



F1000112359B



SUOMI – FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) **FI 112359 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

28.11.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07C 401/00, A61K 31/59

(21) Patentihakemus - Patentansökning

963754

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

20.09.1996

(24) Alkupäivä - Löpdag

23.03.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

20.09.1996

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/GB95/00658

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

23.03.1994 GB 9405715 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Research Institute for Medicine and Chemistry Inc., 49 Amherst Street, Cambridge, MA 02142,
AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Hesse,Robert Henry, 6 Sargent Road, Winchester, MA 01890, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Setty,Sundara Katugam Srinivasasetty, 402 Ringe Avenue, Cambridge, MA 02140, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

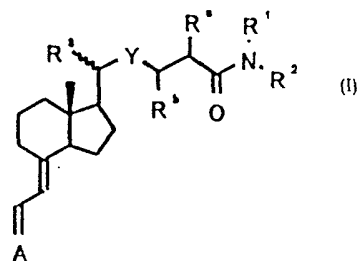
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

D-vitamiinin amidijohdannaiset
D-vitamin amiderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi tai alifaattinen, sykloalifaattinen, aralifaattinen tai ariyliryhmä tai ne muodostavat yhdessä typpiäto- min kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, he- terosyklisen ryhmän; R^3 on metyyliryhmä, jossa on α - tai β -konfiguraatio; toinen R^a :sta ja R^b :stä on hydroksiryhmä tai suo- jattu hydroksiryhmä ja toinen on vetyato- mi; Y on valenssisidos tai alkyleeniryhmä, joka sisältää korkeintaan kolme hiiliato- mia; ja A on sykloheksylideeniryhmä, jolle on ominaista la-hydroksyloidun D-vitamiin- nin tai sen analogin A-rengas. Keksinnön vaikuttava yhdiste erottaa solua modului- vat ja kalseemiset aktiivisuudet yhdessä parannetun aktiivisuuden keston kanssa.

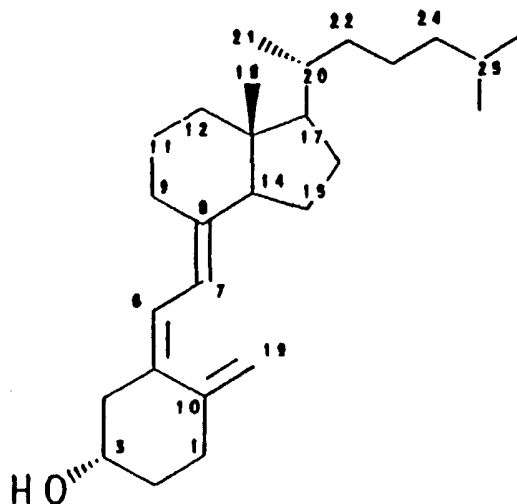


Uppfinningen avser en förening med den allmänna formeln (I), vari R^1 och R^2 , vilka kan vara likadana eller olika, är en väteatom eller en alifatisk, cykloalifatisk, aralifatisk eller arylgrupp eller de bildar tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna, en heterocyklisk grupp; R^3 är en metylgrupp med α - eller β -konfiguration; en av R^a och R^b är en hydroxigrupp eller skyddad hydroxigrupp och den andra är en väteatom; Y är en valensbindning eller en alkylengrupp innehållande högst tre kolatomer; och A är en cyklohexylidengrupp kännetecknad av 1α -hydroxylerade vitaminens D eller dess analogs A-ring. Uppfinningens aktiva föreningar avskiljer de cell modulerande och kalcemiska verkningsarna med en förlängd verkan av aktivitet.

D-vitamiinin amidijohdannaiset

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet D-vitamiinin analogit, erityisemmin D₃-vitamiinin 1 α -hydroksianalogit, joissa on modifioitu sivuketju 17-asemassa.

D₃-vitamiinilla, jolla on kaava



tiedetään olevan tärkeä osa kalsiumaineenvaihdunnassa edistään kalsiumin ja fosforin absorptiota ruoansulatusjärjestelmässä, ylläpitäen kalsiumin ja fosforin riittävät seerumitasot ja kiihottaen kalsiumin kuljetusta luunesteosasta lisäkilpirauhashormonin läsnä ollessa.

Seurauksena havainnosta, että D-vitamiinit ovat hydroksyloitavissa in vivo 25-asemassa maksassa ja 1 α -asemassa munuaisissa ja että muodostunut 1 α ,25-dihydroksimetaboliitti on biologisesti aktiivinen aine, on kiinnitetty paljon huomiota hydroksyloituihin D-vitamiinin analogeihin, alunperin tarkoituksena parantaa kalsiumaineenvaihdunnan vaikutuksia. Myöhemmät havainnot, että 1 α ,25-dihydroksi-D₃-vitamiinilla on solua moduloivaa aktiivisuutta, mukaan lukien immuunijärjestelmää tukahduttavat ja immuunijärjestelmää kiihottavat vaikutukset, johtivat lisätutkimuksiin tarkoituksena löytää analogeja, joilla on korkea tällainen aktiivisuus yhdessä alentuneen kalsiumaineen-

vaihduntavaikutuksen kanssa, koska tällaisten yhdisteiden käyttö solun moduloititarkoituksia varten voi muuten aiheuttaa ei-hyväksyttävän kalsiumin lisääntyneen määrän veressä ja kumulatiivisia myrkyllisyysongelmia tuloksena niiden vaikutuksista kalsiumaineenvaihduntaan.

Kuvaus tämän alan aikaisemmista töistä on julkaisussa WO 93/09 093, joka on liitetty tähän viitteenä. Tässä julkaisussa kuvataan monia D-vitamiinin analogeja, joilla on nähtävästi soluja moduloivaa aktiivisuutta, joka on samaa tasoa kuin $1\alpha,25$ -dihydroksi- D_3 -vitamiinilla; kuitenkin näillä analogeilla on nähtävästi myös vaikutuksia kalsiumaineenvaihduntaan, joka aktiivisuus on enimmillään kaksinkertainen suhteessa $1\alpha,25$ -dihydroksi- D_3 -vitamiinin vastaavaan. Tällaisten analogien käyttö voi täten aiheuttaa kasvavia myrkyllisyysongelmia, mikäli käytetään yhdisteitä pitkäaikaisessa hoidossa, erityisesti kun käytetään systeemisiä sovellutuksia.

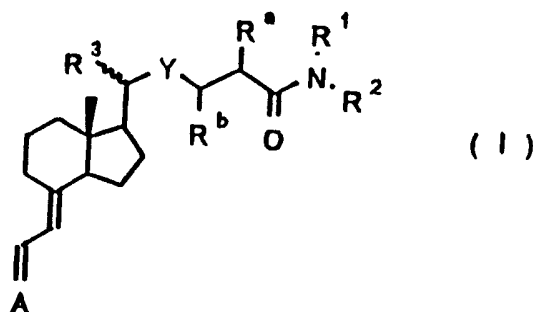
On havaittu, että tällaisten D-vitamiinianalogien kalsiumvaikutus voi todella johtua analogin nopeammasta aineenvaihdunnasta, mikä vähentää kiertävän lääkkeen määrää kehossa [katso esim. Bouillon et al., J. Bone Miner. Res. (1991), 6, s. 1051 ja Dusso et al., Endocrinology (1991), 128, s. 1687]. Soluja moduloivaa vaikutusta voidaan yhtä lailla vähentää in vivo niin, että voidaan käyttää suurempia systeemisiä annoksia kuin mitä on ehdotettu in vitro -koetuloksissa.

Edellä mainitussa julkaisussa WO 93/09 093 on kuvattu ja esitetty monia 1α -hydroksi-D-vitamiinijohdannaisia ja niiden 20-epianalogeja, joissa 17-aseman sivuketju päättyy valinnaisesti N-substituoituun tai N,N-disubstituoituun karbamoyyliryhmään. Tällaisilla D-vitamiiniamidijohdannaisilla on minimivaikutus kalsiumaineenvaihduntaan, esimerkiksi niillä on merkityksettömiä vaikutuksia seerumin kalsium- ja fosforitasoihin rotissa, vaikka niitä annetaan määrinä, jotka ovat sata kertaa suurempia kuin ta-

vanomainen annos $1\alpha,25$ -dihydroksi- D_3 -vitamiinia, mutta niillä voi olla tehokas solua moduloiva vaikutus, kuten käy ilmi esimerkiksi solun erilaistumisesta ja kypsymisestä, inhiboiden proliferaatiota ja/tai aktivoimalla monosyyttejä; niillä on tämän mukaisesti edullinen terapeuttinen suhde solua moduloivan aktiivisuuden ja veren liikakalsiumaktiivisuuden välillä. Yhdisteiden solua moduloiva aktiivisuus on hyvin yllättävää, koska niillä on sekä suuria D-vitamiinin kaltaisia sivuketjuja, joissa ei ole hydroksyyliiryhmää 24- tai 25-asemissa ja joita monissa tapauksissa ei voida hydroksyloidaa näissä asemissa; edeltävät havainnot ovat vahvasti viitanneet siihen suuntaan, että on olemassa tarve tällaista hydroksyyliiryhmää varten solun modulointiaktiivisuuden aikaansaamiseksi. Lisäksi toiset tutkijat ovat havainneet amidiryhmän läsnäololla vastaavien 1α -substituoimattomien yhdisteiden sivuketjun 17-asemassa olevan antagonisoiva vaikutus, jolle on ominaista D-vitamiinia vastustava aktiivisuus (katso US-patentti nro 4 217 288).

Tämä keksintö perustuu havaintoon, että D-vitamiinin 1α -hydroksijohdannaiset, joissa 17-aseman sivuketju on tyydyttynyt ryhmä, joka päättyy amidiryhmittymään ja joka sisältää hydroksyyliiryhmän, joka on α - tai β -asemassa suhteessa amidiryhmään ja joilla on erityisen hyödyllinen yhdistelmä biologisia ominaisuuksia, esim. niillä on hyvät erilliset solua moduloivat ja kalseemiset aktiivisuudet, joihin liittyy parannettu aktiivisuuden kesto. Tämä jälkimmäinen ominaisuus on erityisen yllättävä, koska tällaisten yhdisteiden voisi luulla vastaavan metabolisia aineenvaihduntatuotteita, joiden oletettaisiin poistuvan nopeammin järjestelmästä kuin vastaavat ei-sivuketju-hydroksyloidut D-vitamiini-amidijohdannaiset.

Täten tämän keksinnön yhtenä kohteena ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I)



5

(jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi tai alifaattinen, sykloalifaattinen, aralifaattinen tai aryyli-ryhmä tai ne muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklisen ryhmän; R^3 on metyyli-ryhmä, jossa on α - tai β -konfiguraatio, tai dimetyyli-, metyleeni- tai spiro-syklopropyyli-ryhmä; toinen R^a :sta ja R^b :stä on hydroksiryhmä tai suojattu hydroksiryhmä ja toinen on vetyatomi; Y on valenssisidos tai alkyleeniryhmä, joka sisältää korkeintaan kolme hiiliatomia; ja A= on sykloheksylideeniryhmä, jolle on ominaista 1α -hydroksyloidun D-vitamiinin tai sen analogin A-rengas.

Alifaattisia ryhmiä R^1 ja R^2 voivat esimerkiksi olla alemmat alkyyliryhmät, jotka sisältävät esimerkiksi korkeintaan kuusi hiiliatomia, esim. metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli. Sykloalifaattisia ryhmiä voivat esimerkiksi olla alempi sykloalkyyli, joka sisältää esimerkiksi 3 - 8 hiiliatomia, esim. syklopropyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli. Aralifaattisia ryhmiä voivat olla esimerkiksi C_6 - 12 -aryyli- C_1 - 4 -alkyyli-ryhmät, kuten bentsyyli tai fenetyyli. Aryyli-ryhmiä voivat olla esimerkiksi C_6 - 12 -karbosykliset ryhmät, kuten fenyyli tai naftyyli, sisältäen valinnaisesti yhden tai useamman substituentin valittuna esimerkiksi halogeenista (esim. kloori tai bromi), alemmasta (esim. C_1 - 4) -alkyylistä, kuten metyylistä, alemmasta alkoksista (esim. metoksi), alemmasta alkanoyylistä (esim. asetyyli), alemmasta alkyyliaminosta (esim. metyyliamino), di(alempi alkyyli)aminosta (esim. dimetyyliamino), nitrosta, karba-

moyylistä ja alemmasta alkanoyyliaminosta (esim. asetamido).

Kun ryhmä R^1R^2N- on heterosyklinen ryhmä, tämä voi sisältää esimerkiksi yhden tai useamman heteroatomin va-
 5 littuna ryhmästä O, N ja S ja voi sisältää yhden tai useampia renkaita, esim. joissa kussakin on 5 tai 6 ren-
 gasjäsentä, esimerkiksi kuten N-liittyneessä pyrrolyylis-
 sä, pyratsolyylissä, imidatsolyylissä, indolyylissä, in-
 datsolyylissä, purinyylissä, pyrrolidinyylissä, imidatso-
 10 lidinyylissä, pyratsolidinyylissä, piperidinyylissä, mor-
 folinossa, tiatsolidinyylissä ja tiamorfolinossa.

Kun R^3 kaavassa (I) on metyyliryhmä α -konfiguraa-
 tiossa, yhdisteillä on 20R-konfiguraatio, joka on luontai-
 nen D-vitamiini johdannaisille; kun R^3 on β -konfiguraatios-
 15 sa, yhdisteillä on epi-D-vitamiini johdannaisten 20S-konfi-
 guraatio. On huomattava, että keksintö käsittää kahden isomeerin seokset, kuten myös yksittäiset isomeerit ja isomeerien seokset, jotka johtuvat optisen keskuksen läs-
 näolosta sivuketjussa hydroksyyli-ryhmän R^a tai R^b liittyy-
 20 miskohdassa.

Sykloheksylideenirengas, jota kuvaa A=, sisältää tavallisesti hydroksyyli-ryhmiä tai niiden suojattuja joh-
 dannaissia 1α - ja 3β -asemissa ja se voi sisältää lisäsub-
 tituentteja, joilla esim. on taipumus lisätä antiprolife-
 25 ratiivista aktiivisuutta ja/tai stimuloida erilaistumista. A=:lla voi täten olla esimerkiksi kaava (A-1)



jossa R^4 ja R^5 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kumpikin vetyatomi tai O-suojaryhmä ja R^6 ja R^7 , jotka
 30 voivat olla samoja tai erilaisia, valitaan ryhmästä vety-
 atomit ja tarkoituksenmukaiset yksi- tai kaksiarvoiset
 35 substituoivat ryhmät.

Mikäli mitkä tahansa R^a , R^b , R^4 ja R^5 ovat O-suoja-ryhmiä, nämä voivat esimerkiksi olla lohkaistavissa olevia O-suojaryhmiä, jotka ovat yleisesti tunnettuja alalla. Sopivia ryhmiä ovat eetteröivät ryhmät, kuten silyyliryhmät [esim. tri(alempi alkyylisilyyliryhmät, kuten trimetyylisilyyli, trietyylisilyyli, tri-isopropyylisilyyli tai t-butyylidimetyylisilyyli; tri(aryyli)silyyliryhmät, kuten trifenyylisilyyli; ja seka-alkyyli-aryylisilyyliryhmät]; alemmat (esim. C_{1-6}) -alkyyliiryhmät, jotka on valinnaisesti katkaistu happiatomilla, kuten metyyli, metoksimetyyli tai metoksietoksimetyyli; ja sykliset ryhmät, kuten tetrahydropyranyyli. Esteröiviä O-suojaryhmiä ovat alempi (esim. C_{1-6}) -alkanoyyli, kuten asetyyli, propionyyli, isobutyryyli tai pivaloyyli; aroyyli (joka esim. sisältää 7 - 15 hiiliatomia), kuten bentsooyli tai 4-fenyyliaatsobentsooyli; alempi alkaanisulfonyyli, kuten (valinnaisesti halogenoitu) metaanisulfonyyli; ja areenisulfonyyli, kuten p-tolueenisulfonyyli.

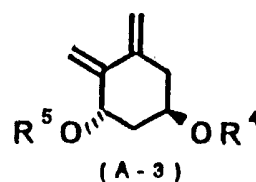
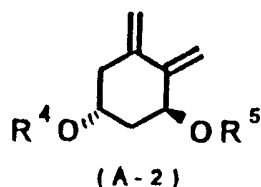
O-suojatut johdannaiset ovat käyttökelpoisia väli tuotteina vaikuttavien yhdisteiden valmistuksessa, joilla on yleinen kaava (I), jossa R^4 ja R^5 ovat vetyatomeja ja toinen R^a :sta ja R^b :stä on hydroksyyliiryhmä. Esteröinti tai muu sivuketjun hydroksyyliiryhmän R^a tai R^b suojaus voi myös olla avuksi, kun halutaan erottaa yhdisteiden (I) stereoisomeerit, jolloin, kuten tavallisesti tapahtuu, sivuketjun hydroksyyliiryhmän lisäys muodostaa optisen keskuksen. On huomattava, että yleensä, kun mitkä tahansa O-suojaryhmistä ovat metabolisesti labiileja in vivo, tällaiset kaavan (I) eetterit ja esterit voivat olla käyttökelpoisia terapiassa, kuten eetterit, joissa R^a tai R^b ovat alempia alkoksiryhmiä.

Ainakin toinen R^6 :sta ja R^7 :stä edeltävässä kaavassa (A-1) on edullisesti vetyatomi. Substituentteja, joita voi olla läsnä toisena R^6 :na tai R^7 :nä, ovat esimerkiksi mety-

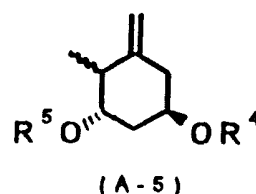
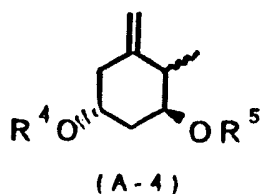
leeni, metyyli ja etyleeni (muodostamaan spiro-sitoutunut syklopropyyli-ryhmä liittyneen hiiliatomin kanssa).

Edustavia A--ryhmiä edeltävässä kaavassa (A-1) ovat seuraavat:

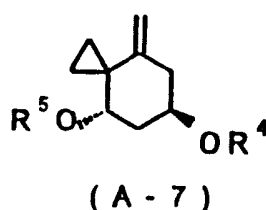
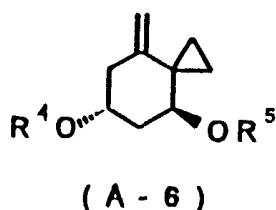
5



10

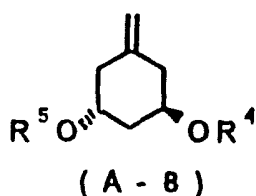


15



20

and



25

On huomattava, että yhdisteet, jotka sisältävät ryhmät (A-2) ja (A-3), ovat vastaavasti D-vitamiinianalogien 5,6-cisisomeerejä (ts. 5Z) ja 5,6-transisomeerejä (ts. 5E). Yhdisteet, jotka sisältävät ryhmät (A-4) ja (A-5), ovat vastaavasti D-vitamiinin 10,19-dihydroanalogien 5,6-cis- ja 5,6-transisomeerejä ja yhdisteet, jotka sisältävät ryhmän (A-8), ovat D-vitamiinin 19-noranalogeja.

30

Keksinnön mukaiset 5,6-transisomeerit ovat kiinnostavia pääosin välituotteina vastaavien 5,6-cisisomeerien valmistuksessa, esim. kuten seuraavassa on kuvattu yksityiskohtaisemmin. Kuitenkin 5,6-transisomeerit, joissa R⁴ ja R⁵ ovat vetyatomeja tai metabolisesti labiileja ryhmiä, osoittavat usein biologista aktiivisuutta, joka on esim. n. kertaluku pienempi kuin vastaavien 5,6-cisisomeerien ja ne voivat täten olla käyttökelpoisia terapiassa.

Kaavan (I) vaikuttavilla yhdisteillä on solua moduloivaa aktiivisuutta, kuten käy ilmi esim. solun erilaisumisesta ja kypsymisestä, ne inhiboivat proliferaatiota ja/tai aktivoivat monosyyttejä [esim. kuten on arvioitu Styrt et al:n menetelmässä Blood (1986), 67, sivut 334 - 342], vaikka niillä on samalla alentunutta kalseemista aktiivisuutta verrattuna yhdisteisiin, kuten 1 α -hydroksi-D₃-vitamiiniin, mikä on todistettu esim. alhaisilla vaikutuksilla veriseerumin kalsiumin ja fosforin tasoihin rotissa; niillä voi yhtäläisesti olla edullinen terapeuttinen suhde solua moduloivan aktiivisuuden ja kalseemisen aktiivisuuden välillä. Kuten edellä on todettu, niillä voi myös olla pidennetty aktiivisuuden kesto verrattuna aikaisempiin alan yhdisteisiin.

Keksinnön mukaisten tällaisten aktiivisten yhdisteiden solua moduloiva aktiivisuus yhdistettynä kalseemisen vaikutuksen pääasialliseen puuttumiseen tekee näistä mielenkiintoisia (sekä pelkästään että apuaineina) neoplastisten sairauksien, erityisesti ytimeä peräisin olevien leukemioiden ja keuhkojen uudiskasvun, hoidossa ja ennustaa näiden aineiden käytön edistävän haavojen parantumista. Niitä voidaan myös käyttää joko pelkästään tai apuaineina infektion kemoterapiassa ja muissa terapeuttisissa toimintatavoissa, joissa mononukleaariset fagosyytit ovat osallisina, esimerkiksi luusairauksien (esim. osteoporoosi, osteopenia ja osteodystrofia, kuten riisitaudissa tai munuaisosteodystrofiassa), autoimmuunisairauksien,

isäntä-siirre-reaktioiden, elinsiirron hylkimisreaktion, tulehdussairauksien (mukaan lukien immunotulehdusreaktioiden modulaatio), uudiskasvun ja liikakasvun, lihassairauden, suolistotaudin ja niveltulehduksesta johtuvan sydän-
5 sairauden hoidossa. Tällaiset keksinnön mukaiset vaikuttavat yhdisteet voivat olla myös käyttökelpoisia lisäkilpirauhashormonin tukahduttamisessa (esim. veriseerumikalsiumhomeostaasissa), ihosairauksien (esimerkiksi aknen, kaljuuden, kutiavan ihottuman, psoriasiksen ja ihon vanhenemisen, mukaan lukien fotovanheneminen), korkean veren-
10 paineen, nivelreuman, psoriaattisen niveltulehduksen, sekundaarisen lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, astman, tietoisuuden heikentymisen ja vanhuuden dementian (mukaan lukien Alzheimerin tauti) hoidossa, syntyvyyden säätelyssä sekä ihmisissä että eläimissä ja sairauksien hoidossa,
15 jotka liittyvät veren hyytymiseen, esim. esiintyvien hyytymien liuottamisessa ja/tai hyytymisen ehkäisyssä. Keksintö käsittää näiden yhdisteiden käytön tällaisten sairauksien hoidossa tai ennalta ehkäisyssä ja lääkkeiden
20 valmistuksen tällaista hoitoa tai ennalta ehkäisyä varten.

Uskotaan, että tällaisten kaavan (I) yhdisteiden vaikuttavat 20R-isomeerit voivat olla edullisia infektioiden hoidossa, esimerkiksi yhdistelmähoitossa, kun taas aktiiviset 20S-epi-isomeerit voivat olla edullisia sovellu-
25 tuksissa, joissa halutaan immunotukahduttavaa vaikutusta, esim. autoimmuuni- ja tulehdussairauksien, nivelreuman, diabeteksen, astman jne, hoidossa. Tätä näkökantaa tukee esimerkiksi Binderup et al:in työ liittyen 20-epi-D₃-vitamiini-analogeihin, kuten on esitetty julkaisussa Bio-
30 chemical Pharmacology (1991), 42(8) sivut 1569 - 1575.

Tällaisia vaikutuksia kalsiumaineenvaihduntaan ja luun kalsiummobilisaatioon, joita tämän keksinnön vaikut-
tavilla yhdisteillä on osoitettu olevan, voidaan edullisesti käyttää sovellutuksissa, kuten esimerkiksi luusai-
35 rauden hoidossa.

Julkaisussa [Neef et al., 9th Workshop on Vitamin D (1994)] on esitetty, että D-vitamiinin tapauksessa yhdisteet, joissa on tavallisia päätehydroksyloituja 17-aseman sivuketjuja (mukaan lukien sivuketjut, jotka sisältävät heteroatomin 23-asemassa), analogit, joissa on 20,20-dime-
5 tyyli, 20-metyyleeni tai 20-spirosyklopropyyli-ryhmiä, voivat olla biologisesti aktiivisia, tyypillisemmin muistuttaen vastaavan 20R-metyyli-substituoidun isomeerin aktiivisuutta kuin vastaavan 20S-epi-isomeerin vastaavaa. Tämä
10 keksintö käsittää kaikki edellä kuvattujen kaavan (I) yhdisteiden analogit, joissa R³ valitaan dimetyylistä.

Keksinnön mukaiset vaikuttavat yhdisteet voidaan formuloida antamista varten mitä tahansa reittiä pitkin, esim. oraalisesti (mukaan lukien kielenalainen), ruoansu-
15 latuskanavan ulkopuolisesti, peräsuolensisäisesti tai sisäänhengittämällä; näin formuloidut farmaseuttiset koostumukset kuuluvat keksinnön piiriin.

Oraalisesti annettavat koostumukset voivat haluttaessa sisältää yhtä tai useampaa fysiologisesti yhteenso-
20 pivaa kantoainetta ja/tai täyteainetta ja ne voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä. Koostumukset voivat olla missä tahansa sopivassa muodossa, mukaan lukien esimerkiksi tabletit, päällystetyt tabletit, kapselit, pillerit, vesipitoiset tai öljymäiset suspensiot, liuokset, emulsiot, siirapit, eliksiirit ja kuivatutotteet, jotka voidaan muodos-
25 taa uudestaan lisäämällä vettä tai muuta sopivaa nestemäistä liuotinta ennen käyttöä. Koostumukset voidaan edullisesti valmistaa yksikköannosmuotoon. Keksinnön mukaiset tabletit ja kapselit voivat haluttaessa sisältää muita tavallisia aineosia, kuten sideaineita, esimerkiksi siirappia, arabikumia, gelatiinia, sorbitolia, traganttikumia tai polyvinyylipyrrolidonia; täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä; liukuaineita, esimerkiksi mag-
30 nesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia tai pii-

dioksidia; desintegrointiaineita, esimerkiksi perunatärkelystä; tai hyväksyttäviä kostuttimia, kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti.

5 Nestemäiset koostumukset voivat sisältää tavallisia
lisäaineita, kuten suspendointiaineita, esimerkiksi sorbi-
tolisiirappia, metyyliiselluloosaa, glukoosi/sokerisiirap-
pia, gelatiinia, hydroksimetyyliiselluloosaa, karboksime-
10 tyyliiselluloosaa, alumiinistearaattigeeliä tai hydrattuja
syötäväksi kelpaavia rasvoja; emulgointiaineita, esimer-
kiksi lesitiiniä, sorbitaani mono-oleaattia tai arabiku-
mia; ei-vesipitoisia liuottimia, joita voivat olla syötä-
väksi kelpaavat öljyt, esimerkiksi kasviöljyt, kuten ar-
rakkiöljy, manteliöljy, kookosöljy, kalanmaksaöljy, öljy-
15 esterit, kuten polysorbaatti 80, propyleeniglykoli tai
etyylialkoholi; ja säilöntäaineet, esimerkiksi metyyli-
tai propyyli-p-hydroksibentsoaatit tai sorbiinihappo. Nes-
temäiset koostumukset voidaan edullisesti kapseloida esi-
merkiksi gelatiiniin antamaan tuote yksikköannosmuodossa.

20 Koostumukset ruoansulatuskanavan ulkopuolista anta-
mista varten voidaan formuloida käyttäen injektoitavaa
nestemäistä kantoainetta, kuten steriiliä pyrogeenivapaata
vettä, steriiliä peroksidivapaata etyylioleaattia, dehyd-
rattua alkoholia tai propyleeniglykolia tai dehydrattua
25 alkoholi/propyleeniglykoliseosta ja ne voidaan injektoida
laskimonsisäisesti, vatsaontelonsisäisesti tai lihaksensi-
säisesti.

Koostumukset peräsuolensisäistä antomuotoa varten
voidaan formuloida käyttäen tavallista peräpuikkopohjaa,
30 kuten kaakaovoita tai muuta glyseridiä.

Koostumukset sisäänhengittämistä varten formuloi-
daan tavallisesti itsesuoritettua antamista varten, esim.
tiettyinä annoksena, esimerkiksi suspensiona ponnekaasussa,
kuten halogenoidussa hiilivedyissä täytettynä aerosolisäi-
35 liöön, jossa on tietyn määrän vapauttava venttiili.

Voi olla edullista lisätä antioksidantteja, esimerkiksi askorbiinihappoa, butyloitua hydroksianisolia tai hydrokinonia keksinnön koostumuksiin niiden varastointiajan pidentämiseksi.

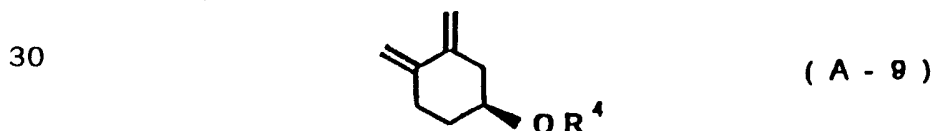
5 Kun mikä tahansa edeltävistä koostumuksista valmistetaan yksikköannosmuotoon, nämä voivat sisältää esimerkiksi 0,1 - 500 µg, esim. 0,2 - 100 µg keksinnön mukaista vaikuttavaa yhdistettä/yksikköannosmuoto. Koostumuksissa voi haluttaessa olla yhtä tai useampaa lisäainetta.

10 Sopiva päivittäinen annos keksinnön mukaista vaikuttavaa yhdistettä voi esimerkiksi olla alueella 0,2 - 1 000 µg, esim. 0,4 - 200 µg/päivä riippuen tekijöistä, kuten hoidettavan sairauden vakavuudesta ja potilaan iästä, painosta ja tilasta.

15 Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa millä tahansa tavallisella menetelmällä, esimerkiksi jollakin seuraavista:

A) kaavan (I) 5,6-cisyhdisteet voidaan valmistaa isomerisoimalla vastaava 5,6-transyhdiste, mitä seuraa, 20 mikäli tarpeen ja/tai haluttua, minkä tahansa O-suojaryhmän poisto. Isomerisointi voidaan toteuttaa esimerkiksi käsittelemällä jodilla, disulfidilla tai diselenidillä, tai säteilyttämällä ultraviolettivalolla, edullisesti triplettisensitoijan läsnä ollessa.

25 B) kaavan (I) 5,6-transyhdisteet voidaan valmistaa hydroksyloimalla vastaava 1-substituoimaton 5,6-transyhdiste, esim. yhdiste (I), jossa on A=-ryhmä, jolla on kaava

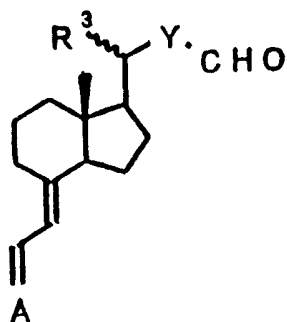


(jossa R⁴ on vety tai O-suojaryhmä). Tällainen hydroksylointi voidaan toteuttaa käyttäen seleniittiesteriä (joka 35 voidaan muodostaa in situ saattamalla seleenidioksidi tai

seleenihappo ja alkoholi reagoimaan) esim. kuten on kuvattu julkaisussa GB-A-2 038 834, tai käyttäen seleenihappoa pH-alueella 3 - 9, esim. kuten on kuvattu julkaisussa GB-A-2 108 506. Molempien näiden julkaisujen sisältö on liitetty tähän viitteenä. 1-substituoimaton-5,6-transyhdiste voidaan haluttaessa valmistaa isomerisoimalla vastaava 5,6-cis-vitamiini in situ hapetusolosuhteissa.

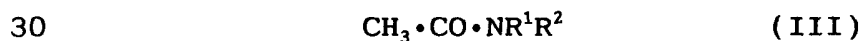
C) Yhdisteen, joka sisältää prekursorin halutussa 17-aseman sivuketjussa, reaktiolla yhdessä tai useammassa vaiheessa ja yhden tai useamman reagoivan aineen läsnä ollessa, joiden tehtävänä on muodostaa haluttu sivuketju, mitä seuraa haluttaessa ja/tai mikäli tarpeen isomerisointi ja/tai O-suojattujen ryhmien poistaminen.

Täten esimerkiksi kaavan (I) yhdisteet, joissa R^b on hydroksyyli-ryhmä, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava (II)



(I I)

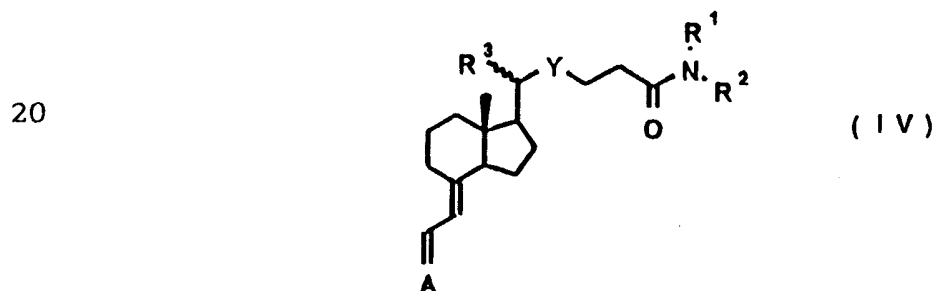
(jossa R^3 , Y ja A= ovat kuten tässä edellä on määriteltä, A= on edullisesti joku ryhmistä (A-2) - (A-8) O-suojatussa muodossa) reagoimaan metalloidun tai dimetalloidun amidi-suolan kanssa, jolla on yleinen kaava (III)



(jossa R^1 ja R^2 ovat kuten tässä edellä on määriteltä) esim. alkalimetallisuolan, kuten litiumsuolan, kanssa, joka on valmistettu saattamalla amidi (III) reagoimaan emäksen, kuten litiumdi-isopropyliamidin, kanssa.

Vaihtoehtoisesti voidaan valmistaa halutun β -hydroksiamidijohdannaisen prekursori, jolla on yleinen kaava (I), esim. vastaava happo, ester, tioesteri tai nitrili muutetaan halutuksi yhdisteeksi (I) esim. esterin tai iso-
 5 esterin suoralla aminolyysillä vastaavan vapaan hapon kautta (esim. joka on saatu esterin, tioesterin tai nitrilin hydrolyysillä) tai siitä saadun happohalidin suoralla aminolyysillä; voi olla toivottavaa, että nitrilit voidaan osittain hydrolysoida yhdisteiksi (I), joissa R^1 ja
 10 R^2 ovat molemmat vetyatomeja. Reagensseja, joita voidaan käyttää tällaisten prekursoreiden valmistuksessa, ovat tarkoituksenmukaiset metalloidut esterit, dimetalloidut hapot, silyyliketeeniasetaalit, oksatsolonit, oksatsolit ja Reformatski-reagenssit, kuten α -bromiesterit.

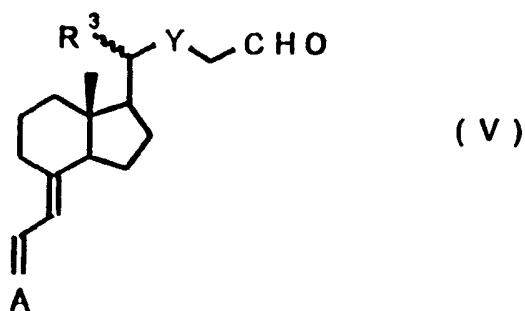
15 Yleisen kaavan (I) yhdisteet, joissa R^a on hydroksyyli-ryhmä, voidaan esimerkiksi valmistaa hydrolysoimalla suoraan yhdiste, jolla on yleinen kaava (IV)



25 (jossa R^1 , R^2 , R^3 , Y ja A= ovat kuten tässä edellä on määriteltä), esim. metalloimalla (esim. litioimalla) johdannainen hapella tai ilmalla kolmiarvoisen fosforiyhdisteen läsnä ollessa, kuten trifenyylifosfiinin läsnä ollessa, tai silyloidun johdannaisen perhappohapetuksella.

30 Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää prekursoria yleisen kaavan (IV) amidia varten, kuten vastaavaa esteriä ja muuttaa saatu α -hydroksiesteri vastaavaksi amidiksi, esim. kuten edellä on kuvattu.

35 Yhdisteet (I), joissa R^a on hydroksyyli-ryhmä, voidaan myös valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (V)



5

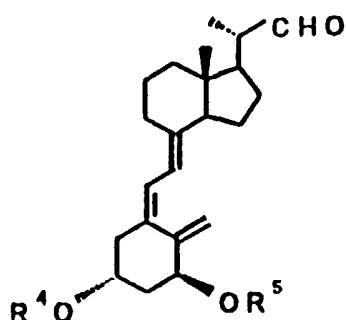
(jossa R^3 , Y ja A= ovat kuten tässä edellä on määritetty) reagoimaan asyylianionin kanssa (ts. anioninen prekursori asyyliiryhmää varten, esimerkiksi syanidi-ioni); ja näin muodostettu tuote muutetaan halutuksi amidiksi, esim. vastaavan hapon tai esterin kautta, kuten esimerkiksi on kuvattu.

Yleisen kaavan (I) α -hydroksiamidit voidaan myös valmistaa pelkistämällä vastaavat α -ketoamidit tai niiden prekursorit, esim. α -ketoesterit. Tällaiset menetelmät voivat olla edullisia halutun stereoisomeerin stereoselektiivistä valmistusta varten esimerkiksi käyttäen reagenssia, kuten kiraalisia boraaneja α -ketoesterin stereoselektiivisen pelkistyksen toteuttamiseksi ja muuttamalla tuote α -hydroksiamidiksi (I) esim. kuten edellä on kuvattu.

Yhdisteet (I), joissa R^a tai R^b on alempi alkoksiryhmä, voidaan esimerkiksi valmistaa alkyloimalla yhdiste (I), jossa R^a tai R^b on hydroksiryhmä, esim. saattamalla emäs, kuten alkalimetallihydridi (esim. kaliumhydridi) reagoimaan alkylylihalidin (esim. tarkoituksenmukaisen jodidin) kanssa. On huomattava, että lähtöaineen (I) 1α - ja 3β -hydroksiryhmien tulisi edullisesti olla O-suojattuja tällaisten alkylointien aikana.

Yhdisteet, joilla on yleiset kaavat (II), (IV) ja (V), voidaan sinänsä valmistaa millä tahansa tavallisella menetelmällä, esim. kuten on kuvattu edellä mainitussa julkaisussa WO 93/09 093. Eräs käyttökelpoinen reitti tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi on yhdisteistä, joilla on yleinen kaava (VI)

35



(VI)

5 (jossa R^4 ja R^5 ovat kuten edellä on määritetty) ja/tai
 10 niiden 5,6-transisomeereistä ja vastaavista 1-deoksiyhdis-
 teistä; tällaiset yhdisteet voidaan valmistaa 22,23-kak-
 soissidoksen hapettavalla lohkaisulla esim. otsonolyysil-
 lä) D_2 -vitamiinissa, 1α -hydroksi- D_2 -vitamiinissa tai niiden
 O-suojatuissa johdannaisissa, nämä stabiloidaan edullises-
 ti muodostamalla Diels Alder -dienofiiliaddukti esim. rik-
 15 kidioksidilla tai diatsasykloyhdisteellä, esimerkiksi ku-
 ten on kuvattu julkaisussa GB-A-2 114 570 (jonka sisältö
 on liitetty tähän viitteenä).

Tällaiset 20S-yhdisteet (VI), valinnaisesti vielä
 niiden dienofiiliadduktien muodossa, voidaan isomerisoida
 20 esimerkiksi käsittelemällä heikolla emäksellä, esim. epä-
 orgaanisella emäksellä, kuten natriumbikarbonaatilla tai
 tertiaarisella orgaanisella emäksellä, kuten 1,4-diatsabi-
 syklo[2.2.2]oktaanilla ("DABCO") tai 1,8-diatsabisyklo-
 [5.4.0]undek-7-eenillä ("DBU"). Tämä antaa 20R- ja 20S-
 25 isomeerien seoksen, josta puhdas 20R-epi-isomeeri voidaan
 kromatografisesti eristää; vaihtoehtoisesti halutun epi-
 isomeerin erotusta voidaan viivyttää valmistuksen myöhem-
 pään vaiheeseen, mukaan lukien viimeinen vaihe.

Yleisen kaavan (VI) korkeamman homologian yhdisteet
 30 ja vastaavat epi-isomeerit, ts. yhdisteet, jotka sisältä-
 vät alkyleeniryhmän Y sivuketjun 17-asemassa, voidaan esi-
 merkiksi saada pelkistämällä aldehydi käyttäen esimerkiksi
 metallihydridiä, kuten natriumboorihydridiä, pelkistimenä
 antamaan vastaava hydroksimetyyliyhdiste. Tämä voidaan
 35 muuttaa vastaavaksi halogeenimetyyliyhdisteeksi esim.

muuttamalla sulfonaattiesteriksi, kuten tosylaatiksi, ja korvaamalla nukleofiilisesti sulfonaattiryhmä saattamalla reagoimaan halidisuolan, kuten alkalimetallibromidin, kanssa, minkä jälkeen halogeenimetyyliyhdiste voidaan saattaa reagoimaan metallisyanidin tai asetonitriilin metalloidun johdannaisen kanssa; näin lisätty syaaniryhmä voidaan muuttaa karboksialdehydiryhmäksi esimerkiksi saattamalla reagoimaan metallihydridipelkistimen, kuten diisobutyylialumiinihydridin, kanssa. Tämä menetelmä kokonaisuudessaan voidaan toistaa tarvittaessa antamaan yhdisteet, jotka sisältävät halutun Y-ryhmän.

Yleisesti kaavan (II), (IV) ja (V) O-suojatut yhdisteet, joissa A= on ryhmä (A-9), kuten tässä edellä on määritetty, voidaan altistaa α -hydroksylaatiolle, kuten tässä edellä on kuvattu kohdassa (B), antamaan yhdisteet, joissa A= on ryhmä (A-2) tai (A-3), kuten tässä edellä on määritetty, ja joissa R^5 on vety. Tällaiset yhdisteet tai niiden suojatut johdannaiset, esim. joissa R^5 on trimetyylisilyyli, voidaan hydrata (esim. jalometallikatalyytin, kuten tris-trifenyylifosfiini-rodiumkloridin, läsnä ollessa) antamaan vastaavat yhdisteet, joissa A= on ryhmä (A-4) tai (A-5), kuten tässä edellä on määritetty, tai voidaan syklopropanoida (esim. saattamalla reagoimaan metyleenijodidin kanssa sinkki/kupariyhteydennän läsnä ollessa) antamaan vastaavat yhdisteet, joissa A= on ryhmä (A-6) tai (A-7), kuten tässä edellä on määritetty. Mikäli tarkoituksenmukaista, näin saadut yhdisteet voidaan muuttaa yhdisteiksi, joissa R^5 on O-suojattu ryhmä, (esim. silyloimalla).

19-nor-yhdisteet, ts. ne, joissa A= on ryhmä (A-8), kuten tässä edellä on määritetty, voidaan valmistaa kuten ovat kuvanneet Perlman et al. julkaisussa Tetrahedron Letters (1992), 33, sivut 2937 - 2940.

D) Saattamalla kaavan (I) yhdiste reagoimaan A=ryhmän substituutiosarjan modifioimiseksi, mitä seuraa,

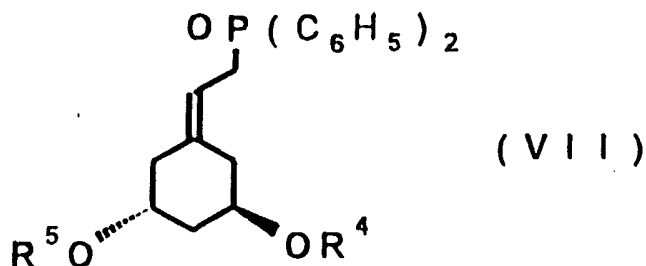
mikäli tarpeen ja/tai haluttua, suojattujen ryhmien isomerisointi ja/tai poisto.

Täten esimerkiksi yhdisteet (I), joissa A= on ryhmä (A-4) tai (A-5), voidaan valmistaa hydraamalla vastaavat yhdisteet, joissa A= on (A-2) tai (A-3), esim. käyttäen julkaisun GB-A-1 583 749 menetelmää. On huomattava, että vaihtoehtoisesti tällainen hydraus voidaan toteuttaa reaktiosekvenssin aikaisemmassa vaiheessa, esim. lähtöaineelle tai välituotteelle.

Yhdisteet (I), joissa A= on ryhmä (A-6) tai (A-7), voidaan valmistaa vastaavista yhdisteistä, joissa A= on (A-2) tai (A-3) (joissa R⁴ on O-suojaryhmä ja R⁵ on vety-atomit tai trimetyylisilyyliryhmä) Simmons-Smith-metylenoimalla [katso esim. Neef et al. Tetrahedron Letters (1991), 32, sivut 5073 - 5076].

Yhdisteet (I), joissa A= on ryhmä (A-8), voidaan esimerkiksi valmistaa lohkaisemalla tarkoituksenmukaisen D-vitamiinin johdannaisen 7,8-kaksoissidos [esim. prekursoriyhdiste (I), jossa A= on ryhmä (A-9)], esimerkiksi otsonolyysillä tai saattamalla peräkkäisesti reagoimaan kaliumpermanganaatin ja natriumperjodaatin kanssa, mitä seuraa saadun 8-onin Wittig-Horner-reaktio tarkoituksenmukaisen rengas A prekursorin kanssa, jolla on esim. kaava (VII)

25



30

(jossa R⁴ ja R⁵ ovat O-suojattuja ryhmiä) - katso esimerkiksi Perlman et al., Tetrahedron Letters (1992), 33, sivut 2937 - 2940.

Tavallisesti joko 5,6-cis- tai 5,6-transgeometria voi olla läsnä missä tahansa edellä kuvatuissa vaiheissa

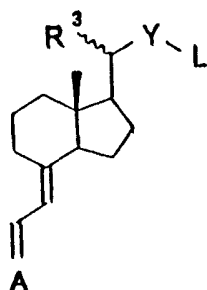
35

(C) ja (D), vaikka voi olla edullista käyttää 5,6-trans-isomeerejä edellä mainitussa 1 α -hydroksylaatioissa ja 22,23-kaksoissidoksen hapetuslohkaisureaktioissa. 5,6-transgeometrian konversio 5,6-cisgeometriaksi voidaan tä-
 5 ten edullisesti toteuttaa 1 α -hydroksyyli ryhmän lisäyksen jälkeen.

On huomattava, että edellä kuvatut monet reaktio-sekvenssit voidaan myös toteuttaa käyttäen tarkoituksenmu-
 kaisia steroidi-5,7-dieenejä (tai steroidi-5-eenejä, jotka
 10 voidaan muuttaa tällaisiksi dieeneiksi), mitä seuraa ste-roidituotteiden konversio halutuiksi D-vitamiinin analo-geiksi esim. säteilyttämällä UV-valolla.

Tavallisesti O-suojaryhmät 1 α - ja/tai 3 β -asemissa ja/tai sivuketjuissa voidaan poistaa esimerkiksi käyttäen
 15 tavallisia menetelmiä, kuten kirjallisuudessa on esitetty. Tällaiset esteröivät asyyli ryhmät voidaan poistaa emäshyd-rolyysillä esim. käyttäen alkalimetallialkoksidia alkanolissa. Eetteröivät ryhmät, kuten silyyli ryhmät, voidaan poistaa happohydrolyysillä tai käsittelemällä fluoridisuo-
 20 lalla, esim. tetra-alkyyliammoniumfluoridilla. Tällaisten happolabiilien mutta emässtabiilien suojaryhmien käyttö voi olla erityisen edullista homologiavaiheiden aikana ha-lutun sivuketjun muodostamiseksi ottaen huomioon olosuh-teet, jotka ovat vahvasti emäksiset ja joita tavallisesti
 25 käytetään tällaisissa reaktioissa.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat celsiusasteina. Mikäli tarkoituksenmukaista, lähtöaineet ja välituotteet tunnis-tetaan viitaten seuraavaan yleiseen kaavaan (VIII)



(VIII)

30

35

Valmistusmenetelmä 1

a) 20 α -asetoksimetyyli-1 α -hydroksi-3 β -tri-isopropyylisilyylioksi-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (VIII) - A = (A-5), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O·CO·CH₃, Y = CH₂]

Liuosta, jossa oli tris-trifenyylifosfiinirodium-kloridia (450 mg) bentseenissä (30 ml) (tai bentseenin ja etanolin 1:1 seoksessa), sekoitettiin vedyn paineessa, kunnes mitään reaktiota ei enää havaittu. Liuos, jossa oli 20 α -asetoksimetyyli-1 α -hydroksi-3 β -tri-isopropyylisilyylioksi-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieeniä [kaava (VIII) - A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O·CO·CH₃, Y^a = CH₂ - vaihtoehtoisesti vastaavaa 1 α -trimetyylisilyylieetteriä voidaan käyttää] (500 mg) bentseenissä (30 ml), lisättiin ja seosta sekoitettiin vedyn paineessa, kunnes 1 ekvivalentti vetyä oli kulunut (n. 21 ml). Otsikkoyhdisteet puhdistettiin kromatografisesti [10(R)- ja 10(S)-isomeerit voidaan valinnaisesti resoloida tässä vaiheessa] ja UV $\lambda_{\max}$ oli n. 243 251 ja 261 nm, ϵ = n. 35 000; 40 000 ja 27 000, vastaavasti.

b) 1 α ,3 β -bis-di-isopropyylisilyylioksi-20 α -hydroksimetyyli-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (VIII) - A = (A-5), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

Dieeniä edeltävästä vaiheesta (a) (n. 500 mg) dikloorimetaanissa (2 ml) käsiteltiin klooritri-isopropyylisilaanilla (250 mg) ja imidatsolilla (350 mg) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Käsittelyn jälkeen raaka bis-silyylieetteri liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml), käsiteltiin litiumalumiinihydridillä (100 mg) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 - 2 tuntia. Kun ylimäärä litiumalumiinihydridiä oli hajonnut (lisäämällä varovasti kyllästettyä vesipitoista natriumsulfaattia), reaktioseos otettiin talteen antamaan otsikkoalkoholi.

Valmistusmenetelmä 2

1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20 α -hydroksimetyyli-9,10-sekopregna-5(Z),7-dieeni [kaava (VIII) - A = (A-4), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = H, Y = CH₂]

5 5(E)-trienilähtöaine valmistusmenetelmästä 1(a) fotoisomerisoitiin bentseenissä fenatsiinin läsnä ollessa säteilyttämällä yksi tunti antamaan vastaava 5(Z)-trieni. Tämä tuote hydrattiin, kuten valmistusmenetelmässä 1(a) on kuvattu, ja silyloitiin ja deasetyloitiin, kuten valmistusmenetelmässä 1(b) on kuvattu, antamaan otsikkoyhdiste. 10 UV $\lambda_{\max}$ n. 243, 251 ja 261 nm ϵ = n. 35 000; 40 000 ja 27 000, vastaavasti.

Epi (ts. 20 β -hydroksimetyyli) -yhdisteet, jotka vastaavat valmistusmenetelmien 1 ja 2 tuotteita, valmistettiin samoilla menetelmillä lähtien 20-epiyhdisteestä 20 β -asetoksimetyyli-1 α -hydroksi-3 β -tri-isopropyylisilyylioksi-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienistä [kaava (VIII) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O·CO·CH₃, Y = CH₂]. Tämä taas on valmistettu isomerisoimalla 20-aldehydi, joka on saatu D₂-vitamiinin rikkidioksidiadduktin otsonolyysillä, mitä seuraa 20-epialdehydin pelkistys ja 1 α -hydroksylointi. 20

Valmistusmenetelmä 3

a) 20 α -asetoksimetyyli-1 α -hydroksi-3 β -tri-isopropyylisilyylioksi-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (VIII) - A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O·CO·CH₃, Y = CH₂] 25

Seosta, jossa oli sinkki/kupariparia (1,08 g) ja di-jodimetaania (0,9 ml) eetterissä (6 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 40 minuuttia. Liuos, jossa oli 20 α -asetoksimetyyli-1 α -hydroksi-3 β -tri-isopropyylisilyylioksi-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieninä [kaava (VIII) - A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O·CO·CH₃, Y = CH₂ - vaihtoehtoisesti vastaavaa 1 α -trimetyylisilyylieetteriä voidaan käyttää] (n. 500 mg) 35

5 eetterissä (9 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttären, kunnes lähtöaine oli kadonnut (TLC-kontrolli: tavallisesti n. neljä tuntia 1 α -trimetyyllisilyylieetterille, vähemmän 1 α -hydroksiyhdisteelle). Reaktioseos suodatettiin, liuotin poistettiin ja tuote kromatografoitiin jäljelle jääneen di-jodimetaanin poistamiseksi. Otsikkoyhdisteellä on UV $\lambda_{\max}$ n. 246, 253 ja 263 nm, ϵ = n. 29 000; 36 000 ja 25 000, vastaavasti.

10 b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyllisilyylioksi-20 α -hydroksimetyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (VIII) - A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

15 Dieeniä edeltävästä kohdasta (a) (n. 500 mg) dikloorimetaanissa (2 ml) käsiteltiin klooritri-isopropyyllisilaanilla (250 mg) ja imidatsolilla (350 mg) ja seosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Käsittelyn jälkeen raaka bis-silyylieetteri liuotettiin tetrahydrofuraaniin (10 ml), käsiteltiin litiumalumiinihydridillä (100 mg) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 - 2 tuntia. Kun
20 ylimäärä litiumalumiinihydridiä oli kulunut (lisättiin varovasti kyllästettyä vesipitoista natriumsulfaattia), reaktioseosta käsiteltiin antamaan otsikkoalkoholi.

Valmistusmenetelmä 4

25 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyllisilyylioksi-20 α -hydroksimetyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(Z),7-dieeni [kaava (VIII) - A = (A-6), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

30 Valmistusmenetelmän 3(a) menetelmä toistettiin lähtien vastaavasta 5(Z)-trienistä, joka oli valmistettu fotoisomerisoimalla 5(E)-trienin, kuten on kuvattu valmistusmenetelmässä 2; 5(Z)-trienin reaktio oli hiukan hitaampi kuin 5(E)-trienin. Valmistusmenetelmässä 3(b) kuvattu silylointi ja deasetylointi antoi otsikkoyhdisteen. UV $\lambda_{\max}$ n. 246, 253 ja 263 nm ϵ = n. 29 000; 36 000 ja
35 25 000, vastaavasti.

Valmistusmenetelmä 5

1 α ,3 β -bis-t-butyylidimetyylisilyylioksi-20 β -hydrok-
simetyyli-19-nor-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava
(VIII) - A = (A-8), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, L =
5 OH, Y = CH₂]

1 α ,3 β -bis-t-butyylidimetyylisilyylioksi-20 α -formyy-
li-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dieeniä [kaava (II) - A=
(A-8), R¹ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, Y = valenssisi-
dos], joka oli saatu kuten julkaisussa Tetrahedron Lett.
10 (1992), 33, s. 2937, (n. 1,5 g), liuotettiin bentseeniin
(15 ml) ja metanoliin (15 ml) ja isomerisoitiin säilyttä-
mällä DBU:n (400 ml) kanssa 0 °C:ssa. Seos, jossa oli nor-
maalialia (20 α -formyyli)- ja epi(20 β -formyyli)aldehydiä, voi-
daan resoloida kromatografisesti (piidioksidi eluoi-
15 tiin 15-%:isella bentseenillä heksaanissa) ennen tai jälkeen
pelkistystä aldehydillä (n. 1 g) bentseenissä (30 ml) kä-
sittelemällä tipoittain natriumboorihydridillä (400 mg)
etanolissa (15 ml) 0 °C:ssa, minkä jälkeen reaktioseosta
sekoitettiin 0 °C:ssa 0,5 lisätuntia. Tuotteen talteenoton
20 jälkeen se resoloitiin kromatografisesti (silikageeli,
eluoi-
tiin bentseenillä tai eetterillä heksaanissa) anta-
maan otsikkoyhdiste.

Valmistusmenetelmä 6

a) **1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-23-nor-**
25 **9,10-seko-kola-5(E),7,10,19-trieeni**happo, nitrili (20-
normaalien ja 20-epi-isomeerien seos) [kaava (VIII) - A =
(A-3), R³ = α - ja β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = CN, Y =
CH₂]

Liuosta, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyy-
30 lioksi-20(α , β)-tosyylioksimetyyli-9,3-sekopregna-5(E),7,-
10(19)-trieeniä [kaava (VIII) - A = (A-3), R³ = α , β -CH₃, R⁴ =
R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = O•tosyyli, Y = CH₂] (1 g) dimetyylisulf-
oksidissa (5 ml), joka sisälsi kaliumsyanidia (390 mg),
kuumennettiin 90 °C:ssa kaksi tuntia ja tuote uutettiin
35 (dietyylieetteri), pestiin ja puhdistettiin pylväskromato-

grafisesti antamaan otsikkonitriili (748 mg). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 267, $\lambda_{\min}$ 229 nm; NMR (CCl₄) δ 5,36 - 6,13 (ABq, 6,7-H't), 4,83 (bs, 19-H't), 4,13 - 4,46 (m, 1,3-H't), 0,53 (s, 18-H't).

- 5 b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-23-nor-9,10-seko-kola-5(E),7,10,19-trieenikarboksialdehydi, (20-normaalien ja 20-epi-isomeerien seos) [kaava (II) - A = (A-3), R³ = α - ja β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

10 Nitriili edeltävästä kohdasta (a) (480 mg) heksaanissa (3 ml) jäähdytettiin -78 °C:seen ja käsiteltiin diisobutyyli-alumiinihydridillä (1,4 ml 1 M liuosta heptaanissa). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa yksi tunti, käsiteltiin eetterillä ja kyllästetyllä ammoniumkloridiliuoksella ja tuote eristettiin uuttamalla eetteriin. Raa'alla tuotteella oli UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 270, $\lambda_{\min}$ 229 nm; IR (CCl₄) $\nu_{\max}$ 1730 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 10,6 (bs, CHO), 5,53 - 6,23 (ABq, 6,7-H't), 4,76 (bs, 19-H't), 4,16-4,43 (m, 1,3-H't), 0,56 (s, 18-H't).

- 20 c) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20(α , β)-(2-hydroksietyyli)-9,10-sekopregna-5(E),7,10,19-trieeni [kaava (VIII) - A = (A-3), R³ = α - ja β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = (CH₂)₂]

25 Aldehydiä edeltävästä kohdasta (b) (440 mg) bentseenissä (10 ml) käsiteltiin 0 °C:ssa liuoksella, jossa oli natriumboorihydridiä (105 mg) etanolissa (10 ml), mitä seurasi 45 minuutin sekoittaminen huoneenlämpötilassa. Käsitteilyn jälkeen tuote puhdistettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (380 mg). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 269, $\lambda_{\min}$ 228 nm; IR (CCl₄) $\nu_{\max}$ 3500 - 3700 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 5,53 - 6,3 (ABq, 6,7-H't), 4,73 (bs, 19-H't), 4,16 - 4,43 (m, 1,3-H't). 0,53 (s, 18-H't).

35 Isomeerit (C-20) resoloitiin varovasti kromatografomalla 1,2 g seosta silikageelillä, jota oli käsitelty 30-%:isella bentseenillä heksaanissa. 20 β -(epi)isomeeri (145 mg) oli vähemmän polaarinen ja eluoitui ensin, mitä

seurasi isomeerien seos ja sitten 20 α -(normaali)isomeeri (360 mg).

d) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -(2-bromietyyli)-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieeni [kaava (VIII) A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = Br, Y = (CH₂)₂]

Normaalialkoholia edeltävästä kohdasta (c) (200 mg) sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia dikloorimeetaanissa (5 ml), joka sisälsi p-tolueenisulfonyylikloridia (110 mg) ja pyridiiniä (243 μ l). Natriumbikarbonaattia (20 ml kyllästettyä liuosta) lisättiin, sekoittamista jatkettiin kaksi lisätuntia ja reaktioseos otettiin talteen. Raaka tosylaatte liuotettiin asetonitriiliin (6,6 ml) ja dikloorimetaaniin (6,6 ml), joka sisälsi litiumbromidia (317 mg) ja 1,8-bis-dimetyyliaminonaftaleenia ("protoniakseptori" 40 mg) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 80 °C:ssa 30 minuuttia. Sitten seos jäähdytettiin ja otettiin talteen antamaan otsikkoyhdistebromidi (261 mg, puhdistettu kromatografisesti). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 267, $\lambda_{\min}$ 228 nm; NMR (CCl₄) δ 5,43 - 6,16 (ABq, 6,7-H't), 4,76 (bs, 19-H't), 4,14 - 4,45 (m, 1,3-H't), 3,16 (m, CH₂Br), 0,5 (s, 18-H't).

Valmistusmenetelmä 7

a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-5), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos]

Otsikkoyhdiste valmistettiin hapettamalla valmistusmenetelmän 1(b) tuote käyttäen pyridiniumdikromaattia, pyridiniumklooridikromaattia tai aktivoitua dimetyylisulfoksidia (Swern-menetelmä).

b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-9,10-sekopregna-5(Z),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-4), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos]

Otsikkoyhdiste valmistettiin hapettamalla tuote samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 2.

c) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos]

5 Otsikkoyhdiste valmistettiin hapettamalla tuote samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 3(b).

d) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(Z),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-6), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos]

10 Otsikkoyhdiste valmistettiin hapettamalla tuote samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 4.

Valmistusmenetelmä 8

a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-5), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

Otsikkoyhdiste valmistettiin saattamalla valmistusmenetelmän 1(b) tuote reagoimaan yhdenmukaisesti valmistusmenetelmien 6(a) ja (b) menetelmien kanssa.

20 b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(Z),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-4), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

Otsikkoyhdiste valmistettiin tuotteen samanlaisella reaktiolla kuin valmistusmenetelmässä 2.

25 c) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

Otsikkoyhdiste valmistettiin tuotteen samanlaisella reaktiolla kuin valmistusmenetelmässä 3(b).

30 d) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20 α -formyyli-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekopregna-5(Z),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-6), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

35 Otsikkoyhdiste valmistettiin tuotteen samanlaisella reaktiolla kuin valmistusmenetelmässä 4.

e) 1 α ,3 β -bis-t-butyylidimetyylisilyylioksi-20 β -formyylimetyyli-19-nor-9,10-sekopregna-5(E),7-dieeni [kaava (II) - A = (A-8), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, Y = CH₂]

Otsikkoyhdiste valmistettiin tuotteen samanlaisella reaktiolla kuin valmistusmenetelmässä 5.

Esimerkki 1

a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo piperidiiniamidi, 20R- ja 20S-isomeerien seos [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α - ja β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valenssisidos]

Litiumidi-isopropyyliamidia (0,5 ml 2,0 M liuoksena heptaani/tetrahydrofuraani/etyylibentseenissä - Aldrich, luettelo nro 36, 179-8) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidin 20R- ja 20S-isomeerien seosta [(IV-A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α - ja β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos] (90 mg) ja trifenyylifosfiinia (63 mg) tetrahydrofuraanissa (1,5 ml) ja saatua seosta sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa. Liuos lisättiin tipoittain dietyylieetteriin (2 ml) ja pidettiin happivirtauksessa yksi tunti. Reaktioseos tukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla, tuote uutettiin dietyylieetteriin, otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (30 mg) 23 R- ja 23S-isomeerien 1:1 seoksena. UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 204, 269, $\lambda_{\min}$ 229 nm, E_{max}/E_{min} 3,9; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3520-3240 (OH), 1625, 1460 cm⁻¹.

b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo piperidiiniamidi, 20R- ja 20S-isomeerien seos [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α - ja β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valenssisidos]

Liuosta, jossa oli tuotetta edeltävästä kohdasta (a) (30 mg) bentseenissä (4 ml), joka sisälsi fenatsiinia

(14 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä 20 minuuttia. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (25 mg). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 206, 261, $\lambda_{\min}$ 228 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,8.

- 5 c) 1 α ,3 β -23-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,-
10(19)-trien-24-oiinihappo piperidiiniamidi, 20R- ja 20S-
isomeerien seos [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅,
R³ = α - ja β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valenssisido-
dos]
- 10 Edeltävän kohdan (b) tuotetta (25 mg) tetrahydro-
furaanissa (0,2 ml) käsiteltiin tetrabuttyyliammoniumfluo-
ridilla (0,2 ml 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa) huoneen-
lämpötilassa. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos otettiin
15 talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste eristettiin kromato-
grafisesti. UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 207, 262, $\lambda_{\min}$ 228 nm, $E_{\max}/E_{\min}$
1,7; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3620 - 3300 (OH), 1630, 1460 cm⁻¹; NMR
(CDCl₃) δ 0,57 (s, 18-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH₂'t), 3,9 -
4,6 (m, 1,3,23-H't), 4,8, 5,4 (ea. s, 19-H't), 5,6 - 6,5
(ABq, 6,7-H't).
- 20 Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,-
10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidi [kaava
(I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b =
H, R^a = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samalla
reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien
25 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilylylioksi-9,10-sekokola-5(Z),-
7,10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidista [kaava
(I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ =
(i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = valenssisidos].
- 30 Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z)7,-
10(19)-trien-24-oiinihappo-dietyyliamidi [kaava (I) - A =
(A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a =
OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samanlaisella
reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien
35 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilylylioksi-9,10-sekokola-5(Z),-
7,10(19)-trien-24-oiinihappodietyyliamidista [kaava (I) -

$A = (A-2)$, $R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = R^b = H$, $Y = \text{valenssisidos}$].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,-
10(19)-trien-24-oiinihappo morfoliiniamidi [kaava (I) -
5 $A = (A-2)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, $Y = \text{valenssisidos}$] voidaan valmistaa samanlai-
sella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) - (c) läh-
tien 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyylisilyylioksi-9,10-sekokola-
5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappomorfoliiniamidista [kaava
10 (I) - $A = (A-3)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = R^b = H$, $Y = \text{valenssisidos}$].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z)7-
dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - $A =$
(A-4), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a =$
15 OH , $Y = \text{valenssisidos}$] voidaan valmistaa samanlaisella
reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien
1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyylisilyylioksi-9,10-sekokola-5(Z),7-
dien-24-oiinihappopiperidiiniamidista [kaava (I) - $A =$
(A-4), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a =$
20 $R^b = H$, $Y = \text{valenssisidos}$].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-10-spirosyklopropyyli-
9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi
[kaava (I) - $A = (A-6)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 =$
 $R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, $Y = \text{valenssisidos}$] voidaan valmistaa
25 samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja
(c) lähtien 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyylisilyylioksi-10-spiro-
syklopropyyli-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-oiinihappopipe-
ridiiniamidista [kaava (I) - $A = (A-6)$, $R^1 = R^2 = (CH_2)_5$,
 $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = R^b = H$, $Y = \text{valenssisido}$
30 s].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23b-trihydroksi-23-bis-homo-9,10-se-
kokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-dimetyyliamidi
[kaava (I) - $A = (A-2)$, $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 =$
 $R^b = H$, $R^a = OH$, $Y = (CH_2)_2$] voidaan valmistaa samanlaisella
35 reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien

1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-23-bis-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappodimetyyliamidista [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = (CH₂)₂].

- 5 Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-oiinihappo piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-8), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien
- 10 1 α ,3 β -bis-t-butyylidimetyylisilyylioksi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-oiinihappopiperidiiniamidista [kaava (I) - A = (A-8), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, R^a = R^b = H, Y = valenssisidos].

- Yhdiste 1 α ,3 β ,23a-trihydroksi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi
- 15 [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = CH₂] voidaan valmistaa samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-23-homo-9,10-
- 20 sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidista [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = CH₂].

Esimerkki 2

- a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20-epi-23-
- 25 hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valenssisidos]

- Litiumdi-isopropyyliamidia (0,2 ml 2,0 M liuosta
- 30 heptaani/tetrahydrofuraani/etyylibentseenissä) lisättiin tipoitain liuokseen, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidia [kaava (IV) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos]
- 35 (160 mg) ja trifenyylifosfiinia (105 mg) tetrahydro-

furaanissa (2 ml), ja saatua seosta sekoitettiin yksi tun-
 ti huoneenlämpötilassa. Liuos lisättiin tipoittain dietyy-
 lieetteriin (1 ml) ja sen annettiin olla happivirtauksessa
 10 minuuttia. Reaktioseos tukahdutettiin kyllästetyllä ve-
 5 sipitoisella ammoniumkloridilla, tuote uutettiin dietyyli-
 eetteriin, otettiin talteen ja eristettiin kromatografi-
 sesti antamaan reagoimaton lähtöaine (20 mg) ja otsikkoyh-
 diste (110 mg) n. 1:1 seoksena 23R- ja 23S-isomeerejä. UV
 (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 269, $\lambda_{\min}$ 229 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 4,6; IR (CCl₄) $\nu_{\max}$
 10 3520 - 3300 (OH), 1640, 1460 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,57 (s,
 18-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH₂'t), 3,8 - 4,6 (m, 1,3, 23-H't),
 4,6 - 5,4 (bs, 19-H't), 5,3 - 6,4 (ABq, 6,7-H't).

b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-23-
 hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-
 15 piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅,
 R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valens-
 sisidos]

Liuos, jossa oli edeltävän kohdan (a) tuotetta (110
 mg) bentseenissä (14 ml), joka sisälsi fenatsiinia (50
 20 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä 45 minuuttia. Tuo-
 te otettiin talteen ja se eristettiin kromatografisesti
 antamaan otsikkoyhdiste (70 mg). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 205, 262,
 $\lambda_{\min}$ 227 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,6; IR (CCl₄) $\nu_{\max}$ 3520 - 3300 (OH),
 1640, 1460 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,0 - 3,6 (m,
 25 NCH₂'t), 3,6 - 4,5 (m, 1,3,23-H't), 4,5, 5,2 (bs, 19-H't),
 5,4 - 6,1 (ABq, 6,7-H't).

c) 20-epi-1 α ,3 β ,23-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),-
 7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) -
 A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a =
 30 OH, Y = valenssisidos]

Edeltävän vaiheen (b) tuotetta (70 mg) tetrahydro-
 furaanissa (0,5 ml) käsiteltiin tetrabuttyliammoniumfluo-
 ridilla (0,5 ml 1 M liuos tetrahydrofuraanissa) huoneen-
 lämpötilassa. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos otettiin
 35 talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (16 mg) eristettiin

kromatografisesti. UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 207, 263, $\lambda_{\min}$ 227 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,6; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640 - 3200 (OH), 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,57 (s, 18-H't), 0,97 (d, 21-H't), 3,0 - 3,8 (m, NCH₂'t), 3,8 - 4,6 (m, 1,3, 23-H't), 4,8, 5,4 (ea. s, 19-H't), 5,7 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).

Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidista [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = valenssisidos].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-dietyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-dietyyliamidista [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = valenssisidos].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo morfoliiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c) lähtien 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-morfoliiniamidista [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₂-O(CH₂)₂, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = valenssisidos].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23a-trihydroksi-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniami-

di [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c)

5 lähtien 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidista [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3Si$, $R^a = R^b = H$, $Y = CH_2$].

Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-20-epi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-oiinihappo piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, $Y = \text{valenssisidos}$] voidaan valmistaa samanlaisella reaktiolla kuin edeltävissä vaiheissa (a) ja (c)

10 lähtien 1 α ,3 β -bis-t-butyylidimetyylisilyylioksi-20-epi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidista [kaava (I) - A = (A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = t\text{-Bu(Me)}_2Si$, $R^a = R^b = H$, $Y = \text{valenssisidos}$].

15

Esimerkki 3

a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3Si$, $R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = \text{valenssisidos}$]

20

Liuosta, jossa oli N-asetyylipiperidiiniä (305 mg) tetrahydrofuraanissa (5 ml), käsiteltiin litiumdi-isopropyyliamidilla (1 ml 2 M liuosta tetrahydrofuraanissa, lisättynä tipoittein), sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa ja jäädytettiin -78 °C:seen, minkä jälkeen lisättiin tipoittein liuos, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20S-formyyli-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieeniä [kaava (II) - A = (A-3), $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3Si$, $Y = \text{valenssisidos}$] (333 mg) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Saadun seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, tukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin ja

25

30

35 puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (eluoiden

etyyliasetaatilla heksaanissa) antamaan eluointijärjestyksessä:

reagoimaton lähtöaine (75 mg);

5 otsikkoyhdisteen vähemmän polaarinen isomeeri (100 mg), UV (Et_2O) λ_{max} 269, λ_{min} 234 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 3,0; IR (CCl_4) ν_{max} 3620 - 3300 (OH), 1630, 1465 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0,6 (s, 18-H't), 3,1 - 3,8 (m, NCH_2 't), 3,8 - 4,8 (m, 1,3,22-H't), 4,8 - 5,1 (bs, 19-H't), 5,6 - 6,6 (ABq, 6,7-H't);

10 otsikkoyhdisteen polaarisempi isomeeri (160 mg), UV (Et_2O) λ_{max} 269, λ_{min} 231 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 3,3; IR (CCl_4) ν_{max} 3620 - 3300 (OH), 1630, 1465 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH_2 't), 3,7 - 4,7 (m, 1,3,22-H't), 4,7 - 5,0 (bs, 19-H't), 5,4 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).

15 b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $\text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = valenssisidos]

20 Liuosta, jossa oli vähemmän polaarista isomeeriä vaiheesta (a) (50 mg) bentseenissä (6,5 ml), joka sisälsi fenatsiinia (22 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä 30 minuuttia. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (35 mg). UV (Et_2O) λ_{max} 262, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl_3) ν_{max} 3600 - 3200 (OH), 1610, 1450 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH_2 't), 3,7 - 4,7 (m, 1,3,22-H't), 4,8 - 5,2 (ea.s, 19-H't), 5,5 - 6,4 (ABq, 6,7-H't).

25 c) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri B) [kaava (I) - A = (A-2), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $\text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = valenssisidos]

30 Liuosta, jossa oli polaarisempaa isomeeriä edeltävästä kohdasta (a) (70 mg) bentseenissä (9 ml), joka sisälsi fenatsiinia (32 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttä-

35

mällä 45 minuuttia. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (60 mg). UV (Et_2O) λ_{max} 262, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1,5; IR (CDCl_3) ν_{max} 3640 - 3200 (OH), 1615, 1445 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,0 - 3,6 (m, NCH_2 't), 3,6 - 4,5 (m, 1,3,22-H't), 4,6 - 5,2 (ea.s, 19-H't), 5,5 - 6,4 (ABq, 6,7-H't).

d) 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = valenssisidos]

Tuotetta edeltävästä vaiheesta (b) (35 mg) tetrahydrofuraanissa (0,3 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,3 ml 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (20 mg) eristettiin ohutkerroskromatografisesti. UV (Et_2O) λ_{max} 263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl_3) ν_{max} 3640 - 3240 (OH), 1615, 1450 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,6 (s, 18-H't), 0,95 (d, 21-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH_2 't), 3,8 - 4,6 (m, 1,3,22-H't), 4,8 - 5,4 (ea.s, 19-H't), 5,6 - 6,5 (ABq, 6,7-H't).

e) 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-oiinihappo piperidiiniamidi (isomeeri B) [kaava (I) - A = (A-2), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = valenssisidos]

Tuotetta edeltävästä vaiheesta (c) (60 mg) tetrahydrofuraanissa (0,5 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,5 ml 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (24 mg) eristettiin ohutkerroskromatografisesti. UV (EtOH) λ_{max} 263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl_3) ν_{max} 3640 - 3160 (OH), 1615, 1445 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,0 - 3,6 (m, NCH_2 't), 3,6 - 4,4 (m, 1,3,22-H't), 4,5 - 5,2 (ea.s, 19-H't), 5,5 - 6,4 (ABq, 6,7-H't).

f) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]

Liuosta, jossa oli N,N-di-isopropyyliasetamidia (515 mg) tetrahydrofuraanissa (13,5 ml), käsiteltiin litiumdi-isopropyyliamidilla (1,5 ml 2 M liuosta tetrahydrofuraanissa lisättynä tipoittain), sekoitettiin 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa ja jäädytettiin sitten -78 °C:seen. Liuosta, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylioksi-20S-formyyli-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieeniä [kaava (II) - A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos] (100 mg) tetrahydrofuraanissa (2 ml), käsiteltiin -78 °C:ssa annoksella näin saatua enalaattiliuosta (3,8 ml lisättynä tipoittain). Lämpötila pidettiin -78 °C:ssa yksi tunti, minkä jälkeen reaktioseos tukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla ja puhdistettiin kromatografisesti antamaan (A), otsikkoyhdisteen vähemmän polaarinen isomeeri (38 mg): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 268 nm; IR (CCl₄) $\nu_{\max}$ 3600 - 3300 (OH) 1635 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,6 (s, 18-H't), 3,3 - 4,0 (m, NCH't), 4,0 - 4,8 (m, 1,3,22, H't), 4,8 - 5,0 (bs, 19-H't), 5,4 - 6,4 (ABq, 6,7-H't) ja (B) polaarisempi isomeeri (48 mg): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 269 nm; IR (CCl₄) $\nu_{\max}$ 3600 - 3200 (OH), 1630, 1470 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,2 - 3,7 (m, NCH't), 3,7 - 4,7 (m, 1,3, 22-H't), 4,7 - 5,1 (bs, 19-H't), 5,5 - 6,5 (ABq, 6,7-H't).

g) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2). R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]

Liuosta, jossa oli vähemmän polaarista isomeeriä edeltävästä kohdasta (f) (38 mg) bentseenissä (5 ml), joka

sisälsi fenatsiinia (17 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä yksi tunti. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (30 mg). UV (Et_2O) λ_{max} 263, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{max}}(E_{\text{min}} 2,1$; IR (CCl_4) ν_{max} 3600 - 3200 (OH), 1635, 1470 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0,56 (s, 18-H't), 3,3 - 4,6 (m, NCH't, 1,3,22-H't), 4,6-5,3 (ea. s, 19-H't), 5,5 - 6,3 (ABq, 6,7-H't).

h) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyliisilylioksi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidi (isomeeri B) [kaava (I) - A = (A-2). $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = valenssisidos]

Liuosta, jossa oli polaarisempaa isomeeriä edeltävästä kohdasta (f) (48 mg) bentseenissä (6 ml), joka sisälsi fenatsiinia (22 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä yksi tunti. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (30 mg). UV (Et_2O) λ_{max} 264, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{max}}(E_{\text{min}} 2,0$; IR (CCl_4) ν_{max} 3600 - 3200 (OH), 1630, 1465 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,2 - 4,6 (m, NCH't, 1,3,22-H't), 4,7-5,2 (ea. s, 19-H't), 5,5 - 6,3 (ABq, 6,7-H't).

i) 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$ Y = valenssisidos]

Tuotetta edeltävästä kohdasta (g) (30 mg) tetrahydrofuraanissa (0,23 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,23 ml M liuosta tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (14 mg) eristettiin ohutkerroskromatografisesti. UV (EtOH) λ_{max} 265, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 2,0; IR (CDCl_3) ν_{max} 3640 - 3200 (OH), 1620, 1450 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,57 (s, 18-H't), 0,93 (d, 21-H't), 3,5 - 4,6 (m, NCH't, 1,3,22 H't), 4,7 - 5,4 (ee.s, 19-H't), 5,7 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).

j) 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-oiinihappo-di-isopropyyliamidi (isomeeri B) [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]

5 Tuotetta edeltävästä kohdasta (h) (38 mg) tetrahydrofuraanissa (0,285 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,285 ml M liuoksena tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (21 mg)

10 eristettiin ohutkerroskromatografisesti. UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 265, $\lambda_{\min}$ 227 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 2,0; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640 - 3220 (OH), 1620, 1455 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,6 - 4,7 (m, NCH't 1,3,22-H't), 4,8 - 5,4 (ee.s, 19-H't), 5,7 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).

15 Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-oiinihappo-dimetyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samalla tavalla toistamalla edeltävät toimintamenetelmät käyttäen N,N-dimetyyliasetamidia amidina N-asetyyli-piperidiinin asemesta, jota

20 käytettiin vaiheessa (a) tai vaiheessa (f) käytetyn N,N-di-isopropyyliasetamidin asemesta.

Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-oiinihappo-morfoliiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samalla tavalla toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N-asettylimorfiinia amidina.

25

Amidi 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-oiinihappo-N-metyyli-anilidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = C₆H₅, R² = CH₃, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samalla tavalla toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N-metyyliasetanilidia amidina.

30

Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,-
10(19)-trien-24-oiinihappo dietyyliamidi [kaava (I) - A =
(A-2), $R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$,
Y = valenssisidos] voidaan valmistaa samalla tavalla tois-
5 tamalla edeltävät menetelmät käyttäen N,N-dietyyliasetami-
dia amidina.

Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(E),7-
dien-24-oiinihappo piperidiiniamidi [kaava (I) - A =
(A-5), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b =$
10 OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa N-asetyyli-piperi-
diinistä ja valmistusmenetelmän (7a) tuotteesta käyttäen
edeltäviä menetelmiä.

Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7-
dien-24-oiinihappo piperidiiniamidi [kaava (I) - A =
15 (A-4), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b =$
OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa N-asetyyli-piperi-
diinistä ja valmistusmenetelmän 7(b) tuotteesta käyttäen
edeltäviä menetelmiä.

Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-10-spirosyklopropyyli-
20 9,10-sekokola-5(E),7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi
[kaava (I) - A = (A-7), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 =$
 $R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa
N-asetyyli-piperidiinistä ja valmistusmenetelmän 7(c) tuot-
teesta käyttäen edeltäviä menetelmiä.

Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-10-spirosyklopropyyli-
25 9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi
[kaava (I) - A = (A-6), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 =$
 $R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa
N-asetyyli-piperidiinistä ja valmistusmenetelmän 7(d) tuot-
30 teesta käyttäen edeltäviä menetelmiä.

Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-1-nor-9,10-sekokola-
5,7-dien-24-oiinihappo piperidiiniamidi [kaava (I) - A =
(A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$,
 $R^b = OH$, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa N-asetyyli-pi-
35 peridiinistä ja 1 α ,3 β -bis-t-butyylidimetyylisilylioksi-

20 α -formyyli-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dieenistä [kaava (II) - A = (A-8), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, Y = valenssisidos] käyttäen edeltäviä menetelmiä.

Esimerkki 4

- 5 a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappopiperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]
- 10 Liuosta, jossa oli N-asetyyli-piperidiiniä (914 mg) tetrahydrofuraanissa (15 ml), käsiteltiin litiumdi-isopropyyliamidilla (3 ml 2 M liuoksena tetrahydrofuraanissa lisättynä tipoittain), sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa ja jäähdytettiin sitten -78 °C:seen. Osa liuoksesta
- 15 ta (3,6 ml) lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20R-formyyli-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieniä [kaava (II) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valenssisidos] (170 mg) tetrahydrofuraanissa (3 ml). Saadun seoksen annettiin läm-
- 20 metä huoneenlämpötilaan, tukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla ja puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä (eluoiden etyyliasetaatilla heksaanissa) antamaan
- 25 otsikkoyhdiste (175 mg) 22R- ja 22S-isomeerien seoksena. UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 272, 207, $\lambda_{\min}$ 232 nm, E_{max}/E_{min} 3,1; IR (CCl₄) $\nu_{\max}$ 3600 - 3300 (OH, 1630, 1465 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,64 (s, 18-H't), 3,1 - 3,8 (m, NCH₂'t), 3,8 - 4,8 (m, 1,3,22-H't), 4,8 - 5,1 (bs, 19-H't), 5,6 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).
- 30 b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappopiperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]
- 35 Liuosta, jossa oli tuotetta edeltävästä kohdasta (a) (45 mg) bentseenissä (6 ml), joka sisälsi fenatsiinia

(21 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä 20 minuuttia. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (32 mg). UV (Et_2O) λ_{max} 264, 207, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1,8; IR (CDCl_3) ν_{max} 3660 - 3300 (OH, 1620, 1465 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH_2 't), 3,8 - 4,7 (m, 1,3,22-H't), 4,7 - 5,3 (ea. s, 19-H't), 5,6 - 6,4 (ABq, 6,7-H't).

c) 20-epi-1 α ,3 β ,22-trihydroksi-9,10-sekokola-5(Z),-7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \beta\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = valenssisidos]

Tuotetta edeltävästä kohdasta (b) (32 mg) tetrahydrofuraanissa (0,25 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,25 ml 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (15 mg) eristettiin valmistavalla ohutkerroskromatografialla. UV (EtOH) λ_{max} 265, 207, λ_{min} 228 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1,8; IR (CDCl_3) ν_{max} 3660 - 3200 (OH, 1620, 1450 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,1 - 3,8 (m, NCH_2 't), 3,8 - 4,6 (m, 1,3,23-H't), 4,8, 5,4 (ea. s, 19-H't), 5,7 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).

d) 22-bentsoyylioksi-1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyliisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^3 = \beta\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $\text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, Y = valenssisidos]

Seosta, jossa oli 22R- ja 22S-isomeerejä edeltävästä kohdasta (a) (40 mg) pyridiinissä (1,0 ml), käsiteltiin bentsoyylikloridilla (40 mg) kolme tuntia huoneenlämpötilassa. Talteenoton jälkeen havaittiin, että 22R- ja 22S-bentsoaattiesterit voitiin resoloida ohutkerroskromatografisesti (silikageeli, eluoiden etyyliasetaatilla heksaanissa) antamaan (i), otsikkoyhdisteen vähemmän polaarin isomeeri (30 mg), UV (Et_2O) λ_{max} 271, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 2,8; IR (CDCl_3) ν_{max} 1710 (esteri C=O), 1630, 1463 cm^{-1} ; NMR

(CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H't), 3,2 - 3,7 (m, NCH₂'t), 3,9 - 4,8 (m, 1,3-H't), 4,8 - 5,0 (bs, 19-H't), 5,5 - 6,5 (ABq, 6,7-H't), 6,9 - 8,1 (m, C₆H₅) ja (ii) otsikkoyhdisteen polaarisempi isomeeri (14 mg).

5 e) 22-bentsoyylioksi-1α,3β-bis-tri-isopropyyylisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β-CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = C₆H₅CO₂, Y = valenssisidos]

10 Liuosta, jossa oli vähemmän polaarista isomeeriä edeltävästä kohdasta (d), jonka oletettiin olevan 22R (50 mg), perustuen Cramin sääntöön, bentseenissä (5 ml), joka sisälsi fenatsiinia (20 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä 20 minuuttia. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (40 mg). UV (Et₂₀) λ_{max} 263, λ_{min} 244 nm, E_{max}/E_{min} 1,1; IR (CDCl₃) ν_{max} 1705, 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H't), 3,3 - 3,8 (m, NCH₂'t), 4,0 - 4,8 (m, 1,3-H't), 4,8 - 5,3 (ea.s, 19-H't), 5,3 - 5,8 (m, 22-H't), 5,5-6,3 (ABq, 6,7-H't), 7,3 - 8,3 (m, ArH't).

20 f) 22-bentsoyylioksi-1α,3β-dihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α-CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = C₆H₅CO₂, Y = valenssisidos]

25 Tuotetta edeltävästä kohdasta (e) (40 mg) tetrahydrofuraanissa (0,3 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,3 ml 1 M liuosta tetrahydrofuranissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyoitu otsikkoyhdiste (20 mg) eristettiin ohutkerroskromatografisesti. UV (Et₂₀) λ_{max} 228, 265, λ_{min} 247 nm, E_{max}/E_{min} 1,1; IR (CDCl₃) ν_{max} 3700 - 3200 (OH), 1710, 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H't), 1,1(d, 21-H't), 3,1 - 3,7 (m, NCH't), 3,8 - 4,6 (m, 1,3-H't), 4,7 - 5,6 (2ea.s, m, 19,22-H't), 5,6 - 6,5 (ABq, 6,7-H't), 7,1 - 8,1 (m, ArH't).

g) 22-hydroksi-1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]

Liuosta, jossa oli vähemmän polaarista isomeeriä edeltävästä kohdasta (d) (140 mg), käsiteltiin vesipitoisella natriumhydroksidilla (0,2 ml, 2 M) n-butanolissa (2 ml) kaksi päivää huoneenlämpötilassa. Tuotteet otettiin talteen ja eristettiin ohutkerroskromatografisesti. Reagoimattoman lähtöaineen ja eliminoinnista muodostuneen 22,23-alkeenin (35 mg) lisäksi saatiin otsikkoyhdiste (41 mg). IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3600 - 3200, 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,1 - 3,9 (m, NCH't), 3,9 - 4,8 (m, 1,3-H't), 4,8 - 5,1 (bs, 19-H't), 5,6 - 6,7 (ABq, 6,7-H't).

g) 22-hydroksi-1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]

Liuosta, jossa oli tuotetta edeltävästä vaiheesta (g) (41 mg) bentseenissä (5 ml), joka sisälsi fenatsiinia (20 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä 20 minuuttia. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (30 mg). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 262, $\lambda_{\min}$ 227 nm, E_{max}/E_{min} 1,5; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3650 - 3200 (OH), 1615, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,1 - 3,8 (m, NCH't), 4,0 - 4,6 (m, 1,3,22-H't), 4,7 - 5,3 (ea.s, 19-H't), 5,7 - 6,3 (ABq, 6,7-H't).

i) 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),-7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi (isomeeri A) [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]

Tuotetta edeltävästä kohdasta (h) (30 mg) tetrahydrofuraanissa (0,25 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammonium-

fluoridilla (0,25 ml 1 M liuosta tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (17 mg) eristettiin valmistavalla ohutkerroskromatografialla. UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 227 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,6; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640 - 3140 (OH), 1610, 1445 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H't), 0,88 (d, 21-H't), 3,1 - 3,8 (m, NCH₂'t), 4,0 - 4,6 (m, 1,3,22-H't), 4,8, 5,4 (ea.s, 19-H't), 5,7 - 6,8 (ABq, 6,7-H't).

5 Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-dimetyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N,N-dimetyyliasetamidia N-asetyylipiperidiinin asemesta vaihessa (a).

10 Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-morfoliiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N-asetyylimorfoliinia N-asetyylipiperidiinin asemesta vaihessa (a).

20 Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-N,N-disyklopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = syklopropyyli, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N,N-disyklopropyyliasetamidia N-asetyylipiperidiinin asemesta vaihessa (a).

25 Yhdiste 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-dietyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N,N-dietyyliasetamidia N-asetyylipiperidiinin asemesta vaihessa (a).

30

Esimerkki 5

a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-22-hydrok-
 si-20-epi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihap-
 di-isopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ = R² = i-Pr,
 5 R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valens-
 sisidos]

Liuosta, jossa oli N,N-di-isopropyyliasetamidia
 (1,03 g) tetrahydrofuraanissa (15 ml), käsiteltiin litium-
 isopropyyliamidilla (3 ml 2 M liuoksena tetrahydrofuraa-
 10 nissa, lisättynä tipoittain), sekoitettiin yksi tunti huo-
 neenlämpötilassa ja jäähdytettiin sitten -78 °C:n lämpöti-
 laan. Liuosta, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyy-
 lioksi-20R-formyyli-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieeniä
 [kaava (II) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si,
 15 Y = valenssisidos] (120 mg) tetrahydrofuraanissa (2 ml),
 käsiteltiin -78 °C:ssa annoksella näin saatua enolaatti-
 liuosta (2,9 ml, lisättynä tipoittain). Lämpötila pidet-
 tiin -78 °C:ssa 15 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos
 tukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumklori-
 20 dilla ja tuote uutettiin etyyliasetaatettiin ja puhdistet-
 tiin kromatografisesti antamaan (A) otsikkoyhdisteen vä-
 hemmän polaarin isomeeri (13 mg): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 268, $\lambda_{\min}$
 227 nm, E_{max}/E_{min} 4,4 ja (B) polaarisempia isomeeri (52 mg):
 UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 269 nm; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3600, 3200 (OH), 1620,
 25 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,56 (s, 18-H't), 3,2 - 4,7 (m,
 NCH't, 1,3,22-H't), 4,7 - 5,0 (bs, 19-H't), 5,4 - 6,6
 (ABq, 6,7-H't).

b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-22-hydrok-
 si-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihap-
 di-isopropyyliamidi (isomeeri B) [kaava (I) - A = (A-2),
 30 R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b =
 OH, Y = valenssisidos]

Liuosta, jossa oli polaarisempaa isomeeriä edeltä-
 västä kohdasta (a) (52 mg) bentseenissä (6,5 ml), joka
 35 sisälsi fenatsiinia (23 mg), fotoisomerisoitiin säteilyt-

tämällä 40 minuuttia. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (40 mg). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 226 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,4; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3600 - 3200 (OH), 1615, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,3 - 4,6 (m, NCH't, 1,3,22-H't), 4,6 - 5,3 (ea.s, 19-H't), 5,6 - 6,4 (ABq, 6,7-H't).

c) 1 α ,3 β ,22-trihydroksi-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),-7,10(19)-trien-24-oiiinihappo-di-isopropyyliamidi (isomeeri B) [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos]

Tuotetta edeltävästä kohdasta (b) (40 mg) tetrahydrofuraanissa (0,3 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,3 ml 1 M liuoksena tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (16 mg) eristettiin ohutkerroskromatografisesti. UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 227 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,6; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640 - 3160 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H't), 0,87 (d, 21-H't), 3,0 - 4,6 (m, NCH't, 1,3,22-H't), 5,0 - 5,3 (ea.s, 19-H't), 5,6 - 6,5 (ABq, 6,7-H't).

Esimerkki 6

a) 1 α ,3 β -bis-triisopropyylisilyylioksi-20-epi-23-homo-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

Liuosta, jossa oli N-asetyyliipyridiiniä (457 mg) tetrahydrofuraanissa (13,5 ml), käsiteltiin litiumdi-isopropyyliamidilla (1,5 ml 2 M liuoksena tetrahydrofuraanissa, lisättynä tipoitain), sekoitettiin yksi tunti huoneenlämpötilassa ja jäähdytettiin sitten -78 °C:n lämpötilaan. Liuosta, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyylisilyylioksi-20(epi)-formyyliimetyyli-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trieeniä [kaava (II) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂] (75 mg) tetrahydrofuraanissa (2 ml),

käsiteltiin -78 °C:ssa annoksella, jossa oli näin saatua enolaattiliuosta (2,5 ml, lisättynä tipoittain). Reaktio-
seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja sen annet-
tiin seistä kolme tuntia, minkä jälkeen se tukahdutettiin
5 kyllästetyllä vesipitoisella ammoniumkloridilla ja tuote
uutettiin dietyylieetteriin ja puhdistettiin kromatografi-
sesti silikageelillä (eluoiden etyyliasetaatilla heksaa-
nissa) antamaan reagoimaton lähtöaine (20 mg) ja otsikko-
yhdiste (175 mg) 23R- ja 23S-isomeerien seoksena. UV (Et₂O)
10 $\lambda_{\max}$ 269 nm; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3600 - 3320 (OH), 1635, 1470
cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,51 ja 0,56 (s, 18-H't), 3,1 - 3,6 (m,
NCH₂'t), 3,6 - 4,7 (m, 1,3,23-H't), 4,7 - 5,0 (bs, 19-H't),
5,6 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).

b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-23-
15 homo-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oii-
nihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² =
(CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y =
CH₂]

Liuosta, jossa oli sekaisin 23R- ja 23S-isomeerejä
20 edeltävästä kohdasta (a) (60 mg) bentseenissä (7,5 ml),
joka sisälsi fenatsiinia (27 mg), fotoisomerisoitiin sä-
teilyttämällä 35 minuuttia. Tuotteet otettiin talteen ja
eristettiin kromatografisesti antamaan (A) otsikkoyhdis-
teen vähemmän polaarinen isomeeri (30 mg): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$
25 264; $\lambda_{\min}$ 227 nm, E_{max}/E_{min} 1,9; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3600 - 3320
(OH), 1635, 1470 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,53 (s, 18-H't), 3,0 -
3,6 (m, NCH₂'t), 3,6 - 4,6 (m, 1,3,23-H't), 4,6, 5,2 (ea.s,
19-H't), 5,5 - 6,3 (ABq, 6,7-H't) ja (B) polaarisempi iso-
meeri (24 mg): UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 265; $\lambda_{\min}$ 227 nm, E_{max}/E_{min} 1,9;
30 IR (CCl₄) $\nu_{\max}$ 3600 - 3300 (OH), 1635, 1470 cm⁻¹; NMR (CCl₄)
 δ 0,5 (s, 18-H't), 3,0 - 3,6 (m, NCH₂'t), 3,6 - 4,6 (m,
1,3,23-H't), 4,6, 5,3 (ea.s, 19-H't), 5,6 - 6,5 (ABq,
6,7-H't).

5 Polaarisempaa isomeeriä edeltävästä kohdasta (b)
(84 mg) tetrahydrofuraanissa (0,18 ml) käsiteltiin tetra-
butyyliammoniumfluoridilla (0,18 ml 1 M liuoksena tetra-
hydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin kulut-
tua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyh-
0 diste (13 mg) eristettiin valmistavalla ohutkerroskromato-
grafiaalla. UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 265, $\lambda_{\min}$ 220 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 2,0; IR
(CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640 - 3300 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃)
 δ 0,5 (s, 18-H't), 0,83 (d, 21-H't), 3,1 - 3,7 (m, NCH₂'t),
3,7 - 4,6 (m, 1,3,23-H't), 4,7, 5,4 (ea.s, 19-H't), 5,6 -
5 6,6 (ABq, 6,7-H't).

Vähemmän polaarista isomeeriä edeltävästä kohdasta
(b) (30 mg) tetrahydrofuraanissa (0,24 ml) käsiteltiin
tetrabuttyyliammoniumfluoridilla (0,24 ml 1 M liuoksena
tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Kolmen tunnin
kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu ot-
sikkoyhdiste (13 mg) eristettiin valmistavalla ohutkerros-
kromatografialla. UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 266, $\lambda_{\min}$ 228 nm, $E_{\max}/E_{\min}$
2,0; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3640 - 3240 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹, NMR
(CDCl₃) δ 0,56 (s, 18-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH₂'t), 3,7 -
4,5 (m, 1,3,23-H't), 4,7, 5,5 (ea.s, 19-H't), 5,6 - 6,6
(ABq, 6,7-H't).

Yhdiste 1a,3β,23-trihydroksi-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-dimetyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = β-CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂] voidaan valmistaa toistamal-

la edeltävät menetelmät käyttäen N,N-dimetyyliasetamidia N-asetyylipiperidiinin asemesta vaiheessa (a).

Yhdiste 1a,3b,23-trihydroksi-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-morfoliiniamidi
5 [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N,N-dimetyyliasetyyli-
limorfiinia N-asetyylipiperidiinin asemesta vaiheessa (a).

Yhdiste 1a,3b,23-trihydroksi-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-N-metyyliani-
10 di [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N-metyyliasetanili-
dia N-asetyylipiperidiinin asemesta vaiheessa (a).

Yhdiste 1a,3b,23-trihydroksi-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-dietyyliamidi
15 [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N,N-dietyyliasetamidia
20 N-asetyylipiperidiinin asemesta vaiheessa (a).

Yhdiste 1a,3b,23-trihydroksi-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-N,N-disyklopropy-
pyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 =$ syklopropyyli,
25 $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa toistamalla edeltävät menetelmät käyttäen N,N-disyklopropyyliasetamidia N-asetyylipiperidiinin asemesta
vaiheessa (a).

Yhdiste 1a,3b,23-trihydroksi-23-homo-9,10-sekokola-5(E),7-dien-24-oiinihappo piperidiiniamidi [kaava (I) -
30 A = (A-5), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa N-asetyylipiperidiinistä ja valmistusmenetelmän 8(a) tuotteesta käyttäen edeltäviä valmistusmenetelmiä.

Yhdiste 1a,3b,23-trihydroksi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-oiinihappo piperidiiniamidi [kaava (I) -
35

$A = (A-4)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa N-asetyyli-piperidiinistä ja valmistusmenetelmän 8(b) tuotteesta käyttäen edeltäviä valmistusmenetelmiä.

5 Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-23-homo-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekokola-5(E),7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - $A = (A-7)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa N-asetyyli-piperidiinistä ja valmistusmenetelmän 8(c) tuotteesta käyttäen edeltäviä valmistusmenetelmiä.

10 Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-23-homo-10-spirosyklopropyyli-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - $A = (A-6)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa N-asetyyli-piperidiinistä ja valmistusmenetelmän 8(d) tuotteesta käyttäen edeltäviä valmistusmenetelmiä.

15 Yhdiste 1 α ,3 β ,23-trihydroksi-23-homo-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - $A = (A-8)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] voidaan valmistaa N-asetyyli-piperidiinistä ja valmistusmenetelmän 8(e) tuotteesta käyttäen edeltäviä valmistusmenetelmiä.

Esimerkki 7

25 a) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-22-metoksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - $A = (A-3)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = H$, $R^b = OCH_3$, $Y = \text{valenssisidos}$]

30 Kaliumhydridiä (0,1 ml 35-%:isena dispersiona mineraaliöljyssä) lisättiin tipoittein liuokseen, jossa oli 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidia [kaava (I) - $A = (A-3)$, $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = \text{valenssisidos}$]

35 dos] (125 mg), 18-kruunu-6 (50 mg) ja metyylijodidia (100

μl) tetrahydrofuraanissa (3 ml) -10 °C:ssa. Seosta sekoitettiin -10 °C:ssa 45 minuuttia ja tukahdutettiin jäällä. Tuote uutettiin eetteriin, otettiin talteen ja eristettiin pylväskromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (100 mg).

5 UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 268, $\lambda_{\min}$ 230 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 3,7; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 1615, 1440 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,56 (s, 18-H't), 3,0 - 3,7 (m, NCH₂'t), 3,3 (s, OMe), 3,7 - 4,8 (m, 1,3,22-H't), 4,8 - 5,1 (bs, 19-H't), 5,5 - 6,8 (ABq, 6,7-H't).

10 b) 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyylisilyylioksi-20-epi-22-metoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OCH₃, Y = valenssisidos]

15 Tuotetta edeltävästä kohdasta (a) (100 mg) bentseenissä (10 ml), joka sisälsi fenatsiinia (45 mg), fotoisomerisoitiin säteilyttämällä yksi tunti. Tuote otettiin talteen ja eristettiin kromatografisesti antamaan otsikkoyhdiste (80 mg). UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 262, $\lambda_{\min}$ 226 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,5; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 1615, 1460 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,0 - 3,6 (m, NCH₂'t), 3,23 (s, OMe), 3,7 - 4,8 (m, 1,3,22-H't), 4,6, 5,3 (ea.s, 19-H't), 5,6 - 6,2 (ABq, 6,7-H't).

25 c) 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-22-metoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = H, R^a = H, R^b = OCH₃, Y = valenssisidos]

30 Tuotetta edeltävästä kohdasta (b) (100 mg) tetrahydrofuraanissa (0,6 ml) käsiteltiin tetrabutyyliammoniumfluoridilla (0,6 ml 1 M liuoksena tetrahydrofuraanissa) huoneenlämpötilassa. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos otettiin talteen ja desilyloitu otsikkoyhdiste (38 mg) eristettiin ohutkerroskromatografisesti. UV (Et₂O) $\lambda_{\max}$ 263, $\lambda_{\min}$ 227 nm, $E_{\max}/E_{\min}$ 1,6; IR (CDCl₃) $\nu_{\max}$ 3600 - 3200, 1610, 1440 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H't), 3,1 - 3,6 (m,

NCH₂'t), 3,23 (s, OMe), 3,6 - 4,6 (m, 1,3,22-H't), 4,7, 5,4 (ea.s, 19-H't), 5,6 - 6,6 (ABq, 6,7-H't).

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-22-etoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi
5 [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OC₂H₅, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa käyttäen etyylijodidia metyylijodidin asemesta edeltävässä vaiheessa (a).

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-22-propoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi
10 [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OC₃H₇, Y = valenssisidos] voidaan valmistaa käyttäen propyylijodidia metyylijodidin asemesta edeltävässä vaiheessa (a).

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-23-metoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi
15 [kaava (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OCH₃, Y = valenssisidos] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-
20 23-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valenssisidos] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-23-metoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi [kaava
25 (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OCH₃, Y = valenssisidos] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oinihappo-piperidiiniamidi
30 [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valenssisidos] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-23-metoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oinihappo-di-isopropyyli-

amidi [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = \text{OCH}_3$, Y = valenssisidos] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oii-
 5 nihappo-di-isopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{OH}$, $R^b = H$, Y = valenssisidos] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-23-metoksi-9,10-
 10 sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oii-nihappo-dietyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = \text{OCH}_3$, Y = valenssisidos] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oii-nihappo-di-
 15 etyyliamidi [kaava (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{OH}$, $R^b = H$, Y = valenssisidos] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-22-metoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oii-nihappo-di-isopropyyli-
 20 amidi [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = \text{OCH}_3$, Y = valenssisidos] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oii-nihappo-di-isopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-3), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = H$, $R^b = \text{OH}$, Y = valenssisidos] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-22-metoksi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-oii-nihappo-di-isopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = \text{OCH}_3$, Y = valenssisidos] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-22-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oii-nihappo-di-isopropyyliamidi [kaava (I) - A = (A-3), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 =$
 35

α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

- 5 Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-20-epi-23-homo-23-metoksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OCH₃, Y = CH₂] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-tri-isopropyyilisilyylioksi-20-epi-23-homo-23-hydroksi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

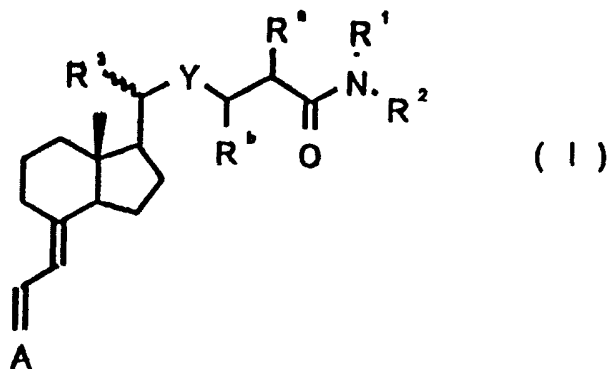
- 15 Yhdiste 1 α ,3 β -dihydroksi-22-metoksi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-8), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OCH₃, Y = valenssisidos] voidaan saada saattamalla 1 α ,3 β -bis-t-butyylidimetyylisilyylioksi-22-hydroksi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-oiinihappo-piperidiiniamidi [kaava (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valenssisidos] reagoimaan edeltävien valmistusmenetelmien mukaisesti.

112359

112359

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I)



5

t u n n e t u t siitä, että R^1 ja R^2 voivat olla samantlaisia tai erilaisia ja ovat kumpikin vetyatomi tai alifaattinen, sykloalifaattinen, aralifaattinen tai aryyli-ryhmä tai ne muodostavat yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, heterosyklisen ryhmän; R^3 on metyyli-ryhmä, jolla on α - tai β -konfiguraatio, tai dimetyyli-, metyleeni- tai spirosyklopropyyli-ryhmä; toinen R^a :sta ja R^b :stä on hydroksiryhmä tai suojattu hydroksiryhmä ja toinen on vetyatomi; Y on valenssisidos tai alkyleeniryhmä, jossa on korkeintaan kolme hiiliatomia; ja A on sykloheksylideeniosa, jolle on ominaista 1α -hydroksyloidun D-vitamiinin tai sen analogin A-rengas.

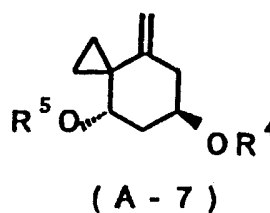
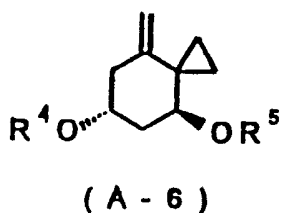
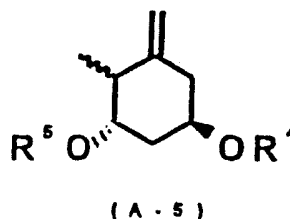
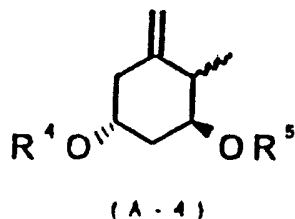
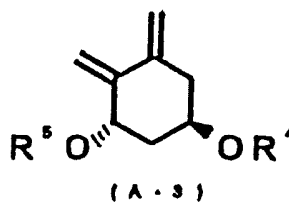
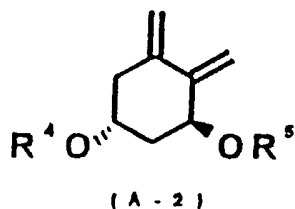
2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että R^1 ja R^2 valitaan kumpikin ryhmästä vetyatomit, alempi alkyyli, alempi sykloalkyyli, C_{6-12} -aryyli- C_{1-4} -alkyyli ja valinnaisesti substituoidut C_{6-12} -aryyli-ryhmät, edullisesti ryhmästä metyyli, etyyli, isopropyyli ja fenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, 25 t u n n e t u t siitä, että R^1R^2N - on heterosyklinen ryhmä, joka sisältää yhden tai useamman 5- ja/tai 6-jäsenisen renkaan ja sisältää valinnaisesti yhden tai useamman lisäheteroatomin valittuna ryhmästä O, N ja S.

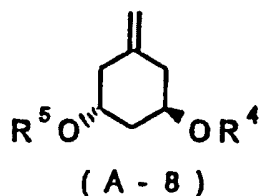
4. Patenttivaatimuksen 3 mukaiset yhdisteet, tunnetut siitä, että R^1R^2N- on piperidino tai morfolino.

5. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaiset yhdisteet, tunnetut siitä, että toinen R^a :sta ja R^b :stä on suojattu hydroksiryhmä, jossa suojaryhmä on alempi alkyyliryhmä, joka on valinnaisesti katkaistu yhdellä tai useammalla happiatomilla.

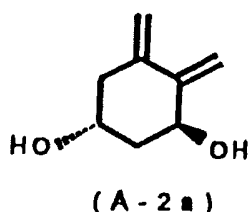
6. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukaiset yhdisteet, tunnetut siitä, että A= on joku ryhmistä



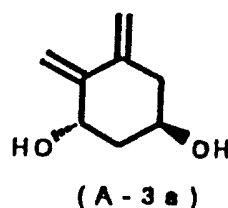
ja



jossa R^4 ja R^5 kumpikin on valittu ryhmästä vetyatomit ja O-suojaryhmät, esim. eetteröivistä silyyliryhmistä tai metabolisesti labiileista eetteröivistä tai eetteröivistä ryhmistä, jolloin A= on edullisesti joku ryhmistä



ja



5

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukaisen vaikuttavan yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi, joka on tarkoitettu käytettäväksi riisitaudin, osteomalasian, osteoporoosin, hypoparatyroidismin, fosfaattien puutteen, kalsiumin puutteen ja/tai siihen liittyvän luusairauden, kalsiumin puutteesta johtuvan kouristuksen, munuaisen vajaatoiminnan, munuaisosteodystrofian, sappikirroosin, rasvaripulin, sekundaarisen kalsiumin puutteen ja/tai siitä johtuvan luusairauden hoidossa ja/tai ennaltaehkäisyssä, haavan parantamisessa, syntyvyyden säännöstelyssä, lisäkilpirauhashormonin tukahduttamisessa, sairauksien hoidossa, jotka liittyvät veren hyytymiseen, tai neoplastisen sairauden, infektion, luusairauden, autoimmuunisairauksien, isäntä-siirre-reaktioiden, elinsiirron hylkimisreaktion, tulehdussairauksien, uudiskasvun ja liikakasvun, lihassairauden, suolistotaudin ja nivel tulehduksesta johtuvan sydänsairauden hoidossa, ihosairauksien, korkean verenpaineen, nivelreuman, psoriaattisen nivel tulehduksen, sekundaarisen lisäkilpirauhasen liikatoiminnan, astman, tietoisuuden heikentymisen ja vanhuuden dementian hoidossa tai ennaltaehkäisyssä ihmisessä tai eläimessä.

8. Farmaseuttiset koostumukset, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät jonkin patenttivaatimuksen 1 - 6 mukaista vaikuttavaa yhdistettä seoksessa yhden tai useam-

30

man fysiologisesti hyväksyttävän kantoaineen tai täyteaineen kanssa.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yleisen kaavan (I) yhdisteen valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että se käsittää yhden tai useampia vaiheita, joissa:

A) isomerisoidaan yleisen kaavan (I) 5,6-trans-isomeeri vastaavaksi 5,6-cis-isomeeriksi, mitä seuraa tarvittaessa ja/tai haluttaessa minkä tahansa O-suojaryhmän poisto;

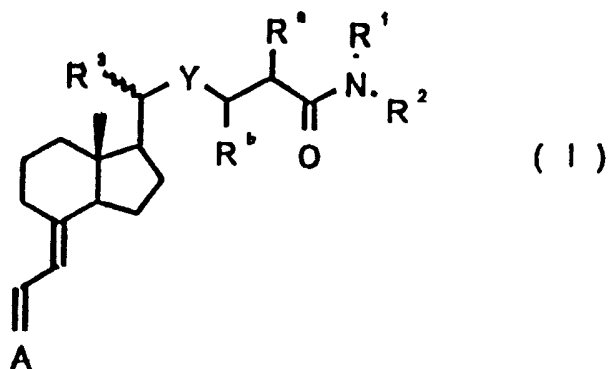
B) hydroksyloidaan yleisen kaavan (I) yhdisteen 1-substituotun-5,6-trans-analogi yleisen kaavan (I) 5,6-trans-isomeerin valmistamiseksi, mitä seuraa tarvittaessa ja/tai haluttaessa minkä tahansa O-suojaryhmän isomerisointi ja/tai poisto;

C) saatetaan yhdiste, joka sisältää prekursorin haluttua 17-aseman sivuketjua varten, reagoimaan yhdessä tai useammassa vaiheessa ja yhden tai useamman reagoivan aineen kanssa muodostamaan haluttu sivuketju, mitä seuraa tarvittaessa ja/tai haluttaessa minkä tahansa O-suojaryhmän isomerisointi ja/tai poistaminen; ja

D) saatetaan kaavan (I) yhdiste reagoimaan substituutiomallin muuttamiseksi A=-ryhmän ympärillä, mitä seuraa tarvittaessa ja/tai haluttaessa suojaryhmien isomerisointi ja/tai poistaminen

Patentkrav

1. Föreningar med den allmänna formeln:



5 k ä n n e t e c k n a d e av, att R^1 och R^2 kan vara lika eller olika och båda är en väteatom eller en alifatisk, cykloalifatisk eller aralifatisk grupp eller en arylgrupp eller tillsammans med kväveatomen, till vilken de är bundna, bildar en heterocyklisk grupp; R^3 är en metylgrupp,
 10 som har α - eller β -konfiguration, eller en dimetyl-, metylen- eller spirocyklopropylgrupp; den ena av R^a och R^b är en hydroxigrupp eller en skyddad hydroxigrupp och den andra är en väteatom; Y är en valensbindning eller en alkylengrupp, som innehåller högst tre kolatomer; och A är en
 15 cyklohexylidendel, som karakteriseras av A-ringen av 1α -hydroxylerat D-vitamin eller en analog därav.

2. Föreningar enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d e av, att R^1 och R^2 båda väljs från gruppen bestående av väteatomer, lägre alkyl, lägre cykloalkyl, C_{6-12} -aryl- C_{1-4} -alkyl och valfritt substituerade C_{6-12} -arylgrupper, företrädesvis från gruppen bestående av metyl, etyl, isopropyl och fenyl.
 20

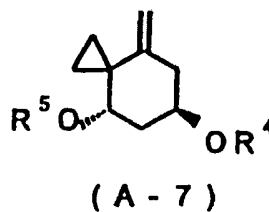
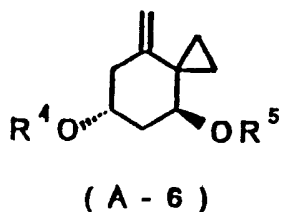
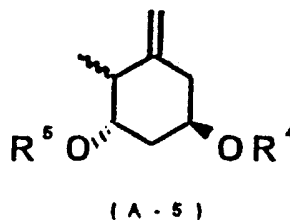
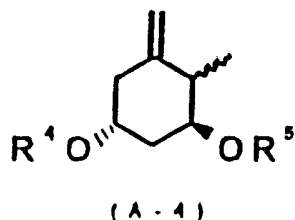
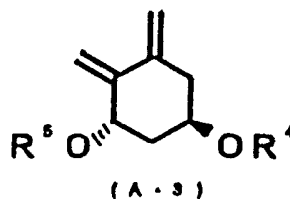
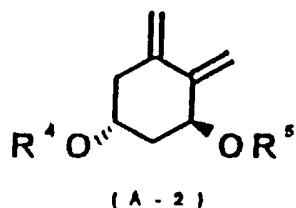
3. Föreningar enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d e av, att R^1R^2N - är en heterocyklisk grupp, som innehåller en eller flera 5- och/eller 6-ledade ringar och
 25

valfritt innehåller en eller flera ytterligare heteroatomer valda från gruppen O, N och S.

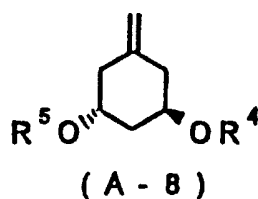
4. Föreningar enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a d e av, att R^1R^2N - är piperidino eller morfolino.

5. Föreningar enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a d e av, att den ena av R^a och R^b är en skyddad hydroxigrupp, där skyddsgruppen är en lägre alkylgrupp, som valfritt är avbruten av en eller flera syreatomer.

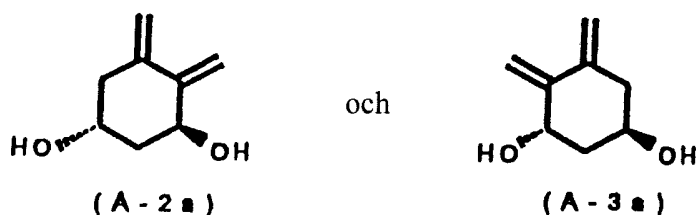
10 6. Föreningar enligt något av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a d e av, att A= är någon av grupperna



och



där R^4 och R^5 båda är valda från gruppen bestående av väteatomer och O-skyddsgrupper, t.ex. företrande silylgrupper eller metaboliskt labila företrande eller esterifierande grupper, varvid A= är företrädesvis någon av följande grupper



7. Användning av en aktiv förening enligt något av patentkraven 1 - 6 för framställning av ett läkemedel, som är avsett för att användas vid behandling eller förebyggande av rakitis, osteomalasi, osteoporos, hypoparatyroidism, hypofosfatemi, hypokalcemi och/eller associerad bensjukdom, hypokalcemisk konvulsion, njurinsufficiens, njurosteodystrofi, biliär cirros, steatorré, sekundär hypokalcemi och/eller associerad bensjukdom, läkning av sår, fertilitetskontroll, suppression av bisköldkörtelhormon, vid behandling av sjukdomar som är associerade med blodkoagulering, eller vid behandling eller förebyggande av en neoplastisk sjukdom, infektion, bensjukdom, autoimmunsjukdomar, vård-graft-reaktioner, transplantatrejektion, infektionssjukdomar, neoplasi och hyperplasi, myopati, tarmsjukdom och hjärtsjukdom associerad med artrit, hudsjukdomar, högt blodtryck, ledgångsreumatism, psoriatisk artrit, sekundär hyperparatyroidism, astma, kognitiv avmattning och senil demens i en människa eller ett djur.

8. Farmaceutiska kompositioner, k ä n n e t e c k n a d e av, att de innehåller en förening enligt något av

patentkraven 1 - 6 i en blandning med ett eller flera fysiologiskt godtagbara bärarämne eller fyllmedel.

9. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkrav 1, som har formeln (I), k ä n n e t e c k n a t av, att det omfattar ett eller flera steg, där man

A) isomeriserar en 5,6-trans-isomer med den allmänna formeln (I) till motsvarande 5,6-cis-isomer, vilket följs av, vid behov eller om så önskas, avlägsning av vilken som helst O-skyddsgrupp;

10 B) hydroxylerar en 1-osubstituerad 5,6-trans-analog till en 5,6-trans-isomer med den allmänna formeln (I), vilket följs av, vid behov eller om så önskas, isomerisering och/eller avlägsning av vilken som helst O-skyddsgrupp;

15 C) omsätter en förening, som innehåller en prekursor för den önskade sidokedjan i 17-ställning, i ett eller flera steg och med ett eller flera reagerande medel för att bilda den önskade sidokedjan, vilket följs av, vid behov eller om så önskas, isomerisering och/eller avlägsning
20 av vilken som helst O-skyddsgrupp; och

D) reagerar en förening med formeln (I) för att ändra substitutionsmodellen kring gruppen A=, vilket följs av, vid behov eller om så önskas, isomerisering och/eller avlägsning av skyddsgrupperna.