104

98. 70 mg alkohola **100** tretira se prema primjeru 25 te se dobije 40 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oksi]-24a-(5-[2-hidroksietil]-4-metiltiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **103**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,84 (s,18H); 0,93 (d,3H); 2,37 (s,3H); 3,01 (t,2H); 3,40 (m,1H); 3,53 (dt,1H); 3,68 (m,1H); 3,89 (dt,1H); 4,08 (m,1H); 4,54 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,15 (d,1H)

99. 40 mg ketona **103** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 12 mg naslovne supstance **104**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,52 ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 2,41 (s,3H); 3,01 (t,2H); 3,80 (t,2H); 3,95 (m,1H); 4,05 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,25 (d,1H)

Primjer 25

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(benzotiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 111a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(benzotiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 111b

100.0,85 ml benzotiazola se položi u 20 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 3,1 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 574 mg aldehida **8** u 3 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalao se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 751 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-α-[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-il]pencil]benzotiazol-2-metanol **105**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,55 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 4,02 (m,1H); 5,10 (m,1H); 7,40 (t,1H); 7,48 (t,1H); 7,90 (d,1H); 8,00 (d,1H)

101.751 mg alkohola **105** tretira se prema primjeru 9 te se dobije 764 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-(benzotiazol-2-il)-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-il]heks-acetat **106**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,55 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,20 (s,3H); 4,02 (m,1H); 6,15 (t,1H); 7,40 (t,1H); 7,49 (t,1H); 7,90 (d,1H); 8,03 (d,1H)

102.764 mg acetata **106** tretira se prema primjeru 10 te se dobije 310 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(acetiloksi)-5-(benzotiazol-2-il)-1-metilfenil]oktahidro-7a-metil-1-H-inden-4-ol **107**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,88/0,89 ppm (d,3H); 0,91 (s,3H); 2,19 (s,3H); 4,07 (m,1H); 6,17 (t,1H); 7,40 (t,1H); 7,49 (t,1H); 7,90 (d,1H); 8,03 (d,1H)

103.310 mg alkohola **107** tretira se prema primjeru 11 te se dobije 277 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(acetiloksi)-5-(benzotiazol-2-il)-1-metilfenil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **108**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,62 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,19 (s,3H); 6,17 (t,1H); 7,40 (t,1H); 7,49 (t,1H); 7,89 (d,1H); 8,02 (d,1H)

104.736 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,62 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 277 mg ketona **108**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 193 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-24a-(2-benzotiazol-2-il)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **109**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,19 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,18 (m,1H); 7,38 (t,1H); 7,49 (t,1H); 7,88 (d,1H); 8,02 (d,1H)

105.193 mg acetata **109** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 177 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(2-benzotiazol-2-il)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **110**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,86 (s,18H); 0,92 (d,3H); 4,06 (m,2H); 5,04 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,16 (d,1H); 7,33 (t,1H); 7,43 (t,1H); 7,87 (d,1H); 7,92 (d,1H)

106.124 mg alkohola **110** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a),
putem HPLC-a, dobije 23 mg naslovne supstance **111a** i 22 mg naslovne supstance **111b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **111a**: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 3,95 (m,1H); 4,02 (m,1H); 5,07 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,24 (d,1H); 7,36 (t,1H); 7,46 (t,1H); 7,90 (d,1H); 7,93 (d,1H)

111b: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,91 (d,3H); 3,95 (m,1H); 4,02 (m,1H); 5,06 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,24 (d,1H); 7,36 (t,1H); 7,46 (t,1H); 7,90 (d,1H); 7,93 (d,1H)

Primjer 26

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(benzotiazol-2-il)-1,3-dihidroksi-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **113**

107.53 mg alkohola **110** tretira se prema primjeru 25 te se dobije 39 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(2-benzotiazol-2-il)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **112**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,85 (s,18H); 0,96 (d,3H); 4,06 (m,2H); 4,54 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,15 (d,1H); 7,52 (t,1H); 7,59 (t,1H); 8,01 (d,1H); 8,15 (d,1H)

108.39 mg ketona **112** tretira se analogno primjeru 26 te se pri tom dobije 20 mg naslovne supstance **113**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,53 ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 3,94 (m,1H); 4,02 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,25 (d,1H); 7,53 (t,1H); 7,56 (t,1H); 7,98 (d,1H); 8,13 (d,1H)

Primjer 27

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(benzofuran-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol **120a** i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(benzofuran-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol **120b**

109.1,44 ml 2,3-benzofurana se položi u 25 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 5,2 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 960 mg aldehida **8** u 3 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapa se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 1,06 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden-1-il]pental]benzofuran-2-metanol **114**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 4,02 (m,1H); 4,83 (m,1H); 7,22 (t,1H); 7,29 (t,1H); 7,48 (d,1H); 7,57 (d,1H)

110.1,06 g alkohola **114** se stavi u 18 ml diklormetana, doda se 0,83 ml otopine 2,3-dihidropirana kao i 48 mg piridinij-p-toluolsulfonata. Mješavina se miješa se 1 sat, pri sobnoj temp. te se tada doda otopina natrijklorida. Nastavno se mješavina ekstrahira se s otopinom octenog estera, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom te se reducira volumen. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 1,11 g [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(benzofuran-2-il)-metil-5-[tetrahidro-2H-piran-2-il]oksi]pental]oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1-H-inden **115**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,55 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,96 (t,9H); 3,40 (m,1H); 3,55 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,77 (t,1H); 6,65 (m,1H); 7,23 (m,2H); 7,49 (d,1H); 7,54 (d,1H)

111.1,11 g sililetera **115** se položi u 50 ml tetrahidrofurana te se doda 1,81 g tetrabutylamonijfluorida i miješa se 1 sat. Nakon toga se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapa se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 760 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-metil-5-[tetrahidro-2H-piran-2-il]oksi]pental]oktahidro-7a-metil-1-H-inden-4-ol **116**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,88/0,89 ppm (d,3H); 0,91 (s,3H); 3,40 (m,1H); 3,55 (m,1H); 4,04 (m,1H); 4,60 (m,1H); 4,78 (t,1H); 6,65 (m,1H); 7,25 (m,2H); 7,48 (d,1H); 7,55 (d,1H)

112.750 mg alkohola **116** tretira se prema primjeru 11 te se dobije 669 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(benzofuran-2-il)-metil-5-[tetrahydro-2H-piran-2-il)oksi]pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4on **117**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,62 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 3,40 (m,1H); 3,54 (m,1H); 4,60 (m,1H); 4,80 (t,1H); 6,65 (m,1H); 7,25 (m,2H); 7,49 (d,1H); 7,55 (d,1H)

113.314 mg THP-etera **117** se stavi u 10 ml metanola, doda se 244 mg otopine piridini-p-toluola. Miješa se 1 sat, pri sobnoj temperaturi i nastavno se doda otopina natrijklorida. Ekstrahira se s otopinom octenog estera, organska faza se ispere sa otopinom natrijhidrogenkarbonata i natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 760 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-hidroksi-1-metilpentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **118**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,62 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 4,81 (m,1H); 6,61 (s,1H); 7,22 (t,1H); 7,28 (t,1H); 7,47 (d,1H); 7,54 (d,1H)

114.180 mg alkohola **118** tretira se prema primjeru 9 te se dobije 169 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(acetiloksi)-5-(benzofuran-2-il)-1-metilpentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4on **119**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,62 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,10 (s,3H); 5,97 (m,1H); 6,69 (s,1H); 7,23 (t,1H); 7,30 (t,1H); 7,50 (d,1H); 7,55 (d,1H)

115.444 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,32 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 160 mg ketona **119**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 189 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-24a-(2-benzotiazol-2-il)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil) dimetilsilil] oksil]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **120**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,10 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,81 (d,1H); 5,97 (t,1H); 6,18 (m,1H); 6,70 (s,1H); 7,22 (t,1H); 7,30 (t,1H); 7,49 (d,1H); 7,55 (d,1H)

116.142 mg acetata **120** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 134 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(benzotiazol-2-il)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksil]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **121**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,94 (d,3H); 4,08 (m,2H); 4,83 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,62 (s,1H); 7,22 (t,1H); 7,28 (t,1H); 7,47 (d,1H); 7,55 (d,1H)

117.134 mg alkohola **121** se tretira analogno primjeru 14. Te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24), preko HPLC-a, 29 mg naslovne supstance **122a** i 26 mg naslovne supstance **122b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CDCl₃): **122a** δ =0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 3,92 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,71 (t,1H); 5,81 (d,1H); 6,22 (d,1H); 6,58 (s,1H); 7,18 (t,1H); 7,21 (t,1H); 7,41 (d,1H); 7,52 (d,1H)

122b δ =0,50 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,92 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,72 (t,1H); 5,81 (d,1H); 6,22 (d,1H); 6,58 (s,1H); 7,18 (t,1H); 7,21 (t,1H); 7,41 (d,1H); 7,53 (d,1H)

Primjer 28

(7E)-(1R,3R)-24a-(benzofuran-2-il)-1,3-dihidroksi-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 124

118.49 mg alkohola **121** tretira se prema primjeru 25 te se dobije 39 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(benzofuran-2-il)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksil]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **123**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ =0,04 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,85 (s,18H); 0,97 (d,3H); 4,06 (m,2H); 4,54 (m,1H); 5,81 (d,1H); 6,16 (d,1H); 7,29 (t,1H); 7,46 (t,1H); 7,47 (s,1H); 7,59 (d,1H); 7,72 (d,1H)

119.39 mg ketona **123** se tretira analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 12 mg naslovne supstance **124**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ =0,53 ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 3,95 (m,1H); 4,03 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,25 (d,1H); 7,30 (t,1H); 7,46 (t,1H); 7,49 (s,1H); 7,56 (d,1H); 7,72 (d,1H)

Primjer 29

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(benzotiofen-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 131a i (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(benzotiofen-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 131b

120.0,79 ml 1-benzotiofena se položi u 12 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 2,72 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 500 mg aldehida **8** u 3 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalao se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 679 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1H-inden-1-il]pentil]benzotiofen-2-metanol **125**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,96 (t,9H); 4,03 (m,1H); 5,02 (m,1H); 7,36 (m,3H); 7,45 (d,1H); 7,88 (d,2H)

121.670 mg alkohola **125** tretira se prema primjeru 9 te se dobije 699 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-(benzotiofen-2-il)-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]]-1H-inden-1-il]heksil-acetat **126**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,55 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,95 (t,9H); 2,10 (s,3H); 4,02 (m,1H); 6,10 (t,1H); 7,33 (m,3H); 7,75 (d,1H); 7,81 (d,1H)

122.336 mg acetata **126** tretira se prema primjeru 10 te se dobije 221 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-5-(benzotiofen-2-il)-1-metilpentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **127**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,88/0,89 ppm (d,3H); 0,91/0,92 (s,3H); 2,10 (s,3H); 4,07 (m,1H); 6,10 (t,1H); 7,33 (m,3H); 7,74 (d,1H); 7,81 (d,1H)

123.215 mg alkohola **127** tretira se prema primjeru 11 te se dobije 195 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-5-(benzotiofen-2-il)-1-metilpentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **128**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,62 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,10 (s,3H); 6,10 (t,1H); 7,35 (m,3H); 7,73 (d,1H); 7,82 (d,1H)

124.480 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,4 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 180 mg ketona **128**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 266 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-24a-(2-benzotiazol-2-il)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **129**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,10 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,80 (d,1H); 6,10 (t,1H); 6,18 (m,1H); 7,33 (m,2H); 7,72 (d,1H); 7,82 (d,1H);

125.260 mg acetata **129** tretira se prema primjeru 13 te se dobije 228 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **130**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,93 (d,3H); 4,08 (m,2H); 5,00 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,19 (d,1H); 7,21 (s,1H); 7,33 (m,2H); 7,73 (d,1H); 7,83 (d,1H);

126.172 mg alkohola **130** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon odvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 22 mg naslovne supstance **131a** i 24 mg naslovne supstance **131b**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CDCl₃): **131a** δ=0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 3,92 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,90 (t,1H); 5,81 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,16 (s,1H); 7,26 (t,1H); 7,28 (t,1H); 7,68 (d,1H); 7,77 (d,1H)

131b: δ=0,50 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,92 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,91 (t,1H); 5,81 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,16 (s,1H); 7,26 (t,1H); 7,27 (t,1H); 7,68 (d,1H); 7,77 (d,1H)

Primjer 30

(7E)-(1R,3R)-24a-(benzotiofen-2-il)-1,3-dihidroksi-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 133

127.50 mg alkohola **130** tretira se analogno primjeru 25 te se dobije, 38 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(benzotiofen-2-il)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **132**, kao bezbojnu pjenu.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,85 (s,18H); 0,96 (d,3H); 4,05 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,16 (d,1H); 7,41 (t,1H); 7,46 (t,1H); 7,88 (d,1H); 7,91 (d,1H); 7,95 (s,1H)

128.38 mg ketona **132** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 21 mg naslovne supstance **133**, kao bezbojna pjena.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta=0,53$ ppm (s,3H); 0,97 (d,3H); 3,96 (m,1H); 4,03 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,26 (d,1H); 7,39 (t,1H); 7,46 (t,1H); 7,88 (d,1H); 7,90 (d,1H); 7,97 (s,1H)

Primjer 31

- 10 **(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(metilbenzimidazol-2-il)-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 140a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(metilbenzimidazol-2-il)-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 140b**

129.899 mg 1-metilbenzimidazola se položi u 12 ml tetrahidrofurana te se na -78°C doda 2,72 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min pri istoj temp. dokapa se 500 mg aldehida **8** u 3 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Otapalao se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 487 mg $[1\text{R}-[1\alpha(1\text{R}^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]-\alpha-[4-[\text{oktahidro-7a-metil-4-}[(\text{trietilsilil})\text{oksi}]]-1\text{H-inden-1-il}]\text{pentil}-1\text{-metilbenzimidazol-2-metanol 134}$, kao bezbojno ulje.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,56$ ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,96 (t,9H); 3,78 (s,3H); 4,02 (m,1H); 4,93 (m,1H); 7,25 (m,3H); 7,71 (d,2H)

130.480 mg alkohola **134** tretira se analogno primjeru 9 te se dobije, 382 mg $[1\text{R}-[1\alpha(1\text{R}^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]-5-[\text{oktahidro-7a-metil-4-}[(\text{trietilsilil})\text{oksi}]]-1\text{H-inden-1-il}]\text{pentil}-1\text{-metilbenzimidazol-2-il}]\text{heksil-acetat 135}$, kao bezbojno ulje.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,56$ ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,95 (t,9H); 2,11 (s,3H); 3,87 (s,3H); 4,02 (m,1H); 6,02 (t,1H); 7,32 (m,3H); 7,80 (d,1H)

- 30 131.375 mg acetata **135** tretira se analogno primjeru 10 te se dobije, 259 mg $[1\text{R}-[1\alpha(1\text{R}^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]-1-[5-(\text{acetiloksi})-1\text{-metil-5-(1-metilbenzimidazol-2-il)pentil}]\text{oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol 136}$, kao bezbojno ulje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,88/0,89$ ppm (d,3H); 0,91/0,92 (s,3H); 2,11 (s,3H); 3,88 (s,3H); 4,07 (m,1H); 6,03 (t,1H); 7,32 (m,3H); 7,79 (d,1H)

- 35 132.250 mg alkohola **136** tretira se analogno primjeru 11 te se dobije, 118 mg $[1\text{R}-[1\alpha(1\text{R}^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]-1-[5-(\text{acetiloksi})-1\text{-metil-5-(1-metilbenzimidazol-2-il)pentil}]\text{oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on 137}$, kao bezbojno ulje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,62/0,63$ ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,14 (s,3H); 3,88 (s,3H); 6,03 (t,1H); 7,32 (m,3H); 7,80 (d,1H)

- 40 133.137 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,27 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 118 mg ketona **137**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 208 mg **(7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien 128**, kao bezbojne pjene.

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,07$ ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,10 (s,3H); 3,85 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,80 (d,1H); 6,02 (t,1H); 6,16 (d,1H); 7,33 (m,2H); 7,78 (d,1H);

134.218 mg acetata **138** tretira se analogno primjeru 13 te se dobije, 167 mg **(7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[dimetil(1,1-dimetiletil)silil]oksi]-24a-(1-metilbenzimidazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol 139**, kao bezbojne pjene.

- 50 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta=0,04$ ppm (s,12H); 0,50 (s,1H); 0,85 (s,18H); 0,90 (d,3H); 3,73 (s,3H); 4,06 (m,2H); 4,89 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,15 (d,1H); 7,22 (m,3H); 7,60 (m,1H)

- 55 135.115 mg alkohola **139** tretira se analogno primjeru 14, te se nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), putem HPLC-a, dobije 23 mg naslovne supstance **140a** i 22 mg naslovne supstance **140b**, kao bezbojne pjene.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): **140a** $\delta=0,50$ ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 3,72 (s,3H); 3,96 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,88 (t,1H); 5,82 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,23 (m,3H); 7,62 (d,1H)

- 60 **140b**: $\delta=0,50$ ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,72 (s,3H); 3,96 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,89 (t,1H); 5,82 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,23 (m,3H); 7,62 (d,1H)

Primjer 32

(7E)-(1R,3R,24aR)-1,3-dihidroksi-24a-(1-metilbenzimidazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 142

136.45 mg alkohola 139 tretira se analogno primjeru 25, pri čemu se dobije 26 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(1-metilbenzimidazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **141**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,86 (s,18H); 0,97 (d,3H); 3,81 (s,3H); 4,07 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,16 (d,1H); 7,32 (t,1H); 7,43 (m,2H); 7,80 (d,1H)

137.26 mg ketona **141** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 8 mg naslovne supstance **142**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,53 ppm (s,3H); 0,97 (d,3H); 3,82 (s,3H); 3,96 (m,1H); 4,03 (m,2H); 4,05 (s,3H); 5,84 (d,1H); 6,26 (d,1H); 7,31 (t,1H); 7,43 (m,2H); 7,80 (d,1H)

Primjer 33

(7E)-(1R,3R)-1-(1,3-dihidroksi-24a-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-il)-3-[(4-metoksifenil)metoksi]-1H-pirazol-4-etilni ester karbonske kiseline 153

138.10,1 ml dietilnog estera etoksimetilenmalonske kiseline 143 i 3,3 ml hidrazina u 100 ml etanola i zagrijava 1 sat do ključanja. Nakon hlađenja, doda se otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida te se ostatak suši iznad natrijsulfata, da bi se odstranilo otapalo. Ostatak se kromatografira preko silikagela sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 11,2 g etoksimetilenmalonka kiseline- hidrazid etilnog estera **144**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₂Cl₂): δ=1,25 ppm (t,3H); 1,29 (t,3H); 3,78 (sbr,1H); 4,12 (q,2H); 4,23 (q,2H); 8,18 (s,1H)

139.11,2 g hidrazida **144** tretira se sa 30 ml vodene otopine natrijhidroksida (25%) te se miješa 1 sat, pri sobnoj temp. Nastavno se neutralizira sa razrijeđenom solnom kiselinom, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom i reducira volumen. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 2,6 g 3-hidroksipirazol-4-etilni ester karbonske kiseline **145**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₂Cl₂): δ=1,25 ppm (t,3H); 4,20 (q,2H); 4,25 (sbr,1H); 7,63 (s,1H)

140.516 mg natrijhidrida (80% suspenzije) se položi u 10 ml tetrahidrofurana/dimetilformamida (1:1) te se dokapa pirazol **145** u 1 ml tetrahidrofurana/dimetilformamida (1:1). Mješavina se miješa 10 min te se nakon toga doda 2,3 ml p-metoksibenzilbromida. Nakon 4 sata ključanja i nastavnog hlađenja, doda se otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom da bi se odstranilo otapalo. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 1,6 g 3-hidroksi-1-[(4-metilfenil)metil]pirazol]-4-ester karbonske kiseline **146** kao i 600 mg 3-[(4-metoksifenil)metil]oksi]pirazol]-4-ester karbonske kiseline **147**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): **146** δ=1,27 ppm (t,3H); 3,80 (s,3H); 4,22 (q,2H); 5,04 (s,2H); 7,18 (d,2H); 7,14 (d,2H); 7,60 (s,1H) **147**: δ=1,30 ppm (t,3H); 3,80 (s,3H); 4,28 (q,2H); 5,30 (s,2H); 6,89 (d,2H); 7,42 (d,2H); 7,88 (s,1H)

141.540 mg alkohola **7** se stavi u 30 ml diklormetana, doda se, pri 0°C, 0,4 ml otopine trietiamina kao i 0,24 mg metansulfonilklorida. Mješavina se miješa 1 sat, pri 0°C te se tada doda otopina natrijklorida. Nastavno se mješavina ekstrahira se s diklormetanom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom te se odstrani otapalo, pri čemu se dobije 510 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1-H-inden-1-il]heksil-(metilsulfonat) **148**, kao žućkasto ulje, koje se nadalje koristi bez dodatne obrade.

142.36 mg natrijhidrida (80% suspenzije) se položi u 10 ml dimetilformamida te se, pri 0°C doda 240 mg mezilata **148** u 88 mg natrijiodida. Nakon 30 min se doda benzileter **147** u 2 ml dimetilformamida i miješa se preko noći na sobnoj temp. Nakon toga se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom da bi se odstranilo otapalo. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 580 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-[ktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]heksil-3-[(4-metoksifenil)metoksi]-1H-pirazol-4-etilni ester karbonske kiseline **149**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): **146** δ=0,55 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,96 (t,9H); 1,33 (t,3H); 3,80 (s,3H); 3,92 (t,2H); 4,03 (m,1H); 4,24 (q,2H); 5,22 (s,2H); 6,90 (d,2H); 7,42 (d,2H); 7,69 (s,1H)

- 5 143.500 mg sililetera **149** se položi u 50 ml tetrahidrofurana te se doda 262 ml otopine tetrabutylamonijfluorida (hidrat). Smjesa se miješa 24 sata na sobnoj temperaturi te se nastavno razrijedi s otopinom natrijklorida. Ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom da bi se odstranilo otapalo. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 183 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(oktahidro-4-hidroksi-7a-metil-1H-inden-1-il)heksil]-3-[(4-metoksifenil)metoksi]-1H-pirazol-4-etilni ester karbonske kiseline **150**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,88 ppm (d,3H); 0,91 (s,3H); 1,28 (t,3H); 3,78 (s,3H); 3,90 (t,1H); 4,03 (m,1H); 4,22 (q,2H); 5,18 (s,2H); 6,88 (d,2H); 7,38 (d,2H); 7,67 (s,1H)

- 15 144.180 mg alkohola **150** tretira se analogno primjeru 11, pri čemu se dobije 110 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(oktahidro-7a-metil-4-okso-1H-inden-1-il)heksil]-3-[(4-metoksifenil)metoksi]-1H-pirazol-4-etilni ester karbonske kiseline **151**, kao bezbojno ulje.

20 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,62 ppm (s,3H); 0,97 (d,3H); 1,28 (t,3H); 3,80 (s,3H); 3,91 (t,2H); 4,18 (q,2H); 5,20 (s,2H); 6,88 (d,2H); 7,39 (d,2H); 7,69 (s,1H)

- 25 145.137 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,12 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 60 mg ketona **151**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 76 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-il]-3-[(4-metoksifenil)metoksi]-1H-pirazol-4-ester karbonske kiseline **152**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,50 (s,3H); 0,85 (s,18H); 0,91 (d,3H); 1,28 (t,3H); 3,77 (s,3H); 3,88 (t,2H); 4,04 (m,2H); 4,18 (q,2H); 5,17 (s,2H); 5,79 (d,1H); 6,14 (d,1H); 6,88 (d,2H); 7,38 (d,1H); 7,65 (s,1H);

- 30 146.20 mg sililetera **152** tretira se analogno primjeru 14 te se nakon kromatografijskog pročišćavanja sa octenim esterom/heksanom na silikagelu, dobije 8 mg naslovne supstance **153**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 1,24 (t,3H); 3,73 (s,3H); 3,88 (t,2H); 3,98 (m,1H); 4,02 (m,1H); 4,18 (q,2H); 5,15 (s,2H); 5,80 (d,1H); 6,23 (d,1H); 6,86 (d,2H); 7,358 (d,2H); 7,64 (s,1H);

Primjer 34

(7E)-(1R,3R)-(1,3-dihidroksi-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-il)-3-hidroksi-1H-pirazol-4-etilni ester karbonske kiseline 157

- 40 147.110 mg ketona **151** u 5 ml etanola, stavi se u 40 mg paladij/ugljen te se hidrira sve dok voda više ne bude preuzimana. Katalizator se odfiltrira, nastavno se organska faza odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 90 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(oktahidro-7a-metil-4-okso-1H-inden-1-il)heksil]-3-hidroksi-1H-pirazol-4-etilni ester karbonske kiseline **154**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,58 ppm (s,3H); 0,90 (d,3H); 1,30 (t,3H); 3,90 (t,2H); 4,28 (q,2H); 7,57 (s,1H)

- 50 148.90 mg alkohola **154** se stavi u 3 ml dimetilformamida, doda se 0,06 ml trietilamina i 0,42 ml t-butildimetilsililklorida (1M u heksanu) te se miješa 2 sata na sobnoj temp. Nastavno se mješavina razrijedi otopinom natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere natrijkloridom te su suši nad natrijsulfatom. Otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 111 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(oktahidro-7a-metil-4-okso-1H-inden-1-il)heksil]-3-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-1H-pirazol-4-etilni ester karbonske kiseline **155**, kao bezbojno ulje.

55 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,23 ppm (s,6H); 0,56 (s,3H); 0,90 (d,3H); 0,99 (s,9H); 1,26 (t,3H); 3,84 (t,2H); 4,20 (q,2H); 7,64 (s,1H)

- 60 149.171 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,15 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 77 mg ketona **155**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 41 mg (7E)-(1R,3R)-1-[1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-il]-3-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-1H-pirazol-4-ester karbonske kiseline **156**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,29 (s,6H); 0,53 (s,3H); 0,91 (s,18H); 0,92 (d,3H); 1,02 (s,9H); 1,32 (t,3H); 3,90 (t,2H); 4,09 (m,2H); 4,27 (q,2H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,65 (s,1H);

150.41 mg sililetera **156** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon kromatografskog pročišćavanja na silikagelu s octenim esterom/heksanom, 19 mg naslovne supstance **157**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): δ=0,50 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 1,27 (t,3H); 3,83 (t,2H); 3,92 (m,1H); 3,99 (m,1H); 4,23 (q,2H); 5,82 (d,1H); 6,21 (d,1H); 7,57 (s,1H)

Primjer 35

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 164 a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 164 b

151.0,84 ml 4-bromtoluola se položi u 18 ml tetrahidrofurana te se doda, na -78°C, 2,72 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 minuta pri istoj temp. dokapa se 500 mg aldehida **8** u 3 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatomda. Ostatak otapala se odstrani te se ostatak kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 381 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-(oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]pentil]-4-metilfenil-metanol **158**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 2,33 (s,3H); 4,02 (m,1H); 4,62 (m,1H); 7,13 (d,2H); 7,23 (d,2H)

152.315 mg alkohola **158** tretira se analogno primjeru 9, pri čemu se dobije 302 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]-1-(4-metilfenil)heksil-acetat **159**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,95 (t,9H); 2,05 (s,3H); 2,35 (s,3H); 4,02 (m,1H); 5,70 (m,1H); 7,14 (d,2H); 7,22 (d,2H)

153.300 mg acetata **159** tretira se analogno primjeru 10, pri čemu se dobije 228 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-metilfenil)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **160**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,87/0,88 ppm (d,3H); 0,90/0,91 (s,3H); 2,07 (s,3H); 2,35 (s,3H); 4,08 (m,1H); 5,70 (m,1H); 7,15 (d,2H); 7,22 (d,2H)

154.227 mg alkohola **160** tretira se analogno primjeru 11, pri čemu se dobije 185 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-metilfenil)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **161**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,62/0,63 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,05 (s,3H); 2,35 (s,3H); 5,69 (m,1H); 7,12 (d,2H); 7,21 (d,2H)

155.267 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,23 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 90 mg ketona **161**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 163 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[(1,1-dimetiletildimetilsilil)oksi]-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52/0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,07 (s,3H); 2,35 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,70 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,15 (d,2H); 7,22 (d,2H)

156.162 mg acetata **162** tretira se analogno primjeru 13, pri čemu se dobije 147 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[(1,1-dimetiletildimetilsilil)oksi]-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,52/0,53 (s,3H); 0,88 (s,18H); 0,89 (d,3H); 2,25 (s,3H); 4,08 (m,2H); 4,63 (m,1H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,17 (d,2H); 7,25 (d,2H)

157.115 mg alkohola **163** tretira se analogno primjeru 14 te se, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, dobije 27 mg naslovne supstance **164a** i 30 mg naslovne supstance **164b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CDCl₃): **164a** δ=0,48 ppm (s,3H); 0,86 (d,3H); 2,28 (s,3H); 3,91 (m,2H); 3,98 (m,1H); 4,51 (t,1H); 5,80 (d,1H); 6,21 (d,1H); 7,10 (d,2H); 7,17 (d,2H)

164b δ=0,49 ppm (s,3H); 0,86 (d,3H); 2,28 (s,3H); 3,91 (m,1H); 3,98 (m,1H); 4,52 (t,1H); 5,80 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,10 (d,2H); 7,17 (d,2H)

Primjer 36

(7E)-(1R,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 166

158.31 mg alkohola **163** tretira se analogno primjeru 25, pri čemu se dobije 19 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,04 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,86 (s,18H); 0,93 (d,3H); 2,38 (s,3H); 4,06 (m,2H); 5,80 (d,1H); 6,15 (d,1H); 7,22 (d,2H); 7,80 (d,2H)

159.18 mg ketona **165** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 9 mg naslovne supstance **166**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,53 ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 2,38 (s,3H); 3,96 (m,1H); 4,03 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,26 (d,1H); 7,26 (d,2H); 7,84 (d,2H)

Primjer 37

(7E)-(1R,2R,3R,24aR)-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol 169a i (7E)-(1R,2R,3R,24aS)-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol 169b

160.327 mg [2-[[3S-(3R,4S,5R)]-3,4,5-tris[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oksi]ciklo-heksiliden]etil]difenilfosfinoksid **61b** (H.F. DeLuca et al. *J.Med.Chem.* **37**, 3730 (1994)), koji je deprotoniran sa 0,22 ml otopine n-butillitija, sa 90 mg ketona **161**, analogno primjeru 58, da bi se dobilo 118 mg (7E)-(1R,2R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,2,3-tris[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **167**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,03-0,08 ppm (4xs,18H); 0,52 (s,3H); 0,86 (s,9H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,07 (s,3H); 2,35 (s,3H); 3,65 (m,1H); 3,85 (m,1H); 3,96 (m,1H); 5,69 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,15 (d,2H); 7,22 (d,2H)

161.117 mg (7E)-(1R,2R,3R) 1,2,3- tris [(1,1-dimetiletil) dimetilsilil] oksi]-24a-(4-metilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **167** tretira se analogno primjeru 13, te se dobije 109 mg **168**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,03-0,08 ppm (4xs,18H); 0,52 (s,3H); 0,85 (s,9H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,35 (s,3H); 3,65 (m,1H); 3,84 (m,1H); 3,95 (m,1H); 4,63 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,17 (d,1H); 7,18 (d,2H); 7,24 (d,2H)

162.108 mg alkohola **168**, tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 12 mg naslovne supstance **169a** i 16 mg naslovne supstance **169b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **169a** δ=0,51 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 2,29 (s,3H); 3,45 (m,1H); 3,60 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,59 (m,1H); 5,81 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,11 (d,2H); 7,20 (d,2H)

169b δ=0,50 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 2,29 (s,3H); 3,45 (m,1H); 3,60 (m,1H); 4,00 (m,1H); 4,60 (m,1H); 4,60 (t,1H); 5,81 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,11 (d,2H); 7,20 (d,2H)

Primjer 38

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-trifluormetilfenil)-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,2,3,24a-triol 176a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-trifluormetilfenil)-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,2,3,24a-triol 176a i

163.1,39 ml 4-trifluormetilbrombenzola se položi u 20 ml tetrahidrofurana te se doda, na -78°C, 3,96 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 minuta pri istoj temp. dokapa se 762 mg aldehida **8** u 5 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Ostatak otapala se odstrani te se ostatak kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 587 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-(oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]pentil]-4-(trifluormetilfenil)metanol **170**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 2,33 (s,3H); 4,02 (m,1H); 4,75 (m,1H); 7,48 (d,2H); 7,61 (d,2H)

164.580 mg alkohola **170** tretira se analogno primjeru 9, pri čemu se dobije 566 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]-1-(4-trifluormetilfenil)heksil-acetat **171**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,56 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90/0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 2,10 (s,3H); 4,02 (m,1H); 5,74 (m,1H); 7,42 (d,2H); 7,61 (d,2H)

165.556 mg acetata **171** tretira se analogno primjeru 10, pri čemu se dobije 208 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **172**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,88/0,89 ppm (d,3H); 0,91/0,92 (s,3H); 2,11 (s,3H); 4,08 (m,1H); 5,75 (m,1H); 7,43 (d,2H); 7,61 (d,2H)

166.160 mg alkohola **172** tretira se analogno primjeru 11, pri čemu se dobije 138 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-trifluorometilfenil)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **173**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,61/0,62 ppm (s,3H); 0,92/0,93 (d,3H); 2,09 (s,3H); 5,75 (m,1H); 7,45 (d,2H); 7,61 (d,2H)

167.348 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,29 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 134 mg ketona **173**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 173 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(4-trifluorometil-fenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **174**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,52/0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,10 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,73 (m,1H); 5,80 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,44 (d,2H); 7,61 (d,2H)

168.173 mg acetata **174** tretira se analogno primjeru 13, pri čemu se dobije 147 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(4-trifluorometilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **175**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,05 ppm (s,12H); 0,52/0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 4,09 (m,2H); 4,76 (m,1H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,48 (d,2H); 7,61 (d,2H)

169.113 mg alkohola **175** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC, 21 mg naslovne supstance **176a** i 19 mg naslovne supstance **176b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **176a**: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,86 (d,3H); 3,95 (m,1H); 4,02 (m,2H); 4,73 (t,1H); 5,82 (d,1H); 7,45 (d,2H); 7,60 (d,2H)

176b: δ=0,51 ppm (s,3H); 0,86 (d,3H); 3,95 (m,1H); 4,02 (m,2H); 4,74 (t,1H); 5,82 (d,1H); 6,25 (d,1H); 7,45 (d,2H); 7,60 (d,2H)

Primjer 39

(7E)-(1R,3R,24aR)-1,3-dihidroksi-24a-(4-trifluorometilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 178

170.33 mg alkohola **175** tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 18 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(4-trifluorometilfenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **177**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,07 ppm (s,12H); 0,54 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,98 (d,3H); 4,08 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,73 (d,2H); 8,08 (d,2H)

171.18 mg ketona **177**, tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 9 mg naslovne supstance **178**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,54 ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 3,96 (m,1H); 4,03 (m,1H); 5,85 (d,1H); 6,26 (d,1H); 7,73 (d,2H); 8,05 (d,2H)

Primjer 40

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-metoksifenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 185a i (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-metoksifenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 185b

172.0,85 ml 4-bromanizola se položi u 18 ml tetrahidrofurana te se doda, na -78°C, 2,72 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 minuta pri istoj temp. dokapa se 500 mg aldehida **8** u 4 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom

natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Ostatak otapala se odstrani te se ostatak kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 497 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]- α -[4-(oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]pentil]-4-(metoksifenil)metanol **179**, kao bezbojno ulje.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,54 ppm (q,6H); 0,89 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,94 (t,9H); 3,80 (s,3H); 4,01 (m,1H); 4,61 (m,1H); 6,88 (d,2H); 7,28 (d,2H)

173.490 mg alkohola **179** tretira se analogno primjeru 9 te se dobije 509 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]pentil]-1-(4-metoksifenil)heksil-acetat **180**, kao bezbojno ulje.

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,56 ppm (q,6H); 0,88/0,89 (d,3H); 0,90/0,91 (s,3H); 0,95 (t,9H); 2,06 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,02 (m,1H); 5,69 (m,1H); 6,88 (d,2H); 7,28 (d,2H)

174.504 mg acetata **180** tretira se analogno primjeru 10 te se dobije 280 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-metoksifenil)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **181**, kao bezbojno ulje.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87/0,88 ppm (d,3H); 0,91/0,92 (s,3H); 2,07 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,08 (m,1H); 5,68 (m,1H); 6,88 (d,2H); 7,28 (d,2H)

20 175.275 mg alkohola **181** tretira se analogno primjeru 11 te se dobije 252 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(4-metoksifenil)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **182**, kao bezbojno ulje.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,61/0,62 ppm (s,3H); 0,91/0,92 (d,3H); 2,07 (s,3H); 3,80 (s,3H); 4,08 (m,1H); 5,68 (m,1H); 6,88 (d,2H); 7,28 (d,2H)

176.370 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,30 ml otopine n-butillitija (2,5 M heksan), se pomiješa sa 130 mg ketona **182**, analogno kao u primjeru 12, dobije se 206 mg (7E)-(1R,3R)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metoksifenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **183**, kao bezbojne pjenu.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,07 ppm (s,12H); 0,52/0,53 (s,3H); 0,90 (s,18H); 0,91 (d,3H); 2,03 (s,3H); 3,81 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,69 (m,1H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,88 (d,2H); 7,28 (d,2H)

177.200 mg acetata **183** tretira se analogno primjeru 13 te se dobije 175 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metoksifenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **184**, kao bezbojne pjenu.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ =0,07 ppm (s,12H); 0,52/0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 3,80 (s,3H); 4,09 (m,2H); 4,63 (m,1H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 6,90 (d,2H); 7,30 (d,2H)

40 178.130 mg alkohola **184** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 26 mg naslovne supstance **185a** i 22 mg naslovne supstance **185b**, kao bezbojna pjena.

- 45 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): **185a**: δ =0,52 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,80 (s,3H); 3,97 (m,1H); 4,04 (m,1H); 4,59 (t,1H); 5,82 (d,1H); 6,27 (d,1H); 6,88 (d,2H); 7,25 (d,2H)

185b: δ =0,52 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 3,79 (s,3H); 3,97 (m,1H); 4,04 (m,1H); 4,60 (t,1H); 5,82 (d,1H); 6,27 (d,1H); 6,88 (d,2H); 7,25 (d,2H)

Primjer 41

- 50 **(7E)-(1R,3R)-1,3-dihidroksi-24a-(4-metoksifenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 187**

179.44 mg alkohola **184** tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 27 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]-24a-(4-metoksifenil)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **186**, kao bezbojne pjenu.

- 55 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ =0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,84 (s,18H); 0,94 (d,3H); 3,82 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,81 (d,1H); 6,15 (d,1H); 6,91 (d,2H); 7,90 (d,2H)

60 180.27 mg ketona **186** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 16 mg naslovne supstance **187**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ=0,51 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 3,80 (s,3H); 3,96 (m,1H); 4,02 (m,1H); 5,83 (d,1H);6,24 (d,1H); 6,92 (d,2H); 7,91 (d,2H)

Primjer 42

(7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 202a i (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 202b

181.3,89 g alkohola **3** se stavi u 250 ml diklormetana te se doda 7,74 g piridinijoklorokromata. Miješa se 3 sata na sobnoj temp. i nastavno se razrijedi sa dietileterom, preko celita se odsiše i reducira volumen. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije [1R-[1α(1S*),3aβ,4α,7aα]]-2-[oktahidro-7a-metil-4[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]propanal **188**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56 ppm (q,6H); 0,93 (s,3H); 0,94 (t,9H), 1,10 (t,9H); 4,07 (m,1H); 9,58 (s,1H)

182.6,23 g aldehida **188** stavi se u 60 ml toluola i 60 ml metanola, doda se 4 ml diazabicikloundekana te se miješa 4 sata na sobnoj temp. Sirovi produkt se reducira te se kromatografira preko Silikagela s mješavinom octeni ester/heksan, a pri tom se odbije 5,63 g diastereoizomernog [1R-[1α(1S*),3aβ,4α,7aα]]-2-[oktahidro-7a-metil-4[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]propanal **188** i [1R-[1α(1S*),3aβ,4α,7aα]]-2-[oktahidro-7a-metil-4[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]propanal **189**, kao bezbojna ulja.

¹H-NMR (CDCl₃): **189**: δ= 0,56 ppm (q,6H); 0,93 (d,3H); 0,94 (t,9H), 1,02 (d,3H); 4,07 (m,1H); 9,58 (d,1H)

183.5,63 g epimerne mješavine aldehida **188/189** se otopi u 100 ml etanola i 10 ml tetrahidrofurana te se u manjim količinama doda još 377 mg natrijborhidrida. Miješa se 1 sat na sobnoj temp. te se nastavno dokapa otopina amonijklorida. Ekstrahira se s diklormetanom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 2,61 g [1R-[1α(1R*),3aβ,4α,7aα]]-2-[oktahidro-7a-metil-4[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]-1-propanol **190**, pored 2,10 g spoja **3** na primjeru 20 naormalno konfiguriranog, kaobezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ= 0,55 ppm (q,6H); 0,92 (d,3H); 0,94 (t,9H), 0,98 (d,3H); 3,46 (dd,1H); 3,72 (dd,1H); 4,03 (m,1H)

184.2,61 g alkohola **190** se stavi u 80 ml piridina, ohladi se na 0°C i doda se 3,04 g p-toluolsulfonilklorida. Miješa se 5 sati pri istoj temp. i izlije se reakcijska mješavina na otopinu natrijhidrogenkarbonata. Ekstrakcija se vrši sa octenim esterom, organska faza se ispere s otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 3,19 g [1R-[1α(1R*),3aβ,4α,7aα]]-2-[oktahidro-7a-metil-4[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]propil-(4-metilbenzensulfonat) **191**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ= 0,54 ppm (q,6H); 0,81 (s,3H); 0,88 (d,3H), 0,94 (t,9H); 2,47 (s,3H); 3,78 (dd,1H); 4,01 (m,1H); 4,12 (dd,1H); 7,34 (d,1H); 7,79 (d,1H)

185.4,5 ml propargil-THP-etera se stavi u 100 ml dioksana i dokapa se 12,8 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 1 sata dokapa se 3,18 g tozilata **191** u 20 ml dioksana. Za 2 sata se mješavina zagrije do ključanja. Nakon hlađenja se doda otopina natrijhidrogenkarbonata, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere s otopinom natrijklorida i volumen se reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 2,62 g [1R-[1α(1R*),3aβ,4α,7aα]]-oktahidro-7a-metil-1-[5-(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]-1-metil-3-pentini]-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden **192**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ= 0,55 ppm (q,6H); 0,89 (s,3H); 0,92 (d,3H); 0,94 (t,9H); 4,02 (m,1H); 4,28 (m,2H); 4,94 (m,1H)

186.2,62 g alkina **192** se stavi u 50 ml octenog estera, doda se 465 mg paladij/ugljena (10%) i 1,06 g natrijhidrogenkarbonata i hidrira se pri normalnom tlaku. Reakcijska mješavina se nastavno filtrira preko celita i reducira. Sirovi produkt (2,08 g) [1R-[1α(1S*),3aβ,4α,7aα]]-oktahidro-7a-metil-1-[5-(tetrahidro-2H-piran-2-il)oksi]-1-metil-pentil]-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden **193**, koji se dalje koristi, bez dorade.

187.2,08 g THP-etera **193** stavi se u 100 ml diklormetana te se dokapa 9,2 ml otopine dietilaluminijsklorida (1,8 M u toluolu). Nakon 2 sata na sobnoj temp. se doda mješavina izopropanol/voda (15:85), doda se toluol i miješa preko noći. Nastavno se odfiltrira preko celita i reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 1,02 g [1R-[1α(1S*),3aβ,4α,7aα]]-5-[oktahidro-7a-metil-4[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]-1-heksanol **194**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ= 0,56 ppm (q,6H); 0,82 (d,3H); 0,92 (s,3H); 0,96 (t,9H); 3,64 (t,2H); 4,02 (m,1H)

188.1,02 g alkohola **194** stavi se u 40 ml diklormetana te se doda 835 mg piridinijklorkromata. Nakon 2 sata miješanja na sobnoj temp. filtrira se preko celita i reducira volumen. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 810 mg [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]heksanal **195**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ = 0,56 ppm (q,6H); 0,83 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,40 (t,2H); 4,02 (m,1H); 9,78 (sbr,1H)

189.0,99 ml 2-bromtiazola se položi u 20 ml tetrahidrofurana te se doda, na -78°C, 4,42 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 minuta pri istoj temp. dokapa se 810 mg aldehida **195** u 5 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Ostatak otapala se odstrani te se ostatak kromatografira na silikagelu sa mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 878 mg [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]- α -[4-(oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]pentil]tiazol-2-metanol **196**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ = 0,57 ppm (q,6H); 0,80 (d,3H); 0,90 (s,3H); 0,97 (t,9H); 4,02 (m,1H); 5,01 (m,1H); 7,30 (d,1H); 7,72 (d,1H)

190.878 mg alkohola **196** tretira se analogno primjeru 9 te se dobije 709 mg [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[oktahidro-7a-metil-4-[(trietilsilil)oksi]-1H-inden-1-il]1-(tiazol-2-il)heksil-acetat **197**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ = 0,56 ppm (q,6H); 0,78/0,79 (d,3H); 0,89 (s,3H); 0,96 (t,9H); 2,14 (s,3H); 4,02 (m,1H); 6,10 (t,1H); 7,30 (d,1H); 7,78 (d,1H)

191.704 mg acetata **197** tretira se analogno primjeru 10 te se dobije 490 mg [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **198**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): : δ = 0,78/0,79 ppm (d,3H); 0,92 (s,3H); 2,16 (s,3H); 4,07 (m,1H); 6,10 (t,1H); 7,30 (d,1H); 7,78 (d,1H)

192.485 mg alkohola **198** tretira se analogno primjeru 11 te se dobije 480 mg [1R-[1 α (1S*),3 α ,7 α]]-1-[acetiloksi]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **199**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,60 ppm (s,3H); 0,81/0,82 (d,3H); 2,13 (s,3H); 6,10 (t,1H); 7,31 (d,1H); 7,78 (d,1H)

193.665 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran s 0,56 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu), pomiješa se s 220 mg ketona **199** analogno primjeru 12 te se dobije 299 mg (7E)-(1R,3R,20S)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetiletildimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien **200**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,83 (d,3H); 0,89 (s,18H); 2,18 (s,3H); 4,08 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,10 (t,1H); 6,18 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,78 (d,1H)

194.299 mg acetata **200** tretira se analogno primjeru 13 te se dobije 240 mg (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-bi[[1,1-dimetiletildimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-ol **201**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,83 (d,3H); 0,89 (s,18H); 4,07 (m,2H); 5,01 (m,1H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,30 (d,1H); 7,72 (d,1H)

192 mg alkohola **201** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 41 mg naslovne tvari **202a** i 49 mg naslovne tvari **202b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CD₃OD): **202a** δ = 0,50 ppm (s,3H); 0,80 (d,3H); 3,93 (m,1H); 4,01 (m,1H); 4,90 (t,1H); 5,82 (d,1H); 6,24 (d,1H); 7,29 (d,1H); 7,68 (d,1H)

202b δ = 0,50 ppm (s,3H); 0,80 (d,3H); 3,93 (m,1H); 4,01 (m,1H); 4,91 (t,1H); 5,82 (d,1H); 6,24 (d,1H); 7,30 (d,1H); 7,68 (d,1H)

Primjer 43

(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-dihidroksi-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on 204

196.43 mg alkohola **201** tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 32 mg (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-bi[[1,1-dimetiletildimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7-dien-24a-on **203**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CD₃OD): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,88 (s,18H); 0,89 (d,3H); 4,08 (m,2H); 5,81 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,68 (d,1H); 8,00 (d,1H)

5 197.31 mg ketona **203** tretira se analogno primjeru 26 te se dobije 12 mg naslovne supstance **204**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,51 ppm (s,3H); 0,88 (s,18H); 3,97 (m,1H); 4,03 (m,2H); 5,82 (d,1H); 6,26 (d,1H); 7,67 (d,1H); 7,97 (d,1H)

10 Primjer 44

(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 205a i (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol 205b

15 198.740 mg fosfinoksida **17**, koji je deprotoniran s 0,61 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu), pomiješa se s 240 mg ketona **199** anlogno primjeru 15 te se dobije 392 mg (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-24a-(acetiloksi)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien **205**, kao bezbojne pjenu.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,83 (d,3H); 0,90 (s,18H); 2,16 (s,3H); 4,19 (m,2H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,10 (t,1H); 6,24 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,78 (d,1H)

199.392 mg acetata **205** tretira se analogno primjeru 13 te se dobije 274 mg (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-ol **206**, kao bezbojne pjenu.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,83 (d,3H); 0,90 (s,18H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,01 (m,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (t,1H); 7,30 (d,1H); 7,72 (d,1H)

200.218 mg alkohola **206** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera, preko HPLC-a, 40 mg naslovne supstance **207a** i 39 mg naslovne supstance **207b**, kao bezbojne pjene.

30 ¹H-NMR (CD₂Cl₂/CDCl₃) **207a**: δ= 0,50 ppm (s,3H); 0,79 (d,3H); 4,13 (m,1H); 4,34 (m,1H); 4,90 (t,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,32 (d,1H); 7,30 (d,1H); 7,69 (d,1H)
207b: δ= 0,50 ppm (s,3H); 0,80 (d,3H); 4,13 (m,1H); 4,34 (m,1H); 4,91 (t,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,32 (d,1H); 7,30 (d,1H); 7,69 (d,1H)

35 Primjer 45

(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-dihidroksi-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-on 209

40 201.51 mg alkohola **206** tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 42 mg (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24a-on **208**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,90 (d,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,19 (m,1H); 6,02 (d,1H); 6,24 (d,1H); 7,68 (d,1H); 8,00 (d,1H)

45 202.41 mg ketona **208** tretira se analogno primjeru 26 te se pri tom dobije 14 mg naslovne supstance **209**, kao bezbojne pjene.

50 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,50 ppm (s,3H); 0,86 (d,3H); 4,15 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,94 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,34 (d,1H); 7,66 (d,1H); 7,96 (d,1H)

Primjer 46

55 **(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(tiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 217a i (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(tiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 217b**

203.21 g (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-20-metil-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-21-al **210** (Schering AG, WO 97/41096) u 70 ml tetrahidrofurana i 140 ml etanola te se doda, pri 0°C, 715 mg natrijborhidrida. Miješa se 1 sat, pri 0°C te se nastavno doda otopina amonijklorida. Ekstrahira se s octenim eterom, organska faza se ispere s otopinom natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom i reducira se volumen. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 20,54 g **211**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,56 (s,3H); 0,89 (s,18H); 1,08 (d,3H); 3,40 (dd,1H); 3,67 (dd,1H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,87 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,02 (d,1H); 6,34 (d,1H); 6,23 (d,1H)

204.14,54 g alkohola **211** pomiješa se s 233 ml piridina, doda se 11,14 g p-toluolsulfonilklorida i miješa se 4 sata na sobnoj temp. Doda se pažljivo otopina natrijhidrogenkarbonata, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere s otopinom natrijklorida te se suši nad natrijsulfatom. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 14,73 g (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-20-metil-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien-21-(4-metilbenzensulfonat) **212**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,89 (s,18H); 1,00 (d,3H); 2,47 (s,3H); 3,71 (dd,1H); 3,99 (dd,1H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,87 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,37 (d,2H); 7,80 (d,2H)

205.14,73 g tozila **212** i 295 ml diklormetana se otopi u 295 ml acetonitrila, doda se 16,9 g litijbromida i 700 mg 1,8-bi(dimetilamino)naftalina te se miješa preko noći, na 60°C. Doda se otopina natrijklorida, ekstrahira se s diklormetanom, organska faza se ispere s otopinom natrijklorida te se suši nad natrijsulfatom. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 9,70 g (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-21-brom-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trien **213**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,58 (s,3H); 0,89 (s,18H); 1,11 (d,1H); 3,52 (dd,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,20 (s,1H); 6,02 (d,1H); 6,25 (d,1H)

206.15,5 ml diizopropilamina i 49 ml n-butillitija (2,5 M u heksanu) u 150 ml tetrahidrofuran litijdiizopropilamida, ohladi se na -78°C i dokapa se 6,34 ml acetonitrila. Nakon 30 min biti će dodano 7,8 g bromida **213** u 20 ml tetrahidrofurana. Reakcijska mješavina se ostavi zagrijati do sobne temp., miješa se 2 sata te se doda otopina natrijklorida. Ekstrahira se s octenim esterom, org. faza se ispere otopinom natrijklorida, preko natrij-sulfata se osuši i reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 5,9 g (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-nitril **214**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,57 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,97 (d,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,02 (d,1H); 6,23 (d,1H)

207.3,2 g nitrila **214** se otopi u 50 ml tetrahidrofurana, ohladi se na 0°C. Na toj temp. se dokapa se 16,8 ml diizobutilaluminijhidrida (1,2 M u toluolu) i miješa se 2 sata. Nastavno se doda otopina amonijklorida, odsiše se talog i ekstrahira se sa octenim esterom. Organska faza se ispere otopinom natrijklorida, preko natrij-sulfata se osuši i reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 2,5 g (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-al **215**, kao bezbojne pjenu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,54 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,94 (d,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 5,19 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 9,79 (sbr,1H)

208.285 mg tiazola se otopi u 5 ml tetrahidrofurana, te se doda na temp. od -78°C 1,34 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min na istoj temp. doda se 400 mg aldehida **215** u 2 ml tetrahidrofurana i miješa se 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida, preko natrij-sulfata se osuši. Ostatak otapala se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, pri čemu se dobije 311 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(tiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-ol **216**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,07 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,95 (d,3H); 4,19 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,88 (s,1H); 4,98 (m,1H); 5,19 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,30 (d,1H); 7,72 (d,1H)

209.130 mg alkohola **216** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 19 mg naslovne supstance **217a** i 16 mg naslovne supstance **217b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂/CDCl₃): **217a**: δ= 0,50 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 4,10 (m,1H); 4,33 (m,1H); 4,85 (m,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,32 (d,1H); 7,32 (d,1H); 7,64 (d,1H)

217b: δ= 0,51 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 4,10 (m,1H); 4,33 (m,1H); 4,86 (m,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,33 (d,1H); 7,32 (d,1H); 7,65 (d,1H)

Primjer 47**(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-dihidroksi-24-(tiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-on 219**

210.40 mg alkohola **216**, tretira se analogno primjeru 25, pri čemu se dobije 24 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(tiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-on **218**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): : δ= 0,04 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,84 (s,18H); 0,97 (d,3H); 4,17 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,84 (s,1H); 5,16 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,65 (d,1H); 7,97 (d,1H)

211.24 mg ketona **218** tretira se analogno primjeru 26, te se dobije 14 mg naslovne supstance **219**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,55 ppm (s,3H); 0,99 (d,3H); 4,15 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,33 (d,1H); 7,65 (d,1H); 7,98 (d,1H)

Primjer 48**(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-metiltiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 221a i (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-metiltiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 221b**

212.991 mg 4-metiltiazola se stavi u 15 ml tetrahidrofurana i doda se na -78°C 4 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min na toj temperaturi dokapa se 1,2 g aldehida **215** u 8 ml tetrahidrofurana te se miješa 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida te se suši nad natrijsulfatom. Otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, te se dobije 1,03 g (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(4-metiltiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-ol **220**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,06 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,87 (s,18H); 0,94 (d,3H); 2,35 (s,3H); 4,17 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,85 (s,1H); 4,86 (m,1H); 5,17 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 6,83 (s,1H)

213.250 mg alkohola **220** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24), preko HPLC-a, 57 mg naslovne supstance **221a** i 63 naslovne supstance **221b**, kao bezbojnih pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **221a**: δ= 0,51 ppm (s,3H); 0,93 (d,3H); 2,36 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,85 (m,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,33 (d,1H); 6,81 (s,1H)

221b: δ= 0,51 ppm (s,3H); 0,93 (d,3H); 2,36 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,35 (m,1H); 4,85 (m,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,33 (d,1H); 6,82 (s,1H)

Primjer 49**(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-dihidroksi-24-(4-metiltiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-on 223**

214.70 mg alkohola **220** tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 56 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(4-metiltiazol-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-on **222**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): : δ= 0,04 ppm (s,12H); 0,51 (s,3H); 0,82 (s,18H); 0,95 (d,3H); 2,44 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,35 (m,1H); 4,82 (s,1H); 5,15 (s,1H); 5,99 (d,1H); 6,22 (d,1H); 7,18 (s,1H)

215.56 mg ketona **222** tretira se analogno primjeru 26, te se dobije 25 mg naslovne supstance **223**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): : δ= 0,54 ppm (s,3H); 0,99 (d,3H); 2,49 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,94 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,34 (d,1H); 7,24 (d,1H)

Primjer 50**(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(tien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 225a i (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(tien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol 225b**

216.450 mg tiofena se stavi u 10 ml tetrahidrofurana i doda se na -78°C 2 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min na toj temperaturi dokapa se 600 mg aldehida **215** u 4 ml tetrahidrofurana te se miješa 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida te se suši nad natrijsulfatom. Otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, te se

dobije 398 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(tien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-ol **224**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,06 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,94 (d,3H); 4,18 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,86 (s,1H); 4,86 (m,1H); 5,17 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 6,98 (m,2H); 7,24 (m,1H)

217.92 mg alkohola **224** tretira se analogno primjeru 14 te se, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24), preko HPLC-a, dobije 21 mg naslovne supstance **225a** i 19 mg naslovne supstance **225b**, kao bezbojnih pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **225a** δ= 0,51 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 4,14 (m,1H); 4,34 (m,1H); 4,83 (dd,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,33 (d,1H); 6,92 (m,2H); 7,22 (dd,1H)

225b δ= 0,51 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 4,15 (m,1H); 4,35 (m,1H); 4,84 (t,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,33 (d,1H); 6,92 (m,1H); 7,21 (dd,1H)

Primjer 51

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-dihidroksi-24-(tien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-on **227**

218.70 mg alkohola **224** tretira se analogno primjeru 25, pri čemu se dobije 28 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(tien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-on **226**, kao bezbojna pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s,12H); 0,52 (s,3H); 0,84 (s,18H); 0,95 (d,3H); 4,16 (m,1H); 4,35 (m,1H); 4,83 (s,1H); 5,15 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,13 (t,1H); 7,63 (d,1H); 7,70 (d,1H)

219.28 mg ketona **226** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 11 mg naslovne supstance **227**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,54 ppm (s,3H); 0,99 (d,3H); 4,16 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,95 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,35 (d,1H); 7,12 (dd,1H); 7,62 (d,1H); 7,71 (d,1H)

Primjer 52

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-metiltien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol **229a** i (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-metiltien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol **229b**

220.500 mg 4-metiltiofena se stavi u 10 ml tetrahidrofurana i doda se na -78°C 2 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu). Nakon 30 min na toj temperaturi dokapa se 600 mg aldehida **215** u 4 ml tetrahidrofurana te se miješa 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijklorida, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida te se suši nad natrijsulfatom. Otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, te se dobije 402 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(4-metiltien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-ol **228**, kao bezbojno ulje.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,06 ppm (s,12H); 0,55 (s,3H); 0,86 (s,18H); 0,94 (d,3H); 2,21 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,36 (m,1H); 4,84 (s,1H); 4,86 (m,1H); 5,16 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 6,74 (m,1H); 7,78 (m,1H)

221.98 mg alkohola **228** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24), preko HPLC-a, 22 mg naslovne supstance **229a** i 17 mg naslovne supstance **229b**, kao bezbojnih pjena.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **229a** δ= 0,52 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 2,21 (s,3H); 4,15 (m,1H); 4,35 (m,1H); 4,86 (dd,1H); 4,93 (s,1H); 5,28 (s,1H); 5,99 (d,1H); 6,33 (d,1H); 6,84 (m,1H); 6,89 (m,1H)

229b δ= 0,52 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 2,22 (s,3H); 4,15 (m,1H); 4,35 (m,1H); 4,85 (t,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,33 (d,1H); 6,84 (m,1H); 6,88 (m,1H)

Primjer 53

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-dihidroksi-24-(4-metiltien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-on **231**

222.65 mg alkohola **228** tretira se analogno primjeru 25 te se dobije 34 mg (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24-(4-metiltien-2-il)-9,10-secohola-5,7,10(19)-trien-24-on **230**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ= 0,05 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,84 (s,18H); 0,94 (d,3H); 2,33 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,35 (m,1H); 4,83 (s,1H); 5,15 (s,1H); 6,01 (d,1H); 6,23 (d,1H); 7,65 (s,1H); 7,70 (s,1H)

223.34 mg ketona **230** tretira se analogno primjeru 26, pri čemu se dobije 13 mg naslovne supstance **231**, kao bezbojne pjene.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,54 ppm (s,3H); 0,98 (d,3H); 2,32 (s,3H); 4,16 (m,1H); 4,37 (m,1H); 4,95 (s,1H); 5,28 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,34 (d,1H); 7,63 (s,1H); 7,71 (s,1H)

Primjer 54

- 10 **(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-fluor-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3-diol 236a i (5Z,7E)-(1R,3R,24aS)-24a-fluor-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3-diol 236b**

- 15 224.1,0 g alkohola 21 se stavi, pri -78°C , u 80 ml diklormetana, doda se 0,044 ml dietilaminosumportrifluorid (DAST) i miješa se 15 min. Doda se natrijhidrogenkarbonat, ekstrahira se s diklormetanom i suši nad natrijsulfatom. Nakon redukcije i kromatografije na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, dobije se 765 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-fluor-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4[(trietilsilil)oksi]-1H-inden **232**, kao bezbojno ulje.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,55 ppm (q,6H); 0,90 (d,3H); 0,91 (s,3H); 0,96 (t,9H); 4,06 (m,1H); 5,24 (dbr,1H); 7,35 (d,1H); 7,80 (t,1H)

- 25 225.765 mg spoja **232** tretira se analogno primjeru 10 te se dobije 505 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-fluor-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-ol **233**, kao bezbojno ulje.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,90 ppm (d,3H); 0,92 (s,3H); 4,08 (m,1H); 5,75 (dbr,1H); 7,38 (d,1H); 7,80 (t,1H)

- 26 226.505 mg alkohola **233** tretira se analogno primjeru 11 te se dobije 468 mg [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-fluor-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **234**, kao bezbojno ulje.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,62 ppm (s,3H); 0,98 (d,3H); 2,45 (dd,1H); 5,75 (dbr,1H); 7,38 (d,1H); 7,80 (t,1H)

- 30 227.676 mg fosfinoksida **13**, koji je deprotoniran sa 0,57 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu), pomiješa se sa 200 mg ketona **234**, analogno primjeru 12 te se dobije 341 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-fluor-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien **235**, kao bezbojne pjene.

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,06 ppm (s,12H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,93 (d,3H); 4,09 (m,2H); 5,75 (dbr,1H); 5,82 (d,1H); 6,18 (d,1H); 7,39 (d,1H); 7,80 (t,1H)

- 228.331 mg fluorida **235** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 67 mg naslovne supstance **236a** i 69 mg naslovne supstance **236b**, kao bezbojnih pjena.

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): **236a** δ = 0,52 ppm (s,3H); 0,91 (d,3H); 3,98 (m,1H); 4,05 (m,1H); 5,73 (dbr,1H); 5,85 (d,1H); 6,27 (d,1H); 7,40 (d,1H); 7,78 (t,1H)

- 236b** δ = 0,52 ppm (s,3H); 0,91 (d,3H); 3,97 (m,1H); 4,04 (m,1H); 5,74 (dbr,1H); 5,85 (d,1H); 6,27 (d,1H); 7,40 (d,1H); 7,78 (t,1H)

Primjer 55

- 50 **(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-fluor-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol 238a i (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-fluor-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol 238b**

- 229.517 mg fosfinoksida 17, koji je deprotoniran s 0,42 ml otopine n-butillitija (2,5 M u heksanu), pomiješa se s 150 mg ketona 234, analogno primjeru 15 te se dobije 293 mg (5Z,7E)-(1R,3R)-1,3-bi[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oksi]-24a-fluor-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-9,10-sekohola-5,7,10(19)-trien **237**, kao bezbojne pjene.

- 55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,07 ppm (s,12H); 0,54 (s,3H); 0,92 (s,18H); 0,96 (d,3H); 4,20 (m,1H); 4,39 (m,1H); 4,89 (s,1H); 5,20 (s,1H); 5,77 (dbr,1H); 6,05 (d,1H); 6,25 (d,1H); 7,40 (d,1H); 7,80 (t,1H)

- 230.283 mg fluorida **237** tretira se analogno primjeru 14 te se dobije, nakon razdvajanja diastereoizomera (u odnosu na C-24a), preko HPLC-a, 67 mg naslovne supstance **238a** i 59 mg naslovne supstance **238b**, kao bezbojnih pjena.

- 60 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): **238a**: δ = 0,52 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 4,18 (m,1H); 4,38 (m,1H); 4,95 (s,1H); 5,28 (s,1H); 5,72 (dbr,1H); 6,00 (d,1H); 6,36 (d,1H); 7,40 (d,1H); 7,80 (t,1H)

238b: δ = 0,51 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 4,11 (m,1H); 4,33 (m,1H); 4,90 (t,1H); 4,92 (s,1H); 5,27 (s,1H); 6,00 (d,1H); 6,32 (d,1H); 7,29 (d,1H); 7,68 (d,1H)

Primjer 56

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(acetiloksi)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 239a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(acetiloksi)-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 239b

231.117 mg acetata **25** se stavi u 6 ml tetrahidrofurana, doda se 0,9 ml kompleksa fluorovodik-piridin i miješa se 4 sata na 25°C. Mješavina će biti pomiješana s otopinom natrijhidrogenkarbonata, ekstrahirana sa octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida te se suši nad natrijsulfatom. Nakon sušenja nad natrijsulfatom, otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, te se dobije 72 mg naslovne supstance **239a** i **239b**, kao bezbojno ulje. Razdvajanja diastereoizomera slijedi preko HPLC-a i daje 31 mg naslovne supstance **239a** u 26 mg naslovne supstance **239b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **239a** δ = 0,51 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 2,11 (s,3H); 3,98 (m,1H); 4,05 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,04 (dd,1H); 6,37 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,71 (d,1H)
239b δ = 0,51 ppm (s,3H); 0,89 (d,3H); 2,12 (s,3H); 3,98 (m,1H); 4,06 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,05 (dd,1H); 6,37 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,71 (d,1H)

Primjer 57

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(2,2-dimetil-1-oksopropil)oksi-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 241a i (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(2,2-dimetil-1-oksopropil)oksi-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol 241b

232.200 mg alkohola **26** se stavi u 6 ml piridina i miješa 5 sati na 25°C. Nastavno se doda otopina natrijhidrogenkarbonata, ekstrahira se sa octenim esterom i organska faza se ispere otopinom natrijklorida. Nakon sušenja nad natrijsulfatom otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, te se dobije 1120 mg **(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi-24a-(2,2-dimetil-1-oksopropil)oksi-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien 240**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,07 ppm (s,3H); 0,53 (s,3H); 0,89 (s,18H); 0,92 (d,3H); 1,23 (s,9H); 3,98 (m,1H); 4,05 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,03 (dd,1H); 6,37 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,71 (d,1H)

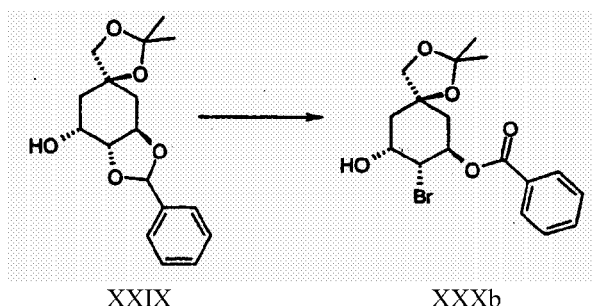
233.120 mg pivalata **240** se stavi u 7 ml tetrahidrofurana, doda se 0,4 ml kompleksa fluorovodik-piridin i miješa se 4 sata na 25°C. Mješavina će biti pomiješana s otopinom natrijhidrogenkarbonata, ekstrahirana sa octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida. Nakon sušenja nad natrijsulfatom, otapalo se odstrani, a ostatak se kromatografira na silikagelu s mješavinom octeni ester/heksan, te se dobije 74 mg naslovne supstance **241a** i **241b**, kao bezbojno ulje. Razdvajanja diastereoizomera slijedi preko HPLC-a i daje 28 mg naslovne supstance **241a** u 27 mg naslovne supstance **241b**, kao bezbojne pjene.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **241a** δ = 0,51 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 1,24 (s,9H); 3,98 (m,1H); 4,05 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,05 (dd,1H); 6,37 (d,1H); 7,30 (d,1H); 7,72 (d,1H)
241b δ = 0,51 ppm (s,3H); 0,88 (d,3H); 1,23 (s,9H); 3,98 (m,1H); 4,06 (m,1H); 5,84 (d,1H); 6,05 (dd,1H); 6,37 (d,1H); 7,31 (d,1H); 7,71 (d,1H)

Primjer 58

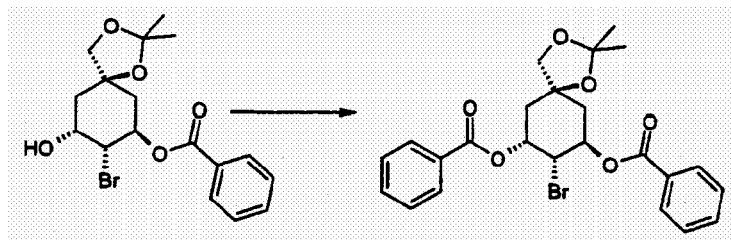
(3R,5R)-3,5-bi(benzoiloksi)-4-brom-cikloheksan-1-on

234.



17,9 g izlazne supstance XXIX (sintetizirane prema J.-L. Montchamp, J.W.Frost *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 6296 (1991) biti će otopljeno u 500 ml benzola. Nastavno se doda 11,26 g N-bromosukcinimida i jedan vrh špatule AIBN-a te se miješa 1,5 sati. Skoro bezbojna otopina se ekstrahira sa octenim esterom, sa Na₂S₂O₃-otopinom i nastavno se ispire sa otopinom natrijklorida, suši se i reducira. Kromatografija na koloni se vrši s pomoću eluenta heksan/octeni ester (1:1), što daje 14,7 g bromiranog produkta XXXb.

235.

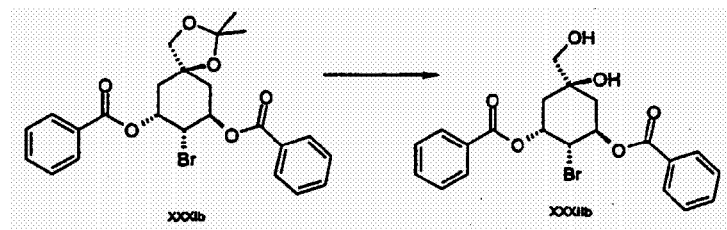


XXXb

XXXIb

14,7 g alkohola XXXb se stavi u 350 ml piridina i pomiješa sa 12,8 ml benzoilklorida i jednim vrhom špatule DMAP-a (4-dimetilaminopiridin) te se miješa 12 sati na sobnoj temp. Reakcijskoj mješavini se pažljivo doda natrijhidrogenkarbonat, miješa se 30 min, ekstrahira se s metilenkloridom, suši se nad natrijsulfatom i reducira volumen. Kromatografija na koloni s eluentom octeni ester/heksan (1:9) daje 15,4 g diestera XXXIb.

236.

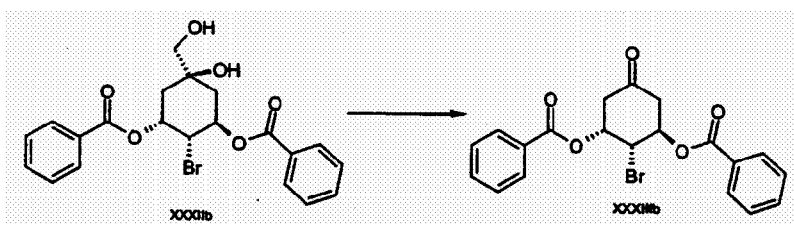


XXXIb

XXXIIb

15,4 g diestera XXXIb iz 235 biti će u 300 ml metanola otopljeno i pomiješano sa 5,9 g p-toluolsulfonske kiseline. Reakcijska mješavina se miješa narednih 12 sati na sobnoj temp. Nakon dodatka 11 ? octenog estera, ispire se 4 x sa otopinom natrijklorida, suši se nad natrijsulfatom i reducira. Kromatografija na koloni sa heksanom/octenim esterom, daje 9,2 g diola XXXIIb.

237.



XXXIIb

XXXIIIb

5 g iz primjera 236 dobivenog diola XXXIIb biti će stavljeno u 200 ml metanola. 8,31 g natrijperjodata u 60 ml vode će biti dokapano i nastavno 1 sat, na 0°C miješano. Dobije se 4,68 g sirovog produkta XXXIIIb, koji bez daljnjeg pročišćavanja bude stavljen u Wittig-reakciju (primjer 59, propis 234 i 60, propis 249).

Primjer 59

(7E)-(1R,3R,24aR)-2-bromo-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol

238. [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(hidroksi)-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on

500 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(acetiloksi)-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on **12**, dobiven prema primjeru 1, se pomiješa u 30 ml metanola i doda se 800 mg kalijkarbonata. Nakon miješanja 24 sata, na sobnoj temp., doda se metilenklorid i ispire se sa otopinom natrijklorida. Nakon kromatografija na Kieselgelu sa octenim esterom/heksanom dobije se 440 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(hidroksi)-1-metil-5-(oksazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on.

239. [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-oktahidro-7a-metil-1-[1-metil-5-(tiazol-2-il)-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]-4H-inden-4-on

435 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(hidroksi)-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on stavi se u 7 ml DMF-a sa 0,31 ml klorotrietilsilana i 151 mg imidazola tese miješa 3 dana. Nakon ekstrakcije sa octenim esterom, ispiranja sa otopinom natrijklorida i sušenja, kromatografira se sa octenim esterom/heksanom. Dobije se 584 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-oktahidro-7a-metil-1-[1-metil-5-(tiazol-2-il)-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]-4H-inden-4-on.

240. [[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-5-[(trietilsilil)oksi]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etilni ester octene kiseline

Iz 0,7 ml diizopropilamida i 2 ml n-butillitija (2,5 M u heksanu) se dobije 14 ml tetrahidrofuran litijdiizopropilamida, ohladi na -78°C i dokapa 0,95 ml etilnog estera trimetilenske kiseline u 1 ml tetrahidrofurana. Nakon 20 min miješanja na 78°C, 584 mg [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-oktahidro-7a-metil-1-[1-metil-5-(tiazol-2-il)-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]-4H-inden-4-on se doda u 2 ml tetrahidrofurana. Reakcijska mješavina se tako dugo miješa na -78°C, sve dok reakcija nakon DC-kontrole (eluent octeni ester/heksan, 2:8) nije završena. Nakon zagrijavanja na sobnu temp., doda se otopina natrijklorida, ekstrahira se sa octenim esterom, organska faza se ispere sa natrijkloridom i suši nad natrijsulfatom te se reducira. Ostatak se kromatografira na silikagelu sa eluentom octeni ester/heksan, te se dobije 700 mg [[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-5-[(trietilsilil)oksi]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etilni ester octene kiseline

241. 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-5-[(trietilsilil)oksi]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etanol

700 mg [[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-5-[(trietilsilil)oksi]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etilni ester octene kiseline se stavi u 30 ml tetrahidrofurana, na -20°C te se doda 4,3 ml otopine diizobutilamonij hidrida. Miješa se 3 sata nakon čega se lagano zagrijava do 0°C te se još jednom doda 0,6 ml otopine diizobutilamonij hidrida. Nakon jednog sata miješanja na 0°C, doda se toluol, zatim se doda 1,5 ml mješavine izopropanol/voda (1:9) i filtrira se preko celita. Ostatak se reducira preko kieselgela (octeni ester/heksan) kromatografski. Dobije se 385 mg 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-5-[(trietilsilil)oksi]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etanol

242. [2-[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-metil-5-(tiazol-2-il)-5-[(trietilsilil)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-indeniliden]etil]difenilfosfinoksid

385 mg iz D dobivenog alkohola 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-5-[(trietilsilil)oksi]-1-metil-5-(tiazol-2-il)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etanol biti će pomiješana sa 2,5 ml tetrahidrofurana, na 0°C i na istoj temp. dokapano 0,35 ml n-butillitija. Nastavno se dokapa 166 ml tozilklorida u 0,5 ml tetrahidrofurana i najmanje 5 min na 0°C miješa.

U jednoj drugoj tikvici biti će 0,3 ml difenilfosfina u 2 ml tetrahidrofurana dodano, na 0°C. Dokapavanjem 0,7 ml n-butillitija, boji se otopina narandasto.

Pri 0°C biti će otopina b) u otopinu a) lagano dokapana i 30 min na 0°C promiješana. Nastavno se doda voda, otopina se reducira i otopi u malo metilenklorida. Nakon hlađenja na 0°C biti će 0,3 ml 10% otopine vodenog peroksida dodana i miješana 1 sat. Nastavno se doda otopina natrijtiosulfata, ispere se s otopinom natrijklorida i suši. Nakon kromatografije na koloni, dobije se 471 mg [2-[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-metil-5-(tiazol-2-il)-5-[(trietilsilil)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-indeniliden]etil]difenilfosfinoksida.

243. (7E)-(1R,3R)-1,3-bi-(benzoioksi)-2-bromo-24a-(tiazol-2-il)-24a-[(trietilsilil)oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien

471 mg [2-[1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[1-metil-5-(tiazol-2-il)-5-[(trietilsilil)pentil]oktahidro-7a-metil-1H-indeniliden]etil]difenilfosfinoksida biti će u 7 ml tetrahidrofurana stavljeno i ohlađeno na -78°C. Pri toj temp. doda se otopina n-butillitija i miješa se 10 min na -30°C. Nastavno se doda 446 mg supstance iz primjera 57, opis 235 dobivenog ketona kao sirovine u 3 ml tetrahidrofurana i 5 sati se miješa na -30°C (DC-kontrola heksan/octeni ester, 6:4). Doda se otopina natrijklorida, ekstrahira se s octenim esterom, ispere sa otopinom natrijklorida, suši nad natrijsulfatom i reducira volumen. Dobije se 913 mg sirovine (7E)-(1R,3R)-1,3-bi-(benzoioksi)-2-bromo-24a-(tiazol-2-il)-24a-[(trietilsilil)oksi]-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-diena, koji se bez dodatnog pročišćavanja dalje koristi.

244. (7E)-(1R,3R)-1,3-bi-(benzoioksi)-2-bromo-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-24a-ol

913 mg sirovine iz primjera 58F se stavi u 20 ml tetrahidrofurana i pomiješa sa 878 mg tetrabutylamonijfluorid-hidrata. Nakon 2 sata miješanja na sobnoj temp. doda se otopina natrijhidrogenkarbonata, ekstrahira se s octenim esterom, organska faza se ispere otopinom natrijklorida i suši nad natrijsulfatom. Nakon redukcije se ostatak, kao sirovina dalje

koristi. Dobije se 134 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi-(benzoiloksi)-2-bromo-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-24a-ol, kao sirovina.

245. (7E)-(1R,3R)-2-brom-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol

134 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi-(benzoiloksi)-2-bromo-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-24a-ol-a se stavi u 5 ml tetrahidrofurana na (-?)78°C, sa 0,44 ml DIBAH/tetrahidrofurana se pomiješa, na 0°C se zagrije te nakon još jednog dodatka 3 ml DIBAH, promiješa. Doda se natrijklorid, ekstrahira se s octenim esterom, suši nad natrijsulfatom i reducira. Sirovina se preko silikagela kromatografira. Dobije se 24 mg (7E)-(1R,3R)-2-brom-24a-(tiazol-2-il)-24a-homo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triola.

Primjer 60

(7E)-(1R,3R)-2-bromo-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,24a-triol

246. [[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[1,5,5-trimetil-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etilni eter octene kiseline

1,0 g u literaturi poznatog spoja [[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[1,5,5-trimetil-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]oktahidro-7a-metil-4H-inden-4-on biti će analogno primjeru 59, propisu 240 tretirano i 1,03 g [[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[1,5,5-trimetil-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etilni eter octene kiseline dobiveno.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,1 ppm (s,9H); 0,59 ppm (s,3H); 0,95 (d,3H); 1,19 (s,6H); 1,29 (t,3H); 4,1 (q,2H); 5,45 (s,1H)

247.2-[[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[1,5,5-trimetil-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etanol

1,03 g iz primjera 60 propis 246 dobivenog spoja bit će analogno primjeru 59, propis 241 tretirano te se dobije 535 mg 2-[[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[1,5,5-trimetil-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etanola.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,1 ppm (s,9H); 0,57 (s,3H); 0,91 (d,3H); 1,2 (s,6H); 4,21 (d,2H); 5,23 (t,1H)

248. [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(trietilsilil)oksi]-1,5,5-trimetil-5-(trimetilsililoksi) pentil]oktahidro-7a-metil-1H-indeniliden]etil]difenilfosfinoksid

535 mg 2-[[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[1,5,5-trimetil-5-[(trietilsilil)oksi]pentil]oktahidro-7a-metil-1H-inden-4-iliden]etanola biti će analogno primjeru 59, propis 242 tretirano te se dobije 318 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(trietilsilil)oksi]-1,5,5-trimetil-5-(trimetilsililoksi) pentil]oktahidro-7a-metil-1H-indeniliden]etil]difenilfosfinoksida.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,1 ppm (s,9H); 0,3 (s,3H); 0,88 (d,3H); 1,2 (s,6H); 3,05-3,34 (m,2H); 5,0 (m,1H); 7,45 (m,6H); 7,73 (m,4H)

249. (7E)-(1R,3R)-1,3-bi(benzoiloksi)-2-brom-25-[(trimetilsilil)oksi]-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien

Iz 210 mg [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(trietilsilil)oksi]-1,5,5-trimetil-5-(trimetilsililoksi) pentil]oktahidro-7a-metil-1H-indeniliden]etil]difenilfosfinoksida biti će analogno primjeru 59, propis 243, 445 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi(benzoiloksi)-2-brom-25-[(trimetilsilil)oksi]-19-nor-9,10-sekohola-5,7-diena dobiveno.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,1 ppm (s,9H); 0,24 (s,3H); 0,89 (d,3H); 1,18 (s,6H)

250. (7E)-(1R,3R)-1,3-bi(benzoiloksi)-2-brom-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-25-ol

Iz 445 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi(benzoiloksi)-2-brom-25-[(trimetilsilil)oksi]-19-nor-9,10-sekohola-5,7-diena biti će analogno primjeru 59, propis 244, 170 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi(benzoiloksi)-2-brom-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-25-ol-a dobiveno, koji se mogu dalje koristiti bez pročišćavanja.

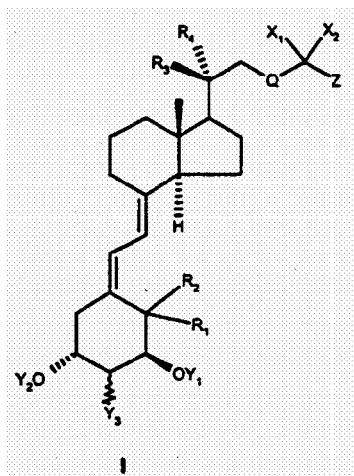
251. (7E)-(1R,3R)-2-brom-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,25-triol

Iz 151 mg (7E)-(1R,3R)-1,3-bi(benzoiloksi)-2-brom-25-[(trimetilsilil)oksi]-19-nor-9,10-sekohola-5,7-diena biti će analogno primjeru 59, propis 245, 35 mg (7E)-(1R,3R)-2-brom-19-nor-9,10-sekohola-5,7-dien-1,3,25-triola dobiveno.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,52 ppm (s,3H); 0,92 (d,3H); 1,14 (s,6H); 3,8 (d,1H); 3,95-4,08 (2xm,2H); 4,19 (dd,1H); 6,27 (d,1H)

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Derivati vitamina D opće formule I,



pri čemu

Y_1 i Y_2 neovisni međusobno, označuju jedan atom vodika ili jednu skupinu $-C(O)R_5$,

i Y_3 jedan atom vodika ili jednu hidroksilnu skupinu, jedan atom halogena, jednu skupinu $-OC(O)R_5$ ili jednu $-OR_5$ -skupinu predstavljaju,

pri tom

R_5 stoji za jedan aromatski ostatak sa 5 do 12 C atoma, ili za jedan alifatski, ravnolančani ili nezasićeni C_1 - C_{12} alkilni ostatak, koji je isto tako prekinut sa 1-2 atoma kisika, 1-2 atoma sumpora i/ili 1-2 NH-skupine i/ili isto tako supstituirani preko 1-2 hidroksilne skupine, 1-2 aminoskupine, 1-2 SH-skupine, 1-2 COOH-skupine i/ili 1-2 fenilne skupine,

i skupina Y_3 u 2α - kao i u 2β -cpimernoj situaciji može biti zastupljena,

R_1 i R_2 za po jedan atom vodika ili zajedno jednu ekzocikličku metilen-skupinu označuju

R_3 i R_4 neovisne međusobo, jedan atom vodika, jedan fluor, klor ili brom atom, jednu alkilnu skupinu sa 1 do 4 atoma ugljika,

zajedno jednu metilnu skupinu ili zajedno sa kvartarnim atomom ugljika 20 jedan 3-7-člani, zasićeni ili nezasićeni karbociklični prsten predstavlja,

Q jednu ravnolančanu alkilnu skupinu sa 1 do 5 atoma ugljika označuje,

X_1 i X_2 zajedno jedan dvostruko spojeni atom keto-kisika ili neovisno međusobno jedan atom vodika, jednu hidroksilnu skupinu, jednu $-OC(O)R_5$ -skupinu, jedan fluor, klor ili brom atom označava,

pri čemu X_1 i X_2 ne smiju istovremeno biti jedna hidroksilna skupina ili po jedna $-OC(O)R_5$ -skupina,

Z jedan karbociklički ili heterociklički, isto tako aromatični ili heteroaromatični prsten sa 5 ili 6-članim prstenim ili jedan kondenzirani prstenov sustav, koji se sastoji iz jednog 5 ili 6-članog prstena ili dva 6-strana prstena, koji mogu biti supstituirani preko jednog ili više fluor, klor, brom ili jod atoma, jednu ili više hidroksilnih skupina, jednu ili više $COOR_6$ -skupina, jednu ili više C_1 - C_5 -alkilne skupine, koje s njihove strane mogu biti supstituirane preko jednog ili više fluor, klor, brom ili jod-atoma, C_1 - C_6 -alkoksi skupina i/ili $COOR_6$ -skupina, imaju značenje,

pri čemu

R_6 za jednu C_1 - C_6 -alkilnu skupinu, jednu benzilnu skupinu ili jednu fenilnu skupinu stoji,

kao i sve moguće epimere ili diastereomere i njihove mješavine.

2. Spojeve opće formule I prema zahtjevu 1,

pri čemu

R_3 ili R_4 označuju vodik,

X_1 i X_2 zajedno jednu karbonilnu skupinu,

ili X_1 jednu hidroksilnu skupinu ili jedan fluoratom i X_2 jedan atom vodika

ili X_1 jedan atom vodika i X_2 jednu hidroksilnu skupinu ili jedan fluor atom

ili X_1 jednu $-OC(O)R_5$ -skupinu i X_2 jedan atom vodika

ili X_1 jedan atom vodika i X_2 jednu $-OC(O)R_5$ -skupinu označuju i

Z jedan aromatični sustav prstena predstavlja.

- 5 3. Spojevi opće formule I prema zahtjevu 1,
pri čemu R_3 ili R_4 označuju vodik,
 X_1 i X_2 zajedno jednu karbonilnu skupinu,
ili X_1 jednu hidroksilnu skupinu ili jedan fluoratom i X_2 jedan atom vodika
10 ili X_1 jedan atom vodika i X_2 jednu hidroksilnu skupinu ili jedan fluor atom
ili X_1 jednu $-OC(O)R_5$ -skupinu i X_2 jedan atom vodika
ili X_1 jedan atom vodika i X_2 jednu $-OC(O)R_5$ -skupinu označuju i
Z jedan heteroaromatični sustav prstena predstavlja.
4. Spojevi prema zahtjevu 1, pri čemu stereokemija na poziciji 20 u ne-prirodnoj 20-epi-konfiguraciji dolazi.
5. Derivati vitamina D opće formule I, prema zahtjevu 1,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-Thien-2-yl-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-Thien-2-yl-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol (7E)-(1R,2S,3R)-24a-Thien-2-yl-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol
 (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24-tetrol
 (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-1,2,3-trihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(5-Ethylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-[5-(2-Hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-[5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2-yl]-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Benzothiazol-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(Benzofuran-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Benzofuran-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-24a-(Benzothiophen-2-yl)-1,3-dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1-(1,3-Dihydroxy-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-yl)-3-hydroxy-1*H*-pyrazol-4-carbonsäureethylester
 (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7*E*)-(1*R*,3*R*)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on

(7E)-(1R,2R,3R,24aR)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
 (7E)-(1R,RS,3R,24aS)-24a-(4-Methylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,2,3,24a-tetrol
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Trifluormethylphenyl)-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-trifluormethylphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-Methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methoxyphenyl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(oxazol-4-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on

(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(oxazol-4-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(4-Methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(4-methylthien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol
 (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24-a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(Thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-Dihydroxy-24a-(thien-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24a-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24a-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthiazol-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(Thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(thien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-Methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3,24-triol
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-Dihydroxy-24-(4-methylthien-2-yl)-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-24-on
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3-diol
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol

(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,24*aS*)-24a-Fluor-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-1,3-diol

(7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

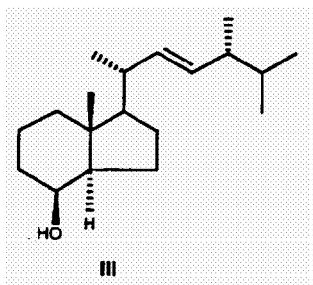
(7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(Acetyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aR*)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

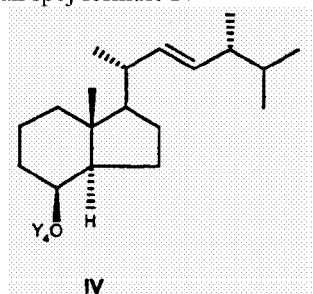
(7*E*)-(1*R*,3*R*,24*aS*)-24a-(2,2-Dimethylpropanoyloxy)-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

(7*E*)-(1*R*,3*R*)-2-Brom-24a-(thiazol-2-yl)-24a-homo-19-nor-9,10-secochola-5,7-dien-1,3,24a-triol

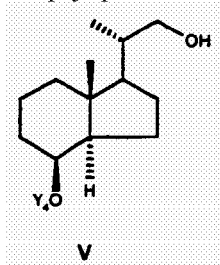
6. Spojevi za spravljanje spojeva opće formule I prema zahtjevu 1, pri čemu Q C₂-C₅ alkil označava, koji je **naznačen time**, da
jedan spoj formule III



uvodenjem jedne zaštitne skupine Y₄ u jedan spoj formule IV

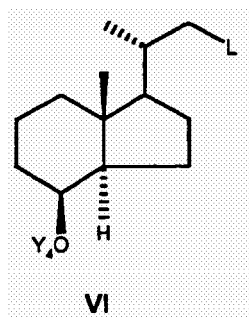


pri čemu Y₄ jednu triakilsilil-zaštitnu skupinu, jednu mješovitu arilalkil-supstituiranu sililnu zaštitnu skupinu, jednu tetrahidropirani- ili jednu tetrahidrofuranil zaštitnu skupinu označava, oksidativnim razdvajanjem dvostuke veze u jedan spoj opće formule V



bude preveden,

a alkohol uvođenjem jedne proizvoljne "privremene" skupine L u spoj opće formule VI bude preveden,

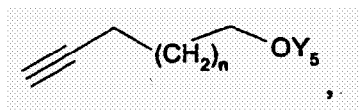


pri čemu

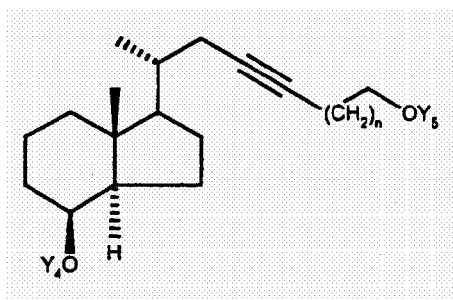
L ima značenje bilo koje “privremene” skupine i

Y₄ jednu trialkilsilil zaštitnu skupinu, jednu mješavinu arilalkil supstituiranih sililnih zaštitnih skupina, jednu tetrahidropirani- ili jedne tetrahydrofuranil-zaštitnu skupinu predstavlja,

s jednim alkinolom formule



pri čemu Y₅ jednu tetrahidropirani-skupinu ili jednu benzil-skupinu predstavlja i n brojeve 0,1,2,3 označava, koji s primjerenim bazama kao natrijhidrid, kalijhidrid, butillitij, budu deprotonirani, do spoja opće formule VIIb

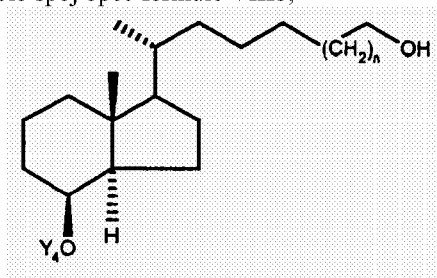


VIIb

pri čemu

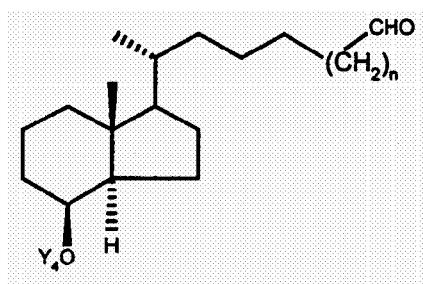
Y₅ ima naznačeno značenje, bude preveden,

u proizvoljnom redoslijedu trostruka veza bude hidrirana i isto tako još prisutna zaštitna skupina Y₅ na uobičajeni način bude odcijepljena, da bi se dobio spoj opće formule VIIIb,



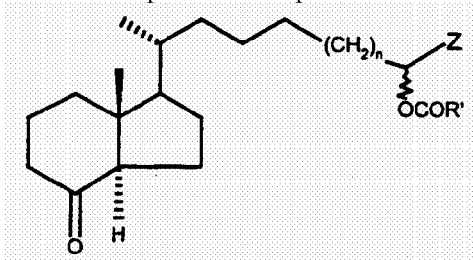
VIIIb

čije slobodne hidroksi skupine tada, sa odgovarajućim oksidacijskim sredstvom, kao piridinijklorokromat, piridinijdikromat, Swern-oksidacija, Collins-oksidacija, u aldehyd opće formule IXb budu prevedene,



IXb

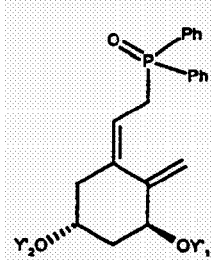
koji prevođenjem s jednim nukleofilom Z' , koji bilo koji nukleofilni oblik gore definiranih ostataka Z predstavljaju. Prevođenje slobodnih hidroksi skupina u skupinu $OCOR'$ sa R' u značenje C_1 - C_5 -alkil, odcjepljenje zaštitne skupine Y_4 i oksidacija slobodnih hidroksi skupina u keton opće formule XIIIb



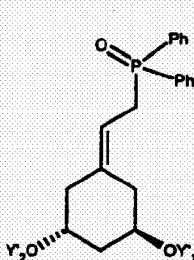
XIIIb

bude preveden,

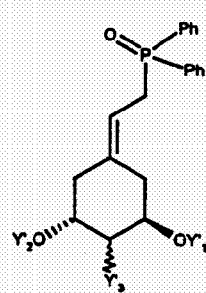
da tada na uobičajeni način preko Wittig-reakcije s jednim od poznatih fosfonata formule XIV, XV ili XVI



XIV



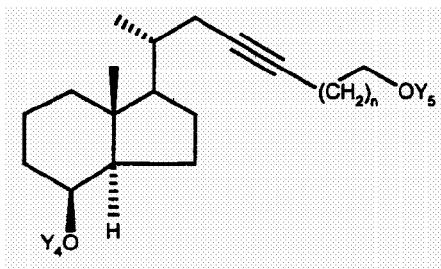
XV



XVI

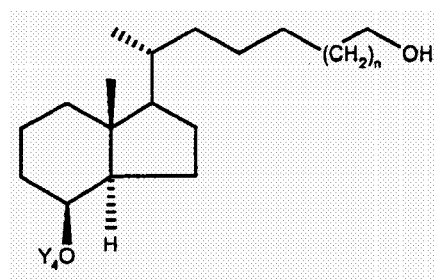
nakon odcjepljenja zaštitne skupine u spoj opće formule I bude preveden.

7. Međuprodukti opće formule VIIb



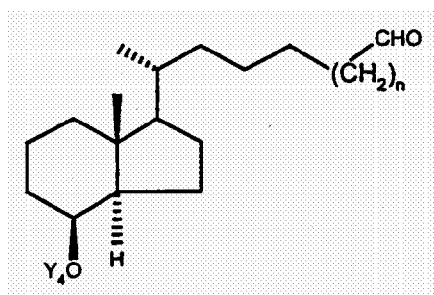
VIIb

VIIIb,



VIIIb

i IXb



IXb

prema postupku u zahtjevu 6,

pri čemu ostaci Y_4 , Y_5 i n ono značenje imaju, koje je tamo navedeno.

8. Farmaceutski preparati sadrže najmanje jedan spoj prema zahtjevu 1 zajedno sa farmaceutski podnošljivim pomoćnim tvarima i nosivim tvarima.

9. Primjena derivata vitamina D opće formule I prema zahtjevu 1 za spravljanje lijekova.

10. Primjena prema zahtjevu 9 za tretman oboljenja, koja su naznačena kroz hiperproliferaciju i nedostatak stanične diferencijacije (npr. hiperproliferativna oboljenja kože: psorijaza, Pituriasis subia pilasis, akne, ihtioza; pruritus, tumorska oboljenja i prekanceroze: tumor crijeva, mamakarcinom, melanomi, beta-stanični karcinom, Squamozum karcinom, aktičke keratoze, displazije cerviksa, metastazirajući tumori svih oblika).

11. Primjena prema zahtjevu 9 za tretman i profilaksu oboljenja koja su naznačena kroz smetnje u ravnoteži imunog sustava (npr. ekcemi i oboljenja atopičnih kružnih oblika i upalna oboljenja: reumatoidni artritis, oboljenja dišnih puteva kao astma, autoimuna oboljenja kao multipla skleroza, diabetes mellitus tip I, miastenia gravis, lupus eritematoides, sklerodemia, bulozna oboljenja kože kao pemfigus, pemfigoid, reakcije odbacivanja kod autolognih, alogenh ili ksenogenih transplantata kao i AIDS).

12. Primjena prema zahtjevu 10 u kombinaciji s drugim tvarima imunosupresivnog djelovanja, kao ciklosporin A, FK 506, rapamicin i anti-CD4-antitijela.

13. Primjena prema zahtjevu 9 za terapiju sekundarnog hiperparatireoidizma i renalne osteodistrofije, kao i diabetes melitus-a tip II.

14. Primjena prema zahtjevu 9 za ubrzavanje zacjeljivanja rana kod topičkih aplikacija, kao i u tretmanu starenja kože ili medikamentozno induciranih kožnih atrofija.

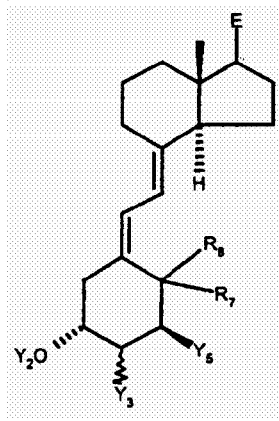
15. Primjena prema zahtjevu 9 za tretman oboljenja, koja su povezana s rastom vlasi, za potporu fiziološkog rasta vlasi.

16. Primjena prema zahtjevu 9 za terapiju i profilaksu senilne osteoporoze, postmenopauzalne osteoporoze, stereoidinducirane osteoporoze i za ubrzanje ozdravljenja plastika zglobova.

17. Primjena prema zahtjevu 9 za tretman degenerativnih oboljenja perifernog i centralnog živčanog sustava.

18. Primjena spojeva opće formule I, koji sa kalcitriol-djelovanjem antagoniziraju, prema zahtjevu 9 za terapiju i profilaksu arterioskleroze, za terapiju hiperkalcikemije, za kontrolu fertiliteta, kod AIDS-a, kao imunostimulancije, kod sirzutizma i granulomatoznih oboljenja.

19. Postupci za spravljanje spojeva opće formule IIa



IIa

pri čemu

E označuje bilo koji postrani lanac,

R_7, R_8 neovisno međusobno jedan atom vodika, metilnu skupinu ili zajedno jednu eksocikličnu metilnu skupinu ili jedan ciklopropilni prsten označuju

Y_2 jedan atom vodika ili jednu $-(CO)R_5$ -skupinu označuje,

Y_3 jedan atom vodika ili jednu hidroksilnu skupinu, jedan atom halogena, jednu

$-(CO)R_5$ - ili jednu OR_5 -skupinu označuje,

pri čemu

R_5 za jedan alifatički C_1 - C_{12} alkilni ostatak, koji je isto tako prekinut sa 1-2 atoma kisika, 1-2 atoma sumpora i/ili NH-skupinama i/ili isto tako supstituiran sa 1-2 hidroksi skupine, 1-2 amino skupine, 1-2 SH-skupine, 1-2 COOH -skupine i/ili 1-2 fenilne skupine ili za jedan aromatični ostatak sa 5 do 12 C-atoma, stoji

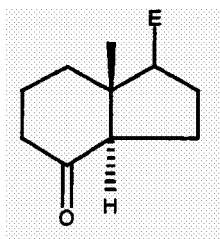
Y_5 jedan atom fluora, jednu $(CH_2)_n$ -OH skupinu ili jednu $(CH_2)_n$ -O(CO) R_5 -skupinu označava,

pri čemu $n=0$ do 4 označava.

i isto tako prisutne hidroksi skupine, koje isto tako dolaze zaštićene,

nazančene time, da

jedan keton opće formule IIIc

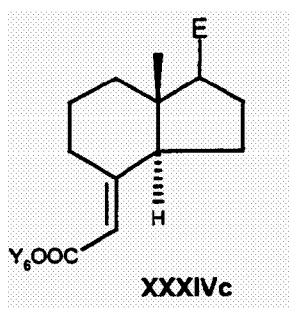


XIIIc

pri čemu

E označava bilo koji postrani lanac,

- 5 i isto tako prisutne keto-skupine i/ili hidroksi skupine koje dolaze zaštićene, prevođenjem sa trimetilsilil octenim esterom u prisutnosti jedne baze kao npr. n-butillitijem ili litijaluminijhidridom ili s jednim prikladnim Wittig reagensom u aprotičkom otapalu kao toluol, tetrahydrofuran, dietileter ili dioksan u jedan spoj opće formule XXXIVc



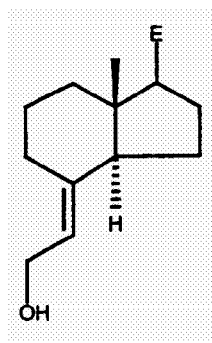
XXXIVc

10 pri čemu

Y₆ jednu C₁-C₆-alkilnu skupinu, jednu benzilnu skupinu ili jednu fenilnu skupinu označava,

bude preveden,

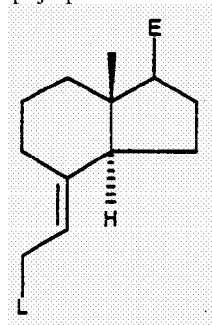
15 koji esternu skupinu preko reakcije s redukcijским sredstvom kao DIBAH, litijaluminijhidrid, Diboran ili RedAl u heksanu, toluol, tetrahydrofuran, dietileter ili dioksan u alilalkohol opće formule XXXVc



XXXVc

bude preveden,

- 20 alkilalkohol, koji na svoj poznati način u jedan spoj opće formule XXXVd



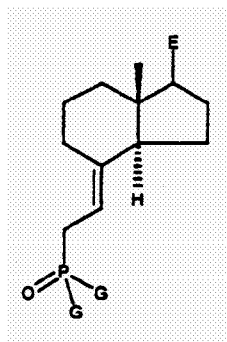
XXXVc

pri čemu

L bilo koju "privremenu" skupinu označava (halogen, mesilat, tosilat, triflat, nonaflat),

- 25 bude prevedena

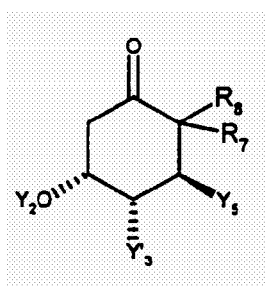
koja izolirana i isto tako in situ bude spravljena i odmah dalje obrađena do Wittig reagensa opće formule XXXVIc



XXXVIc

pri čemu

- 5 G jednu C_1 - C_{10} -alkilnu skupinu, jednu C_1 - C_{10} -alkoksi skupinu, jedan fenilni ostatak ili jedan fenoks-ostatak označava,
koji tada nastavno, zu poznate uvjete, s jednim ketonom opće formule XXXIIIc



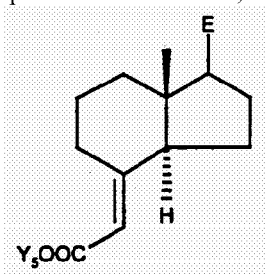
XXXIIIc

pri čemu

Y_3 jedan atom vodika, jedan atom halogena ili jednu zaštićenu hidroksi skupinu, jednu $-O(CO)R_5$ ili jednu OR_5 -skupinu označava i

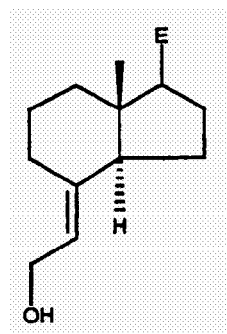
Y_5 , R_7 i R_8 , koji ima gore navedeno značenje,

- 15 bude preveden i ako je potrebno, zaštitne skupine budu odcjepljene.
20. Međuprodukti postupka prema zahtjevu 19, opće formule XXXIVc,



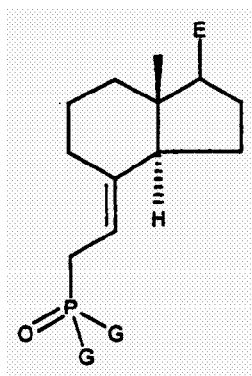
XXXIVc

XXXVc



XXXVc

i XXXVIc



XXXVIc

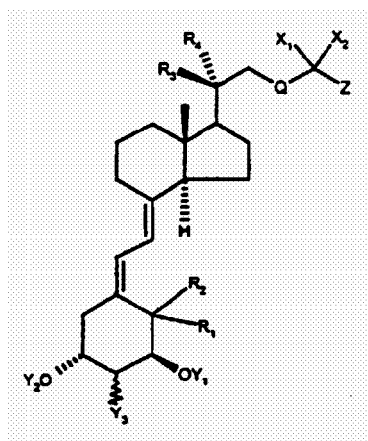
pri čemu E,G u Y_6 gore navedeno značenje imaju.

5

SAŽETAK

Izum se odnosi na derivate vitamina D opće formule (I), postupke za njihovo spravljanje, međuprodukte u postupcima, kao i njihovu primjenu u spravljanju lijekova.

10



(I)