



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P941012 A2

HR P941012 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP:	(21) Broj prijave:	P941012A
C07J 71/00 (2006.01)	(22) Datum podnošenja prijave patenta:	22.12.1994.
A61K 31/58 (2006.01)	(43) Datum objave prijave patenta:	31.08.1997.

(31) Broj prve prijave: 08/174,100 (32) Datum podnošenja prve prijave: 28.12.1993. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, 10017-5755 NY, US
(72) Izumitelj:	Michael Paul Deninno, 9 Hermitage Drive, Gales Ferry, 06335 CT, US
(74) Zastupnik:	odvjetnik Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **STEROIDNI GLIKOZIDI**

(57) Sažetak: Ovaj izum se odnosi na neke steroidne glikozide korisne kao hipoholesterolemijske tvari i antiaterosklerozne tvari i neke zaštićene međuproizvode korisne u dobivanju navedenih steroidnih glikozida.

HR P941012 A2

Pozadina pronalaska

Ovaj pronalazak se odnosi na steroidne glikozide i metode uporabe istih, posebice kao hipoholesterolemijskih tvari antiateroskleroznih tvari, kod sisavaca.

Mnogi poznati proizvodi koji imaju hipoholesterolemijski učinak su unakrsno vezani sintetski polimerni derivati. Na primjer, unakrsno vezane, netopljive u vodi, smole temeljene na polistirenu koje vežu žučne kiseline, napr., Cholestyramine® tvari, daju u ustima dosjećaj pijeska i zato su neukusne. Osim toga, bove smogle imaju tipično nisku *in vivo* učinkovitost*. Tako, učinkovita hiposterolemijska doza ovih tvari je velika, tipično 18-24 grama oblikovanog proizvoda na dan. Drugi poznati polimeri koji imaju hipoholesterolemijsku učinkovitost uključuju prirodni proizvod chitosan i derivate chitosa-na kao što je opisano u European Application pub. no. 0212145. Međutim, učinkovita hipoholesterolemijska doza ovih tvari je također visoka.

Druge poznate tvari za kontrolu hiperholesterolemije uključuju, ekstrakte biljaka kao što su "alfalfa saponini". Međutim, ovi biljni ekstrakti su varijabilnog sastava i sadrže značajne količine nekorisnih kemijskih supstancija. Zbog varijacija u sastavu, teško je odrediti standardnu dozu ili predvidjeti količinu nečistoće. Tako, takvi ekstrakti nisu prikladni za upotrebu kod ljudi. Nadalje pročišćavanje ovakvih ekstrakata bi bilo skupo. Kao alternativa određeni sintetskih proizvedeni, čisti "sapogenin-derivirani" spojevi na pr., supstancije nastale iz spirostana, spirostena ili spojevi derivirani iz sterola smanjuju apsorpciju holesterola učinkovitije nego alfalfa ekstrakti temeljeni težine i tako se mogu primijeniti u umjereno velikim dozama. Budući da je kemijski sastav ovih tvari poznat i budući da se one mogu sintetizirati u visokom stupnju čistoće, one su prikladne za upotrebu kod bilo koje toplokrvne životinje, uključujući ljude.

Međutim, sve dok se ne upotrijebe u masivnim količinama, čisti sapogenini ne snižavaju značajno apsorpciju holesterola, željeni učinak sapogenini imaju samo kada su spojeni sa drugim dijelovima. Primjeri takvih spojeva sapogenina su spojevi tigogenina i diosgenina, posebice njihovi glikozidi. P. K. Kintia, lu. K. Vasilenko, G.M. Gorianu, V.A. Bobeiko, I.V. Suetina, N.E. Mashchenko, Kim, Pharm. Zh., 1981, 15(9), 55 otkriva 3-O-(β-D-galaktopiranozil) hekogenin i njegovu upotrebu kao hipoholesterolemijskog sredstva. U.S. Pat. Nos. 4,602,003 i 4,602,005 otkrivaju neke steroidne glikozide, posebice 3-O-(β-D-glukopiranozol) tigogenin i 3-O-(β-D-celobiosil) tigogenin i njihovu upotrebu za kontrolu hiperholesterolemije. 3-O-(β-D-celobiosil) tigogenin ima visoku, hipoholesterolemijsku učinkovitost kada se uspoređi na primjer saolestiraminom. PCT publikacija WO 93/07167 otkriva nekoliko steroidnih glikozida posebice 3-O-(5-C-hidroksimetil-L-arabino-heksopiranozil)-tigogenin i 3-O-(5-C-hidroksimetil-L-arabino-heksopiranozil)-diosgenin i njihovu upotrebu u kontroli hiperholesterolemije.

U novije vrijeme uobičajeno obilježena PCT publikacija WO 93/11150 otkriva neke steroidne glikozide uključujući 11-ketotigogenin-beta-O-celobiosid, hekogenin-beta-O-celobiosid, diosgenin-beta-O-celobiosid i njihovu upotrebu kao antihiperholesterolemijskih tvari. Također uobičajeno označena PCT publikacija WO 94/00480 čije je otkriće ovdje inkorporirano pomoću reference, otkriva različite steroidne glikozide i njihovu upotrebu kao antihiperholesterolemijskih tvari.

Iako gore opisane hipoholesterolemijske tvari čine značajan doprinos struči postoji trajno istraživanje u ovom području struke za poboljšanim hipoholesterolemijskim proizvodima.

Sažetak pronalaska

Ovaj pronalazak je usmjeren, ka steroidnim glikozidima posebno spirostanil glikozidima, koji su korisni kao hipoholesterolemijska sredstva i antiaterosklerozna sredstva. Spojevi ovog pronalaska imaju formulu nezavisno sa halo, (C₁-C₄)-alikal, hidroksi, feniksi, trifluormetil, nitro, (C₁-C₄)-alkoksi, metilendioksi, okso, (C₁-C₄)-alkilsulfanil, (C₁-C₄)-alkilsulfinil, (C₁-C₄)-alkilsulfonil dimetilamino, mono-ili di-(C₁-C₄)-alikalaminokarbonil, (C₁-C₄)-alkilkarbonil, (C₁-C₄)-alkoksikarbonil, piroolidinkarbonil gdje aril je ugljik vezan i je fenil, furil, tienil, pirolil, oksazolil, isoksazolil, oksadiazolil, tiazolil, izotiazolil, benzotiazolil, tiadiazolil, pirazolil, imidazolil ili piridil;

R₅ za svako pojavljivanje je nezavisno vodik, (C₁-C₄) alikal ili R₅ je takav da kada se uzme zajedno sa dušikom za koji je spojen i sa R₄, gdje R₄ je kovalentna veza, on oblikuje piroolidinil, piperidinil, N-metilpiperazinil, indolinil ili morfolinil i takva ciklička skupina može biti supstituirana na ugljiku sa (C₁-C₄)-alkoksikarbonilom

pod uvjetom da R₁, R₂ i R₃ nisu svi hidroksi. Prva skupina poželjnih spojeva formule I sastoji se od onih spojeva gdje, R₁, R₂ i R₃ su svaki nezavisno hidroksi ili -Z-R₄, Z je -O-C(=O)-N(R₅)-i R₅ je vodik. Posebno poželjni unutar ove skupine su spojevi gdje C¹ anomerički oksid je beta, C^{1'} anomerički oksid je beta a R₃ je alfa, C⁵ je vodik alfa, C²⁵ je (R). C³ je oksid beta, Q¹ je karbonil i R₁ je hidroksi. Posebno poželjni spojevi unutar ove posebno poželjne skupine su spojevi gdje R₂ i R₃ su -Z-R₄ i R₄ je 2,4-difluorofenil, fenil, 2-fluorofenil, 2-metilfenil, 2-tienil-metil, 2-metoksikarbonil-etil,

tiazol-2-il-metil ili 2-metoksikarbonil-butil. Drugi posebno poželjni spojevi unutar ove posebno poželjne skupine su spojevi gdje R_3 je hidroksi, R_2 je -Z- R_4 i R_4 je 2,4-difluorofenil ili 2, 6-diklorofenil.

5 Druga skupina poželjnih spojeva formule I sastoji se od takvih spojeva gdje Q^1 je karbonil, R_1 je hidroksi, vodik, halo, azido, ili (C_1-C_6) alkoksi(C_1-C_6)alkoksi, R_2 je vodik, halo, azido, ili (C_1-C_6) alkoksi (C_1-C_6)alkoksi, R_3 je -Z- R_4 , Z je O-C (=O) N-(R_5 -) i R_5 je vodik. Posebno poželjni unutar ove druge skupine su spojevi gdje $C^{1'}$ anomerički oksid je beta, $C^{1''}$ anomerički oksid je beta, R_3 je alfa, C^{25} je (R) i C^3 oksid je beta. Posebice poželjan spoj unutar ove skupine je spoj gdje R_1 je hidroksi R_2 je vodik, i R_4 je 2-fluorofenil.

10 Treća skupina poželjnih spojeva formule I sastoji se od takvih spojeva gdje Q^1 je karbonil, R_1 , R_2 i R_3 su svaki nezavisno hidroksi ili -Z- R_4 , Z je -O-C(=O)- i R_4 za svako pojavljivanje je nezavisno (C_1-C_6) alkil, fenil ili fenol mono-, di—ili tri- substituiran nezavisno sa (C_1-C_6) alkoksi, halo, ili nitro.

15 Četvrta skupina poželjnih spojeva formule I sastoji se od takvih spojeva gdje Q^1 je karbonil, R_3 je hidroksi, najmanje jedan od R_1 i R_2 je -Z- R_4 , Z je -NH-C(=O)- i R_4 za svako pojavljivanje je nezavisno (C_1-C_6) alkil.

Peta skupina poželjnih spojeva formule I sastoji se od takvih spojeva gdje Q je karbonil, R je hidroksi i R i R su svaki nezavisno halo ili azido.

20 Zaštićeni međuproizvodi gore navedenih spojeva

Ovaj pronalazak je također usmjeren ka farmaceutskim sastojcima za liječenje hiperholesterolemije i ateroskleroze kod sisavaca koji obuhvaćaju spoj formule I i farmaceutski prihvatljivog nosača.

25 Spojevi formule I su ovdje definirani kao jedan enantiomer koji ima apsolutnu stereokemiju prikazanu u formuli I.

30 Pomoću zaštitne skupine alkohola se označava uobičajena zaštitna skupina alkohola poznata vještina u struci kao što se koristi za zaštitu hidroksi skupine. Takve zaštitne skupine alkohola su opisane u T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, NewYork, NewYork, 1991, 2nd Edition, što je ovdje uključeno putem reference(napr. vidi strane 10 -13) i uključuje naprimjer, estre kao što je formil, (C_1-C_{10}) alkanoil izborno mono-, di-ili tri-substituiran sa (C_1-C_6) alkoksi, halo, aril, ariloksi ili haloariloksi, aroil izborno mono-, di-ili tri-substituiran na ugljiku sa halo, (C_1-C_6) alkil, (C_1-C_6) alkoksi gdje aril je fenil, 2-furil itd.; karbonati; sulfonati; i eteri kao što je benzil, parametoksibenzil, metoksimetil, itd.

35 Pomoću zaštitne skupine silila se označava uobičajena trisubstituirana zaštitna skupina silila poznata vještina u struci kao što se koristi za zaštitu hidroksi skupine (ne za zaštitu silil skupine). Takve silil zaštitne skupine su opisane u gore citiranoj knjizi T. W. Greene-a (na pr., strana 12) u uključuju na primjer, silil spojeve gdje svaki od tri silil substituent a može biti (C_1-C_6) alkil izborno substituiran sa (C_1-C_6) alkoksi, halo, ili aril izborno substituiran na ugljiku sa halo, (C_1-C_6) alkil, (C_1-C_6) alkoksi gdje aril je fenil, 2-furil itd

40 Pomoću oblika cikličke zaštitne skupine za 1,3 diol se označava uobičajena ketal ili acetal zaštitna skupina poznata vještina u struci. Takve cikličke zaštitne skupine su opisane u gore citiranoj knjizi T: W. Greene-a (na pr., strana 13 i 14) i uključuju na primjer, gdje zaštitna skupina je ciklički acetal, (C_1-C_6) alkiliden izborno substituiran sa (C_1-C_6));alkoksi ili halo; i ariliden izborno substituiran na ugljiku sa halo (C_1-C_6) alkil, (C_1-C_6) alkoksi gdje ariliden je feniliden, 2-furiliden itd, i njihovi. ciklički ketal analozi gdje dodatni substituent je (C_1-C_6) alkil izborno substituiran sa (C_1-C_6) alkoksi ili halo ili aril izborno substituiran na ugljiku, sa halo, (C_1-C_6) alkil ili (C_1-C_6) alkoksi gdje aril je fenil, 2-furil itd.

Pomoću halo je označen klor, brom, jod ili fluor. Pomoću alkil je označen ravni lanac ili razgranati zasićeni ugljikohidrat.

50 Ovaj pronalazak opisuje steroidne glikozide u kojima su šećeri supstituirani (na pri, sa karbamoil, tiokarbamoil, acil i silil skupinama), U nomenklaturi (vidi primjere i pripravke) sve takve skupine su ovdje definirane kaci substituirane na kisiku osim ako se drugačije označi kao deoksi.

55 Z dijelovi gore opisani su ovdje definirani tako da se trebaju čitati slijeva na desno(na pr., lijevi ili prvi atom je spojen za molekulu šećera i nije spojen za C^5-C^6 točkasta linija u. gornjem steroidnom dijelu je ovdje definirana kao izborna ugljik-ugljik dvostrukaveza.

60 Druge značajke i prednosti će biti vidljive iz specifikacije i zahtjeva koji opisuju pronalazak.

Podroban opis pronalaska

Uopćeno spojevi. ovog pronalaska se mogu dobiti spajanjem željenog zaštićenog šećernog haloida i steroida nakon čega slijedi deprotekcija. Željeni funkcionalni substituenti su spojeni (slijede nakon izborne selektivne zaštite) i nakon toga se izvodi konačna deprotekcija. Tekst koji slijedi (koji ja tumač gornjim shemama) prikazuje još detaljniji opis.

U skladu sa reakcijskom shemom I, željeni spojevi formule I gdje steroid je steroidni dio spoja formule I prikazan gore (napr., gdje Q_1, C_3, C_5, C_{25} su kao što je definirano gore) i $C^{1'}$, $C^{1''}$, R_1 , R_2 i R_3 su kao što je definirano gore mogu se pripremiti pomoću deprotekcije (na pr. ,deacetilacija.) odgovarajućeg spoja formule II gdje steroid je steroidni dio opisan gore (iako će ovdje kasnije u detaljnom opisu oni koji su vještici u struci shvatiti da u ovim slučajevima kada Q^1 je hidroksi hidroksi može postojati u uobičajenom zaštićenom obliku što je rezultat zaštite šećera), $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je definirano gore i R_1 , i R_2 , i R_3 su kao što je definirano gore ili svaki nezavisno je uobičajena zaštitna hidroksi skupina kao što je -OAc.

Tipično, deprotekcija (poželjno deacetilacija), se postiže pomoću spajanja spoja formule II sa nukleofilnom bazom kao što je natrijev metoksid ili kalijev cijanid u polarnom otapalu kao što je metanol, tetrahidrofur, n-propanol ili njihova mješavina na temperaturi od oko 0°C do oko 100°C (tipično na temperaturi okoline) i pod tlakom od oko 0.5psi do oko 50 psi (tipično okolina) kroz oko 0,25 sata do oko 2 sata.

K tome, spojevi mogu sadržavati zaštitnu skupinu silila koja se može odstraniti obradom deaciliranog proizvoda odozgo sa kvarternim amonijevim fluoridom kao što je; tetrabutil amonijfluorid u anhidridnom otapalu kao što je tetrahidrofur na temperaturama od oko 0°C do oko 50°C (tipično na temperaturi okoline) kroz oko 0,1 do oko 3 sata.

Željeni spojevi formule II gdje stereoid je stereoidni dio spoja formule I prikazan gore (na pr., Q^1 , C^3, C^5, C^{25} su kao što je definirano gore) $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je definirano gore i najmanje jedan od R_1 , R_2 i R_3 je vodik mogu se pripremiti redukcijom odgovarajućeg halogeniranog spoja (Br i I poželjno) sa reducirajućim sredstvom kao što je tri-n-butiloksidar hidrid i radikalom kao inicijatorom kao što je azoizobutirnil (AIBN) u anhidridnom otapalu kao što je toluen na temperaturi refluksa kroz oko 1 sat do oko 5 sati.

željeni spojevi formule II gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je opisano gore i najmanje jedan od R_1 , R_2 i R_3 je halogen mogu se pripremiti pomoću halogenacije prikladno zaštićenog spoja formule V gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je definirano gore i R_1 , R_2 , i R_3 su svaki nezavisno hidroksi ili uobičajeno zaštićena hidroksil skupina kao što je -OAc.

Uopćeno, halogenizacija se može izvoditi tako da se prvo pripremi prikladno aktiviran i zaštićen oblik spoja formule V (na pr., mesilat formule V) nakon čega slijedi obrada sa željenim litij haloidom, Tipično, mesilacija se može izvesti spajanjem spoja formule V i mesil klorida u prisutnosti baze, poželjno aminske baze kao što je trietilamin i katalitičke količine katalizatora kao što je dimetilaminopiridin u anhidridnom otapalu kao što je anhidridni diklorometan na temperaturi od oko -20°C do oko 20°C kroz oko 1 sat do oko 4 sata. Mesilat koji nastaje se zatim obradi sa odgovarajućim litij haloidom u polarnom otapalu kao što je N, N-dimetilformamid na temperaturi od oko 70°C do oko 100°C kroz oko jedan do tri sata.

Alternativno, jodinizacija se može izvoditi spajanjem joda i odgovarajućeg spoja, formule V u anhidridnom otapalu kao što je toluen (u prisutnosti imidazola i trifenilfosfina) pod uvjetima refluksa i pod tlakom okoline kroz oko četiri do oko osam sati.

Alternativno, fluorinizacija se može izvoditi spajanjem odgovarajućih spojeva formule V sa fluororinirajućim tvarima kao što su dialkilaminosumporni trifluorid (napr., DAST) u anhidridnom otapalu kao što je dimetoksi etanil i dikloroetan na temperaturi od oko -10°C do oko 10°C i zatim nakon oko dvadeset minuta do oko dva sata povisujući temperaturu do oko 30°C do oko 60°C kroz oko jedan sat do oko četiri sata.

Alternativno, selektivna brominizacija (napr., $R_2 = Br$) se može ostvariti obradom odgovarajućeg spoja formule V (gdje $C^{6'}$ i $C^{4''}$ su substituirani sa OH i $C^{6'}$ je supstituiran sa uobičajeno zaštićenom hidroksilnom skupinom kao što je -OAc sa ugljikovim tetrabromidom i trifenil fosfinom i: aminskom bazom kao što je piridin u anhidridnom otapalu kao što je diklorometan na temperaturi okoline kroz oko 6 sati do oko 48 sati.

Željeni spojevi formule II gdje steroidni dio gore opisan, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore opisano i najmanje jedan od R_1 , R_2 i R_3 je (C_1-C_6) alkoksi (C_1-C_6) alkoksi se mogu pripremiti alkilacijom odgovarajućeg zaštićenog spoja formule V gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore $C^{6'}$, $C^{6''}$ i $C^{4''}$ su svaki nezavisno substituirani sa hidroksi ili uobičajeno zaštitna hidroksilna skupina kao što je -OAc.

Tipično, odgovarajući spoj formule V je spojen sa viškom odgovarajućeg alkoksialkil halodimtrialkil i aaminskom bazom kao što je diizopropiletilamin u prisutnosti anhidridnog otapala kao što je dikloroetan na temperaturi od oko 15°C do oko 35°C (tipično temperatura okoline) kroz oko jedan do oko osam sati nakon čega slijedi miješanje od jedan do četiri sata na temperaturi od oko 40°C do oko 70°C.

Željeni spojevi formule II gdje steroid je steroidni dio opisano gore i C^{1'} i C^{1''} su kao što je opisano gore i najmanje jedan od R₁, R₂, i R₃ je Z-R₄ i R₄ sadrži ketonsku skupinu., mogu se pripremiti oksida čijom odgovarajućeg hidroksi supstituiranog spoja formule II. Tipično oksidacija se izvodi obradom hidroksi spoja sa oksidirajućim sredstvom kao što je piridinij klorokromat, u anhidridnom halogen i ranom otapalu kao što je diklorometan na 0°C u do oko 30°C uopćeno pod tlakom okoline, kroz oko 2 sata do oko 24 sata.

Slično, spojevi formule II opisani u gornjem paragrafu gdje R₄ sadrži alkilsulfonil skupinu mogu se pripremiti oksidacijom odgovarajućeg alkilsulfanil substituiranog spoja formule II. Tipično, odgovarajući spoj formule II se obradi sa jednim ekvivalentom peroksi kiseline kao što je meta-kloroperbenzoična kiselina u anhidridnom halogeniranom otapalu kao što je diklorometan na temperaturi okoline kroz jedan do oko šest sati. Odgovarajući alkilsulfonil spojevi formule II se mogu pripremi ti na analogan način upotrebom viška peroksi kiseline.

Željeni spojevi formule II gdje steroid je steroidni dio opisan gore, i C^{1'} i C^{1''} su kao što je definirano gore i najmanje jedan od R₁, R₂, i R₃ je Z-R₄ i R₄ je alkilaminokarbonilalkil mogu se pripremiti iz odgovarajućih karboksi alkil spojeva formule II kroz reakciju stvaranja amida. Tipično, amid se oblikuje pomoću reakcije karboksilne kiseline sa karboksil aktivirajućim sredstvom kao što je substituirani karbodiimid i hidroksibenzotriazol i primarni ili sekundarni amin izabran da, da željeni amidski proizvod, Reakcija se tipično izvodi u anhidridnom otapalu kao što je diklorometan na temperaturi okoline kroz oko 0,5 sati do oko 6 sati. Karboksi alkil spojevi formule II koji se koriste u ovom pronalasku su tipično pripremljeni iz odgovarajućeg benzil estera (pripravak, benzil estera je ovdje opisan) pomoću reakcije hidrogenolize, Tako se ester obradi sa hidrogenacijskim katalizatorom kao što je paladij na ugljiku u alkoholnom otapalu kao što je metanol i postavi pod 1 do 4 atmosfere vodika, tipično 2 atmosfere, kroz oko 0,5 do oko 8 sati.

Željeni spojevi formule I gdje steroid je steroidni dio opisan gore, C^{1'} i C^{1''} su kao što je gore opisano i najmanje jedan od R₁, R₂ i R₃ je -O-C(=O)-R₄ ili -O-C(=O)-R₄ ili -O-C(C=O)-N(R⁵)-R₄ – mogu se pripremiti acilacijom odgovarajućeg spoja formule VI gdje Q¹, C^{1'} i C^{1''} su kao što je definirano gore (vidi shemu II). Alternativno, željeni spojevi formule II gdje najmanje jedan od R₁, R₂ i R₃ je O-C(=O)-R₄, -O-C(=O)-R₄, -O-C(=O)-N(R⁵)-R₄ ili -O-C(=S)-N(R₅)-R₄ mogu se pripremiti acilacijom odgovarajućeg zaštićenog spoja formule V gdje steroid je steroidni dio opisan gore C^{1'} i C^{1''} kao što je opisano gore i C^{6'}, C^{6''} i C^{4''} svaki nezavisno substituirani sa hidroksi ili uobičajeno zaštićenom hidroksilnom skupinom kao što je -OAc (vidi shemu I).

Neselektivna mješavina estera i karbamoiloksi, substitucije na R₁ i R₂ se ostvari obradom odgovarajućeg zaštićenog spoja perhidroksi šećera formule VI sa odgovarajućim kiselim kloridom ili izocijanatom i aaminskom bazom koja također djeluje kao anhidridno otapalo kao što je oiridin u prisutnosti sredstva za sušenje kao što su molekularna sita na temperaturi od oko -60°C do oko 25°C kroz oko 5 minuta do oke 24 sata dok se reakcija za to vrijeme ostavi zagrijati do temperature okoline. Različiti proizvodi i mješavine proizvoda rezultiraju iz različitih količina kiselog klorida ili izocijanata koji se koristi, duljine trajanja reakcije i reaktivacije kiselog klorida ili izocijanata.

Alternativno, selektivnija acilacija se izvodi obradom odgovarajućeg 25 šticećenog spoja (na pr., OAc) steroidnog glikozida formule V sa odgovarajućim izocijanatom ili kiselim kloridom u prisutnosti baze, poželjno aminske baze kao što je trietilamin ili piridin i katalitičke količine acilacijskog katalizatora kao što je dimetilaminopiridin u anhidridnom otapalu kao što je diklrometan na temperaturi od oko -20°C do oko 20° C. Reakcijska smjesa se ostavi stajati da se zagrije do temperature okoline kroz oko 10 minuta do oko dva sata. Karbamoilizacija se također može ostvariti obradom odgovarajuće zaštićenog spoja formule V sa odgovarajućim izocijanatom u prisutnosti bakrenog klorida, u polarnom otapalu kao što je dimetil formamid na temperaturi okoline kroz dva sata do oko 10 sati.

Karbamoilizacija se također može ostvariti obradom odgovarajuće zaštićenog spoja formule V sa prikladnim izocijanatom u prisutnosti organokositrenog katalizatora kao što je dibutil kositar dilaurat u anhidridnom otapalu kao što je diklorometan na temperaturi okoline kroz oko 2 sata do oko 24 sata.

K tome, željeni spojevi formule II gdje najmanje jedan od R₁, R₂ i R₃ je karbamoiloksi ili tiokarbamoiloksi dio mogu se pripremiti obradom odgovarajuće zaštićenog (na pr., OAc) spoja steroidnog glikozida formule V sa fosgenskim ekvivalentom kao što je karbonil diimidazol ili tiofosgenskim ekvivalentom kao što je tiokarbonil diimidazol u prisutnosti baze, poželjno aminske baze kao što je diizopropietilamin u anhidridnom otapalu kao što je dikloroetan na temperaturi od oko 15°C do oko 30°C (tipično temperatura okoline) kroz oko jedan do četiri sata. Odgovarajući amin se dodaje i reakcijska smjesa se miješa na istoj temperaturi kroz oko jedan sat do oko šest sati, i zagrijava ako je potrebno do oko 40°C do oko 60° C kroz oko jedan do oko četiri sata.

Željeni spojevi formule II gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore opisano i najmanje jedan od R_1 , R_2 i R_3 je $-NH-C(=O)-R_4$ ili $-NH-C(=O)-N(R^5)-R_4$ mogu se pripremiti acilacijom odgovarajuće zaštićenog spoja formule III gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je definirano gore i najmanje jedan od R_1 , R_2 , i R_3 je amino.

5

Tipično amid se može pripremiti obradom odgovarajuće zaštićenog (na pr., OAc) steroidnog glikozidil amina sa odgovarajućim kiselim anhidridom ili kiselim kloridom u prisutnosti baze, poželjno aminske baze kao što je trietilamin u anhidridnom otapalu kao što je diklorometan kroz oko jedan do tri sata na temperaturi od oko $0^\circ C$ do oko $25^\circ C$.

10 Alternativno, urea se može pripremiti obradom odgovarajuće zaštićenog (na pr., OAc) steroidnog glikozidil amina sa odgovarajućim izocijanatom u anhidridnom otapalu kao što je diklorometan kroz oko jedan do tri sata, na temperaturi od oko $0^\circ C$ do oko $25^\circ C$.

15 Željeni spoj formule III (koji je u ovom slučaju spoj formule II) gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore definirano i najmanje jedan od R_1 , R_2 i R_3 je amino ili azido mogu se pripremiti iz odgovarajućih mesiliranih ili halogeniranih spojeva formule IV promjenom mjesta azida nakon čega slijedi redukcija ako je potrebno.

20 Tipično mesilatni spoj se izloži metalnom azidu kao što je natrijev azid u polarnom otapalu kao što je N,N-dimetilformamid (u inertnoj atmosferi) na temperaturi od oko $70^\circ C$ do oko $150^\circ C$ kroz oko dva do oko 10 sati. Spravljanje takvih mesilatnih spojeva je opisano gore za halogenizaciju litijevog haloida. Tipično azido spojevi se reduciraju do odgovarajućih amina izlaganjem plinovitom vodikom u prisutnosti plemenitog metalnog katalizatora kroz oko četiri do oko četrdeset osam sati, pod tlakom od oko jedne do oko tri atmosfere.

25 Željeni spoj formule V (prikladno zaštićen da se dobije željena substitucija gore opisana) gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je definirano gore i $C^{6'}$, $C^{6''}$ i $C^{4'}$ su svaki nezavisno substituirani sa hidroksi ili uobičajeno zaštićenom hidroksilnom skupinom kao što je -OAc može se prirediti uobičajenim metodama organske sinteze zaštitnih skupina poznatim vještima u struci iz odgovarajućih spojeva formule VI gdje Q^1 , C^3 , C^5 , C^{25} , $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore definirano. Za uopćeni opis zaštitnih skupina i njihovu upotrebu, vidi T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991. K tome, kao pomoć za pripremanje gore navedenih steroidnih glikozida, slijedeći paragrafi opisuju, spravljanje različitih zaštićenih steroidnih glikozida iz njihovih hidroksi analoga upotrebom kombinacije različitih selektivnih zaštitnih skupina i zaštitnih reakcija u nizu.

30 Na primjer, željeni spoj formule V gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore definirano, $C^{6'}$ i $C^{6''}$ su supstituirani sa hidroksi i $C^{4'}$ je supstituiran sa OP gdje P je acil zaštitna skupina može se uobičajeno pripremiti iz odgovarajućeg perhidroksi steroidnog glikozida pomoću sililizacije, acilacije i desilizacije. Odgovarajući spoj formule VI se stavi u reakciju sa bazom, poželjno aminskom bazom kao što je imidazol, obilnim sililizirajućim sredstvom da se dobije željena silil zaštitna skupina definirana gore, kao što je trisubstituirani sililhaloid, poželjno t-butildifenilsilil klorid i katalitičkom količinom silizacijskog katalizatora kao što je dimetilaminopiridin u anhidridnom otapalu kao što je N,N-dimetil-formamid na oko $-20^\circ C$ do oko $10^\circ C$ nakon čega slijedi miješanje na temperaturi okoline kroz oko jedan do šest sati. Po završetku sililizacije se doda baza, poželjno aminska baza kao što je piridin i acilirajuća tvar izabrana da se dobije željena acil zaštitna skupina definirana gore kao što je octeni anhidrid, na temperaturi okoline i pod tlakom kroz oko tri do oko dvanaest sati da se postigne acilacija i pripremi željeni zaštićeni spoj (na pr., spoj formule IIB). Proizvod koji nastaje se obradi sa vodikom u anhidridnom otapalu kao što je piridin na oko $-20^\circ C$ do oko $10^\circ C$ nakon čega slijedi miješanje na temperaturi okoline kroz oko dva do oko šest sati da se pripremi željeni selektivno zaštićeni spoj (napr., spoj IIA) Ovaj proizvod sadrži hidroksilne skupine na $C^{6'}$ i $C^{6''}$ i položajima koje se kasnije mogu diferencirati pomoću reakcije sa jednim ekvivalentom zaštitne skupine kao što je octeni anhidrid u prisutnosti baze, kao što je piridin na temperaturi okoline kroz oko 1 do oko 4 sata. Ovaj postupak daje mješavinu spojeva formule V koji sadrže jednu hidroksilnu skupinu na ili $C^{6'}$ i $C^{6''}$ u položaju koji se mogu kromatografski odijeliti.

50 K tomu, željeni spoj formule V gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore definirano, $C^{6'}$, i $C^{4'}$, su substituirani sa hidroksi i $C^{6''}$ je substituiran sa OP gdje P je acil zaštitna skupina može biti uobičajeno pripremljen iz odgovarajućeg perhidroksi steroidnog glikozida pomoću ketalizacije, acilacije i deketalizacije. Odgovarajući spoj formule VI se stavi u reakciju sa acetalom ili ketalom izabranim da se dobije željena ciklička zaštitna skupina definirana gore, kao što je benzaldehid dimetil acetal ili anizaldehid dimetil acetal, u prisutnosti ili katalitičke količine jake kiseline kao što je kamforsumporna kiselina u anhidridnom otapalu kao što je kloroformilidikloroetan pod uvjetima refluksa kroz oko dva do oko šest sati pod tlakom okoline. Po završetku ketalizacije, doda se baza, poželjno aminska baza kao što je piridin, katalitička količina acilacijskog katalizatora kao što je dimetilaminopiridin i acilacijske tvari izabrane da se dobije željena acil zaštitna skupina definirana gore kao što je octenianhidrid ili kloroocteni anhidrid na temperaturi od oko $-20^\circ C$ do oko $10^\circ C$ nakon čega slijedi miješanje na temperaturi okoline kroz oko jedan do oko dvanaest sati da se pripremi željeni zaštićeni spoj (napr., spoj formule IIC). Proizvod koji nastaje se obradi sa 50% octenom kiselinom u vodi na oko $50^\circ C$ do oko refluksnih uvjeta kroz oko jedan do oko četiri sata ili sa trifluorocetnom kiselinom u mješavini

60

diklorometana i metanola na temperaturi okoline kroz oko dva sata do oko osam sati da se pripremi željeni zaštićeni spoj (na pr., spojformuleIIA) .

- 5 Ovaj proizvod se može nadalje pretvoriti u spoj formule V gdje $C^{6'}$ i $C^{6''}$ su substituirani sa OP gdje P je acil ili silil zaštitna skupina i $C^{4'}$ je substituiran sa OH pomoću selektivne sililacijske reakcije. Tipično sililacija se izvodi obradom odgovarajućeg spoja formule V gdje $C^{4''}$ i $C^{6''}$ su substituiran sa OH i $C^{6'}$ je substituiran sa. OP gdje P je acil zaštitna skupina sa sililizirajućim sredstvom kao što je tert-butildimetilsilil klorid i bazom poželjno aaminskom bazom kao što je imidazol u polarnom otapalu kao što je dimetil formamid na tperaturi okoline kroz oko 12 sati do oko 48 sati.
- 10 Željeni spoj formule V gdje steroid je steroidni dio opisan gore, $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je opisano gore, $C^{6'}$ i $C^{4''}$ su substituirani sa hidroksi i $C^{6''}$ je supstituiran sa OP gdje P je eter zaštitna skupina može se uobičajeno prirediti iz odgovarajućeg perhidroksi steroidnog glikozida pomoću ketalizacije, eterifikacije i deketalizacije. Ketalizacija se izvodi kao što je opisano gore po završetku, otapalo se odstrani i nadomjesti sa polarnim otapalom kao što je dimetilformamid. Doda se prikladni alkil haloid kao što je benzil bromid, nakon čega slijedi jaka baza kao što je natrijev hidrid na 15 temperaturi od oko -20°C do oko 0°C kroz oko 1 sat do oko 12 sati.

Deketalizacija se izvodi kao što je gore opisano.

- 20 Željeni spojevi formule VI gdje Q^1 , C^3 , C^5 , C^{25} , $C^{1'}$ i $C^{1''}$ su kao što je gore definirano mogu se prirediti iz odgovarajućeg paracetiliranog steroidnog glikozida formule VII ili formule VIII pomoću postupka. deacilacije opisanog gore. Za one spojeve formuele VI gdje $C^{1'}$ anomerički oksi je alfa anomerizacija se izvodi na odgovarajućem spoju formule VII gdje $C^{1'}$ anomerički oksi je beta prije deacetilacije. Stereokemijski pojmovi alfa i beta se odnose na konfiguraciju spajanja ugljika za šećer. Tipično anomerizacija se izvodi obradom sa minetalnom kiselinom kao što je hidrobromna kiselina u anhidridnom otapalu kao što je metilen klorid na temperaturi od 20°C do oko 40°C (tipično 25 okoline) kroz najmanje 24 sata, tipično do nekoliko dana.

- 30 Željeni spojevi formule VII gdje Q^1 , C^3 , C^5 i C^{25} su kao što je gore opisano mogu biti pripremljeni spajanjem odgovarajućeg acetiliranog šećernog haloida (na pr., brom) i steroida, Više specifično, za one spojeve formule VII gdje je šećer neki drugi a ne beta-D-maltozil, koristi se cinkovim fluoridom pospješeno spajanje odgovarajućeg spoja formule IX (gdje Q^1 , C^3 , C^5 i C^{25} su kao što je gore opisano) i paracetiliranog šećernog haloida i za takve spojeve formule VII gdje šećer je beta-D-maltozil, koristi se živinim bromidom i živinim cijanidom: pospješeno spajanje odgovarajućeg spoja formule X (na pr., trimetil silil eter spoja formule IX gdje Q^1 , C^3 , C^5 i C^{25} su kao što je gore opisano) i peracetiliranog šećernog haloida.

- 35 Uopćeno, cinkovim fluoridom potpomognuto spajanje spoja formule IX i paracetiliranog šećernog bromida se javlja u anhidridnom reakcijski inertnom otapalu (na. pr. , acetonitril) na temperaturi od oko 20°C do oko 100°C kroz oko 0.5 do oko 12 sati. Tipično se koristi oko 0.5 do oko 4 ekvivalenta (temeljeno na spoju formule IX) cinkova fluorida i oko 0.5 do oko 3 ekvivalenta acetiliranog šećernog bromida. Poželjno je da acetiliranje bude katalizirano kiselinom i to je posebno poželjno tako da se hidrohalična kiselina koja nastaje za vrijeme reakcije koristi kao kiseli katalizator, željeni 40 spojevi se mogu prirediti pod tlakom od 0.5 do 50 psi, iako se tipično koristi tlak okoline, u poželjnoj izolacijskoj tehnici glikozidid mogu biti precipitirani iz sirovc filtrirane reakcijske smjese (na pr., otopina proizvoda u acetnitrilu) uz dodatak od oko 25% do 75% vode i ostatnog alkohola (na. pr. , metana!). Precipitacija proizvoda iz vodenog metanol/acetonitrila zahtijeva jednostvaniju obradu nego ekstraktivna izolacija, i osigurava proizvod veće čistoće.

- 45 Uopćeno, živinim bromidom i živinim cijanidom potpomognuto spajanje spoja formule X i acetiliranog beta-D-maltozil bromida se izvodi u anhidridnom otapalu kao što je metilen klorid na. temperaturi od oko 20°C do oko 100°C kroz oko 0.5 do oko 6 sati. Tipično se koristi oko 0.5 do oko 4 ekvivalenta (temeljeno na acetiliranom beta-D-maltozil bromidu) živinog bromida i živinog cijanida i oko 0.5 do oko 3 ekvivalenta peracetil i ranog beta-D-maltozil bromida. Željeni 50 spojevi se mogu pripremiti pod tlakom od 0,5 do 50 psi, iako se tipično koristi tlak okoline. Poželjno oni se izoliraju kao što je opisano za spajanje spoja formule IX potpomognuto cinkovim fluoridom.

- 55 Željeni spojevi formule X gdje Q^1 , C^3 , C^5 i C^{25} su kao što je gore opisano mogu se pripremiti sililizacijom odgovarajućeg spoja formule IX gdje Q^1 , C^3 , C^5 i C^{25} su. kao što je opisano gore. uopćeno spoj formule IX, baza kao što je trietilamin i aktivirani trialkilski spoj (na pr. , trimetilsilil trifluorometan sulfonat trimetilsilil klorida) se stave u reakciju, u anhidridnom otapalu kao što je metilen klorid na temperaturi manjoj od oko 10°C kroz oko 0.5 do oko dva sata.

- 60 Uopćeno, gore opisani postupci se mogu. kombinirati i tako osigurati spojeve formule I gdje R_1 , R_2 i/ili R_3 , skupine su različite(napr., halogenizacija nakon koje slijedi karbamoilizacija).

Početni materijali i/ili reagensije za gore opisane reakcijske sheme (na pr., alkoksialkil haloid, kiseli anhidrid, peracetilirani šećerni haloid, kiseli kloridi, izocijanati, steroidi, amini, trialkilsililkloridi, karbonil diimidazoli,

tiokarbonil diimidazoli, sililizirajuće tvari, kiseli derivati, acetali, ketali, zaštitne skupine) su lako dostupni ili ih mogu jednostavno sintetizirati oni koji su vješti u struci upotrebom uobičajenih metoda organske (napr., etilenketal), stavljanjem u reakciju steroida sa etilen glikolom i kiselim katalizatorom u skladu sa postupkom prema Engel i Rakhit, Can J. Chem, 1962, 40, 2153. Kada C⁵ vodik je alfa, C³ hidroksi skupina se oksidira do ketona uz upotrebu piridinij kloro kromate (PCC) u metilen kloridu pod uvjetima okoline. Zatim se u C³ keton reducira sa sterički zapriječenim reducirajućim sredstvom kao što je K-Selectride® reducirajuća tvar, na. niskoj temperaturi u tetrahidrofurenu da se dobije C³ alfa alkohol u skladu sa Gondos i Orr. J. Chem, Soc. Chem, Commun. 21, 1239, 1982, Ako je prikladno, Q¹ zaštitna skupina se odstrani sa kiselinom, kao što je klorovodična kiselina, u odgovarajućem otapalu kao što je aceton. Za takve spojeve gdje C⁵ vodik je beta, koriste se isti postupci kao što se koriste kada C⁵ vodik je alfa osim što je C³ keton reduciran upotrebom natrij sva borohidrida u etanolu da se dobije alfa alkohol.

Spojevi formule IX gdje Q¹ je alfa ili beta hidroksi mogu se pripremiti iz spoja formule IX gdje Q¹ je karbonil Uopćeno, metode za pripremanje ovih spojeva se mogu. naći u L.F. Fieser i M. Fieser, Steroids, Reinhold Pub, Corp., New York, 1959 i referencama koje se tamo nalaze, međutim, opisni tekst koji slijedi osigurava specifičnog vodiča.

Više specifično, početni materijal je reduciran sa litij aluminij hidridom u skladu sa postupkom opisanim u J. Am. Chem. Soc, 1954, 76, 4013. Alfa. i beta hidroksi analozi se kromatografski odvoje.

Spojevi formule I koji su dobiveni i imaju asimetrične ugljikove atome (napr. , neke komponente karbamoidnih dijelova kao što su substituirane amino skupine) se mogu odijeliti u njihove dijastereoizomere i enanciomere temeljem njihovih fizikalno kemijskih razlika ili optičkih kvaliteta pomoću metoda poznatih per se, na primjer, kromatografijom i/ili frakcijskom kristalizacijom. Svi takvi izomeri, uključujući dijastereoizomere i enanciomere se smatraju dijelom ovog pronalaska.

Spojevi ovog pronalaska gdje R₄ sadrži amino skupinu su bazični i oblikuju kisele soli. Sve takve kisele soli su. unutar okvira ovog pronalaska i mogu se pripremiti uobičajenim metodama. Na primjer, mogu se jednostavno pripremiti spajanjem kiselih i bazičnih spojeva, obično u stehiometrijskom omjeru, ili u vodenom, ili nevodenom ili djelomice vodenom mediju. Soli se dobiju ili filtracijom ili precipitacijom sa ne-otapalom nakon čega slijedi filtracija, evaporacijom otapala ili u slučaju. vodenih otopina liofilizacijom.

K tome, mnogi spojevi ovog pronalaska. se mogu izolirati kao hidrati.

Spojevi ovog pronalaska su snažni inhibitori apsorpcije holesterola i tako su svi prilagođeni terapijskoj upotrebi kao tvari za kontrolu hiperholesterolemije kod sisavaca, posebice ljudi. Kako, je hiperholesterolemija usko vezana uz razvoj općih kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih ili perifernih vaskularnih poremećaja, ove tvari sprječavaju razvoj ateroskleroze posebice ateroskleroze.

Aktivnost ovih spojeva u kontroli hiperholesterolemije se može prikazati pomoću metoda temeljenih na standardnim postupcima, Na primjer, in vivo aktivnost ovih spojeva u inhibiciji crijevne apsorpcije holesterola može se odrediti pomoću postupka prema Melchior i Harwell (J.Lipid, Res., 1985, 26, 306-315).

Aktivnost se može odrediti pomoću količine hipoholesterolemijske tvari. koja smanjuje apsorpciju holesterola, u odnosu na kontrolu, kod muških zlatnih Sirijskih hrčaka. Muškim zlatnim sirijskim hrčcima se daje ili dijeta bez holesterola (kontrolne životinje) ili dijeta, obogaćena sa 1% holesterola i 0,5% holne kiseline kroz 4 dana. Slijedeći dan životinje poste kroz 18 sati, zatim dobiju oralni bolus od 1.5 ml vode koja sadrži 0.25% metilceluloze, 0.6% TweenTM 80 i 10% etanola (kontrolne životinje) ili oralni bolus koji k tome sadrži željenu koncentraciju spoja koji se testira, Odmah nakon primjene bolusa, životinje prime drugi oralni bolus od 1.5 ml tekuće dijete za hrčke koj sadrži 1% [3H] holesterola (2.0 μCi/životinja; 210 dpm/nmol) i 0,5 % holne kiseline, i zatim poste kroz daljih 24 sata, Na kraju ovog drugog perioda životinje se žrtvuju, jetre odstrane, saponificiraju i dekoloriziraju dodavanjem vodikovog peroksida, i pripreme za radioaktivnost. Ukupna jetrena radioaktivnost se izračuna temeljem izmjerene težine jetre, Stupanj apsorpcije holesterola se izrazi kao postotak ukupne radioaktivnosti primijenjene kao oralni bolus koja je prisutna u jetri 24 sata nakon primjene bolusa.

Antiaterosklerozni učinak spojeva se može izmjeriti pomoću količine tvari koja smanjuje odlaganje lipida u aorti zeca, Muški novozelandski bijeli zečevi se drže na dijeti koja sadrži 0,4 % holesterola i 5% ulja kikirikija kroz 4 dana (hrana se daje jednom na dan). Zečevi ma. se izvadi krv iz marginalne vene uha i iz ovih uzoraka se odrede vrijednosti ukupnog holesterola u plazmi. Zečevi se zatim svrstaju u skupine tako da svaka skupina ima sličan prosjek ± s. d. za ukupnu koncentraciju holesterola u plazmi, Nakon određivanja skupina, zečevima se daju dnevne doze spoja kao dodatak hrani ili na malim komadićima želatine. Kontrolni zečevi dobiju samo vehikulum iz doze koji se nalazi u hrani ili želatini. Kroz čitavu studiju se nastavi primjena spoja sa dijetom od holesterola i ulja kikirikija, Vrijednosti holesterola u plazmi se mogu. odrediti bilo kada za vrijeme trajanja studije tako da se uzme krv iz marginalne vene uha. Nakon 5 mjeseci, zečevi se žrtvuju i aorte se odstrane od luka aorte do ilijačnih arterija. Aorte se očiste od advnticija, uzdužno otvore i

zatim oboje sa Sudan IV kao što je opisao Holman i sur, (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47), Postotak obojene površine se odredi denzitometrijom uz upotrebu Optimas Image Analyzing System-a (Image Processing Systems). Smanjeno odlaganje lipida se pokaže smanjenjem obojene površine u skupini koja je uzimala tvar u odnosu na kontrolnu skupinu zečeva.

5

Primjena spojeva iz ovog pronalaska se može odvijati bilo kojom metodom koja tvari vodi kroz lumen crijeva. Ove metode uključuju oralni put, intraduodenalni itd.

10

Količina primijenjenih steroidnih glikozida će, naravno, ovisiti o subjektu na kojemu se primjenjuje, o težini oštećenja, o načinu primijene i prosudbi ordinirajućeg liječnika. Međutim, učinkovita doza je u rasponu od 0,005 do 20 mg/kg/dan, poželjno 0,01 do 5 mg/kg/dan, najpoželjnije 0,01 do 1 mg/kg/dan, Za prosječnu osobu tešku 70 kg, količina će biti 0,00035 do 1,4 g/dan, poželjno 0,0007 do 0,35 g/dan, najpoželjnije 0,0007 do 0,07 g/dan. Spojevi ovog pronalaska uzimaju se sa obrokom.

15

Za oralnu primljenu, koja je poželjna, farmaceutski, pripravak može biti u obliku otopine, suspenzije, tableta, pilula, kapsula, praha, i slično.

20

Ovisno o željenom načinu primjene, farmaceutski pripravci, mogu biti u obliku krutih, polu-krutih ili tekućih doznih oblika., kao što su na primjer, tablete, pilule, kapsule, prah, tekućine, suspenzije, ili slično, poželjno u jedinici doznog oblika prikladnog za jednu primjenu precizne dozaže. Farmaceutski pripravci će uključivati uobičajene farmaceutske nosače ili ekscipijente i spoj u skladu sa pronalaskom kao aktivnom tvari, K tome, mogu uključiti druge medicinske ili farmaceutske tvari ,nosače ,adjuvanse, itd.

25

Farmaceutski pripravci, u skladu sa pronalaskom mogu sadržavati 0,1% -95 % spoja, poželjno 1%-70%, U svakom slučaju, pripravak ili oblik koji se primjenjuje će sadržavati količinu spoja u skladu sa pronalaskom u količini učinkovitoj da ublaži znakove na pr. , hiperholesterolemije ili ateroskleroze kod osobe koja se liječi .

30

Za krute farmaceutske pripravke, uobičajeni netoksični kruti nosači uključuju, na primjer, farmaceutske količine manitola, laktoze, škroba, magnezijeva stearata, natrijev asaharina, talka, celuloze, glukoze, sukroza, magnezijeva karbonata i slično.

35

Tekući farmaceutski primjenjivi pripravci se mogu pripremiti otapanjem ili dispergiranjem, ili drugačije tako da se spoj pripremi u skladu sa. ovim pronalaskom i njegovim miješanjem sa farmaceutskim adjuvansom u nosaču., kao što je, na primjer, voda, fiziološka otopina, vodena dekstroza, glicerol, etanol, i slično, da se tako oblikuje otopina ili suspenzija.

40

Važno je razumjeti da. ovaj pronalazak nije ograničen na pojedina utjelovljenja ovdje opisana i prikazana, već se mogu. načiniti različite promjene i modifikacije bez udaljavanja od duha i okvira ovog novog koncepta kao što je definirano pomoću zahtijeva koji slijede.

45

Primjer 1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4"-2-fluoro-fenilkarbamoil)- β-D-celobiozil]oksi]-spirostan-12-on

DESILILIZACIJA

50

Tetra-n-butil amonij fluorid (0.8 ml 1M otopine u THF, 0.8 mmol) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(4"-2-fluoro-fenilkarbamoil)-6"-tert-butildimetil silil- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-ona (268 mg, 0.266 mmol) u THF i (10 ml) na sobnoj temperaturi, Nakon 30 minuta, smjesa se koncentrira i ostatak se pročisti pomoću rekristalizacije iz 1-propanol:voda (1:1) , Krutina se sakupi pomoću vacuum filtracije, ispere sa propanol:voda i osuši da se dobije 116 mg naslovnog proizvoda u obliku bezbojne krutine (70%), m, p, 251° C dec. FAB MS: 914 (M + Na)⁺ . HRMS kalkul, za C₄₆H₆₆FNO₁₅Na: 914.4314. Nađeno : 914,4390.

55

Primjer 2

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-izopropoksikarbonil-etilkarbamoil]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on

60

TRANS-ESTERIFIKACIJA

Natrijev hidrid (24 mg) se dodaje mješavini izopropanola (10 ml) i THF (10 ml). Nakon 20 minuta, dodaje se (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-etoksikarbonil-etil karbamoi] 2'', 2'', 3', 3'', 6'-pentaacetil- β -D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on (730 mg, 583 mmol) i mješavina se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Reakcija se koncentrira i ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije (3-6% metanol, metilen klorid) dajući 213 mg naslovnog spoja u obliku bezbojne krutine. m, p. 184-186° C. FAB MS: 1091 (M + Na). Analitička kalk. za C₅₃ H₈₄ N₂ O₂₀+0.8 H₂O: C 58.74; H 9.76; N 2.59. Nađeno :C 58.80; H 8.05; N 2.61.

Na analogan način se pripremi slijedeći spoj, primjer 3 iz odgovarajućeg početnog materijala uz upotrebu gore prikazanog općeg postupka.

Primjer 3

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-n-propoksikarbonil-stilkarbamoi]l]- β -D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on

186-188°C	1091 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₂₀
kalk.	C 59.35; H 8.26; N 2.64	
nađeno:	C 59.54; H 7.92; N 2.62	

Primjer 4

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-fluoro-fenilkarbamoi]l]- β -D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on

DEPROTEKCIJA KLOROACETATA

Natrijev metoksid (250 mg) se dodaje otopini (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-fluoro-fenilkarbamoi]l)-2'', 2'', 3', 3'', 6'-penta-kloroacetil- β -D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-ona (25g, 17,7 mmol) u THF (75 ml) i metanola (75ml). Nakon 20 minuta na sobnoj temperaturi, reakcija se ugasi dodavanjem octene kiseline (0.5 ml). Volumen otapala se smanji do jedne polovine in vacuo i dodaje dodatnih 75ml metanola. Snažnim miješanjem, proizvod se precipitira uz dodavanje vode (75 ml). Kruta tvar se filtrira, ispere sa 1:1 metanol:voda i osuši da se dobije 15g sirovog proizvoda. Proizvod se pročisti kristalizacijom iz THF/cikloheksan/octena kiselina (100:33:0.25). m.p. 272-273° C. FAB MS: 1051 (M+Na)⁺. Analitička kalk. za C₅₃ H₇₀ F₂ N₂ O₁₆+2H₂O: C 59.76; H 7.03; N 2.62. Nađeno: C 59.91; H 7.32; N 2.61.

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-fluoro-fenilkarbamoi]l)-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on (468 g) se otopi u 8,4 l THF na 30° C, filtrira i atmosferski destilira (napr., pod tlakom okoline) zamjenjujući destilat sa etil acetatom. Kada se ostvari konačni volumen od 12 l i destilat ima refraktivni index etil acetata, smjesa se ohladi do 20-25° C, granulira preko noći, filtrira i osuši da se dobije 363,3 g naslovnog spoja u obliku bijele do prljavo bijele visoko kristalne krutine za koju se misli da je tanka ploča i da je mješavina štapića i niti sa dvostrukim krajevima.

Primjer 5

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[fenilkarbamoi]l]- β -D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on

DEACETILACIJA KOJA KORISTI NATRIJEV METILAT

Otopini (3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[fenilkarbamoi]l)-pentaacetil- β -D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-ona (0.25 g, 0,21 mmol) u tetrahidrofuranu (3 ml) i metanolu (3 ml), dodaje se natrijev metilat (20 mg). Reakcija se miješa kroz 45 minuta na sobnoj temperaturi pod dušikovom atmosferom. Po završetku, reakcija se ugasi sa octenom kiselinom (2-3 kapi) i koncentrira in vacuo. Sirovi materijal se pročisti pomoću flash kromatografije (95% kloroform; 5% metanol). Izolirani proizvod se koncentrira in vacuo do djelomične suhoće i dodaje voda koja uzrokuje stvaranje precipitata. Precipitirani proizvod se filtrira, ispere sa vodom i osuši u peći da se dobije 185 mg (90% dobiti) naslovnog spoja.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) 9,60 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 6,85-7,55 (m, 10H), 5,4-5,1 (m, 4H), 4,65-2,90 (m, 19H), 2,6-1,0 (m, 25H), 0,9 (d, 3H, J= 8 Hz), 0,87 (s, 3H), 0,75 (d, 3H, J= 8 Hz), 0,6 (s, 3H) FAB MS; 992 (M+ H)⁺; analiza: kalk. za C₅₃ H₇₂ N₂ O₁₆- 1.5 H₂O C 62.40; H 7.41, N 2.75; Nađeno: C 62.36, H 7.40, N 2.82, m.p. 198-200°C.

Primjer 6-72

Slijedeći spojevi su pripremljeni iz odgovarajućih početnih materijala na analogan način koristeći gore navedene postupke.

Primjer) ime

HR P941012 A2

	m.p.	M.S.	formula	elementarna analiza	
	<u>6) (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6'', dideoksi-6', 6''-dikloro]-β-D-celobiozil) oksil] spirostan-12-on</u>				
	>250°C	813(M+Na) ⁺	C ₃₉ H ₆₀ Cl ₂ O ₁₂	kalk. C58.76; nađeno C58.76;	H 7.45 H 7.45
5	<u>7) (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6'', dideoksi-6', 6''-diazido]-β-D-celobiozil) oksil] spirostan-12-on</u>				
	>250°C	805 (M+H) ⁺	HRMS kalk. za nađeno	C ₃₉ H ₆₀ N ₆ O ₁₂ Na nađeno	827.4167 827.414
	<u>8) (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6'', bis[2,4-difluorofenilkarbamoil]-β-D-celobiozil)-oksil] spirostan-12-on</u>				
	>200°C	1065(M+H) ⁺		C ₅₃ H ₆₈ F ₄ , N ₂ O ₁₆	
10	<u>9) (3β, 5α, 25R)-3- [(6', 6''-dikloro]- β-D -laktosil) oksil] spirostan-12-on</u>				
	243-244°C (dec.)	791 (M+H) ⁺	HRMS kalk. za nađeno	C ₃₉ H ₆₁ Cl ₂ O ₁₂ nađeno	791.3540 791.3495
15	<u>10) (3β, 5α, 25R)-3- [(6', 6''-dideoksi-6', 6''-difluoro]- β-D-celobiozil)-oksil] spirostan-12-on</u>				
	>270°C	745 (M+H) ⁺	C ₃₉ H ₆₂ F ₂ O ₁₁ + 2H ₂ O	kalk. C 59.99 nađeno C 60.13	H 8.51 H 8.26
	<u>11) (3β, 5α, 25R)-3- [[(6', 6''-dideoksi-6', 6''-difluoro)- β-D-celobiozil)-oksil] spirostan-12-on</u>				
	>280°C	759 (M+H) ⁺	C ₃₉ H ₆₀ F ₂ O ₁₂ + 1H ₂ O	kalk. C 60.32 nađeno C 60.62	H 8.04 H 7.85
20	<u>12) (3β, 5α, 25R)-3- [(6''-deoksi-6''fluoro]- β-D-celobiozil)-oksil] spirostan-12-on</u>				
	>280°C	757(M+H) ⁺	C ₃₉ H ₆₁ FO ₁₃ + H ₂ O	kalk. C 60.44 nađeno C 60.60	H 8.19 H 7.98
	<u>13) (3β, 5α, 25R)-3- [[(6'-deoksi-6''-fluoro]-β-D-celobiozil)-oksil] spirostan-12-on</u>				
	>270°C	575 (M+H) ⁺	C ₃₉ H ₆₁ FO ₁₃ + H ₂ O	kalk. C 59,75 nađeno C 59.51	H 8,23 H 8,08
25	<u>14) (3β, 5α, 25R)-3- [[(6', 6''-dideoksi-6'-amino-6''-acetamido]-β-D-celobiozil)-oksil] spirostan</u>				
	225°C (dec.)	781 (M+H) ⁺	HRMS kalk. za + H ₂ O	C ₄₁ H ₆₈ N ₂ O ₁₂ Na nađeno	803.4670 803.4735
30	<u>15.) (3β, 5α, 25R)-3- [[(6', 6''-dideoksi-6', 6''-bis (acetamido)]- β-D-celobiozil)-oksil] spirostan-12-on</u>				
	>250°C	837 (M+H) ⁺	C ₄₃ H ₆₈ N ₂ O ₁₆ +1.5H ₂ O	kalk. . C 59.78 N 3,24 nađeno C 59,47 N 3.11	H 8,28 H 7.99
	<u>16.) (3β, 5α, 25R)-3- [[(6', 6''-dideoksi]-β-D-celobiozil)-oksil] spirostan</u>				
	>275°C	709 (M+H) ⁺	C ₃₉ H ₆₄ O ₁₁ + 0.5 H ₂ O	kalk. C 65.25 nađeno C 65.16	H 9.00 H8.60
35	<u>17.) (3β, 5α, 25R)-3- [[(4'', 6''-bis[4-acetil-fenilkarbonil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				

HR P941012 A2

	244-248°C	1099 (M+Na) ⁺	C ₅₇ H ₇₆ N ₂ O ₁₈ +3H ₂ O	kalk. nadeno	C 60.52 N 2.48 C 60.25 N 2,17	H 7.31 H 7.36
	18) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[3-acetil-fenilkarbamoil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	226-229°C	1099 (M+Na) ⁺	C ₅₇ H ₇₆ N ₂ O ₁₈ +2H ₂ O	kalk. nadeno	C 61.50 N 2.52 C 61.70 N 2.52	H 7.24 H7.31
5	19) <u>(3β, 5α, 25R)-3-[(6''-[3-5-dimetoksi-fenilkarbamoil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	244-248°C	956 (M+Na) ⁺	C ₄₈ H ₇₁ NO ₁₇ +2H ₂ O	kalk. nadeno	C 59,43 N 1.44 C 59.64 N 1.15	H 7.79 H 8.12
	20) <u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[3-dimetilaminofenilkarbamoil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	294-254 °C	1101 (M+Na) ⁺	C ₅₇ H ₈₂ N ₄ O ₁₆ + 3H ₂ O	kalk. nadeno	C 60.41 N 4.94 C 60.31 N 4.88	H 7.83 H8.04
10	21) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[4-metil-piperazin-1-ilkarbonil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	257-259°C dec.	1029 (M+Na) ⁺	C ₅₁ H ₈₂ N ₄ O ₁₆ + 1.75H ₂ O	kalk. nadeno	C 58,97 N 5.39 C 58.66 N 5.78	H 8.30 H 8.45
15	22) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil]-β-D-celobiozil) oksil]-5-spirosten</u>					
	260-261°C	1035(M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₀ F ₂ N ₂ O ₁₅ +1H ₂ O	kalk. nadeno	C 61.74 N 2.72 C 61.65 N 2.69	H 7.04 H 7.29
	23) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis pirolidin-1-il-karbonil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	266-268 °C	971 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₆ N ₂ , O ₁₆ +1.5H ₂ O	kalk. nadeno	C 60.29 N 2.87 C 60.40 N 2.95	H 8.16 H 8.31
20	24) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(6''-[indolin-1-il-karbonil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
		922 (M+Na) ⁺	HRMS kalk. za nadeno	C ₄₈ H ₆₉ NO ₁₅ Na		922.4565 922.4588
25	25) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[pirdin-2-il-metilkarbamoil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	234-236°C	1045 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₄ N ₄ O ₁₆ +0.5H ₂ O	kalk. nadeno	C 61.69 N 5.42 C 61.81; N 5.14	H 7.33 H 7.56

	26)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(6"-[piridin-2-il-metilkarbamoil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	>270°C	897(M+Na) ⁺	C ₄₅ H ₆₆ N ₂ O ₁₅	kalk.	C 61.77 N 3.20	H 7.60
				nadeno	C 61.41 N 3.16	H 7.95
5	27)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(6', 6"-bis[trans-2-hidroksi-cikloheksilkarbamoil]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	200-202°C	1059 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₁₈	kalk.	C 60.32 N 2.65	H 8.21
			+1H ₂ O	nadeno	C 60.39 N 2.48	H 8.40
	28)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(6', 6"-bis[2-okso-cikloheksilkarbamoil]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	220°C dec	1055 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₁₈	kalk.	C 61.07; N 2.69	H 7.83;
			+0.5H ₂ O	nadeno	C 60.88; N 2.48	H 7.96;
10	29)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4", 6"-bis[3-metoksi-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	168-173°C	1075 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₇₆ N ₂ O ₁₈	kalk.	C 61.70; N 2.62	H 7.11;
			+0.75H ₂ O	nadeno	C 61.70; N 2.27	H 7.33;
15	30)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4", 6"-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil]- β-D-laktozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	171-175°C	1051 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₀ F ₂ N ₂ O ₁₆	kalk.	C 60.79; N 2.68	H 6.93;
			+1H ₂ O	nadeno	C 60.59; N 2.68	H 7.02;
	31)	<u>3β, 5α, 25R)-3- [(6"-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil]- β-D-laktozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	260°C	914 (M+Na) ⁺	C ₄₆ H ₆₆ FN O ₁₅	kalk.	C 60.71; N 1.54	H 7.53;
			+1H ₂ O	nadeno	C 60.58; N 1.67	H 7.59;
20	32)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4", 6"-bis[2-etoksikarbonil-etilkarbamoil]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	205-220°C	1063 (M+Na) ⁺	C ₅₁ H ₈₀ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.33; N 2.67	H 7.77;
			+0.4H ₂	nadeno	C 58.45; N 2.71	H 8.01;
25	33)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4", 6"-bis[2- metoksi-etilkarbamoil]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
	227°C	979 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₆ N ₂ O ₁₈	kalk.	C 58.43; N 2.90	H 8.03;
			+0.5H ₂ O	nadeno	C 58.27; N 2.83	H 8.29;
30	34)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4", 6"-bis[metoksikarbanilmetil-metil-karbamoil]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				

HR P941012 A2

	218-220 °C	1035 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₆ N ₂ O ₂₀ +1.5H ₂ O	kalk. nadeno	C 58.58; N 2.69 C 56.69; N 2.69	H 7.66; H 7.97;
	35) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(6''-[1-metoksikarbonil-propilkarbamoi]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	247-250°C	920 (M+Na) ⁺	C ₄₅ H ₇₁ N O ₁₇	kalk. nadeno	C 60.32; N 1.56 C 60.19; N 1.56	H 8,29; H 7.97;
5	36) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[metoksikarbonil-etilkarbamoi]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	222-224°C	1151 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₀ N ₂ O ₂₄	kalk. nadeno	C 56.59; N 2.59 C 56.37; N 2.48	H 7.56; H 7.14;
10	37) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[2-metoksikarbonil-etilkarbamoi]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	198-201°C	1035 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₆ N ₂ O ₂₀	kalk. nadeno	C 58.13; N 2.59 C 58.09; N 2.99	H 7.96; H 7.56;
	38) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[2-t-butoksikarbonil-etilkarbamoi]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	184-186 °C	1119 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₈₈ N ₂ O ₂₀ +0.6H ₂ O	kalk. nadeno	C 59.62; N 2.53 C 59.65; N 2.47	H 8.11; H 8.27;
15	39) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[metilaroinokarbonil-metilkarbamoi]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	>260°C	1005 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₄ N ₄ O ₁₈ +2.5H ₂ O	kalk. nadeno	C 54.91; N 5.54 C 54.86; N 5.39	H 7.74; H 7.88;
20	40) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[1-(2-tienil-etilkarbamoi)- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	188-189°C	1083 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₆ N ₂ O ₁₆ S ₂ +1H ₂ O	kalk. nadeno	C 58.98; N 2.60 C 59.00; N 2.90	H 7.28; H 7.60;
	41) <u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[1-(3-hidroksi-propilkarbamoi)]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	>260°C	979 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₆ N ₂ O ₁₈ +4.5H ₂ O	kalk. nadeno	C 54.38; N 2.70 C 54.29; N 2.54	H 8.25; H 7.86;
25	42) <u>(3β, 5α', 25R)-3- [(4'', 6''-bis[2-(metilaminokarbonil)-etilkarbamoi]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>					
	>260°C	1033 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₈ N ₄ O ₁₈ +1.5H ₂ O	kalk. nadeno	C 56.69; N 5.40 C 56.42; N 5.32	H 7.86; H 8.13;

	43)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[2-(tienil-metilkarbonil)]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
		202-214°C	1055 (M+Na) ⁺	C ₅₁ H ₇₂ N ₂ O ₁₆ S ₂	kalk.	C 58.27; H 7.09; N 2.66
				+1H ₂ O	nadeno	C 58.36; H 7.15; N 2.96
5	44)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[2-(dimetilaminokarbonil)-etilkarbonil]]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
		202-202°C	1061 (M+Na) ⁺	C ₅₁ H ₈₂ N ₄ O ₁₈	kalk.	C 57.45; H 8.04; N 5.25
				+1H ₂ O	nadeno	C 57.49; H 8.39; N 4.96
	45)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis-bis[3-okso-3-pirolidin-1-il-propilkarbamoil]- β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
		206-208°C	1113 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₈₆ N ₄ O ₁₈	kalk.	C 59.07; H 8.02; N 5.01
				+1.5H ₂ O	nadeno	C 59.07; H 8.36; N 4.71
10	46)	<u>(3β, 5α, 25R)-3- [(4'', 6''-bis[2-metoksikarbonil-propilkarbamoil]]-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on</u>				
		208-211°C	1063 (M+Na) ⁺	C ₅₁ H ₈₀ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 57.83; H 7.80; N 2.64
				+1H ₂ O	nadeno	C 57.78; H 8.04; N 2.41
15	47)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[etoksikarbonil-metilkarbonil]-β-D-celobiozil)oksil]-spirostan-12-on</u>				
		214-215°C	1035 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₆ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 57.08; H 7.62; N 2.72
				+1H ₂ O	nadeno	C 57.22; H 7.79; N 2.83
	48)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[etoksikarbonil-metilkarbonil]-β-D-celobiozil)oksil]-spirostan-12-on</u>				
		222-225°C	1011 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₆ N ₂ O ₁₆ S ₂	kalk.	C 56.04; H 7.81; N 2.78
				+1H ₂ O	nadeno	C 55.90; H 7.90; N 2.77
20	49)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-metilsulfanil-etilkarbamoil]]-β-D-celobiozil)oksil]-spirostan-12-on</u>				
		220-223°C	1133 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₇₄ N ₄ O ₂₀	kalk.	C 57.85; H 6.83; N 4.91
				+1.2H ₂ O	nadeno	C 57.86; H 7.1; N 4.97
25	50)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[3- fluoro- benzilkarbamoil]]-β-D-celobiozil)oksil]-spirostan-12-on</u>				
		238-241°C	1079 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₇₄ F ₂ N ₂ O ₁₆	kalk.	C 61.23; H 7.14; N 2.60
				+1.2H ₂ O	nadeno	C 61.29; H 7.38; N 2.62
	51)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-metansulfonil-etilkarbamoil]]-β-D-celobiozil)oksil]-spirostan-12-on</u>				
		260-264°C	1075 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₆ N ₂ O ₂₀ S ₂	kalk.	C 52.96; H 7.32; N 2.63

HR P941012 A2

			+0.7H ₂ O	nadeno	C 52.82; N 2.66	H 7.71;
52)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-metansulfonil-etilkarbamoi]]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
	244-245°C	1043 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₆ N ₂ O ₁₈ S ₂	kalk.	C 53.85; N 2.67	H 7.60;
			+1.5H ₂ O	nadeno	C 53.86; N 2.59	H 7.98;
53)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-okso-butilkarbamoi]]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
5	223-230°C	1003 (M+Na) ⁺	C ₄₇ H ₇₆ N ₂ O ₁₈	kalk.	C 59.86; N 2.85	H 8.00;
			+0.5H ₂ O	nadeno	C 59.74; N 2.81	H 8.40;
54)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-metoksikarbonil-2-metil-propilkarbamoi]]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
	227-229°C	1091 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 57.70; N 2.54	H 7.86;
			+2H ₂ O	nadeno	C 57.73; N 2.66	H 8.11;
55)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-okso-pentilkarbamoi]]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
10	225-231°C	1031 (M+Na) ⁺	C ₅₁ H ₈₀ N ₂ O ₁₈	kalk.	C 59.63; N 2.72	H 8.05;
			+1H ₂ O	nadeno	C 59.58; N 2.57	H 8.16;
56)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(6''-deoksi-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
	>260°C	761 (M+Na) ⁺	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₃	kalk.	C 59.75;	H 8.61;
15			+2.5H ₂ O	nadeno	C 59.72;	H 8.46;
57)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[3-etoksikarbonil-propilkarbamoi]]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
	194-196°C	1091 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.07; N 2.56	H 8.00;
			+1H ₂ O	nadeno	C 58.00; N 2.57	H 8.05;
58)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[3-okso-]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
20	194-196°C	1091 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.07; N 2.56	H 8.00;
			+1H ₂ O	nadeno	C 58.00; N 2.57	H 8.05;
59)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[trans-2-hidroksi-ciklopentil-metilkarbamoi]]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
	249-252°C	1059 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₁₈	kalk.	C 58.82; N 2.59	H 8.29;
			+2.5H ₂ O	nadeno	C 58.82; N 2.43	H 8.25;
60)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-metoksikarbonil-butilkarbamoi]]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
25	200-201°C	1091 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₄ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 57.88; N 2.55	H 8.01;
			+1.7H ₂ O	nadeno	C 57.95; N 2.62	H 8.07;

	60)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2- metoksikarbonil-ciklopropil-metilkarbamoik]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		224-228°C	1087 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₀ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.28; N 2.56	H 7.66;
				+1.5H ₂ O	nadeno	C 58.17; N 2.62	H 7.73;
5	61)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2- metoksikarbonil-ciklopropil-metilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		224-228°C	1087 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₀ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.28; N 2.56	H 7.66;
				+1.5H ₂ O	nadeno	C 58.17; N 2.62	H 7.73;
	62)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2- metoksikarbonil-1-metil-etilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		214-218°C	1124 (M+Na) ⁺	C ₅₁ H ₈₀ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 56.86; N 2.60	H 7.86;
				+2H ₂ O	nadeno	C 55.64; N 2.43	H 8.12;
10	63)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[tiazol-2-11]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		242-242°C	1057 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₀ N ₄ O ₁₆ S ₂	kalk.	C 53.67 N 5.11	H 7.06
				+3.4H ₂ O	nadeno	C 53.59; N 5.18	H 6.90;
15	64)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[4,5- diemetil-tiazol-2-il-metilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		219-222°C	1057 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₈ N ₄ O ₁₆ S ₂	kalk.	C 56.29; N 4.95	H 7.34;
				+2.2H ₂ O	nadeno	C 56.10; N 4.80	H 7.46;
	65)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[3-etoksikarbonil-piperidin-1-il-karbonil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		188-193°C	1143 (M+Na) ⁺	C ₅₇ H ₈₈ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 59.15; N 2.42	H 8.01;
				+2H ₂ O	nadeno	C 59.17; N 2.43	H 8.01;
20	66)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[trans-2-etoksikarbonil-ciklopropilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		197-205°C	1087 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₈₀ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.09; N 2.56	H 7.67;
				+1.7H ₂ O	nadeno	C 58.13; N 2.87	H 7.92;
	67)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[trans-2- metoksikarbonil-ciklopropilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		218.5-221°C	1115 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₈₄ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.78; N 2.49	H 7.84;
				+1.7H ₂ O	nadeno	C 58.69; N 2.74	H 7.94;
25	68)	<u>(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-metoksikarbonil-2-fenil-etilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on</u>					
		200.5-202°C	1187 (M+Na) ⁺	C ₆₁ H ₈₄ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 60.99; N 2.33	H 7.38;
					nadeno	C 60.87;	H 7.73;

69) (3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[tiofen-2-il-metil-tiokarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

181°C (dec)	1087 (M+Na) ⁺	HRMS	kalk.	C ₅₁ H ₇₂ N ₂ O ₁₄ S ₄ Na
			nadeno	1087.3746 1087.38071

5 70) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-benzamido-6''-deoksi-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

244-251°C	880 (M+Na) ⁺	HRMS	kalk.	C ₄₆ H ₆₇ N O ₁₄ Na
			nadeno	880.4459 880.44386

71) (3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

233-238°C	11053 (M+Na) ⁺	C ₆₃ H ₇₂ F ₂ N ₂ O ₁₆	kalk.	C 59.15; H 7.21; N 2.60
		+2.5H ₂ O	nadeno	C 59.00; H 7.48; N 2.74

10

72) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-deoksi-6''-[3-(2-fluoro-fenil)kreido]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

>260°C	913 (M+Na) ⁺	C ₄₆ H ₆₇ F N ₂ O ₁₄	kalk.	C 60.78; H 7.65; N 3.08
		+1H ₂ O	nadeno	C 60.71; H 7.48; N 3.04

73) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''- 6''-bis[2-trifluorometil-fenilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

15

DEACILACIJA UZ UPOTREBU KALIJEVA CIJANIDA

Kalijev cijanid(50 mg) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-6''-bis[2-trifluorometil-fenilkarbamoil]pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on (550 mg, 0,41 mmol) u THF (5 ml) i metanola (5 ml) na temperaturi okoline. Nakon dva sata, dodaje se 10 ml metanola i smjesa se koncentrira do približno 5 ml. Dodaje se voda (50 ml) i precipitat se sakupi pomoću vakuum filtracije i osuši u vakuumskoj peći na 80 °C. Proizvod se pročisti pomoću flash kromatografije (5% metanol/diklorometan) da se dobije 130 mg (28%) proizvoda u obliku bezbojne krutine.

20

¹H NMR (250 MHz, d₆ DMSO) δ 9.02 (s, 1H); 9.0 (s, 1H); 7.5 (m, 8H); 5.35 (d, 1H, J=5Hz); 5.25 (d, 1H, J= 5Hz), 5.15 (d, 1H, J=5Hz); 5,1 (d, 1H, J=5Hz), 4.5 (s, 1H); 4.3 (m, 8H); 3.5-3.0 (m, 12H); 2.4 (d, 1H, J=14 Hz), 2,3 (dd, 1H, J=14,8 Hz); 2,0-1.0 (m, 21H); 0.95 (s, 3H); 0,9 (d, 3H, J=7Hz); 0,8 (s, 3H); 0,7 (s, 3H).

25

FAB MS: 11.51(M+Na)⁺. m. p. 173-174° C. Analiza, izračunata za C₅₅ H₇₀ F₆ N₂ O₁₆ + 1.5 H₂O C57.14 H6.36 N2.42; nadeno C57.18 H 6.08 N2.34

30 Primjer 74-89

Slijedeći spojevi se pripremaju iz odgovarajućih početnih materijala na analogan način uz upotrebu gornji postupaka.

Primjer)	ime	Formula	analiza elemenata
m.p.	M.S.		

35 74) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'', 6''-bis[pivaloil]-β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

>200°C	923 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₈ O ₁₆	kalk.	C 62.78; H 8.49;
		+0.75H ₂ O	nadeno	C 62.712; H 8.09;

75) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'', 6''-bis[etoksikarbonil-metilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

192-193.2 °C	1012 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₆ N ₂ O ₂₀	kalk.	C 58.112; H 7.51;
		+0.75H ₂ O	nadeno	C 58.01; H 7.15;

40

76) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'', 6''-bis[4-nitro-fenilkarbamoil]-β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

HR P941012 A2

	210 °C	1082 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₀ N ₄ O ₂₀ +2.5H ₂ O	kalk. C 56.43; N 4.96 nadeno C 56.21;	H 6.70; H 6.39;
	<u>77) (3β, 5α, 25R)-3-[(6',6"-bis[morfolin-1-ili-karbonil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	>250°C	1019 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₆ N ₂ O ₁₈ +1H ₂ O	kalk. C 58.90; N 2.80 nadeno C 59.00; N 2.74	H 7.87; H 7.93;
5	<u>78) (3β, 5α, 25R)-3-[(6',6"-bis[5-metil-izoksazol-3-ilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	>200°C	1024 (M+Na) ⁺	C ₄₉ H ₇₀ N ₄ O ₁₈ +1.5H ₂ O	kalk. C 57.16; N 5.44 nadeno C 57.17; N 5.52	H 7.09; H 6.96;
10	<u>79) (3β, 5α, 25R)-3-[(6',6"-bis[2-metoksi-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	194°C	1075 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₇₆ N ₂ O ₁₈ +1.0H ₂ O	kalk. C 61.70; N 2.62 nadeno C 61.40; N 2.77	H 7.28; H 7.09;
	<u>80) (3β, 5α, 25R)-3-[(4",6"-bis[2,4-difluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	228.6-231.2°C	1087 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₆₈ F ₄ N ₂ O ₁₆ +1.5H ₂ O	kalk. C 58.32; N 2.57 nadeno C 58.36; N 2.55	H 6.56; H 6.49;
15	<u>81) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2,4-difluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	220,9°C	910 (M+Na) ⁺ 932 (M+Na) ⁺	HRMS kalk. C ₄₆ H ₆₅ F ₂ N O ₁₅	Na: 932.4220 nadeno 932.4263	
	<u>82) (3β, 5α, 25R)-3-[(4",6"-bis[fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	>250 °C	1013 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₂ N ₂ O ₁₆		
20	<u>83) (3β, 5α, 25R)-3-[(4",6"-bis[benzilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	>220°C	1043 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₇₆ N ₂ O ₁₆ +1.5H ₂ O	kalk. C 63.05; N 2,67 nadeno C 63.12; N 2.73	H 7.54; H 7.50;
	<u>84) (3β, 5α, 25R)-3-[(4",6"-bis[2- metil-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
25	>220°C	1043 (M+Na) ⁺	C ₅₅ H ₇₆ N ₂ O ₁₆ +3H ₂ O	kalk. C 61.47; N 2,61 nadeno C 61.24; N 2.58	H 7.63; H 7.43;
	<u>85) (3β, 5α, 25R)-3-[(4"-6"-bis[furan-2-il-metilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on</u>				
	226-230°C (dec)	1023 (M+Na) ⁺	HRMS kalk. C ₅₁ H ₇₂ N ₂ O ₁₈	Na: 1023.4678 nadeno 1023.4643	

86) (3β, 5α, 25R)-3-[(4"-6"-bis[metoksikarbonil-metilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

205-210°C (dec)	1007 (M+Na) ⁺	HRMS kalk. za C ₄₇ H ₇₂ N ₂ O ₂₀	Na: 1007.4576 nađeno 1007.4620
--------------------	--------------------------	---	-----------------------------------

87) (3β, 5α, 25R)-3-[(4",6"-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

283-285°C	1037 (M+Na) ⁺	C ₅₃ H ₇₂ F ₂ N ₂ O ₁₅	kalk. C 60.00; H 7.27; N 2.64
		(+2.5H ₂ O)	nađeno C 60.10; H 7.35; N 2.88

88) (3β, 5α, 25R)-3-[[[(6'-deoksi-6'-fluoro-6"-(2,6-diklorobenzoi)]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

247°C (dec)	929 (M+Na) ⁺	C ₄₆ H ₆₃ Cl ₂ F O ₁₄	kalk. C 58.84; H 6.87; nađeno C 58.91; H 7.02;
		(+0.5H ₂ O)	

89) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-deoksi-4"-[2-fluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

261-266°C	1087 (M+Na) ⁺	C ₄₆ H ₆₆ F N O ₁₄	kalk. C 62.1; H 7.65; N 1.57
		(+0.75H ₂ O)	nađeno C 62.03; H 7.95; N 1.67

90) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-6"-bis[2,6-dikloro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

Mješavina(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-ona (0,5 g, 0,663 mmol), piridina (2 ml) i 4A molekularna sita (200 mg) se miješa na temperaturi okoline kroz 10 minuta. Mješavina se ohladi do 0 °C i doda se 2,6-diklorofenil izocijanat. Doda. se dimetil aminopiridin (100 mg) i reakcija se zagrije do sobne temperature i miješa preko noći. Mješavina se filtrira da se odstrane sita i razrijedi sa toluenom (50 ml). Otopina se koncentrira i ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije (2-4%. metanol/diklorometan) da se dobije 130 mg (17%) naslovnog spoja. FAB MS: 1131 (M+H)⁺; m. p. 205-206 °C; anal. kalk. za C₅₃ H₆₈ Cl₄ N₂ O₁₆; C 56,29; H 6.06; N 2.48. Nađeno: C 56.33; H 5.92; N 2.30.

Primjer 91(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2,6-dikloro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

Daljom elucijom stupca iz primjera 90 sa 6% metanol/diklorometan dobije se drugi proizvod,100 mg (16%) naslovnog spoja. FAB MS 943 (M+H)⁺; m. p. 209-210 °C; anal. kalk. za C₄₆ H₆₅ Cl₂ N O₁₅; C 58,59; H 6.95; N 1.49. Nađeno: C 58.36; H 6.86; N 1.3.

Primjer 92-110

Slijedeći spojevi se pripremaju iz odgovarajućeg početnog materijala i izocijanata ili kiselog klorida na analogan način uz upotrebu ugoranjih postupaka.

Primjer)	ime	formula	elementarna analiza
m.p.	M.S.		

92) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2,6-difluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

225-226°C	910 (M+H) ⁺	C ₄₆ H ₆₅ F ₂ N O ₁₅	kalk. C 58.40; H 7.35; N 1.48
		(+2H ₂ O)	nađeno C 58.73; H 7.23; N 1.64

93) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'-6"-bis[2,6-difluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

>250 °C	1065 (M+H) ⁺	C ₅₃ H ₆₈ F ₄ N ₂ O ₁₆	kalk. C 59.26; H 6.5; N 2.61
---------	-------------------------	---	---------------------------------

HR P941012 A2

nađeno C 58.99; H 6.1;
N 2.66

- 94) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'-6''-bis[2,2,2-trifluoro-etilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
199,9-202,9°C 1005 (M+H)⁺ HRMS kalk. za C₄₅ H₆₆ N₂ F₆ O₁₆ Na: 1027.4214
nađeno 1027.4187
- 5 95) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-[etoksikarbonil-metil karbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
223-224°C 884 (M+H)⁺ C₄₄ H₆₉ N O₁₇ kalk. C 58.00; H 7.41;
N 2.75
(+1.5H₂O) nađeno C 57.62; H 7.40;
N 2.82
- 96) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'-6''-bis[2,6-difluoro-benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
270°C 1035 (M+H)⁺ C₅₃ H₆₆ F₄ O₁₆ kalk. C 60,99; H 6.42;
(+0.5H₂O) nađeno C 60.97; H 6,18;
- 10 97) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'-6''-bis[benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
205-210°C 963 (M+H)⁺ C₅₃ H₇₀ O₁₆ kalk. C 65,48; H 7.36;
(+0.5H₂O) nađeno C 65.42; H 7.39;
- 15 98) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-[benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
259-251°C 859 (M+H)⁺ HRMS kalk. za C₄₆ H₆₆ O₁₅ Na: 881.4299
nađeno 881.4387
- 99) (3β, 5α, 25R)-3-[(6'-6''-bis[2,6-dikloro-benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
186°C 1101 (M+H)⁺ C₅₃ H₆₆ Cl₄ O₁₆ kalk. C 57,83; H 6.00;
nađeno C 57.53; H 6.07;
- 20 100) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-[2,6-dikloro-benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
>230°C 928 (M+H)⁺ C₄₆ H₆₄ Cl₂ O₁₅ kalk. C 57,85; H 7.07;
+1.5H₂O nađeno C 58.01; H 6.95;
- 101) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-[4-metoksi-benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
>200°C 888 (M+H)⁺ C₄₇ H₆₈ O₁₆ kalk. C 63.53; H 7.65;
nađeno C 63.34; H 7.66;
- 25 102) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-[2,4,6-trikloro-benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
>200°C 962 (M+H)⁺ C₄₆ H₆₃ Cl₃ O₁₅ kalk. C 55.83; H 6.72;
+1.5H₂O nađeno C 55.81; H 6.61;
- 30 103) (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-bis[4-metoksi-benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
>200°C 1022 (M+H)⁺ C₅₅ H₇₄ O₁₈ kalk. C 63.33; H 7.3;
+1H₂O nađeno C 63.50; H 6.92;
- 104) (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-bis[4-fluoro-benzoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on
172-174°C 999 (M+H)⁺ C₅₃ H₆₈ F₂ O₁₆ kalk. C 62.62; H 6.89;
+1.0H₂O nađeno C 62.81; H 6.57;
- 35 105) (3β, 5α, 25R)-3-[(6''-[2-fluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

HR P941012 A2

228-234°C 914 (M+H)⁺ HRMS kalk. za C₄₆ H₆₆ F N O₁₅ Na: 914.4314
nađeno 914.4350

106) (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

145-150°C 1051 (M+H)⁺ C₅₃ H₇₀ F₂ N₂ O₁₆ kalk. C 60.79; H 6.93;
N 2.68
+1H₂O nađeno C 60.95; H 7.07;
N 3.04

5 107) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2-fluoro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

226-229°C 900 (M+H)⁺ C₄₆ H₆₈ F N O₁₄ kalk. C 60.80; H 7.92;
N 1.54
+1.7H₂O nađeno C 60.83; H 7.53;
N 1.72

108) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2-fluro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

209-215°C 900 (M+H)⁺ C₄₆ H₆₈ F N O₁₄ kalk. C 59.85; H 7.97;
N 1.52
+2.5H₂O nađeno C 59.65; H 7.80;
N 1.88

10

109) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2-nitro-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

230-231°C 941 (M+H)⁺ C₄₆ H₆₆ N₂ O₁₇ kalk. C 57.85; H 7.39;
N 2.93
+2H₂O nađeno C 57.72; H 7.56;
N 3.10

15

110) (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2-bromo-fenilkarbamoil]- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

179-186°C 975 (M+H)⁺ C₄₆ H₆₆ Br N O₁₅ kalk. C 54.87; H 7.21;
N 1.39
+3H₂O nađeno C 54.95; H 7.14;
N 1.44

Pripravak A1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[3-okso-pentilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6'-penta-acetil- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

20

PCC OKSIDACIJA

25

Pridinijev klorokromat (577 mg, 2,68 mmol) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[3-hidroksi-pentilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6'-penta-acetil- β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on (328 mg, 0,268 mmol) u metilen kloridu (10 ml) koji sadrži suhi filter (2g), nakon 18 sati na sobnoj temperaturi mješavina se razrijedi sa eterom (20 ml) i mješavina se filtrira kroz silika gel (elucija sa etil acetatom). Filtrat se koncentrira i ostatak pročisti pomoću flash kromatografije (50% etil acetat/metilen klorid) da se dobije 184 mg naslovnog spoja u obliku bezbojne pjene. FAB MS: 1241 (M+Na)⁺.

30

Na analogan način, se pripreme slijedeći spojevi, pripravci A2-A3 iz odgovarajućeg početnog metrijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

Pripravak A2

35

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[2-okso-ciklopentil-metilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak A3

40

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-[2-okso-cikloheksilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

spirostan-12-on

Pripravak B1

5 (3β, 5α, 25R)-3-[(4"-[2-fluoro-fenilkarbamoil] -6"-t-butil-dimetilsilil]- β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

DEACILACIJA SILIL SUBSTITUIRANA SPOJEVA

10 Kalijev cijanid (11 mg) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(4"-[2-fluoro-fenilkarbamoil] -6"-t-butil-dimetilsilil]-2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (416 mg, 0=342 mmol) u THF (5 ml) i metanolu (5 ml). Nakon 2.5 sati, reakcija se ugasi dodavanjem ostene kiseline (3 kapi). Otopina se očisti sa. dušikom i zatim koncentrira, i ostatak pročisti pomoću flash kromatografije (2-67% metanol/metilen klorid) da se dobije 96 mg proizvoda u obliku bezbojne pjene. FAB MS: 1028 (M+Na)⁺

15 Pripravak C1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[2-metansulfinil- etilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' penta acetil 6-β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

20 SPRAVLJANJE SULFOKSIDA

25 (3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[2-metansulfinil- etilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' penta acetil -β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on (522 mg, 0,435 mmol) se otopi u. metilen kloridu (9 ml), 80 %, 3-kloroperoksi bnezoična kiselina se dodaje u porcijama na sobnoj tempreturi dok se početni materijal potroši (375 mg ukupno). Mješavina se razrijedi sa etil acetatom (30 ml) i ispere sa zasićenom NaHSO₃ otopinom (1 x) NaHCO₃ (2 x) i slanom vodom (1 x), osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije (5-8%) metanol/metilen klorid) da se dobije 397 mg proizvoda u obliku bezbojne pjene (75%) . FAB MS: 1253 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz , CDCL₃) δ 5.15 (m, 2H), 4.9 (m, 3H), 4.55 (d, 1H, J=11.0 Hz), 4.45 (d, 1H, J= 14.0 Hz), 4.35 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.8-3.45 (m, 14H), 3.4 (dd, 1H, J=9,0, 8.0 Hz), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.5 (dd, 1H, J= 8.0, 7.0 Hz), 2.35 (dd, 1H, J= 13.0, 12.0 Hz), 2.1 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 2.05 (s, 9H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.15 (m, 22H), 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.02(s, 3H), 0.85(s, 3H), 0.77(d, 3H, J=7,0 Hz).

35 Pripravak, D1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[2-metansulfinil- etilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' penta acetil -β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

40 SPRAVLJANJE SULFONA

45 (3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[2-metansulfinil- etilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' penta acetil -β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on (450 mg, 0.375 mmol) se otopi u metilen kloridu (8 ml) 80% 3-kloroperoksi benzoična kiselina se dodaje u porcijama na sobnoj temperaturi dok se sav početni materijal pretvori u bisulfon (360 mg ukupno preko 4 sata). Mješavina se razrijedi sa etil acetatom (30 ml) i ispere sa zasićenom otopinom NaHSO₃ (1 x) NaHCO₃ (2 x) i slanom vodom (1 x), osuši(Naj₂SO₄), filtrira i koncentrira vacuo. Ostatak se pomiješa u 1:1 metanol i voda i krutina se filtrira, ispere sa vodom i osuši da se dobije 436 mg proizvoda u. obliku bezbojne krutine (92%). FAB MS: 1285 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,8 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4,9 (m, 3H), 4,5 (d, 1H, J=11,0 Hz), 4,4 (m, 3H), 4,05 (m, 2H), 3,8-3.1 (m, 15H), 3,0 (s, 6H), 2,5 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz), 2.35 (dd, 1H, J=13,0, 12.0 Hz), 2.1 (m, 1H), 2.1 (s, 3H) , 2.05 (s, 9H), 2.0 (s, 3H), 1.9-1.15 (m, 22H), 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0,77 (d, 3H), J= 7,0 Hz)

50 Pripravak E1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-okso-2-pirolidin-1-il-etilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' penta acetil -β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

OBLIKOVANJE AMIDA

60 Dimetilaminopropil 3-etil karbodiimid hidroklorid (65 mg, 0.34 mmol) i hidroksibenzotriazol (42 mg, 0.31 mmol) i pirolidin (64 μl , 0.77 mmol) se dodaju, otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[karboksi-metilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' penta acetil -β- D- celobiozil)oksi]-spirostan-12 ona (180 mg, 0.154 mmol) u metilen kloridu (2 ml) na sobnoj temperaturi. Nakon 4 sata, mješavina se razrijedi sa etil acetatom (30 ml) , ispere sa 1N HCl (2 x), slanom vodom (1 x),

osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije (4% metanol:metilen klorid) da se dobije 1.55 mg naslovnog spoja u obliku bezbojne krutine(78%).FAB MS:1295(M+Na.)⁺. ¹H NMR (250 M-z, CDCl₃) δ 5.1(dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz), 5.07 (dd, 1-, J=8.0, 7.0 Hz), 4.98 (dd, 1H, J=9.0, 9.0 Hz), 4.82 (m, 2-), 4.6-3.3 (m, 27 H), 2.5 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz), 2.35 (cd, 1H, J=13.0, 12.0 Hz), 2.1 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 1.9-1.15 (m, 30H), 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77(d, 3H, J= .0 Hz)

Na analogan način, se pripremaju slijedeći spojevi, pripravci E2-E5 iz odgovarajućeg početnog materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

10 Pripravak E2

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[3-okso-3-pirolidin-1-il-propilkarbamoil] -2' , 2", 3', 3", 6' penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

15 Pripravak E3

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[metilaminokarbonil-metilkarbamoil] -2' , 2", 3', 3", 6' penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

20 Pripravak E4

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-(metilaminokarbonil)-etilkarbamoil] -2' , 2", 3', 3", 6' penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

25 Pripravak E5

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-(dimetilaminokarbonil)-etilkarbamoil] -2' , 2", 3', 3", 6' penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

30

Pripravak F1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[karboksi-metilkarbamoil] -2' , 2", 3', 3", 6' penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

35

HIDROBENDLIZA BENZIL ESTERA

10% Pd na ugljiku. (100 mg) se doda otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[benziloksikarbonil-metilkarbamoil] -2' , 2", 3', 3", 6' penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on (500 mg, 0,37 mmol) u etil acetatu (20 ml) i metanolu (5 ml). Reakcija se izvodi pod 40 psi vodika i miješa u. Parr aparatu. Nakon 3 sata, mješavina se pročisti sa dušikom, katalizator se odstrani filtracijom i filtrat se koncentrira da se dobije proizvod u obliku bezbojne krutine (400 mg, 93%). FAB MS: 1189 (M+NA)⁺, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.1(bs, 2H), 6.25(bs, 1H), 5.9 (bs,1H), 5.15 (m, 3H), 4.85 (m, 3H), 4.6 (m, 3H), 4.4-3.4 (m, H), 3.35 (dd, 1H, J= 9.0, 8.0 Hz), 2.5 (dd, 1H, J= 8.0, 7.0 Hz), 2.35 (dd, 1H, J= 13.0, 12.0 Hz), 2.1 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2=3 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 1.9-1.15 (m, 30H), 1.05 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 1.02 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77(d, 3H, J= 7.0 Hz).

Na. analogan način, se pripremi slijedeći spoj, pripravak F2 iz prikladnog početnog materijala uz upotrebu gore navedenog općegpostupka.

50

Pripravak F2

(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-karboksi-etilkarbamoil] -2' , 2", 3', 3", 6' penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

55

Pripravak G1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-bis[2-metoksi-fenilkarbamoil]- penta acetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

60 KARBAMOILACIJA ILI ACILACIJA

Mješavina (3 β , 5 α , 25R)-3-[(2', 2'', 3', 3'', 4'' pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (0,50g, 0.52 mmol) metilen klorida (5 ml), trietilamina (0,51 ml, 3,63 mmol) i dimetilaminopiridina (0,10 g) se ohladi do 0 °C pod dušikovom atmosferom, 2-metilfenil izocijanat (0,42ml, 3,11 mmol) se doda i reakcija se miješa na 0 °C kroz 15 minuta, zatim na sobnoj temperaturi kroz 2 sata. Po završetku, reakcija se ugasi sa metanolom. Ugašena mješavina se razrijedi sa etil acetatom, ispere sa 1N otopinom klorovodične kiseline (2 x), zasićenom otopinom natrijeva bikarbonata (1 x) i slanom vodom (1 x), osuši preko natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira, in vacuo. Ostatni materijal se obradi flash kromatografijom (50% etil acetat/heksani) da se dobije 0.64 g (97% dobiti) naslovnog spoja.

¹H NMR (250 MHz, CDC₃) δ 7,4 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7.1-6.8 (m, 8H), 5.25-3.3 (m-24H), 2.6-1.1 (m, 40H), 1.05 (d, 3H, J=7), 10(s, 3H), 0.8(s, 3H), 0.75(d, 3H, J=).

Na analogan način se pripremaju slijedeći spojevi, pripravnici G2-G25, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu, gore navedenog općeg postupka.

Pripravak G2

(
(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G3

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[2,4-difluoro-fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G4

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[pivaloil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G5

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[etoksikarbonil-metilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G6

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[nitro-fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G7

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[n2-trifluorometil-fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G8

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[5-metil-izoksazol-3-ilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G9

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[2,4-difluoro-fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G10

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[2,4-difluoro-fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G11

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6', 6''-bis[4- nitro-fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G12

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'', 6''-bis[fenilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G13

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'', 6''-bis[benzilkarbamoil] -pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak G14(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-metil-fenilkarbamoil] -pentaacetil -β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G15(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[4-acetil-fenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G16(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[3-acetil-fenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G17(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-3 -5 -dimetoksi-fenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G18(3β, 5α, 25R)-3-[(4"-[2-fluorofenil karbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil -6" -tert-butil dimeti silil β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G19(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G20(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[3-metil-fenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G21(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-bis[2-fluoro-fenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G22(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-[2-fluoro-fenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G23(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-deoksi-4"-[2-fluorofenilkarbamoil] -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G24(3β, 5α, 25R)-3-[(6" benzamido-6"-deoksi -2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak G25(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-deoksi -6"-[(3(2-fluorofenil)ureido]-2', 2", 3', 3", 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onPripravak H1(3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6", -bis-[furan-2-il-metilkarbamoil]-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

KARAMOILACIJA UZ UPOTREBU KARBONIL DIIMIDAZOLA

5 Mješavina (3 β , 5 α , 25R)-3-[2',2'',3',3'',6'-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (0,50 g, 0,52 mmol), karbonildiimidazola (0,21 g, i.30 mmol) i diizopropiletilamina (0,45 ml, 2,59 mmol) u diklorometanu (5 ml) se miješa na sobnoj temperaturi kroz 2 sata. Doda se furfuralamin (0,23 ml, 2,59 mmol) i reakcijska smjesa se miješa kroz 3 sata na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, reakcija se razrijedi sa etil acetatom, ispere sa 1N klorovodičnom kiselinom (2 x), zasićenom otopinom natrijeva bikarbonata (1 x) i slanom vodom (1 x), osuši preko anhidridnog natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira in vacuo.

10 Sirovi proizvod se obradi flash kromatografijom (60% etil acetat/heksani) da se dobije 0.40 g ' (64%) naslovnog spoja, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.4-7.3 (m, 4H), 6.35-6.15 (m, 8H), 5.5-3.4 (m, 17H), 3.3 (t, 1H, J=10), 2,6-1,1 (m, 40H), 1.05 (d, 3H, J=7), 1.0 (s, 3H), 0,9 (s,3H), 0.8(d, 3H ,J=).

15 Na analogan način se pripremaju slijedeći spojevi, pripravci H2-H40, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

Pripravak H2

20 (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'' , 6'' , -bis-[metoksikarbonil-metilkarbamoil]-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H3

25 (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'' , 6'' , -bis-[morfolin-1-il-karbonil]-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H4

30 (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'' , 6'' , -bis-[3-dimetilamino-fenilkarbamoil]]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H5

35 (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'' , 6'' , -bis-[4-metil-piperidin-2-il-karbonil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H6

40 (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis-[pirolidin-1-il-karbonil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H7

45 (3 β , 5 α , 25R)-3-[(6'' -indolin-1-il-karbonil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H8

50 (3 β , 5 α , 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis piridin-2 -il-metilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H9

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6'' -[piridin-2 -il-metilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

55 Pripravak H10

(3 β , 5 α , 25R)-3-[(6'' , 6'' -bis-[trans-2 -hidroksi-cikloheksilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

60 Pripravak H11

(3β, 5α, 25R)-3-[(6'' , 6'' -bis-[2 -etoksikarbonil -etilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

5 Pripravak H12

(3β, 5α, 25R)-3-[(6'' , 6'' -bis-[2 -metoksi-etilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

10 Pripravak H13

(3β, 5α, 25R)-3-[(6'' , 6'' -bis-[etoksikarbonilmetil-metil-karbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

15 Pripravak H14

(3β, 5α, 25R)-3-[(6'' , 6'' -bis-[metoksikarbonil-pripilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

20 Pripravak H15

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis-[1,2-bis(metoksikarbonil)-etilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

25 Pripravak H16

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis-[2-metoksikarbonil-etilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

30 Pripravak H17

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis-[t-butoksikarbonil-etilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

35 Pripravak H18

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis-[1-tiofen-2-il-etilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

40 Pripravak H19

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis-3-hidroksi-pripilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

45 Pripravak H20

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis-[tiofen-2-il-metilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

50 Pripravak H21

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis [2-metoksikarbonil-pripilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

55 Pripravak H22

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'' , 6'' -bis [etoksikarbonil-metilkarbamoil]-2' ,2'' ,3' ,3'' ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

60 Pripravak H23

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [2-metilsulfanil-etilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H24

5

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [4-nitro-benzilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H25

10

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [3-fluoro-benzilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H26

15

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [2-metoksikarbonil-2-metil-propilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H27

20

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [3-etoksikarbonil-propilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H28

25

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [trans-2-hidroksi-ciklopentil metilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H29

30

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [2- metoksikarbonil-butilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H30

35

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [1- metoksikarbonil-ciklopropil-metilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H31

40

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [1- metoksikarbonil-1-metil-etilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H32

45

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [tiazol-2-il-metilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H33

50

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [4,5-dimetil-tiazol-2-il-metilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H34

55

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [3-etoksikarbonilpiperidin-1-il karbonoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H35

60

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [1-benziloksikarbonil-metilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H36

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [2-benziloksikarbonil-etilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H37

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [3-hidroksi-pentilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H38

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [2-metoksikarbonil-2-fenil-etilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H39

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [tiofen-2-il-metil-tiokarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak H40

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [2-fluoro-fenilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak J1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [3-flouro- fenilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-kloroacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

KARAMOILACIJA UZ UPOTREBU KATALIZE BAKRENOG KLORIDA

Bakreni klorid. (3.48 g, 36 mmol) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-kloroacetil- β - D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (10.0 g, 8.8 mmol) i 2-fluorofenilzocijanata (4 ml, 36 mmol) u suhom dimetilformamidu (60 ml) na sobnoj temperaturi. Nakon 3 sata, mješavina se razrijedi sa etil acetatom (100 ml) i ispere sa 1N HCl (2 x) i slanom vodom (1 x), osuši (Na₂SO₄) filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatak se otopi u metilen kloridu (50 ml) i dodaje se metanol (75 ml). Metilen klorid se odstrani in vacuo i krutina se precipitira iz metanola. Krutina se filtrira, ispere sa metanolom i osuši da se dobije 10.6 g proizvoda u obliku bezbojne krutine (86%). m. p. 212-214 °C FAB MS; 1433 (M+Na)⁺, ¹H NMR(250 MHz, CDCl₃) δ 7.9 (m, 2H), 7.05 (m, 8H); 5.35 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 5.28 (dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz); 5.15 (dd, 1H, J=9.0, 9.0 Hz); 5.05 (dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz); 4.98 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 4.72 (d, 1H, J=9.0 Hz); 4.6 (m, 3H); 4.4-3.4 (m, 18H); 3.35 (dd, 1H, J=10.0, 9.0 Hz); 2.5 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 2.35 (dd, 1H, J=13.0, 12.0 Hz); 2.1 (m, 1H); 2.1-1.1 (m, 22H); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.02 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 0.77 (d, 3H, J= 7.0 Hz).

Pripravak J1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4" , 6" -bis [trans-2-etoksikarbonil -ciklopropilkarbamoil]-2' ,2" ,3' ,3" ,6' -penta-acetil- β - D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

KARBAMOILACIJA UZ UPOTREBU KATALIZE DIBUTIL KOSITAR DILAURATA

(3β, 5α, 25R)-3-[(6" -2' ,2" ,3' ,3" ,6' -pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on (244 mg, 0.253 mmol) se dodaje svježe priređenoj otopini trans-2-karboetoksi-ciklopropilzocijanata (2.53 mmol) u toluenu (10 ml), Dibutil kositar dilaurat (0.11 ml, 0.19 mmol) se dodaje i reakcija se miješa kroz 48 sati. Volumen otapala se reducira u vacuum-u do 2 ml i proizvod se precipitira sa neksanima. Krutina se filtrira i pročisti pomoću flash kromatografije (50% etil acetat; metilen klorid) da se dobije 154 mg proizvoda u obliku bijele krutine. FAB MS: 1297 (M+Na)⁺.

Na analogan način se pripreme slijedeći spojevi, pripravak J2 i J3 iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

Pripravak J2

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6'' -bis [3-okso-butilkarbamoi]-2', 2'', 3', 3'', 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak J3

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6'' -bis [trans-2-metoksikarbonil-ciklopentilkarbamio]-2', 2'', 3', 3'', 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak K1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-dideoksi]-2', 2'', 3', 3'', 6' -penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan

DEJODIZACIJA

Otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-dideoksi- 6', 6''-dijodo-pentaacetil-β - D- celobiozil)oksi]-spirostan (150 mg, 0.128 mmol) i *n*-butil kositar hidrida (0.105ml, 0.39 mmol) u anhidridnom toluenu (5 ml), se doda azoizobutirlnitrila (10 mg) na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa pažljivo drži na refluksu, pod dušikovom atmosferom kroz 3 sata, ohladi i koncentrira *in vacuo*. Ostatni materijal se melje sa heksanima, filtrira i osuši da se dobije 75 mg (64% dobiti) bezbojne krutine. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5,2-4,3 (m, 13H); 3,6-3,3 (m, 7H); 2,2-1,0 (m, 42H), 0,95 (d, 3H, J=7); 0.82-0.70 (m, 9H). FAB MS: 919 (M + H)⁺.

Pripravak L1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-dideoksi- 6', 6''-difluoro-penta-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan

FLUORINACIJA

Otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2'', 3', 3'', 4''-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostana (750 mg, 0.79 mmol) u anhidridnom dimetoksietanu (3 ml), doda se dietilamino sumpor trifluorid (0.833 ml, 6,30 mmol) na 0° C, Nakon 15 minuta, reakcija se zagrije do sobne temperature, zatim zagrije do umjerenog refluksa kroz 3 sata. Po završetku reakcija se ohladi i izlije u ledenu vodu. Proizvod se ekstrahira sa etil acetatom (50 ml) i ispere sa 0,1 N otopinom klorovodične kiseline (1 x), otopinom natrijeva bikarbonata (1 x) i slanom vodom (1 x), osuši preko natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira *in vacuo*. Sirovi proizvod se pročisti pomoću flash kromatografije (35% etil acetat/heksani) da se dobije 350 mg (45%) bezbojne krutine. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.25-3.3. (m, 18H); 2.1-1.0 (m 42H) 0,95(d, 3H, J=7) :0.8(s, 3H); 0.8(d, 3H, J=7); 0.75(s, 3H).

Na analogan način, se pripreme slijedeći spojevi, pripravci L2-L4, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka

Pripravak L2

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-dideoksi- 6', 6''-difluoro-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan

Pripravak L3

(3β, 5α, 25R)-3-[(6'', -deoksi- 6''-fluoro-heksaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak L4

(3β, 5α, 25R)-3-[(6'', -deoksi- 6''-fluoro-heksaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak M1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-dideoksi-6', 6''-dikloro-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

KLORINACIJA

Mješavina (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6''-dimesil-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (3,00 g, 2.68 mmol), litij klorida (3.25 g) i N,N-dimetilformamida (40 ml) se zagrijava do 85 C i miješa, kroz 1 sat. Reakcija se zatim ohladi,

razrijedi sa etil acetatom, ispere sa vodom (2 x) i slanom vodom (1 x), osuši preko natrijeva sulfata filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatni materijal se melje sa heksanima, filtrira i osuši da se dobije 2,28 g (823 %) bezbojne krutine.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.2-3.45 (m, 17H); 3,35 (t, 1H, J=10); 2,6-1.15 (m, 40 H); 1.05 (d, 3 H, J=7 Hz); 1.0 (s, 3H); 0.9 (s, 3H); 0,8 (d, 3H, J=7 Hz).

Na analogan način, se pripremi slijedeći spoj, pripravak M2, iz odgovarajućeg početnog materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

Pripravak M2

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dideoksi-6', 6"-dikloro-pentaacetil- β - D- laktosil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak N1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dideoksi-6', 6"-dijodo-pentaacetil- β - D- celobiosil)oksi]-spirostan

JODIZACIJA

Mješavina (3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2", 3', 3", 4"-pentaacetil- β - D- celobiosil)oksi]-spirostana (1.00 g, 1.05 mmol), imidazola (0.43 g, 6.38 mmol), i trifenil-fosfina (1.65 g, 6.38 mmol) se otopi u toluenu (20 ml). Jod (1,06 g, 4.20 mmol) se doda i reakcija se drži na umjerenom refluxu kroz 3 sata. Po završetku, reakcija se ohladi, razrijedi sa etil acetatom, ispere sa 1N klorovodičnom kiselinom (1 x), otopinom natrijeva bikarbonata (1 x) i slanom vodom (1 x), osuši preko natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira in vacuo. Sirovi proizvod se pročisti pomoću flash kromatografije da se dobije 0.53 g (43%) bezbojne krutine.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.3-3.0. (m, 18 H); 2.2-1.0 (m 42H) 0,95 (d, 3H, J=7 Hz) : 0.8 (s, 3H); 0.75 (d, 3H, J=7 Hz); 0.70 (s, 3H), FAB MS: 1171 (M+H)⁺

Pripravak O1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dideoksi-6', 6"-diamino-pentaacetil- β - D- celobiosil)oksi]-spirostan

Pd/C katalizirana redukcija

Otopina (3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-diazidopentaacetil- β - D- celobiosil)oksi]-spirostan (15 ml) i etanolu (20 ml) se doda u Parr-ovu bocu. Dušik se propusti kroz sistem kroz 2 minute. 10% Pd/C (100 mg) se doda i boca se stavi na Parr-ovu miješalicu na 30 psi kroz 6 sati. TLC, u ovoj točki pokazuje vrlo malo reakcije, tako da se sistemu doda više katalizatora (100 mg) i octene kiseline (1 ml). Reakcija se miješa dodatnih 24 sata na 30 psi. Iako nezavršena, reakcija se pročisti sa dušikom i filtrira kroz miliporski filtracijski sistem, Filtrat se koncentrira in vacuo, zatim pročisti pomoću flash kromatografije (2 do 6 % metanol/metil en klorid) da se dobije 600 mg (40%) proizvoda u obliku prljavo bijele krutine.

Na analogan način, se pripremi slijedeći spoj, pripravak O2, iz odgovarajućeg početnog materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

Pripravak O2

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dideoksi-6', 6"-diaminopentaacetil]- β - D- celobiosil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak P1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dideoksi-6', 6"-diazido-pentaacetil- β - D- celobiosil)oksi]-spirostan-12-on

PROMJENA MJESTA AZIDA

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dimesil-pentaacetil- β - D- celobiosil)oksi]-spirostan-12-on (0,60 g; 0,54 mmol) se otopi u N,N-dimetilformamidu (8 ml). Ovoj otopini, se doda natrijev azid (0.19 ml; 5,35 mmol). Reakcija se zagrijava do 100 °C i miješa kroz 5 sati pod dušikovom atmosferom. Reakcija se ohladi, razrijedi sa etil acetatom, ispere sa vodom (2 x) i slanom vodom (1 x), osuši preko natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira in vacuo. Sirovi proizvod se pročisti pomoću flash kromatografije (40 %, etil acetat/heksani) da se dobije 0.38 g (70 %) bijele krutine. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.25-3.25 (m, 18H); 2.6-1.15 (m, 40H); 1,05 (d, 3H, J=7); 1.02 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 0.8 (d, 3H, J=7).

Na analogan način, se pripremi slijedeći spoj, pripravak P2, iz odgovarajućeg početnog metrijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

Pripravak P2

5

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dideoksi-6', 6"- diazido-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak Q1

10

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dimesil-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

MESILACIJA

Otopina (3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2", 3', 3", 4"-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostana (3.50 g, 3.63 mmol) i trietilamina (5,10 ml, 36,00 mmol); u diklorometanu (30 ml) se ohladi do 0 °C. Mesil klorid (1.69 ml, 22.00 mmol) i dimetilaminopiridin (1.00 g) se dodaju i reakcija se miješa na 0 °C 2 sata. Reakcija se razrijedi sa etil acetatom, ispere sa 1N otopinom klorovodične kiseline (2 x), otopinom natrijeva bikarbonata (1 x) i slanom vodom (1 x), osuši preko natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatni materijal se otopi u diklorometanu i dodaju se haksani. Diklorometan se odstrani in vacuo i precipitat koji nastaje se filtrira, ispere sa heksanima i osuši pod vacuum-om da se dobije 3,61 g (88,8 %) bezbojne krutine.

20

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5,25-3,3 (m, 18H); 3,1 (d, 6H, J=7 Hz); 2,6-1,1 (m, 40H); 1,0 (s, 3H); 0,95 (d, 3H, J=7 Hz); 0,77(d, 3H, J=7Hz); 0,7 (s, 3H).

Na nalogan način, se pripreme slijedeći spojevi, pripravci Q2-Q3, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

Pripravak Q2

30

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dimesil-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak Q3

35

(3β, 5α, 25R)-3-[(6', 6"-dimesil-pentaacetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak R1

2,2'-azo-bis-(2-metil)propionitril (60 mg) se dodaje otopini tri-n-butil kositar hidrida (0.393 ml, 1,6 mmol) i (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-bromo-6"-2', 2", 3', 3", 4",6'-pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on (1.0 g, 0,973 mmol) u duhom toluenu (30 ml) na sobnoj temperaturi. Mješavina se zagrije do umjerenog refluksa kroz 3 sata, ohladi, i koncentrira in vacuo. Proizvod se melje sa heksanima, filtrira i ispere sa heksanima, i krutina se pročisti pomoću flash kromatografije (50%, etil acetat/heksani) da se dobije 0,37 g naslovnog spoja u obliku bezbojne krutine (40 %). FAB MS; 971 (M+Na)⁺, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.15(dd, 1H, J=10.0, 9.0 Hz); 4,85 (m, 3H); 4,5 (d, 1H, J=11,0 Hz); 4,45 (m, 2H); 4,35 (m, 1H); 4,05 (dd, 1H, J=12.0, 5.0 Hz); 3,7 (dd, 1H, J=9,0, 8,0 Hz); 3,6-3,3 (m, 6H); 2,5 (dd, 1H, J=8, 7,0 Hz); 2,4 (d, 1H, J=5.0 Hz); 2,35(dd, 1H, J=13.0, 12.0 HZ); 2,15 (m, 1H,); 2,1(s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,03 (s, 9H); 2,0-1,1 (m, 26H); 1,05(d, 3H, J=7,0Hz); 1,02 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 0,77(d, 3H, J=7.0 Hz).

45

Pripravak S1

(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-amino-6"-deoksi-2', 2", 3', 3".6'-penta-acetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

REDUKCIJA AZIDA

55

(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-azido-6"-deoksi-2', 2", 3', 3",6'-pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on (966 mg, 0,976 mmol) se dodaje u obliku otopine u THF (3 ml) otopini kositrenog klorida (277 mg, 1,46 mmol) u metanolu (10 ml) koja sadrži 90 mg aluminijeva klorida. Nakon miješanja preko noći na sobnoj temperaturi, mješavina se razrijedi sa etil acetatom (30 ml) i ispere sa otopinom NaHCO₃ (2 x) i slanom vodom (1 x), osuši (Na₂SO₄) filtrira i koncentrira. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije (5% metanol/metilen klorid) da se dobije 435 mg proizvoda u obliku bezbojne krutine (46 %) FAB MS: 986 (M+Na) .

60

Pripravak T1(3β, 5α, 25R)-3-[(6"-azido-6"-deoksi-2', 2", 3', 3",6'-pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on5 ZAMJENA BROMIDA SA NATRIJEVIM AZIDOM

Natrijev azid (240 mg, 3.69 mmol) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-bromo-6"-deoksi-2', 2", 3', 3",6'-pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (1.0 g, 0.923 mmol) u suhom DMF (10 ml) na sobnoj temperaturi. Mješavina se zagrijava do 60°C kroz 5 sati, ohladi, i razrijedi sa etil acetatom (100 ml). Mješavina se ispere sa vodom (3 x) i slanom vodom (1 x), osuši (Na₂SO₄) filtrira i koncentrira in vacuo. Proizvod se melje sa etil azatom/heksanim, filtrira i osuši da se dobije 916 mg naslovnog proizvoda u obliku bezbojne krutine (100%). FAB MS; 1012 (M+Na)⁺, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.15 (dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz); 4.90 (m, 3H); 4.5 (m, 3H); 4.3 (m, 1H); 4.1 (dd, 1H, J=12.0, 6.0 Hz); 3.75 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 3.7-3.40 (m, 6H); 3.35 (dd, 1H, J=8, 8.0 Hz); 2.72 (d, 1H, J=5.0 Hz); 2.5 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 2.4 (m, 1H); 2.1 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.03 (s, 3H); 2.02 (s, 3H); 2.0-1.1 (m, 21h); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.02 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 0.77 (d, 3H, J=7.0 Hz).

Pripravak U120 (3β, 5α, 25R)-3-[(6"-bromo-6"-deoksi-2', 2", 3', 3",6'-pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-onBROMINACIJA

Ugljikov tetrabromid (0.72 g, 2.2 mmol), trifenilfosfin (1.36 g, 5.2 mmol) i piridin (0.64 ml, 8 mmol) se dodaju otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2", 3', 3",6'-pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (2.0 g, 2.08 mmol) u metilen kloridu (15 ml) na sobnoj temperaturi. Nakon 24 sata, reakcija se ugasi dodavanjem metanola (1 ml), razrijeđenim sa etil acetatom (50 ml) i ispere sa otopinom NaHCO₃ (1 x), 1N HCl (1 x) i slanom vodom (1 x). Otopina se osuši (Na₂SO₄) filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije (55%, etil acetat/Heksani) da se dobije brom u obliku bezbojne krutine (2.0 g, 83%). m.p. 225-230 °C. FAB MS: 1050 (M+Na)⁺. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.15 (dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz); 4.90 (g, 2H, J=9.0 Hz); 4.85 (dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz); 4.95 (m, 3H); 4.3 (m, 1H); 4.1 (dd, 1H, J=12.0, 6.0 Hz); 3.75 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 3.7-3.40 (m, 7H); 3.35 (dd, 1H, J=8.0, 8.0 Hz); 3.1 (d, 1H, J=5.0 Hz); 2.5 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 2.4 (d, 1H, J=5.0 Hz); 2.35 (dd, 1H, J=13.0, 12.0 Hz); 2.15 (m, 1H); 2.1 (s, 3H); 2.09 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.03 (s, 6H); 2.0-1.1 (m, 21H); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.02 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 0.77 (d, 3H, J=7.0 Hz).

Pripravak V1(3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2", 3', 3",6'-penta-acetil -6"-tert-butil-dimetilsilil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on40 MONOSILACIJA

Tert-butil dimetil silil klorid (0.34 g, 2.28 mmol) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2", 3', 3",6'-pentaacetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12 (2.0 g, 2.07 mmol) u suhom dimetil formamidu (10 ml) koji sadrži imidazol (280 mg, 4.14 mmol) i N,N—dimetil 4-amino piridin (100 mg). Nakon 24 h, dodaje se daljih 157 mg tert-butil dimetil silil klorida i smjesa se miješa slijedećih 24 sata. Mješavina se razrijedi sa etil acetatom (50 ml) i ispere sa vodom (3 x) 1N HCl (2 x) i slanom vodom (1 x), osuši (Na₂SO₄) filtrira i koncentrira in vacuo da se dobije naslovni spoj u obliku bezbojne pjene (2.3 g, 100%). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz); 5.05 (dd, 1H, J=9.0, 8.0 Hz); 4.8 (m, 2H); 4.5-3.3 (m, 15H); 2.5 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 2.4 (d, 1H, J=5.0 Hz); 2.35 (dd, 1H, J=12.0 Hz); 2.15 (m, 1H); 2.1 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.02 (s, 9H); 2.0-1.1 (m, 20H); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.02 (s, 3H); 0.88 (s, 9H); 0.85 (s, 3H); 0.77 (d, 3H, J=7.0 Hz); 0.02 (s, 6H).

Pripravak W1(3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2", 3', 3",6'-penta-kloroacetil -6"- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

55

HIDROLIZA PARAMETOKSI BENZILIDENA

Trifluorooctena kiselina (19 ml) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(4", 6"-[(4"-metoksibenziliden]-2', 2", 3', 3",6'-penta-kloro-acetil - β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-ona (23.7 g, 0.019 mol) u diklorometanu (150 ml) i metanola (50 ml). Nakon 4 sata, mješavina se ispere sa vodom (3 x) NaHCl₃ (2 x) i slanom vodom (1x) osuši (Na₂SO₄) filtrira i koncentrira. Ostatak se otopi u minimalnoj količini etil acetata i precipitira sa heksanim. Krutina se filtrira i ispere sa heksanim i osuši da se dobije 19.2 g proizvoda u obliku bezbojne krutine (90 %). m.p. 224-226. FAB MS: 1159

(M+Na)⁺. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.2 (dd, 1H, J=9.0, 9.0 Hz); 5.1 (dd, 1H, J=9.0, 9.0 Hz); 4.95 (m, 2H); 4.6 (m, 3H); 4.2-3.4 (m, 21H); 3.35 (dd, 1H, J=9.0, 9.0 Hz); 3.1 (bs, 1H); 2.5 (dd, 1H, J=8.0, 7.0 Hz); 2.35 (dd, 1H, J=13.0, 12.0 Hz); 2.1 (m, 1H); 1.9-1.1 (m, 22H); 1.05 (d, 3H, J=7.0 Hz); 1.02 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 0.77 (d, 3H, J=7.0 Hz).

5 Pripravak X1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-[(4-metoksibenziliden]-2', 2'', 3', 3'', 6'-penta-kloro-acetil- β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

10 OBLIKOVANJE PARAMETOKSIBENZILIDENA I KLOROACETILACIJA

Kamforsumporna kiselina (3 g) se dodaje mješavini (3β, 5α, 25R)-3-[(β - D- celobiozil)oksi]-spirostan-12 (50 g, 0.066 mol) i anisaldehyd dimetil acetata 850 ml, 0.29 mol) u 1,2-dikloroetanu (1500 ml). Suspenzija se zagrijava do temperature refluksa i destilira se 200 ml otapala. Nakon 4 sata na temperaturi refluksa, želatinozna mješavina se ohladi na 0 °C i obradi sa piridinom (160 ml, 1.99 mol) i klorooctenim anhidridom (170 g, 1 mmol). Reakcija se ostavi zagrijati do sobne temperature i nakon 2 sata, mješavina se ispere sa 1N HCl (3 x), NaHCO₃ (1 x) i slanom vodom (1 x), osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira in vacuo, Ostatak se otopi u minimalnoj količini etil acetata i proizvod se precipitira sa heksanima. Krutima se filtrira, ispere sa heksanima i osuši da se dobije 78.7 g proizvoda u obliku bezbojne krutine (95%). m. p. 249-251. FAB MS: 1277 (M+Na)⁺.

20 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, 2H, J= 9.0 Hz); 6.88 (d, 2H, J= 9.0 Hz); 5=45 (s, 1H); 5.3 (m, 2H); 5.0 (m, 2H); 4=7 (d, 1H, J= 7.0 Hz); 4.6 (m, 2H); 4.3 (m, 2H); 4=2 (dd, 1H, J= 11.0, 6=0 Hz); 4.2-3.5 (m, 14H); 3.8 (s, 3H); 3.35 (dd, 1H, J= 11.0, 10.0 Hz); 2.5 (dd, 1H, J= 8.0, 7.0 Hz); 2.35 (dd, 1H, J= 13.0, 12.0 Hz); 2.1 (m, 1H); 2.1-1.0 (m, 25H); 1.05 (d, 3H, J= 7.0 Hz); 1.02 (s, 3H); 0.85 (s, 3H); 0.77 (d, 3H, J=7.0 Hz).

Pripravak Y1

(3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2'', 3, 3'', 6'-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

30 HIDROLIZA BENZILIDENA

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-benziliden-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi] spirostan-12-on (0,75 g, 0,712 mmol) se dodaje u ledenu octenu kiselinu (3 ml) i vodu (2 ml). Reakcija se zagrijava do 80 °C i miješa kroz 2 sata pod dušikovom atmosferom. Po završetku, reakcija se ohladi i zatim se dodaje ledu. Organski materijal se ekstrahira sa etil acetatom (75 ml), zatim ispere sa vodom (2x), zasićenom otopinom natrijeva bikarbonata (2x), i slanom vodom (1x). Organski sloj se osuši preko natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatak materijal se mrvi sa heksanima, filtrira, ispere sa heksanima i osuši da se dobije 670 mg (98%) proizvoda u obliku bezbojne krutine, ¹H NMR (250 Hz, CDCl₃) δ 5.25-3.3 (m, 19H); 2.95 (d, 1H, J=7 Hz); 2.6-1.1 (m, 40H); 1.0 (s, 3H); 0.90 (d, 3H, J= 7 Hz); 0.8 (d, 3H, J= 7 Hz); 0.7 (s, 3H); m.p. 248-250, 7°C.

Na analogan način se pripremaju slijedeći spojevi, pripravci Y2-Y5 iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gornjeg općeg postupka.

45 Pripravak Y2

(3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2'', 3, 3'', 6'-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi]spirostan

Pripravak Y3

50 (3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2'', 3, 3'', 6'-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi]spirostan-12-on

Pripravak Y4

55 (3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2'', 3, 3'', 6'-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi]-5-spirosten

Pripravak Y5

(3β, 5α, 25R)-3-[(2', 2'', 3, 3'', 6'-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi]-12-acetoksi-spirostan

60 Pripravak Z1

(3β, 5α, 25R)-3-[(4'', 6''-benziliden-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi]-spirostan-12-on

OBLIKOVANJE BENZILIDENA I ACETILACIJA

Smjesa (3 β , 5 α , 25R) -3-[(β -D-cleobiozil)oksi] spirostan-12-ona (0,75 g, 1,00 mmol), kamforsulfonske kiseline (35 mg), kloroforma (25 ml) i benzaldehid dimetil acetala (0,50 ml) se zagrijava do temperature refluksa pod dušikovom atmosferom. Reakcija se miješa na temperaturi refluksa kroz 3 sata. Po oblikovanju benzilidena, reakcija se ohladi u ledenoj kupki i doda se piridin (1,60 ml, 20 mmol), dimetilaminopiridin (1,00 g) i octeni anhidrid (1,40 ml, 15 mmol). Reakcija se zagrije do sobne temperature i miješa kroz dva sata. Reakcijska smjesa se zatim jedan put ispere sa vodom. Reakcija se djelomice koncentrira in vacuo da se odstrani većina kloroforma. Ostatni materijal se razrijedi sa etil acetatom, ispere sa 1N otopinom klorovodične kiseline (2x), zasićenom otopinom natrijeva bikarbonata (1x), vodom (1x) i slanom vodom (1x). Organski sloj se zatim osuši preko sulfata, filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatni materijal se melje sa heksanima, filtrira, ispere sa heksanima i osuši da se dobije 0,88 g (83% dobiti) proizvoda u obliku bezbojne krutine.

¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5.745-7.3 (m, 5H); 5.5 (s, 1H); 5.3-3.3 (m, 13H); 2.5-1.05 (m, 40H); 1.0 (s, 3H); 0.90 (d, 3H, J=7 Hz); 0.8 (d, 3H, J=7 Hz); 0.7 (s, 3H).

Na analogan način se pripreme slijedeći spojevi, pripravci Z2-Z5, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gornjeg općeg postupka.

Pripravak Z2

(3 β , 5 α , 25R) -3-[(4'', 6''-benziliden-pentaacetil- β -D-celobiozil)oksi]-spirostan

Pripravak Z3

(3 β , 5 α , 25R) -3-[(4'', 6''-benziliden-2',2'',3',3'',6'-penta-acetil- β -D-laktozil)oksi]-spirostan-12-on

Pripravak Z4

(3 β , 5 α , 25R) -3-[(4'', 6''-benziliden-2',2'',3',3'',6'-penta-acetil- β -D-celobiozil)oksi]-5-spirosten

Pripravak Z5

(3 β , 5 α , 25R) -3-[(4'', 6''-benziliden-2',2'',3',3'',6'-penta-acetil- β -D-cleobiozil)oksi]-12-acetoksi-spirostan

Pripravak AA1

(3 β , 5 α , 25R) -3-[(4'', 6''-benziliden-2',2'',3',3'',4''-pentaacetil- β -D-celobiozil)oksi] spirostan-12-on

DESILILACIJA

Smjesa (3 β , 5 α , 25R) -3-[(6',6''-bis-[t-butildifenilsilil]-pentaacetil- β -D-celobiozil)oksi] spirostan-12-ona (7,44 g, 4,96 mol) i piridina (35 ml) se ohladi do 0° C pod dušikovom atmosferom. Doda se vodikov fluorid u piridinu (35 ml) i reakcija se postepeno zagrije do sobne temperature i ostavi miješati kroz 3 sata. Po završetku, reakcija se ohladi i ugasi sa vodom. Ugašena smjesa se otopi u etil acetatu, ispere sa vodom (1x), 1N klorovodičnom kiselinom (4x), slanom vodom (1x), osuši preko natrijeva sulfata, filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatni materijal se melje sa heksanima, filtrira, ispere sa heksanima i osuši da se dobije 3,55 g (74,2%) proizvoda.

¹HMR (250 MHz, CDCl₃) δ 5,25-3,3 (m, 20H); 2,65-1,05 (m, 40H); 1,0 (s, 3H); 0,95 (d, 3H, J=8 Hz); 0,8 (d, 3H, J=8 Hz); 0,7 (s, 3H). FAB MS: 965 (M+H)⁺, m, p. 232-233 °C

Na analogan način se pripremaju slijedeći spojevi, pripravci AA2-AA3, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gornjeg općeg postupka.

Pripravak AA2

(3 β , 5 α , 25R) -3-[(2',2'',3',3'',4''-pentaacetil- β -D-laktozil)oksi] spirostan-12-on

Pripravak AA3

(3 β , 5 α , 25R) -3-[(2',2'',3',3'',4''-pentaacetil- β -D-celobiozil)oksi] spirostan

Pripravak BB1(3β, 5α, 25R) -3-[(6',6"-di-t-butildifenilsilil-pentaacetil-β-D-celobiozil)oksi] spirostan-12-on

5

SILILACIJA I ACETILACIJA

Smjesa (3β, 5α, 25R) -3-[(β-D-celobiozil)oksi] spirostan-12-ona (17 g, 0.023 mol), imidazola (10,7 g, 0,158 mol), dimetilaminopiridina (5 g) i N,N-dimetilformamida (300 ml) se ohladi do 0° C pod dušikovom atmosferom, Tert-butildifenilsilil klorid (23,4 ml, 0,09 mol) se dodaje, mješavina se zagrije do sobne temperature i miješa. kroz 5 sati. Dodaju se piridin (35 ml, 0,45 mol) i octeni anhidrid (32 ml, 0,338 mol) i reakcija se miješa preko noći. Zatim se reakcija razdijeli između etil acetata (7,50 ml) i vode (500 ml), Slojevi se odvoje i vodeni sloj se reekstrahira sa etil acetatom (1 x 100 ml). Spojeni organski slojevi se isperu sa vodom (2 x 300 ml), 1N otopinom klorovodične kiseline (3 x 300 ml), slanom vodom (1 x 300 ml), osuše preko natrijeva sulfata, filtriraju i koncentriraju in vacuo, Sirovi proizvod se obradi flash kromatografijom (5 do 30 % etil acetat/heksani) da se dobije 30.5 g (94 7% dobiti) proizvoda u obliku čvrste pjene. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7,3 (m, 20H); 5,3-3.3(m, 18H); 2.6-1.0(m, 61H); 0.90(d, 3H, J=7Hz); 0,8(d, 3H, 3H, J=7Hz); 0-7(s, 3H) , MS: 1441(M+Na)⁺.

Na analogan način se pripreme slijedeći spojevi, pripravci BB2-BB3, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

20

Pripravak BB2(3β, 5α, 25R) -3-[(6',6"-bis-(t-butildifenil-silil)-pentaacetil-β-D-laktozil)oksi] spirostan-12-on

25

Pripravak BB3(3β, 5α, 25R) -3-[(6',6"-bis-(t-butildifenilsilil)-pentaacetil-β-D-celobiozil) spirostanPripravak CC1(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-celobiozil) oksi] spirostan-12-onDEACILACIJA

35

Natrijev metoksid (50mg) se dodaje otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksi] spirostan-12-ona (5g, 4,77 mmol) u THF (75 ml) i metanolu (25ml). Otopina se zagrijava do umjerenog refluksa kroz 1sat dok se stvori precipitat. Smjesa se ohladi, i koncentrira do 25ml. Dodaju se metanol (10 ml) i voda (10 ml) i precipitat se sakupi pomoću vacuum filtracije i ispere sa 1:1 metanol:voda. Proizvod se osuši u vacuum-skoj peći (80°C) da se dobije 2,9 g (80%) naslovnog spoja u obliku bezbojne krutine. m. p. >250°C. FAB MS: 755 (M+H)⁺. Anal. Kalkul. za C₃₉H₆₂O₁₄+2H₂O: C 59.22 H 8.41. Nađeno: C 59,54 H 8.64.

40

Na analogan način se pripremaju slijedeći spojevi, pripravci CC2-CC7, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gore navedeno općeg postupka.

45

Pripravak CC2(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-laktozil) oksi] spirostan-12-onPripravak CC3(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-celobiozil) oksi]-6-spirostenPripravak CC4

55

(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-celobiozil) oksi]-12-hidroksi-spirostanPripravak CC5(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-celobiozil) oksi]-spirostan

60

Pripravak CC6(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-celobiozil) oksil]-spirostan5 Pripravak CC7(3β, 5α, 25R)-3-[(β-D-celobiozil) oksil]-spirostanPripravak DD

10

(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-α-D-celobiozil) oksil]-spirostanANOMERIZACIJA

15

Otopini (3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-spirostana (5.50 g, 5.31 mmol) u metilen kloridu. (90 ml), doda se 30 % otopina HBr u octenoj kiselini (3,2 ml). Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi pod dušikom kroz 67 sati. Reakcija se zatim gasi polaganim dodavanjem zasićene otopine natrijeva bikarbonata (60 ml). Organski sloj se odvoji, osuši preko magnezijeva sulfata i koncentrira in vacuo da se dobije žuta krutina. Sirovi proizvod se pročisti pomoću flash kromatografije (50% etil acetat/heksani) da se dobije 2,378 g proizvoda. Ovaj proizvod se nadalje pročisti pomoću flash kromatografije (50 % etil acetat/heksani) da se dobije 1,399 g (25,4% dobiti) naslovnog spoja. MS (m/e): 1035 (M+H)⁺, 1057 (M+Na)⁺ ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,45-3,2 (m, 18H); 2,4 (m, 2H); 2,2-1,9- (m, 21H); 1,8-0,4 (m, 37H); 0,95 (d, 3H, J = 7); 0,9; (s, 3H); 0,8 (s, 3H); 0,6 (d, 3H, J=7),

20

Pripravak EE1

25

(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-onCINKOVIM FLUORIDOM POTPOMOGNUTO SPAJANJE SLOBODNOG SPIROSTANA

30

Suspencija (3β, 5α, 25R)-3-hidroksispirostan-12-ona (3,0 g, 6,97 mmol) i anhidridnog cinkova fluorida (2,88 g, 27,9 mmol) u suhom acetonitrilu. (175 ml) se osuši pomoću odstraniivanja 75 ml acetonitrila destilacijom. Suspencija se ostavi ohladiti, doda se heptaacetil-β-D-celobiozil bromid (9,75 g, 13,9 mmol) i suspencija koja nastaje se zagrijava do 65°C kroz 3 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, doda se metilen klorid (150 ml) suspencija se miješa kroz 10 minuta i filtrira. Filtrat se koncentrira in vacuo da se dobije 10 g sirovog proizvoda. Ovaj materijal se otopi u 8:2 kloroform:metanol, predadsorbira na silika gel i pročisti pomoću flash kromatografije (eluens: 1:1 etil acetat:heksen nakon čega slijedi čisti etil acetat) da se dobije 6,812g (93% dobiti) naslovnog materijala. FAB MS:1049 (M+H)⁺.m.p.220-221°C. Anal. kalk. za C₅₃H₇₆O₂₁+0,5 H₂O:C 60,11, H 7,34. Nađeno: C 59,90, H 7,24.

35

Na analogan način sa pripremaju slijedeći spojevi, pripravnici EE2-EE7 iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gore navedenog općeg postupka.

40

Pripravak EE2(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan-12-on

45

Pripravak EE3(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-5-spirosten

50

Pripravak EE4(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-12-hidroksi-spirostan

55

Pripravak EE53β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-spirostanPripravak EE6

60

(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan

Pripravak EE7(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-celobiozil) oksil]-spirostan5 Pripravak FF(3β, 5α, 25R)-3-[(heptaacetil-β-D-maltozil) oksil]-spirostanSTVARANJE SILILIZIRANOG SPIROSTANA POTPOMOGNUTO ŽIVINIM BROMIDOM/ŽIVINIM CIJANIDOM

10

4A molekularno sito u prahu (1g) se dodaje otopini trimetilsilil tigogenina (1.17g, 2,4 mmol) i acetobromo maltoze (3,36 g, 4,8 mmol) u CH₂Cl₂ (15 ml) i CH₃ CN (5 ml) na sobnoj temperaturi. Nakon miješanja kroz 15 minuta dodaje se Hg(CN)₂ (2,4 g, 9,6 mmol) i HgBr₂ (3,4 g, 9,6 mmol) i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi kroz tri sata. Smjesa se razrijedi sa etil acetatom (50 ml) i filtrira. Filtrat se ispere sa 1 N HCl (3 x 30 ml) i slanom vodom (1 x 30 ml), osuši (Na₂SO₄) filtrira i koncentrira in vacuo. Proizvod se pročisti pomoću flash kromatografije (10-20% EtOAc/CH₂Cl₂) da se dobije 400 mg proizvoda u obliku bezbojne krutine. MS 489 (M+H)⁺ ¹HNMR(250 MHz, CDCl₃) δ 5.35(d,1H, 1.0Hz);5.2(dd,1H,J=4,5,4,5Hz); 5.15 (dd, 1H, J= 6.0, 5.0 Hz); 4.95 (dd, 1H, J=4.5, 1.0 Hz); 4.85(dd,1H,J =5,0,4.5Hz);4.55(d,1H,J=6=0Hz); 4.4 (m, 3H); 4.1 (m, 3H); 3.85 (t, 1H, J= 3.0 Hz); 3.8 (t,1H ,J=4.5 Hz); 3.5 (m, 3H); 3.35 (t, 1H, J= 5,0 Hz); 2.15 s , 3H) ; 2.12 (s , 3H) ; 2.07 (s , 12H) ; 2.0 (s , 3H) 2.0-0.5 (m, 27H);0.98 (d,3H, J=4,0Hz);0,82(s,3H),0,8(d,3h,J=4 = 0Hz) ;0.73(s ,3H) .

20

Pripravak GG(3β, 5α, 25R)-3-trimetilsililoksispirostan

25

SILILACIJA SPIROSTANA

Trimetilsilil trifluorometanonsulfonat (4 ml, 22.1 mmol) se kapajući dodaje otopini tigogenina (6 g, 14,4 mmol.; i trietil amina (6 ml, 45 mmol) u CH₂Cl₂ (50 ml) na 0° C. Nakon 1 sata, mješavina se razrijedi sa eterom (100 ml) i ispere sa zasićenom otopinom NaHCO₃ (2 x 250 ml) i slanom vodom(1x50 ml), osuši(Na₂SO₄)filtrira i koncentrira in vacuo. Po dodavanju metanola, stvori se precipitat koji se filtrira i ispere sa metanolom i osuši da se dobije 6.2 g proizvoda u obliku bezbojne krutine, MP 197-.198°C. MS 439 (M+H)⁺ ¹HNMR(250 MHz,CDCl₃) δ 4.35(g,1H,J = 3,0 Hz); 3,5 (m, 2H); 3,4 (t, 1H, J= 5,5 Hz); 2,0-0.5 (m, 27H); 1,0 (d, 3H, J= 4,0 Hz); 0,85 = s, 3H) ; 0,8 (d, 3H, J= 4,0 Hz);0,75(s,3H) ;0,1;s,9H) .

35

Pripravak HH(3β, 5α, 12β, 25R) spirostan-3,12-diol(3β, 5α, 12α, 25R) spirostan-3,12-diol

40 Upotrebom postupka opisanog u *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4013, (3β 5α 12α ,25R)-spirostan-3-ol-12-on; se reducira sa litijevim aluminij hidridom u eteru da se dobije mješavine C-12 alkohola iz čega se izolira naslovni spoj.

Pripravak II45 1-(2-tienil) etil amin hidroklorid

Metoksilamin hidroklorid ;5 g, 60 mmol) i piridin (9,5 ml, 120 mmol) se dodaju otopini 2-aceil tiofena (5 g, 40 mmol) u metanolu (25 ml) na sobnoj temperaturi. Nakon 3 sata, mješavina se koncentrira in vacuo, razrijedi sa etil acetatom (100 ml) i ispere sa 1 N HCl (3x) i slanom vodom (1 x) , osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira in vacuo da se dobije mješavina oksimskih izomera.

50

Trifluorooctena kiselina (4,9ml, 65mmol) se kapajući dodaje suspenziji natrijeva borohidrida(2,4 g, 65 mmol)u THF(40 ml)na 0°C.Zatim se kapajući dodaje otopina oksima gore pripremljena(2,0 g,13mmol)u THF(5 ml). Nakon 2 sata, reakcija se zagrijava do umjerenog refluksa kroz 2 sata, ohladi,i ugasi dodavanjemvode (10ml) . Mješavina se razrijedi sa metilen kloridom(50 ml), ispere sa slanomvodom (2x) i osuši (MgSO₄) filtrira i koncentrira in vacuo.Ostatak se otopi u 100 ml dietil etera i obradi sa zasićenom HCl u eteru(3ml), Precipitat se sakupi pomoću vacuum filtracije i ispere sa eterom i osuši da se dobije naslovni amin u obliku bezbojne krutine kao njegova hidrokloridna sol (950 mg). ¹HNMR (250MHz, 30, DMSO) δ 8,7(bs,3h);7.53(d,1H,J= 4,0 Hz);7.3(d, 1H, J=2.0Hz);7.05(dd,1H,J= 4.0,2,0 Hz);4.65 (m, 2H); 1.58(d,3H,J = 7.0 Hz) .

60

Pripravak JJTrans-2-hidroksi-ciklopentil metil amin5 REDUKCIJA NITRILA

Otopina trans-2-cijano-ciklopentanol (1.23 g, 11.1 mmol) u THF (10 ml) se kapajući doda suspenziji litijeva aluminij hidrida (422 mg, 11.1 mmol) u THF (20 ml) na -15°C. Nakon 1.5 sati reakcija se zagrije do sobne temperature i zatim zagrijava do umjerenog refluksa kroz 1 sat. Reakcija se ohladi, i ugasi dodavanjem u nizu H₂O (0.42 ml), 15% NaOH (0.42 ml) i H₂O (1.3 ml). Mješavina se razrijedi sa eterom (50 ml) osuši (MgSO₄) filtrira i koncentrira da se dobije 0.71 g proizvoda u obliku ulja. ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.9 (g, 1H, J = 6,0 Hz); 3,0 (dd, 1H, J= 11=0, 4,0 Hz); 2,5 (dd, 1H, J=11,0,8 = 0Hz); 2, 0-1,5(m, 7H) ; 1.1(m, 1H).

Pripravak KK

15

Trans-2-cijano-ciklopentanol

Kalijev cijanid (9.65 g, 0.148 mol) i amonijev klorid (7,12 g, 0.131 mmol) se dodaju otopini ciklopenten oksida (5.0 g, 0.059 mol) u metanolu (134 ml) i vodi (36 ml). Mješavina se zagrije do umjerenog refluksa kroz 6 sati, zatim miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Smjesa se koncentrira do 50 ml, razrijedi sa etil acetatom (100 ml) i ispere sa vodom (3 x) i slanom vodom (1x), osuši (Na₂SO₄), filtrira i koncentrira in vacuo da se dobije alkohol u obliku smeđe tekućine (1,07 g) koji se koristi bez daljeg pročišćavanja. ¹HNMR(250 MHz,CDCl₃) δ 4.52(g,1H,J=6.0 Hz);2.72(m,1H);2,3-1,6(m,7H).

25 Pripravak LLTiazol-2-il-metilaminREDUKCIJA AZIDA

30

Trifenilfosfin (2.08 g, 7,9 mmol) se doda otopini tiazol-2-il-metilazid (1.11 g, 7,9 mmol) u THF (20 ml). Nakon 1 sata, doda se H₂O (214 μl) i otopina amonijeva hidroksida (0.5 ml). Reakcija se miješa preko noći, koncentrira in vacuo, i prečisti pomoću flash kromatografije (5% metanol/metilen klorid) da se dobije 645 mg naslovnog proizvoda u obliku ulja boje kože (72%),
 35 ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.7 (d, 1H, J=2.0 Hz); 7.25 (d, 1H, J=2.0 Hz); 4.2 (bs, 2H).

Pripravak MM2-azidometil tiazol

40

Dimetilfosforil azid (3=25 ml, 0,015 mol) i 1,8-diazabicyklo [5.4.0](undek-7-en (2.25 ml, 0,025 mol) se doda otopini tiazol-2-il-metanola (1.44 g, 0.013 mol) u toluenu (20 ml) na 0 °C. Nakon 1 sata, reakcija se zagrije do sobne temperature i miješa preko noći, Smjesa se razrijedi sa toluenom (20 ml) i ispere sa H₂O (3 x) slanom vodom (1 x), osuši (Na₂ SO₄), filtrira i koncentrira in vacuo. Ostatak se pročisti pomoću flash kromatografije (30 % etil azetat/heksani) da se dobije azid u obliku ulja boje kože (1.1 d, 63%). IR: 2098 cm⁻¹. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (d, 1H, J=2.0 Hz); 7.4 (d, 1H, J=2.0 Hz); 4.7 (s, 2H).

45

Pripravak NN150 Metil-(3-amino-2,2-dimetil)propionat hidroklorid

Raney-ev nikal (2 g) se ispere sa vodom zatim metanolom i doda. otopini metil -2,2-dimetil cijano acetata (2,0 g, 0,016 mol) u metanolu (75 ml). Smjesa se miješa pod 40 psi vodika u Parr-ovom aparatu. Nakon 3 sata, reakcija se pročisti sa dušikom, Katalizator se odstrani pomoću filtracije i filtrat se zakiseli dodavanjem zas. HCl/eter (5 ml), Otopina se koncentrira do 5 ml i doda u 200 ml snažno miješanog etera, Krutina koja nastaje se sakupi pomoću vacuum filtracije, ispere sa eterom i osuši da se dobije 1.25 g amin hidroklorida u obliku bezbojne krutine, m. p. 168-170° 0, ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.3 (bs, 3H); 3,6 (s, 3H); 2,92 (m, 2H); 1.2 (s, 6H).

55

Na analogan način se pripremaju slijedeći spojevi, pripravnici NN2-NN3, iz odgovarajućih početnih materijala uz upotrebu gornjeg općeg postupka.

60

Pripravak NN2Metil-(2-aminometil)butirat hidroklorid5 Pripravak NN31-metoksikarbonil-l-aminometil ciklopropan hidrokloridPripravak 001

10

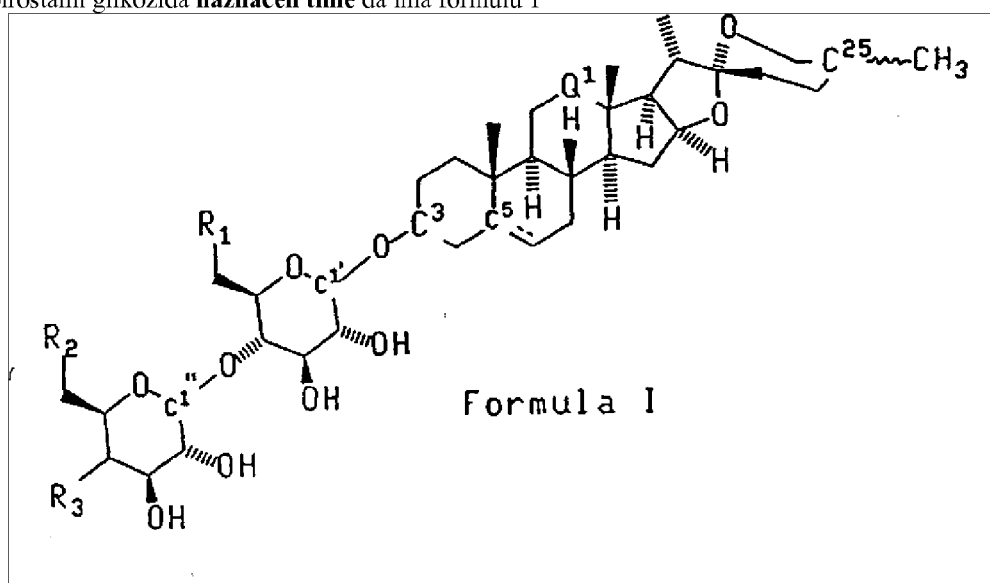
Difenilfosforil azid (0,54 ml, 2,53 mmol) i trietil amin (0,35 ml, 2,53 mmol) se kapajući dodaju otopini trans-2-etoksikarbonil-ciklopropan karboksilne kiseline (0,4 g, 2,53 mol) u toluenu (5 ml) na sobnoj temperaturi, Nakon 1 sata, mješavina se razrijedi sa toluenom (10 ml), ispere sa vodom (1 x), 0,1 N HCl (1 x), i slanom vodom (1 x), i osuši (Na₂SO₄). Otopina trans-2-karboetoksi-ciklopropan karbonil azida se zagrijava na 100°C kroz 1 sat proizvodeći otopinu naslovnog spoja.

15

Na analogan način se pripremi slijedeći spoj, pripravak 002 iz odgovarajućeg početnog materijala uz upotrebu gornjeg općeg postupka.

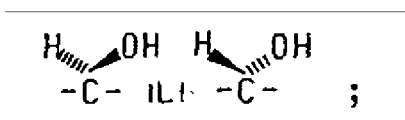
20 Pripravak 0023-oksobutil-izocijanat25 **PATENTNI ZAHTEVI**

1. Spoj spirostanil glikozida **naznačen time** da ima formulu 1



i njegove farmaceutski prihvatljive soli i hidrata gdje Q¹ je karbonil, metilen,

30



R₁, R₂ i R₃ su svaki nezavisno vodik, hidroksi, halo, amino, azido, (C₁-C₂)alkoksi (C₁-C₆) alkoksi ili -Z--R₄;

35

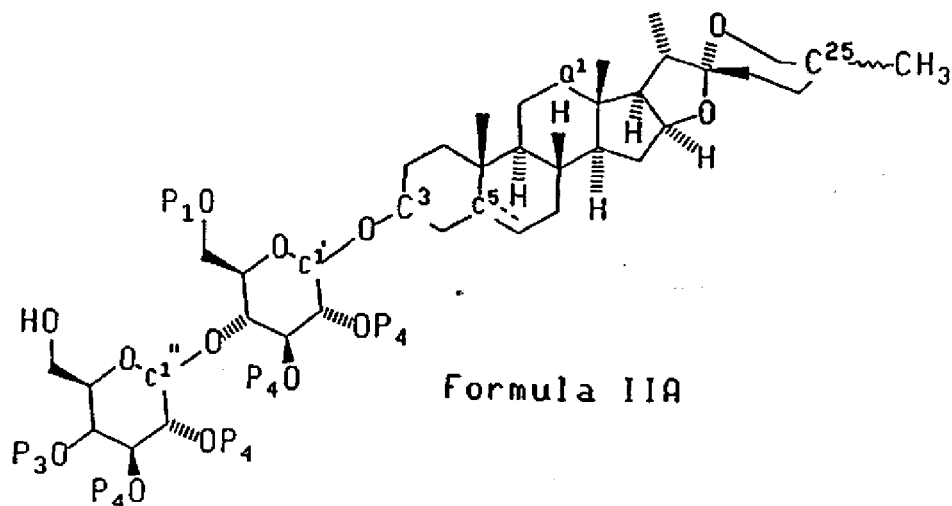
Z za svako pojavljivanje je nezavisno -NH-C(=O)-, -O-C(=O)-, O-C(=O)-N(R⁵)-, -NH-C(=O)-N(R⁵)- ili -O-C(=S)-N(R⁵)-;

40

R⁴ za svako pojavljivanje je nezavisno aril, aril (C₁-C₆)alkil, (C₂-C₄) alkenil, (C₁-C₆)alkil, ciklo(C₃-C₇)alkil ili ciklo(C₃-C₇)alkil(C₁-C₆)alkil; svaki R₄ izborno mono-, di-, ili tri-substituiran nezavisno sa halo (C₁-C₄)alkil, hidroksi, fenoksi, trifluorometil, nitro, (C₁-C₄)alkoksi, metilendioksi, okso, (C₁-C₄)alkilsulfanil, (C₁-C₄)alkilsulfinil(C₁-C₄)alkilsulfonil, dimetilamino, mono- ili di-(C₁-C₄)alkilaminokarbonil, (C₁-C₄)alkilkarbonil, (C₁-C₄)alkoksikarbonil, pirolidinilkarbonil gdje je aril vezan preko ugljika te je

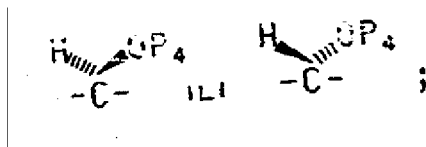
fenil, furil, tienil, pirolil, oksazolil, izoksazolil, oksadiazolil, tiadazolil, izotiazolil, benzotiazolil, tiadiazolil, pirazolil, imidazolil ili piridil; i

- 5 R_5 za svako pojavljivanje je nezavisno vodik, (C_1-C_4) alkil ili R_5 je takav da kada se uzme zajedno sa dušikom za koji je spojen i sa R_4 , gdje R_4 je kovalentna veza, oblikuje piroolidinil, piperidinil, N-metilpiperazinil, indolinil ili morfolinil i takva ciklička skupina može biti substituirana na ugljiku sa (C_1-C_4) alkoksikarbonil;
- uz uvjet da R_1 , R_2 i R_3 nisu svi hidroksi.
- 10 2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time** da R_1 , R_2 i R_3 su svaki nezavisno hidroksi ili $-Z-R_4$, Z je $-O-C(=O)-N(R_3)-$ i R_5 je vodik.
- 15 3. Spoj prema zahtjevu 2 **naznačen time** da C^I anomerički oksid je beta, C^{II} anomerički oksid je beta, R_3 je alfa, C^5 vodik je alfa, C^{25} je (R) , C^3 oksid je beta, Q^1 je karbonil i R_1 je hidroksi.
4. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $-Z-R_4$ i R_4 je 2,4-difluorofenil.
5. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** R_3 je hidroksi, R_2 je $-Z-R_4$ i R_4 je 2,4-difluorofenil
- 20 6. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $-Z-R_4$ i R_4 je fenil.
7. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $-Z-R_4$ i R_4 je 2-fluorofenil.
- 25 8. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $-Z-R_4$ i R_4 je 2-metilfenil.
9. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_3 je hidroksi, R_2 je $-Z-R_4$ i R_4 je 2,6-difluorofenil.
10. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $-Z-R_4$ i R_4 je 2-tenil-metil.
- 30 11. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $-Z-R_4$ i R_4 je 2-metoksikarbonil-etil.
12. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $Z-R_4$ i R_4 je tiazol-2-il-metil.
- 35 13. Spoj prema zahtjevu 3 **naznačen time** da R_2 i R_3 su $Z-R_4$ i R_4 je 2-metoksikarbonil-butil.
14. Spoj prema zahtjevu 1 **naznačen time** da Q^1 je karbonil, R_1 je hidroksi, vodik, halo, azido, ili (C_1-C_6) alkoksi, (C_1-C_6) alkoksi, R_2 je vodik, halo, azido ili (C_1-C_6) alkoksi, R_3 je $-Z-R_4$, Z je $-O-C(=O)-N(R_3)-$ i R_5 je vodik.
- 40 15. Spoj prema zahtjevu 14 **naznačen time** da C^I anomerički oksid je beta, C^{II} anomerički oksid je beta, R_3 je alfa, C^5 vodik je alfa, C^{25} je (R) , i C^3 oksid je beta.
16. Spoj prema zahtjevu 15 **naznačen time** da R_1 je hidroksi, R je vodik i R_2 je 2-fluorofenil
- 45 17. Spoj prema zahtjevu 1 **naznačen time** da Q^1 je karbonil, R_1 , R_2 i R_3 su svaki nezavisno hidroksi ili $-Z-R_4$, Z je $-O-C(=O)-$ i R_4 za svako pojavljivanje je nezavisno (C_1-C_6) alkil, fenil ili fenil mono- di- ili tri- substituiran nezavisno sa (C_1-C_6) alkoksi, halo ili nitro.
- 50 18. Spoj prema zahtjevu 1 **naznačen time** da Q^1 je karbonil, R_3 je hidroksi, najmanje jedan od R_1 i R_2 , je $-Z-R_4$, Z je $-NH-C(=O)-$ i R_4 za svako pojavljivanje je nezavisno (C_1-C_6) alkil.
19. Spoj prema zahtjevu 1 **naznačen time** da Q^1 je karbonil, R_3 je hidroksi i R_1 i R_2 su svaki nezavisno halo ili azido.
- 55 20. Metoda liječenja hiperkolesterolemije **naznačena time** da obuhvaća davanje terapijski efektivne količine spoja prema zahtjevu 1 sisavcu kojemu takvo liječenje treba.
21. Farmaceutski pripravak za liječenje hiperkolesterolemije kod sisavaca **naznačen time** da se sastoji od terapijski efektivne količine spoja prema zahtjevu 1 i farmaceutski prihvatljivog nosača.
- 60 22. Spoj spirostanil glikozida formule IIA



naznačen time da

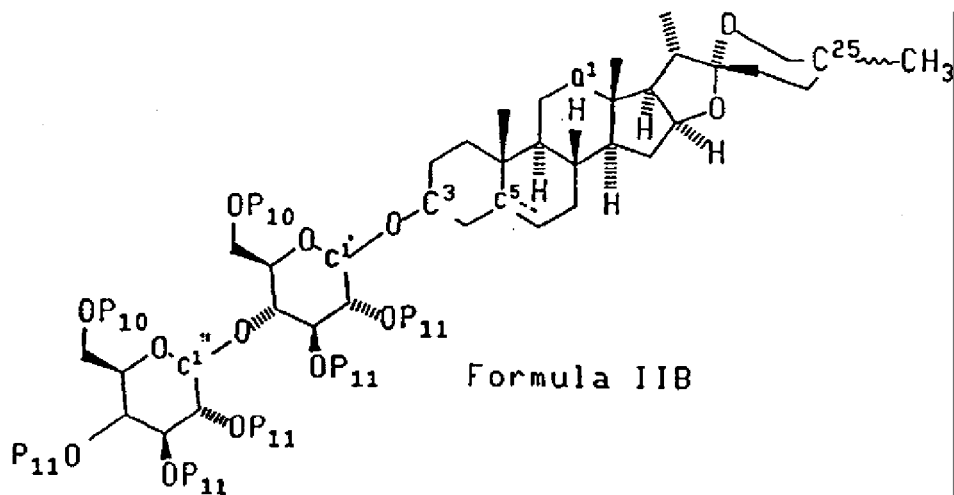
5 Q¹ je karbonil, metilen,



10 P₄ je zaštitna skupina alkohola; i
 P₁ je vodik i P₃ je zaštitna skupina alkohola ili
 P₃ je vodik i P₁ je zaštitna skupina alkohola.

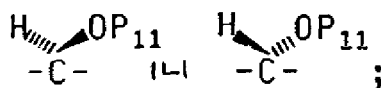
23. Spoj prema zahtjevu 22 naznačen time da zaštitna skupina za alkohol je acetil ili kloracetil.

15 24. Spoj spirostanil glikozida formule IIB



naznačen time da

20 Q¹ je metilen, karbonil,



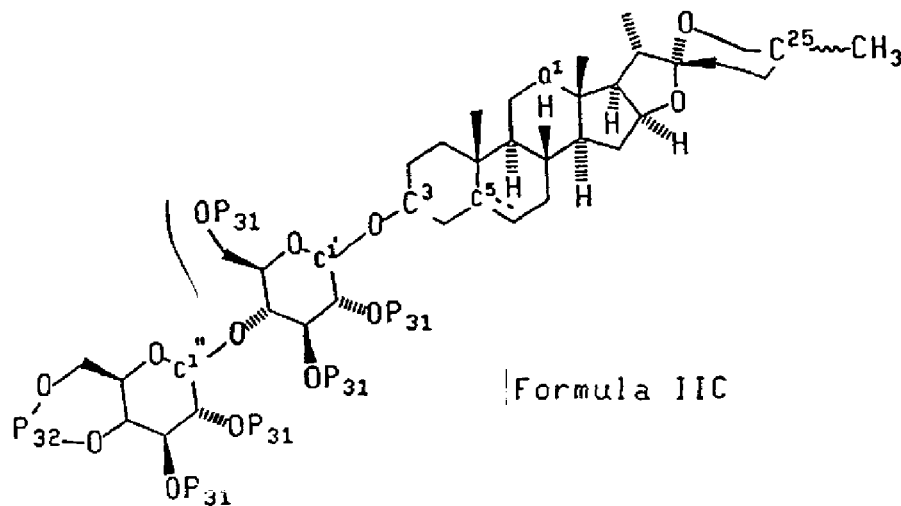
P₁₀ je zaštitna skupina silila; i

P₁₁ je zaštitna skupina alkohola koja se razlikuje od P₁₀

25. Spoj prema zahtjevu 24 **naznačen time** da zaštitna skupina za alkohol je acetil a zaštitna skupina za alkil je t-butildifenilsilil, triizopropil ili t-butildimatsilil.

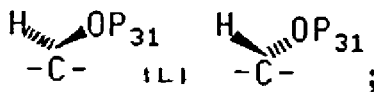
5

26. Spoj spirostanil glikozida formule IIC



naznačen time da

10 Q¹ je metilen, karboni;



P₃₁ je zaštitna skupina alkohola; i

P₃₂ oblikuje cikličku zaštitnu skupinu za 1,3 diol.

15 27. Spoj prema zahtjevu 26 **naznačen time** da P₃₁ je acetil ili kloroacetil ili P32 je benziliden ili parametoksibenziliden

28. Metoda za liječenje ateroskleroze naznačena time da obuhvaća davanje terapijski efektivne količine spoja prema zahtjevu 1 sisavcu kojemu takvo liječenje treba.

20 29. Farmaceutski pripravak za liječenje ateroskleroze kod sisavaca **naznačen time** da se sastoji od terapijski efektivne količine spoja prema zahtjevu 1 i farmaceutski prihvatljivog nosača.

SAŽETAK

25

Ovaj izum se odnosi na neke steroidne glikozide korisne kao hipoholesterolemijske tvari i antiaterosklerozne tvari i neke zaštićene međuproizvode korisne u dobivanju navedenih steroidnih glikozida.