

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 290 304

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 2660

(22) Přihlášeno: 23.03.1995

(30) Právo přednosti:  
23.03.1994 GB 1994/9405715

(40) Zveřejněno: 11.06.1997  
(Věstník č. 6/1997)

(47) Uděleno: 07.05.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002  
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: PCT/GB95/00658

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/25718

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

C 07 C 401/00 A 61 P 5/18  
A 61 K 31/593  
A 61 P 3/02  
A 61 P 35/02  
A 61 P 35/00  
A 61 P 19/10  
A 61 P 13/12  
A 61 P 37/02

(73) Majitel patentu:

RESEARCH INSTITUTE FOR MEDICINE AND  
CHEMISTRY INC., Cambridge, GB;

(72) Původce vynálezu:

Hesse Robert Henry, Winchester, MA, US;  
Setty Sundara Katugam Srinivasasetty, Cambridge,  
MA, US;

(74) Zástupce:

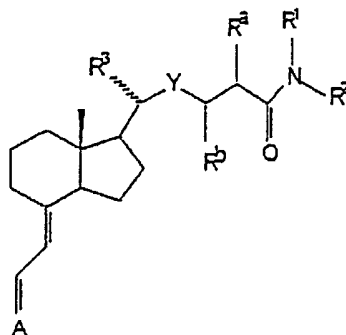
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,  
11000;

(54) Název vynálezu:

**Amidové deriváty vitaminu D, jejich použití,  
způsob jejich výroby a farmaceutický  
prostředek s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Amidové deriváty vitaminu D obecného vzorce I mají dlouhodobý účinek na modulaci buněk nebo na koncentraci vápníku v krevním oběhu. Uvedené deriváty je tedy možno použít ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení k léčení různých chorob, zejména kostních, nádorových a kožních onemocnění a některých poruch imunitního systému. Popsány jsou rovněž způsoby výroby uvedených látek.



CZ 290304 B6

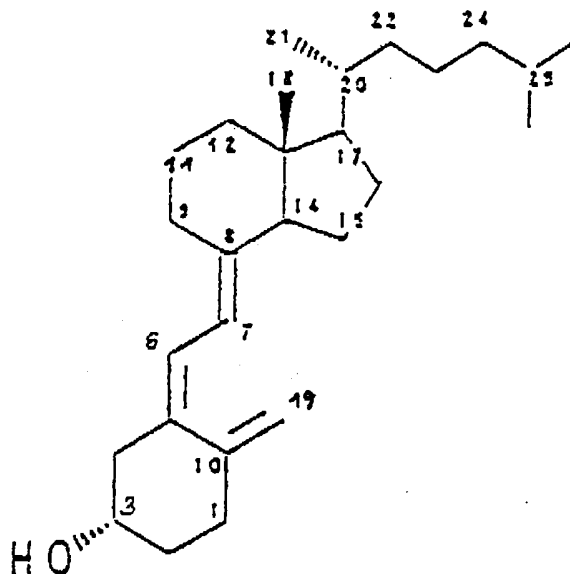
## Amidové deriváty vitamínu D, jejich použití, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů vitamínu D, zvláště 1alfa-hydroxyvitamínu D<sub>3</sub> a jeho analogů s modifikovaným postranním řetězcem v poloze 17. Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku, který tyto deriváty obsahuje, použití uvedených derivátů po výrobu farmaceutického prostředku a farmaceutického prostředku s obsahem těchto derivátů.

### Dosavadní stav techniky

15 Vitamin D<sub>3</sub>, který je možno vyjádřit vzorcem



je látka, o níž je známo, že hraje základní úlohu v metabolismu vápníku, podporuje vstřebávání vápníku a fosforu ze střev, udržuje příslušnou koncentraci vápníku a fosforu v krevním séru a stimuluje mobilizaci vápníku z kostní tkáně v přítomnosti hormonu příštítných tělísek.

20

Po zjištění, že jednotlivé vitaminy ze skupiny D jsou in vivo hydroxylovány v játrech v poloze 25 a v ledvinách v poloze 1alfa, takže biologicky účinnou látkou je výsledný 1alfa,25-dihydroxy-metabolit, byla věnována velká pozornost hydroxylovaným analogům vitamínu D s nadějí, že bude dosaženo vyššího účinku na metabolismus vápníku. Následné zjištění, že 1alfa,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> má účinnost na buňky včetně imunosupresivních a imunopotenciačních účinků vedlo k dalším výzkumům analogů ke zjištění dalších látek s touto účinností a popřípadě se sníženým účinkem na metabolismus vápníku vzhledem k tomu, že by žádoucí účinek těchto látek na buňky nebylo možno využít s ohledem na současnou nepříjemnou vysokou koncentraci vápníku v krevním oběhu a na projevy toxicity vzhledem k účinku těchto látek na metabolismus vápníku.

30

Shrnutí předchozích prací v této oblasti bylo uvedeno v mezinárodní přihlášce WO 93/09093, kde se popisuje řada analogů vitamínu D s uvedeným účinkem, intenzita účinku je obdobná jako účinnost 1alfa,25-dihydroxyvitamínu D<sub>3</sub>, nové analogy však stále ještě mají značný účinek na metabolismus vápníku, který je snížen nejvýše o dva řády ve srovnání s účinkem 1alfa,25-dihydroxyvitamínu D<sub>3</sub>. Při použití takových analogů by proto mohlo dojít ke kumulativní toxicitě při dlouhodobém léčení, zvláště v případě nutnosti systemického podávání.

35

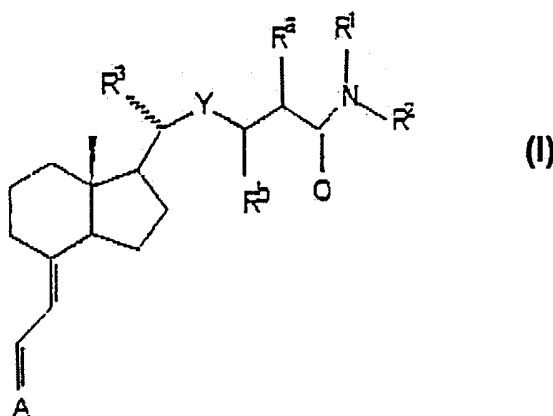
Byly vysloveny názory, že snížený účinek těchto analogů může být pouze důsledkem jejich rychlejšího metabolismu, při němž dochází ke snížení obíhajícího množství analogu v organismu, jak bylo popsáno v Bouillon a další, J. Bone Miner. Res., 1991, 6, str. 1051 a Dusso a další, Endocrinology, 1991, 128, str. 1687. Účinek na modulaci aktivity buněk in vivo může být rovněž snížen, takže může být nutné při systemickém podávání těchto látek použít vyšší dávky, než jaké byly navrhovány na základě výsledků předběžných pokusů in vitro.

Ve svrchu uvedené přihlášce WO 93/09093 je popsána řada derivátů 1alfa-hydroxyvitaminu D a jeho 20-epianalogů, v nichž postranní řetězec v poloze 17 končí popřípadě N-substituovanou nebo N,N-disubstituovanou karbamoylovou skupinou. Takové deriváty mají minimální účinek na metabolismus vápníku, mají například nevýznamné účinky na koncentraci vápníku, mají například nevýznamné účinky na koncentraci vápníku a fosforu v krevním séru krys i při podání dávek, které jsou vyšší než stonásobek běžné dávky pro 1alfa,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, avšak mohou mít účinek na buněčný materiál, jak je možno prokázat vyvolanou diferenciací buněk a jejich zráním, inhibicí proliferace a/nebo aktivací monocytů, takže tyto látky mají výhodný terapeutický poměr mezi účinkem na buňky a účinkem na koncentraci vápníku v krevním oběhu. Účinnost na modulaci buněk je v tomto případě překvapující vzhledem k tomu, že tyto látky mají postranní řetězce, obdobné řetězci vitaminu D, přičemž tyto řetězce nemají hydroxylovou skupinu v poloze 24 nebo 25 a v mnoha případech ani nemohou být v těchto polohách hydroxylovány. Dřívější výzkumy totiž napovídaly, že taková hydroxylová skupina je nezbytná pro dosažení účinku na modulaci buněk. Mimoto v dalších případech bylo zjištěno, že přítomnost amidové skupiny v poloze 17 postranního řetězce odpovídajících 1alfa-nesubstituovaných sloučenin uděluje těmto látkám antagonistický účinek proti vitaminu D, jak bylo popsáno v US 4 217 288.

Vynález je založen na zjištění, že deriváty 1alfa-hydroxyvitaminu D, v nichž postranní řetězec v poloze 17 obsahuje nasycenou skupinu, končící amidovou skupinou a nesoucí hydroxylovou skupinu v poloze alfa nebo beta vzhledem k amidové skupině mohou mít vhodnou kombinaci biologických vlastností, mohou například mít pouze účinek na modulaci buněk nebo pouze účinek na koncentraci vápníku v krevním oběhu, přičemž tento účinek je dlouhodobý. Tato vlastnost je zvláště překvapující vzhledem k tomu, že by tyto látky mohly podléhat metabolické degradaci a rychlému vylučování z organismu ve srovnání s deriváty vitaminu D, které nejsou na postranním řetězci hydroxylovány.

#### Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří amidové deriváty vitaminu D obecného vzorce I



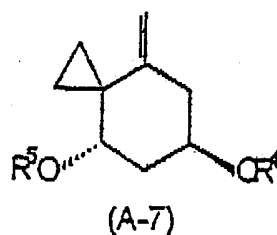
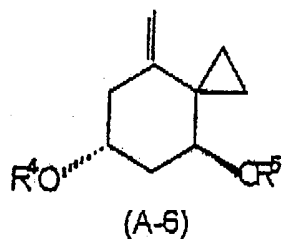
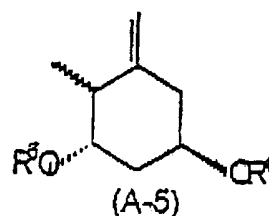
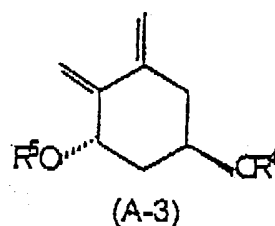
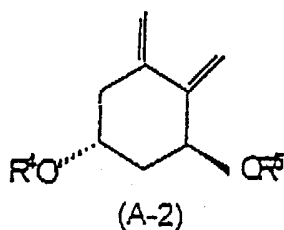
kde

5  $R^1$  a  $R^2$ , stejné nebo odlišné znamenají atom vodíku, (C1–C6)alkyl, (C3–C8)cykloalkyl, (C6–C12)aryl(C1–C4)alkyl nebo (C6–C12)arylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny atom halogenu, (C1–C4)alkyl, (C1–C4)alkoxyskupina, (C1–C4)alkanoyl, (C1–C4)alkylaminoskupina, di(C1–C4)alkylaminoskupina, nitroskupina, karbamoyl a (C1–C4)alkanoylaminoskupina, nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě obsahující 1 nebo větší počet dalších heteroatomů ze skupiny O, N a S,  $R^3$  znamená methylovou skupinu v konfiguraci alfa nebo beta,

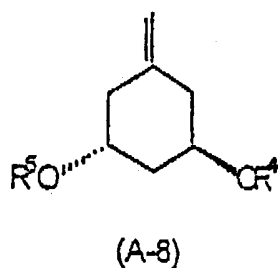
15 jeden ze symbolů  $R^a$  a  $R^b$  znamená hydroxyskupinu nebo chráněnou hydroxyskupinu, v níž ochrannou skupinou je skupina na atomu kyslíku, která se volí ze skupiny tri(C1–C6)alkylsilyl, tri(C6–C12)arylsilyl, směsný (C1–C6)alkyl(C6–C12)arylsilyl, (C1–C6)alkyl, popřípadě přerušovaný jedním nebo větším počtem atomů kyslíku, tetrahydropyranyl, (C1–C6)alkanoyl, (C7–C15)aroyl, popřípadě halogenovaný (C1–C6)alkansulfonyl nebo (C6–C12)arensulfonyl a druhý z těchto symbolů znamená atom vodíku,

20 Y znamená jednoduchou chemickou vazbu nebo alkylenovou skupinu o až 3 atomech uhlíku a

A= znamená některou ze skupin



a:



kde

$R^4$  a  $R^5$  znamenají atomy vodíku nebo ochranné skupiny na kyslíkovém atomu ve významu, uvedeném pro symboly  $R^a$  nebo  $R^b$ .

5

V případě, že skupina  $R^1R^2N-$  znamená heterocyklickou skupinu, může například jít o na atom dusíku vázaný pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morfolinovou skupinu, thiazolidinyl a thiamorfolinovou skupinu.

10

Tam, kde  $R^3$  ve vzorci I znamená methylovou skupinu v konfiguraci alfa, mají sloučeniny konfiguraci 20R, charakteristickou pro přírodní deriváty vitamínu D. V případě, že  $R^3$  je v konfiguraci beta, mají sloučeniny konfiguraci 20S derivátů epivitamínu D. Je zřejmé, že vynález zahrnuje směsi obou izomerů, jednotlivé izomery i směsi izomerů, vznikající v důsledku přítomnosti optického centra ve vedlejší řetězci v místě připojení hydroxylové skupiny ve významu  $R^a$  nebo  $R^b$ .

15

O-ochráněné deriváty jsou použitelné jako meziprodukty pro výrobu účinných látek obecného vzorce I, v nichž  $R^4$  a  $R^5$  znamenají atomy vodíku a jeden ze symbolů  $R^a$  a  $R^b$  znamená hydroxylovou skupinu. Esterifikace nebo jiná ochrana hydroxylové skupiny v postranním řetězci ve významu  $R^a$  nebo  $R^b$  může být žádoucí v případě, že mají být stereoisomery sloučenin obecného vzorce I od sebe odděleny. V tomto případě znamená zavedení hydroxylové skupiny do postranního řetězce vznik optického středu. Je zřejmé, že při použití O-ochranné skupiny, která je in vivo metabolicky labilní, je možno ethery a estery sloučenin obecného vzorce I přímo použít k léčebným účelům stejně jako ethery, v nichž  $R^a$  nebo  $R^b$  znamená C1-C6alkoxyskupinu.

20

S výhodou znamená nejméně jeden ze symbolů  $R^6$  a  $R^7$  v obecném vzorci A-1 atom vodíku. Dalšími substituenty, které mohou být v tomto významu přítomny, jsou například methylenová skupina, methylová a ethylová skupina (za vytvoření spiro-vázané cyklopropylové skupiny s atomem uhlíku).

30

Je zřejmé, že sloučeniny, které obsahují skupiny A-2 a A-3 jsou 5,6-cis, to znamená 5Z nebo 5,6-trans, to znamená E5-izomery analogů vitamínu D. Sloučeniny, obsahující skupiny A-4 a A-5 jsou obdobně, 5,6-cis a 5,6-transizomery analogů, 10,19-dihydrovitamínu D a sloučeniny, obsahující skupinu A-8 jsou analogy 19-norvitamínu D.

35

5,6-transizomery podle vynálezu mají hlavní význam jako meziprodukty pro výrobu odpovídajících 5,6-cis-izomerů, jak bude dále podrobněji uvedeno. Avšak i 5,6-transizomery, v nichž  $R^4$  a  $R^5$  znamenají atomy vodíku nebo metabolicky labilní skupiny budou často mít biologickou účinnost, která bude například o jeden řád nižší než účinnost odpovídajících 5,6-cisizomerů a mohou být rovněž použity k léčebným účelům.

40

Účinné látky obecného vzorce I mají účinnost na buněčný materiál, mohou například vyvolat diferenciaci a zránění buněk, způsobit inhibici jejich proliferace a/nebo aktivaci monocytů, jak je možno prokázat například způsobem podle publikace Styrť a další, Blood, 1986, 67, str. 334 - 342. Současně mají tyto látky potlačenou účinnost na koncentraci vápníku v krevním oběhu ve srovnání s 1alfa-hydroxy vitamínem  $D_3$ , jak je možno prokázat například nízkými účinky na koncentraci vápníku a fosforu v krvi krys. Tyto látky tedy mají výhodný poměr modulačního účinku a účinku na koncentraci vápníku v krvi. Jak již bylo uvedeno, mohou tyto látky mít také dlouhodobější účinek než známé látky.

45

Modulační účinnost na buňky ve spojení s malým nebo žádným účinkem na koncentraci vápníku v krvi způsobuje, že tyto látky mohou být použity jednotlivě nebo v různých kombinacích při léčení neoplastických onemocnění, zvláště při myelogenní leukemii a u plicních nádorů a mohly by také podporovat hojení ran. Dále je možno tyto látky užít jako takové nebo v kombinacích při

55

chemoterapii infekcí a ve všech dalších případech, při nichž se reakce účastní mononukleární fagocyty, například při léčení kostních onemocnění, jako jsou osteoporosa, osteopenie a osteodystrofie, jak tomu například je při křivici nebo při některých ledvinových onemocněních, dále je možno uvedené látky použít při autoimunitních onemocněních, při odmítnutí transplantátu, u zánětlivých onemocnění, včetně těch, u nichž se reakce účastní imunitní systém, u neoplasií a hyperplasií, při myopathii, enteropathii nebo srdečních onemocněních spondylitického původu. Mimoto je tyto látky použít také při potlačení účinku parathyroidního hormonu, například k úpravě hladiny vápníku v séru, k léčení kožních onemocnění, jako jsou akné, alopecie, ekzém, svědění, lupenka a projevy stárnutí kůže, včetně reakcí na oslunění, při zvýšeném krevním tlaku, reumatoidní artritidě, zánětu kloubů při lupence, u sekundárního hyperparathyroidismu, v případech astmatu, u senilní demence včetně Alzheimerovy choroby, při řízení plodnosti u lidí i u jiných živočichů a při léčení poruch krevní srážlivosti, například při rozpouštění, již vytvořených sraženin a/nebo k zábraně jejich tvorby. Vynález zahrnuje také použití uvedených látek pro prevenci těchto stavů a pro výrobu farmaceutických prostředků k uvedeným účelům.

Účinné 20R–izomery sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné při léčení infekcí, například v kombinální léčbě, zatímco 20S–epi–izomery jsou použitelné spíše při potlačení reakce imunitního systému, například při léčení autoimunitních onemocnění, zánětů, reumatoidní artritidy, cukrovky, astmatu a podobně. Tyto poznatky jsou podporovány například také pracemi, týkajícími se analogů 20–epivitaminu D<sub>3</sub>, například Binderup a další, *Biochemical Pharmacology*, 1991, 42(8), str. 1569 – 1575.

Uvedené účinky na metabolismus vápníku a na mobilizaci vápníku z kostí je možno využít například při léčení kostních onemocnění.

V publikaci Neef a další, 9<sup>th</sup> Workshop on Vitamin D, 1994, se uvádí, že u derivátů Vitaminu D s běžně ukončenými postranními řetězci, hydroxylovanými v poloze 17 (včetně postranních řetězců, obsahujících heteroatomy v poloze 23) mohou mít analogy s 20,30–dimethylovou, 20–methylenovou nebo 20–spirocyklopropylovou skupinou využitelnou biologickou účinností, která je obdobná účinnosti odpovídajících 20R–methylsubstituovaných izomerů spíše než odpovídajících 20S–epi–izomerů. Vynález zahrnuje analogy derivátů vzorce I, v nichž R<sup>3</sup> znamená dimethyl, methylenovou a spirocyklopropylovou skupinu. Účinné látky podle vynálezu je možno zpracovávat pro běžné podání, například perorálně, včetně podání pod jazyk, paraterálně, rektálně nebo inhalací. Tyto farmaceutické prostředky rovněž tvoří součást podstaty vynálezu.

Prostředky pro perorální podání mohou obsahovat fyziologicky přijatelné nosiče a/nebo pomocné látky a mohou být pevné nebo kapalné. Tyto prostředky mohou mít jakoukoliv běžnou formu, včetně tablet, povlékaných tablet, kapslí, kosočtverečných tablet, suspenzí, roztoků a emulzí ve vodě nebo v oleji, sirupů a elixírů nebo může jít o suché produkty, vhodné pro rekonstituci ve vodě nebo v jiném vhodném kapalném prostředí před použitím. Prostředky mohou být upraveny tak, aby obsahovaly jednotlivou dávku. Tablety a kapsle mohou obsahovat běžné pomocné složky, například pojiva, jako sirup, akaciovou gumu, želatinu, sorbitol, tragakant nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, jako laktózu, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, desintegrační činidla, jako bramborový škrob nebo smáčedla, jako laurylsíran sodný. Tablety mohou být povlékány běžným způsobem.

Kapalné prostředky mohou obsahovat běžné přísady, jako suspenzní činidla, například sorbitolový sirup, methylcelulózu, sirup s obsahem glukózy a dalšího cukru, želatinu, hydroxymethylcelulózu, karboxymethylcelulózu, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky, dále emulgační činidla, jako lecithin, sorbitanmonooleát nebo akaciovou gumu, nevodné nosné prostředí včetně jedlých olejů, jako jsou rostlinné oleje, například arašidový olej, mandlový olej, frakcionované kokosové mléko, olej z rybích jater, estery olejů, jako polysorbát 80, propylen-

glykol nebo ethylalkohol a konzervační činidla, jako methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou. Kapalně prostředky mohou být uloženy do kapslí, například z želatiny.

5 Prostředky, určené pro parenterální podání mohou obsahovat kapalně nosič, vhodný pro toto podání, jako je sterilní bezpyrogenní voda, sterilní ethyloleát, prostý peroxidů, bezvodý alkohol nebo propylenglykol nebo bezvodou směs alkoholu nebo propylenglykolu, tyto prostředky je možno podávat nitrožilně, intraperitoneálně nebo nitrosvalově.

10 Prostředky pro rektální podání je možno připravit při použití běžného základního materiálu pro výrobu čípků, například kakaového másla nebo jiného glyceridu.

15 Prostředky pro inhalační podání je možno snadno zpracovat na prostředky, které lze podávat pomocí hnacích prostředků, například v odměřované dávce, může například jít o suspenzi účinné látky v hnacím plynu, například halogenovaném uhlovodíku, uloženou do aerosolové nádoby, která je opatřena odměrným ventilem.

Může být vhodné přidávat do těchto prostředků antioxidační činidla, například kyselinu askorbovou, butylovaný hydroxyanisol nebo hydrochinon k prodloužení možné doby skladování.

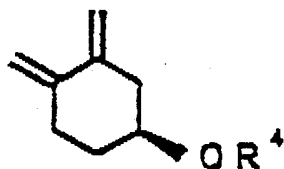
20 V případě, že se kterýkoliv ze svrchu uvedených prostředků připravuje tak, aby obsahoval jednotlivou dávku, bude se tato dávka pohybovat v rozmezí 0,1 až 500, například 0,2 až 100 mikrogramů účinné látky pro jednotlivé podání. Farmaceutické prostředky mohou v případě potřeby obsahovat ještě další účinné látky.

25 Vhodná denní dávka účinné látky podle vynálezu se může pohybovat v rozmezí 0,2 až 1000, například 0,4 až 200 mikrogramů v závislosti na různých faktorech, jako jsou závažnost léčeného onemocnění, věk, hmotnost a celkový stav nemocného.

30 Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit jakýmkoliv běžným způsobem, například některým z následujících postupů:

35 A) 5,6-cis deriváty vzorce I, je možno získat izomerací odpovídajícího 5,6-transderiváty s následným případným odstraněním O-ochranných skupin. Izomeraci je možno uskutečnit například působením jodu, disulfidu nebo diselenidu nebo ozářením ultrafialovým světlem, s výhodou v přítomnosti sensitizační látky.

B) 5,6-transderiváty I, je možno připravit hydroxylací odpovídající 1-nesubstituované-5,6-transsloučeniny, například sloučeniny vzorce I, v níž A= znamená skupinu A-9



(A-9),

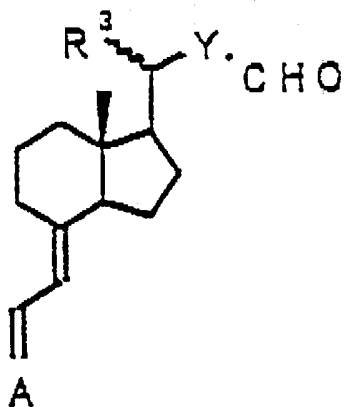
40 kde R<sup>4</sup> znamená vodík nebo O-ochrannou skupinu.

45 Hydroxylaci je možno uskutečnit při použití selenitového esteru (který může být vytvořen in situ reakcí oxidu seleničitého nebo kyseliny seleničité a alkohol), například podle GB-A-2 038 834 nebo při použití kyseliny seleničité při pH 3 až 9, například podle GB-A-2 108 506. 1-nesubstituovaný 5,6-transderivát může být připravit také izomerací odpovídajícího 5,6-cis-vitaminu in situ za oxidačních podmínek.

C) Dalším možným postupem je reakce sloučeniny, která obsahuje prekurzor pro požadovaný postranní řetězec v poloze 17 v několika stupních s jedním nebo několika reakčními činidly pro tvorbu požadovaného postranního řetězce s případnou následnou izomerací a/nebo odstraněním O-ochranné skupiny.

5

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž  $R^b$  znamená hydroxylovou skupinu, je tedy možno připravit například reakcí sloučeniny obecného vzorce II



(II),

10 kde  $R^3$ , X a A= mají svrchu uvedený význam, přičemž A= s výhodou znamená některou ze skupin A-2 až A-8 v O-ochráněné formě,

se solí amidu s jedním nebo dvěma atomy kovu, užije se amid obecného vzorce III

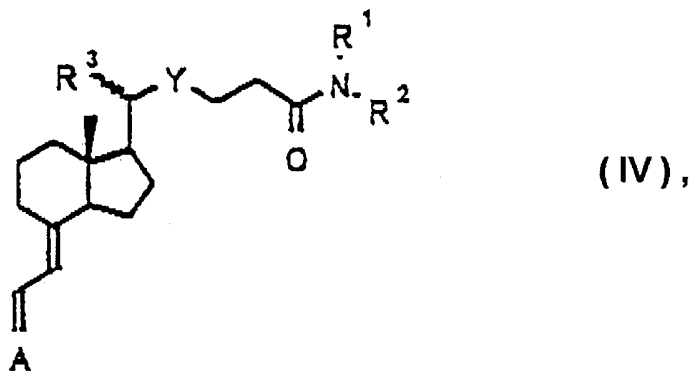


15

kde  $R^1$  a  $R^2$  mají svrchu uvedený význam, užije se například sůl s alkalickým kovem, jako lithná sůl, připravená reakcí amidu vzorce III s bází, jako lithiumdiisopropylamidem.

20 Je také možno postupovat tak, že se připraví prekurzor požadovaného beta-hydroxyamidového derivátu obecného vzorce I, například odpovídající kyselina, ester, thioester nebo nitril a tento prekurzor se převede na požadovaný derivát vzorce I, například přímou aminolýzou esteru nebo thioesteru nebo přes odpovídající volnou kyselinu (získanou například hydrolyzou esteru, thioesteru nebo nitrilu) nebo přes halogenid kyseliny, získaný z této kyseliny. Je zřejmé, že nitrily mohou být částečně hydrolyzovány na sloučeniny obecného vzorce I, v němž  $R^1$  i  $R^2$  znamenají atomy vodíku. Reakční činidla, která je možno použít při přípravě takových prekurzorů, zahrnují  
25 příslušné metalované estery, dimetalované kyseliny, silylketenacetaly, oxazolony, oxazoly a reakční činidla Reformatskiho, jako alfa-bromestery.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž  $R^a$  znamená hydroxylovou skupinu, je možno získat například přímou hydroxylací sloučeniny obecného vzorce IV



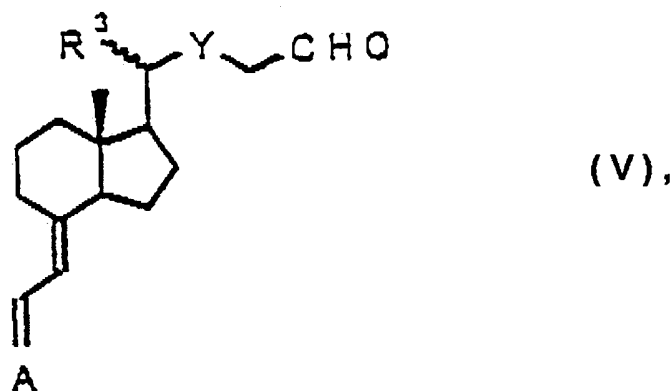
kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Y a A= mají svrchu uvedený význam,

5

například autooxidací metalovaného, například lithiovaného derivátu působením vzduchu nebo kyslíku v přítomnosti trojvazné sloučeniny fosforu, například trifenylofosfinu nebo také oxidací působením perkyseliny, oxidaci se podrobí silylovaný derivát.

10 Je také možno použít prekurzor amidu obecného vzorce IV, například odpovídající ester a převést výsledný alfa-hydroxyester na odpovídající amid, například svrchu uvedeným způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž  $R^a$  znamená hydroxylovou skupinu, je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V



15

kde  $R^3$ , Y a A= mají svrchu uvedený význam,

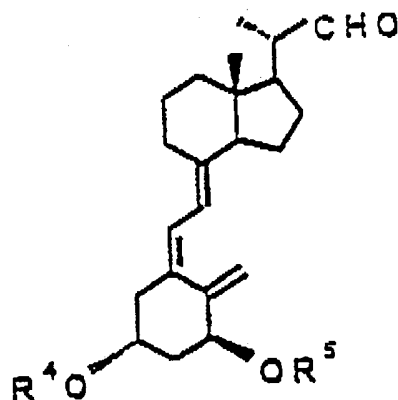
20 s acylovým aniontem (to znamená aniontovým prekurzorem acylové skupiny, například kyani-  
dovým iontem), s následným převedením získaného produktu na požadovaný amid, například  
přes odpovídající kyselinu nebo ester, například tak, jak bylo uvedeno svrchu.

Alfa-hydroxyamidy obecného vzorce I je také možno připravit redukcí odpovídajících alfa-keto-  
amidů nebo jejich prekurzorů, například alfa-ketoesterů. Tyto postupy mohou být výhodné  
25 vzhledem k tomu, že dovolují stereoselektivní syntézu požadovaného stereoizomeru, například  
při použití určitých reakčních činidel, jako chirálních boranů k uskutečnění stereoselektivní  
redukce alfa-ketoesteru s převedením produktu na alfa-hydroxyamid vzorce I, například svrchu  
uvedeným způsobem.

30 Sloučeniny obecného vzorce I, v němž  $R^a$  nebo  $R^b$  znamená nižší alkoxykupinu, je možno  
připravit například alkylací sloučeniny vzorce I, v němž  $R^a$  nebo  $R^b$  znamená hydroxykupinu,

například reakcí s bázi, jako hydridem alkalického kovu, jako hydridem draslíku a s alkylhalogenidem, například příslušným jodidem. Je zřejmé, že 1alfa- a 3beta-hydroxyskupiny výchozí látky vzorce I je zapotřebí chránit v průběhu alkylace použitím vhodné O-ochranné skupiny.

- 5 Sloučeniny obecných vzorců II, IV a V je možno připravit běžnými postupy, popsány například v mezinárodní patentové přihlášce č. WO 93/09093, uvedené svrchu. Vhodným postupem je například příprava těchto látek ze sloučenin obecného vzorce VI



(VI),

kde R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mají svrchu uvedený význam,

10

a/nebo z jejich 5,6-transizomerů a odpovídajících 1-deoxysloučenin.

Uvedené látky je možno připravit oxidativním štěpením, například ozonolýzou dvojných vazeb v poloze 22,23 v molekule vitamínu D<sub>2</sub>, 1alfa-hydroxyvitamínu D<sub>2</sub> nebo jeho O-ochráněného derivátu, sloučeniny se s výhodou stabilizují tvorbou Diels-Alderova dienofilního adičního produktu, například při použití oxidu siřičitého nebo diazacykloderivátu, například způsobem, který byl popsán v britském patentovém spisu č. GB-A-2 114 570.

15

Tyto 20S-deriváty vzorce VI, popřípadě stále ještě ve formě jejich dienofilních adičních produktů je možno podrobit izomeraci například působením mírné báze, například anorganické báze, jako hydrogenuhlíčitanu sodného nebo také terciární organické báze, například 1,4-diazabicyklo/2.2.2/oktanu, DABCO nebo 1,8-diazabicyklo/5.4.0/undec-7-enu, DBU. Tímto způsobem se získá směs izomerů 20R a 20S, z níž je pak možno izolovat čistý 20R-epi-izomer, například s použitím chromatografie, nebo je také možno oddělení požadovaného epi-izomeru odložit až do některého z pozdějších stupňů syntézy včetně posledního stupně.

20

25

Vyšší homology sloučenin obecného vzorce VI a jejich odpovídajících epi-izomerů, to znamená sloučenin, které obsahují alkylenovou skupinu Y v poloze 17 svého postranního řetězce je například možno připravit tak, že se podrobí redukci alkoholová funkce, například při použití redukčního činidla typu hydridu kovu, jako hydroborátu sodného, čímž se získá odpovídající hydroxymethylovaný derivát. Tento derivát je pak možno převést na odpovídající halogenmethylový derivát, například přeměnou na sulfonátový ester, například na tosylát s následnou nukleofilní přeměnou sulfonátové skupiny reakcí s halogenidem, například s bromidem alkalického kovu. Takto získanou sloučeninu, obsahující halogenmethylovou skupinu, je pak možno uvést do reakce s kyanidem kovu nebo methalovaným derivátem acetonitrilu. Takto zavedenou kyanoskupinu je pak možno převést na karboxaldehydovou skupinu, například reakcí s redukčním činidlem typu hydridu kovu, například s diisobutylaluminiumhydridem. Tento postup je možno podle potřeby opakovat, čímž se získají sloučeniny, obsahující požadovanou skupinu Y.

30

35

40

Obecně je možno O-ochráněné sloučeniny obecných vzorců II, IV a V, v nichž A= znamená skupinu A-9 tak, jak byla svrchu definovaná podrobit hydroxylaci v poloze 1alfa, tak, jak bylo

svrchu popsáno při popisu reakce B, čímž se získají sloučeniny, v nichž A= znamená některou ze skupin A-2 nebo A-3 ve svrchu uvedeném významu, přičemž R<sup>5</sup> v těchto skupinách znamená atom vodíku. Tyto sloučeniny nebo jejich chráněné deriváty, v nichž R<sup>5</sup> znamená například trimethylsilyl, je možno hydrogenovat, například v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako tris-trifenyfosfinrhodiumchloridu, čímž se získají odpovídající sloučeniny, v nichž A= znamená skupinu A-4 nebo A-5 ve svrchu uvedeném významu, nebo je tyto látky možno podrobit cyklopropanaci, například reakcí s methylenjodidem v přítomnosti sloučeniny zinku a mědi za vzniku odpovídajících sloučenin, v nichž A= znamená skupinu A-6 nebo A-7 ve svrchu uvedeném významu. Tam, kde je to možné, je popřípadě možno převést získané sloučeniny na sloučeniny, v nichž R<sup>5</sup> znamená O-ochrannou skupinu, například při použití silylace.

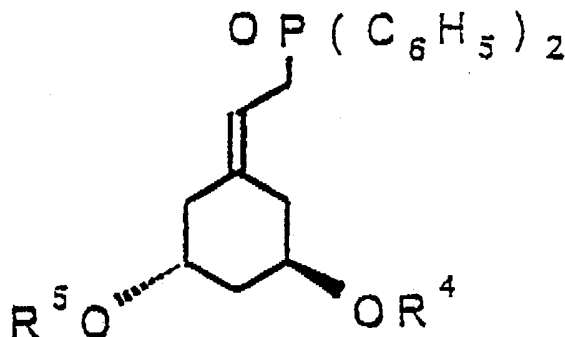
19-nor-sloučeniny, to znamená takové sloučeniny, v nichž A= znamená skupinu vzorce A-8 ve svrchu uvedeném významu, je možno připravit způsobem, popsáním v publikaci Perlman a další, Tetrahedron Letters, 1992, 33, str. 2937 až 2940.

D) Podle dalšího možného způsobu pro výrobu sloučenin obecného vzorce I je možno modifikovat povahu substituentů na skupině ve významu A=, načež se v případě potřeby může uskutečnit izomerace a/nebo je možno odstranit jakoukoliv přítomnou ochrannou skupinu.

Například sloučeniny obecného vzorce I, v němž A= znamená skupinu obecného vzorce A-4 nebo A-5 je možno připravit tak, že se hydrogenuje odpovídající sloučenina, v níž A= znamená skupinu obecného vzorce A-2 nebo A-3, například při použití způsobu, který byl popsán v britském patentovém spisu č. GB-A-1 583 749. Je zřejmé, že takovou hydrogenaci je také možno uskutečnit v některém předchozím stupni reakce, například již na výchozí látce nebo na některém z meziproductů.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž A= znamená skupinu obecného vzorce A-6 nebo A-7, je možno připravit z odpovídajících sloučenin, v nichž A= znamená skupinu obecného vzorce A-2 nebo A-3, v nichž R<sup>4</sup> znamená O-ochrannou skupinu a R<sup>5</sup> znamená atom vodíku nebo trimethylsilylovou skupinu, při této reakci se užije Simmons-Smithova methylenace, která byla popsána v publikaci Neef a další, Tetrahedron Letters, 1991, 32, str. 5073 – 5076.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž A= znamená skupinu obecného vzorce A-8, je například možno připravit tak, že se rozštěpí dvojná vazba v poloze 7,8 v příslušném derivátu vitamínu D, například v prekurzorové sloučenině obecného vzorce I, v němž A= znamená skupinu obecného vzorce A-9, je možno použít například ozonolýzu nebo je možno postupně uskutečnit reakci s manganistanem draselným a jodistanem sodným, s následnou Wittig-Hornerovou reakcí výsledného 8-onu s příslušným prekurzorem kruhu A, například obecného vzorce VII



kde R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> znamenají O-ochranné skupiny,

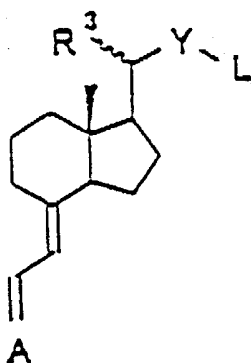
například způsobem podle publikace Perlman a další, Tetrahedron Letters, 1992, 33, str. 2937 – 2940.

Obecně může být přítomna geometrie 5,6-cis nebo 5,6-trans v jakémkoliv stupni reakcí, které byly popsány v odstavcích C a D, přestože může být výhodné použít 5,6-transizomery v průběhu svrchu uvedené 1alfa-hydroxylace a při oxidativním štěpení dvojné vazby v poloze 22,23. Přeměna 5,6-transgeometrie na 5,6-cis-formu se tedy s výhodou provádí až po zavedení požadované 1alfa-hydroxylové skupiny.

Je zřejmé, že řadu reakčních postupů, které byly svrchu uvedeny, je možno uskutečnit také při použití příslušných steroidních 5,7-dienů (nebo také při použití steroidních 5-enů, které je možno na takové dieny převést), s následnou přeměnou získaných steroidních produktů na požadované analogy vitamínu D, například pomocí ozáření ultrafialovým světlem.

Obecně je možno O-ochranné skupiny, přítomné v polohách 1alfa a/nebo v polohách 3beta a/nebo v postranním řetězci odstranit například některým z běžných postupů, které jsou z literatury známy a jsou v literatuře dobře popsány. Například esterifikační acylové skupiny je možno odstranit hydrolyzou v bazickém prostředí, například při použití alkoxidu alkalického kovu v alkanolu. Skupiny, tvořící ethery, například silylové skupiny, je možno odstranit hydrolyzou v kyselém prostředí nebo působením fluoridu, například tetraalkylamoniumfluoridu. Použití takových ochranných skupin, labilních v kyselém prostředí, avšak stálých v bazickém prostředí, může mít specifickou výhodu v průběhu tvorby postranního řetězce vzhledem k silně bazickým podmínkám, které se obvykle při takových reakcích používají.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které nemají sloužit k omezení vynálezu. Všechny uvedené teploty jsou ve °C. Výchozí látky a meziprodukty jsou identifikovány s odkazem na následující obecný vzorec VIII



(VIII).

#### Příklady provedení vynálezu

30 Příprava 1

Příprava 1/a

35 Příprava 20alfa-acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3-beta-triisopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E)-dienu

/Vzorec (VIII)-A = (A-5); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = (i-Pr)Si; R<sup>5</sup> = H; L = O.CO.CH<sub>3</sub>; Y = CH<sub>2</sub>/

40 Roztok 450,0 mg tris-trifenylfosfinrhodiumchloridu ve 30,0 ml benzenu (nebo ve směsi benzenu a ethanolu / 1 : 1), je míchán v atmosféře vodíku tak dlouho, dokud je zaznamenávána ještě

spotřeba vodíku. K této reakční směsi je poté přidán roztok 500,0 mg 20alfa-acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3beta-triisopropylsilyloxy-8,10-sekopregna-5(E),7,10,(19)-trienu.

5 /Vzorec (VIII)-A = (A-3);  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^5 = \text{H}$ ;  $L = \text{O.CO.CH}_3$ ;  $Y^a = \text{CH}_2-$ , přičemž jako alternativu lze použít příslušný 1alfa-trimethylsilylether/

ve 30,0 ml etheru. Vzniklá reakční směs je míchána v atmosféře vodíku, dokud není spotřebován 1 ekvivalent vodíku (cca 21 ml).

10 V nadpise uvedené sloučeniny jsou přečištěny pomocí chromatografie, přičemž izomery 10(R) a 10(S) mohou být v tomto stadiu volitelně rozděleny.

Ultrafialová spektroskopie:

15  $\text{Lambda}_{\text{max}}$  = cca 243; 251 a 261 nm; s hodnotami epsilon = cca 35.000; 40.000 a 27.000.

Příprava 1/b

20 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(E); 7-dienu

/Vzorec (VIII) - A = (A-5);  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$ ;  $L = \text{OH}$ ;  $Y = \text{CH}_2/$

25 Dien (cca 500,0 mg), připravený v rámci výše popsané Přípravy 1/a, ve 2,0 ml dichlormethanu, je reagován se 250,0 mg chlortriisopropylsilanu a se 350,0 mg imidazolu, a vzniklá reakční směs je míchána při teplotě místnosti přes noc.

30 Po ukončení této operace je surový bis-silylether rozpuštěn v 10,0 ml tetrahydrofuranu, a po přidání 100,0 mg tetrahydrohlinitanu lithného, je reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 až 2,0 hodin.

Po rozkladu přebytku tetrahydrohlinitanu lithného (opatrným přidáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného), je reakční směs zpracována až na v nadpise uvedený, žádaný alkohol.

35

Příprava 2

40 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-hydroxymethyl-9,10-sekopregna-5(Z); 7-dienu

/Vzorec (VIII) - A = (A-4);  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$ ;  $L = \text{OH}$ ;  $Y = \text{CH}_2/$ .

45 Výchozí materiál, tj. 5-(E)-trien, získaný v rámci výše popsané Přípravy 1/a, je fotoizomerizován ozařováním v benzenu po dobu 1,0 hodiny, za přítomnosti fenazinu, a je získán odpovídající 5-(Z)-trien, který je dále hydrogenován postupem popsaným výše v Příprava 1/a; a silylován a deacetylován postupem, popsaným výše v Přípravě 1/b.

Získaná, v nadpise uvedená sloučenina, vykazuje následující analytické hodnoty:

50

Ultrafialová spektroskopie:

UV  $\text{lambda}_{\text{max}}$  = cca 243; 251 a 261 nm; s hodnotami epsilon = cca 35.000; 40.000 a 27.000.

Epi-sloučeniny (např. 20beta-hydroxymethyl); odpovídající produktům připravených v rámci uvedené Přípravy 1 a 2, jsou získány stejnými postupy, za použití výchozí 20-epi-sloučeniny, tj. 20beta-acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3beta-triisopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu,

5

/Vzorec (VIII) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>5</sup> = H; L = O.CO.CH<sub>3</sub>; Y = CH<sub>2</sub>/,

který jako takový je připraven izomerizací 20-aldehydu, získaného ozonolýzou adduktu oxidu siřičitého s vitamínem D<sub>2</sub>, s následnou redukcí s 1alfa-hydroxylací 20-epi-aldehydu.

10

### Příprava 3

#### 15 Příprava 3/a

Příprava 20alfa-acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3beta-triisopropylsilyloxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E)-; 7-dienu

20 /Vzorec (VIII) – A = (A-7); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>5</sup> = H; L = OCO.CH<sub>3</sub>; Y = CH<sub>2</sub>/

Směs zinku a mědi (1,08 g) a 0,90 ml diiodmethanu v 6,0 ml etheru, je zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, za stálého míchání, po dobu 40 minut.

25 Ku vzniklé reakční směsi je přidán roztok cca 500,0 mg 20alfa-acetoxymethyl-1alfa-hydroxy-3beta-triisopropylsilyloxy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu,

/Vzorec (VIII) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>5</sup> = H; L = O.CO.CH<sub>3</sub>; Y = CH<sub>2</sub>-; přičemž jako alternativu lze použít příslušný 1alfa-trimethylsilylether/

30

v 9,0 ml etheru a vzniklá reakční směs je míchána a zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem, dokud většina výchozího materiálu nezreaguje. (Kontrola pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC): obvykle 4,0 hodiny pro 1alfa-trimethylsilylether; méně pro 10alfa-hydroxy-sloučeninu).

35 Poté je reakční směs zfiltrována, rozpouštědlo je odstraněno a za účelem odstranění zbytkového diiodmethanu, je produkt chromatografován.

V nadpise uvedená sloučenina vykazuje následující analytické hodnoty:

#### 40 Ultrafialová spektroskopie:

UV lambda<sub>max</sub> = cca 246; 253 a 263 nm; s hodnotami epsilon = cca 29.000; 36.000 a 25.000.

#### 45 Příprava 3/b

Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E); 7-dienu

50 /Vzorec (VIII) – A = (A-7); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; L = OH; Y = CH<sub>2</sub>/.

Dien (cca 500,0 mg), získaný v rámci výše popsané Přípravy 3/a, ve 2,0 ml dichlormethanu, je reagován s 250,0 mg chlortriisopropylsilanu a se 350,0 mg imidazolu, a vzniklá reakční směs je míchána při teplotě místnosti přes noc.

55

Po zakončení této operace je surový bis-silylether rozpuštěn v 10,0 ml tetrahydrofuranu, a po přidání 100,0 mg tetrahydrohlinitanu lithného, je reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 až 2,0 hodin.

- 5 Po rozkladu přebytku tetrahydrohlinitanu lithného (opatrným přidáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného), je reakční směs zpracována až na v nadpise uvedený, žádaný alkohol.

#### Příprava 4

10

Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-hydroxymethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(Z); 7-dienu

/Vzorec (VIII) – A = (A-6); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; L = OH; Y = CH<sub>2</sub>/.

15

Postup, použitý v rámci výše popsané Přípravy 3/a, je analogický aplikován za použití výchozího materiálu, tj. příslušného 5(Z)-trienu, připraveného fotoizomerizací ze 5(E)-trienu, jak je popsáno výše v Přípravě 2.

- 20 Reakce 5(Z)-trienu je poněkud pomalejší než 5(E)-trienu.

Silylací a deacetylací, prováděnou analogickým postupem, popsaným v Přípravě 3/b výše, se získá žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

- 25 Ultrafialová spektroskopie:

UV lambda<sub>max</sub> = cca 246; 253 a 263 nm; s hodnotami epsilon = cca 29.000; 36.000 a 25.000.

- 30 Příprava 5

Příprava 1alfa,3beta-bis-t-butyldimethylsilyloxy-20-beta-hydroxymethyl-19-nor-9,10-sekopregna-5(E)-; 7-dienu

- 35 /Vzorec (VIII) – A = (A-8); R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = t-Bu(Me)<sub>2</sub>Si; L = OH; Y = CH<sub>2</sub>/.

Sloučenina 1alfa,3beta-bis-t-butyldimethylsilyloxy-20alfa-formyl-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dien

- 40 /Vzorec (II) – A = (A-8); R<sup>1</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = t-Bu(Me)<sub>2</sub>Si; Y = valenční vazba/, (cca 1,50 g);

- 45 získaná postupem, popsaným v odborném časopise Tetrahedron Lett., 33, str. 2937 (1992), je rozpuštěna v 15,0 ml benzenu a 15,00 ml methanolu a izomerizována, po umístění v roztoku se 400,0 µl DBU, tj. 1,8-diazabicyklo-5.4.0/-undec-7-en, v prostoru, chlazeném na teplotu 0 °C, přes noc.

- 50 Směs normálních (20alfa-formyl) a epi-(20beta-formyl) aldehydů může být rozdělena chromatograficky (oxid křemičitý se směsí 15% benzenu v hexanu jako elučního činidla) ještě před, nebo po redukci aldehydu (1,0 g) ve 30,0 ml benzenu, prováděné se 400,0 mg tetrahydroboritanu sodného v 15,0 ml ethanolu, přidávaného po kapkách při teplotě 0 °C, přičemž reakční směs je míchána při teplotě 0 °C ještě další 0,50 hodiny.

- 55 Po ukončení této operace je produkt chromatograficky rozdělen (silikagel za použití benzenu nebo etheru v hexanu, jako elučních činidel).

Získá se žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

5 Příprava 6

Příprava 6/a

10 Příprava nitrilu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-23-nor-9,10-sekochola-5(E)-7,10,19-trienové kyseliny (směs 20-normálních a 20-epi izomerů).

/Vzorec (VIII) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa-; a beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; L = CN; Y = CH<sub>2</sub>/.

15 Roztok 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-(alfa,beta)-tosyloxymethyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu,

/Vzorec (VIII)-A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa,beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; L = O.tosyl; Y = CH<sub>2</sub>/

20 (1,0 g), v 5,0 ml dimethylsulfoxidu, obsahujících 390,0 mg kyanidu draselného, byl zahříván při teplotě 90 °C po dobu 2,0 hodin.

Vzniklý produkt byl vytřepán s diethyletherem, promyt a přečištěn sloupcovou chromatografií.

25 Bylo získáno 748,0 g žádaného, v nadpise uvedeného nitrilu.

Ultrafialová spektroskopie:

UV (Et<sub>2</sub>O) lambda<sub>max.</sub> = 267; lambda<sub>min.</sub> = 229 nm;

30

Nukleární magnetická resonance (NMR tetrachlormethan):

delta 5,36 – 6,13 (ABk.; 6,7-H's); 4,83 (š.s.; 19-H's); 4,13 – 4,46 (m.; 1,3 – H's); 0,53 (s.; 18-H's).

35

Příprava 6/b

40 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-23-nor-9,10-sekochola-5(E),7,10,19-trienkarboxaldehydu (směs 20-normálních a 20-epi-izomerů).

/Vzorec (II) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa- a beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = CH<sub>2</sub>/.

45 Nitril (480,0 mg), připravený v rámci výše popsané Přípravy 6/a, ve 3,0 ml hexanu, byl vychlazen na teplotu minus 78 °C a poté reagován s diisobutylaluminiumhydridem (1,40 ml 1M roztoku v heptanu).

Vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1,0 hodiny a poté byla zpracována s etherem a s nasyceným vodným roztokem chloridu amonného.

50

Vzniklý produkt byl vytřepán do etheru.

Analytické hodnoty surového produktu:

Ultrafialová spektroskopie:

UV (Et<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\max}$  = 270;  $\lambda_{\min}$  = 229 nm;

5 Infračervená spektroskopie (tetrachlormethan):  $\nu_{\max}$  = 1730 cm<sup>-1</sup>

NMR (tetrachlormethan):

10 delta 10,60 (š.s.; CHO); 5,53 – 6,23 (ABk; 6,7-H's); 4,76 (š.s.; 19-H's); 4,16 – 4,43 (m.; 1,3-H's); 0,56 (s.; 18-H's).

Příprava 6/c

15 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-(alfa,beta)-(2-hydroxyethyl)-9,10-sekopregna-5(E)-7,10,19-trienu

/Vzorec (VIII)-A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa-; a beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; L = OH; Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>/.

20 Aldehyd (440,0 mg), připravený v rámci výše popsané Přípravy 6/b, v 10,0 ml benzenu, byl reagován při teplotě 0 °C s roztokem 105,0 mg tetrahydroboritanu sodného v 10,0 ml ethanolu, a poté byl míchán při teplotě místnosti po dobu 45 minut.

25 Po ukončení této operace byl produkt přečištěn chromatografií a bylo získáno 380,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

30  $\lambda_{\max}$  = 269;  $\lambda_{\min}$  = 228 nm;

IR (tetrachlormethan):

$\nu_{\max}$  = 3500 – 3700 cm<sup>-1</sup>;

35 NMR (tetrachlormethan):

delta 5,53 – 6,30 (ABk.; 6,7-H's); 4,73 (š.s.; 19-H's); 4,16 – 4,43 (m.; 1,3-H's); 0,56 (s.; 18-H's).

40 Izomery (o C-20) byly rozděleny opatrnou chromatografií, za použití směsi 1,20 g silikagelu a 30% benzenu v hexanu, jako elučního činidla.

20beta-(epi)-izomer (145,0 mg) byl méně polární a byl eluován jako prvý, následován směsí izomerů a poté s 20alfa (normálním) izomerem (360,0 mg).

45

Příprava 6/d

50 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-(2-bromethyl)-9,10-sekapregna-5(E),7,10(19)-trienu

/Vzorec (VIII) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; L = Br; Y = CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>/.

55 Normální alkohol (200,0 mg), připravený v rámci výše popsané Přípravy 6/c, byl míchán při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin v 5,0 ml dichlormethanu, obsahujícího 110,0 mg p-toluen-

sulfonylchloridu a 243,0  $\mu$ l pyridinu. K této reakční směsi bylo přidáno 20,0 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs byla míchána po dobu dalších 2,0 hodin a poté dále zpracována.

5 Surový tosylát byl rozpuštěn v 6,60 ml acetonitrilu a v 6,60 ml dichlormethanu, obsahujících 317,0 mg bromidu lithného a 40,0 mg 1,8-bis-dimethylaminonaftalenu („protonová houba“) a reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem při teplotě 80 °C, po dobu 30,0 minut.

10 Poté byla směs ochlazená a zpracována dále. Bylo získáno 261,0 mg, chromatograficky přečištěného, žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

15  $\lambda_{\text{max}}$  = 267;  $\lambda_{\text{min}}$  = 228 nm.

NMR (tetrachlormethan):

20 delta (5,43 – 6,16 (ABk; 6,7-H's); 4,76 (š.s.; 19-H's); 4,14 – 4,45 (m.; 1,3-H's); 3,16 (m.; CH<sub>2</sub>Br); 0,50 (s.; 18-H's).

Příprava 7

25

Příprava 7/a

Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formyl-9,10-sekopregna-5(E)-; 7-dienu

30 /Vzorec (II) – A = (A-5); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/.

V nadpise uvedenu sloučeninu lze připravit oxidací produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 1/b, za použití pyridinium dichromanu; pyridinium chlorchromanu nebo aktivovaného dimethylsulfoxidu (Swernův postup).

35

Příprava 7/b

Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formyl-9,10-sekopregna-5(Z); 7-dienu

40

/Vzorec (II) – A = (A-4); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/.

V nadpise uvedená sloučenina byla připravena analogickou, výše zmíněnou oxidací produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 2.

45

Příprava 7/c

Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E); 7-dienu

50

/Vzorec (II) – A = (A-7); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/.

V nadpise uvedená sloučenina byla připravena analogickou, výše zmíněnou oxidací produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 3/b.

55

## Příprava 7/d

5 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(Z); 7-dienu

/Vzorec (II) – A = (A-6); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/.

10 V nadpise uvedená sloučenina byla připravena analogickou, výše zmíněnou oxidací produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 4.

## Příprava 8

15

## Příprava 8/a

Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formylmethyl-9,10-sekopregna-5(E); 7-dienu

20

/Vzorec (II) – A = (A-5); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = CH<sub>2</sub>/.

V nadpise uvedená sloučenina byla připravena reakcí produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 1/b, analogickým postupem, popsaným výše v Přípravě 6/a a 6/b.

25

## Příprava 8/b

30 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formylmethyl-9,10-sekopregna-5(Z); 7-dienu

/Vzorec (II) – A = (A-4); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = CH<sub>2</sub>/.

35 V nadpise uvedená sloučenina byla připravena analogickou, výše popsanou reakcí produktu, získaného v rámci Přípravy 2, popsané výše.

## Příprava 8/c

40 Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formylmethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E); 7-dienu

/Vzorec (II) – A = (A-7); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = CH<sub>2</sub>/.

45 V nadpise uvedená sloučenina byla připravena analogickou, výše popsanou reakcí produktu, získaného v rámci Přípravy 3/b, popsané výše.

## Příprava 8/d

50

Příprava 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20alfa-formylmethyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(Z); 7-dienu

/Vzorec (II) – A = (A-6); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = CH<sub>2</sub>/.

55

V nadpise uvedená sloučenina byla připravena analogickou, výše popsanou reakcí produktu, získaného v rámci Přípravy 4, popsané výše.

5 Příprava 8/e

Příprava 1alfa,3beta-bis-t-butylidimethylsilyloxy-20beta-formylmethyl-19-nor-9,10-sekopregna-5(E); 7-dienu

10 /Vzorec (II) – A = (A-8); R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = t-Bu(Me)<sub>2</sub>Si; Y = CH<sub>2</sub>/.

V nadpise uvedená sloučenina byla připravena analogickou, výše popsanou reakcí produktu, získaného v rámci Přípravy 5, popsané výše.

15

Příklad 1

Stupeň a)

20

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (směs 20R a 20S izomerů)

25 /Vzorec (I)–A = (A-3); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-; a beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = OH; R<sup>b</sup> = H; Y = valenční vazba/.

30

Roztok lithium diisopropylamidu (0,5 ml) (2,0M roztok ve směsi heptan/tetrahydrofuran/ethylbenzen – Aldrich; katalog č. 36, str. 179–8), byl přidán po kapkách ku směsi 20R a 20S izomerů piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (90,0 mg)

/Vzorec (IV)–A = (A-3); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = alfa- a beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/

35

a 63,0 mg trifenylofosfinu, v 1,50 ml tetrahydrofuranu, a výsledná reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny. Poté byla směs přidána po kapkách ku 2,0 ml diethyletheru a následně byla probublávána kyslíkem po dobu 1,0 hodiny.

40

Poté byl k reakční směsi přidán nasycený roztok vodného chloridu amonného a produkt byl vytřepán do diethyletheru a po zpracování byl izolován chromatografií.

Bylo získáno 30,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě přibližně směsi 1 : 1 izomerů 23R a 23S.

45

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

Lambda<sub>max.</sub> = 204; 269; lambda<sub>min.</sub> = 229 nm; E<sub>max.</sub>/E<sub>min.</sub> = 3,90.

IR (CDCl<sub>3</sub>):

50

ν<sub>max.</sub> = 3520 – 3240(OH); 1625; 1460 cm<sup>-1</sup>;

## Stupeň b)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (směs 20R a 20S izomerů)

5

/Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa- a beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ;  $R^b = \text{H}$ ; Y = valenční vazba/.

10 Roztok produktu (30,0 mg), připraveného v rámci Stupně a), popsaném výše, ve 4,0 ml benzenu, obsahujícího 14,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 20,0 minut. Po zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 25,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

15 Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

$\lambda_{\text{max}}$  = 206; 261;  $\lambda_{\text{min}}$  = 228 nm;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$  = 1,8.

20 Stupeň c)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (směs 20R a 20S izomerů)

25 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-; a beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/.

30 Produkt (26,0 mg), získaný v rámci předcházejícího, výše uvedeného Stupně b), rozpuštěný v 0,20 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,20 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 16,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

35 Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

$\lambda_{\text{max}}$  = 207; 262;  $\lambda_{\text{min}}$  = 228 nm;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$  = 1,7.

IR (CDCl<sub>3</sub>):

40

$\nu_{\text{max}}$  = 3620 – 3300 (OH); 1630; 1460 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

45 delta 0,57 (s.; 18-H's); 3,0 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,90 – 4,60 (m.; 1,3; 23-H's); 4,8; 5,40 (ea.,s.; 19-H's); 5,60 – 6,50 (ABk; 6,7-H's).

Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

50

/Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/.

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a b), za použití diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

5 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$   $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = \text{H}$ ; Y = valenční vazba/.

Příprava diethylamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

10 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 = R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/.

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití diethylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

15 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 = R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = \text{H}$ ; Y = valenční vazba/.

20 Příprava morfolinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

25 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/.

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití morfolinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

30 /Vzorec (I)-A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = \text{H}$ ; Y = valenční vazba/.

35 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,-dien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I)-A = (A-4);  $R^1 + R^2 = (\text{C}_2\text{H})_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/.

40 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-9,10-sekochola-5(Z),7,-dien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

45 /Vzorec (I)-A = (A-4);  $R^1 + R^2 = (\text{C}_2\text{H})_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = \text{H}$ ; Y = valenční vazba/.

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7,-dien-24-ové kyseliny

50 /Vzorec (I)-A = (A-6);  $R^1 + R^2 = (\text{C}_2\text{H})_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/.

55 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7,-dien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

/Vzorec (I)-A = (A-6);  $R^1 + R^2 = (C_2H)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y = valenční vazba/.

- 5 Příprava dimethylamidu 1alfa,3beta,23b-trihydroxy-23-bis-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 = R^2 = CH_3$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y =  $(CH_2)_2$ /.

- 10 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití dimethylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-23-bis-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

- 15 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 = R^2 = CH_3$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y =  $(CH_2)_2$ /.

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny

- 20 /Vzorec (I)-A = (A-8);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y = valenční vazba/.

- 25 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a b), za použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-t-butylsilyloxy-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

/Vzorec (I)-A = (A-8);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = t\text{-Bu(Me)}_2\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y = valenční vazba/.

- 30 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23a-trihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ; Y =  $CH_2$  /,  $R^a = OH$ /

- 35 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-23-homo-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

- 40 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y =  $(CH_2)$ /.

## Příklad 2

45

### Stupeň a)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

50

/Vzorec (I)-A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = OH$ ;  $R^b = H$ ; Y = valenční vazba/.

55

Ku roztoku piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (160 mg)

/Vzorec (IV)-A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ; Y = valenční vazba/.

5 a 105,0 mg trifenyfosfinu, ve 2,0 ml tetrahydrofuranu, byl přidán po kapkách 2M roztok lithium diisopropylamidu (v heptanu, tetrahydrofuranu/ethylbenzenu) (0,20 ml) a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny. Poté byla směs přidána po kapkách ku 1,0 ml diethyletheru a byla poté probublávána kyslíkem po dobu 10,0 minut.

10 Poté byl k reakční směsi přidán nasycený vodný roztok chloridu amonného a produkt byl vytřepán do diethyletheru a po dalším zpracování byl izolován chromatografií.

Bylo získáno zpět 20,0 mg výchozího nezreagovaného materiálu a 110,0 mg v nadpise uvedené, žádané sloučeniny, ve formě přibližně 1 : 1 směsi 23R a 23S izomerů.

15 Ultrafialová spektroskopie ( $\text{Et}_2\text{O}$ ):

$\text{Lambda}_{\text{max.}} = 269$ ;  $\text{lambda}_{\text{min.}} = 229$  nm;  $E_{\text{max.}}/E_{\text{min.}} = 4,6$ .

20 IR (tetrachlormethan):

$\nu_{\text{max.}} 3520 - 3300$  (OH); 1640; 1460  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR (tetrachlormethan):

25 delta 0,57 (s.; 18-H's); 3,0 - 3,70 (m.;  $\text{NCH}_2$ 's); 3,80 - 4,60 (m.; 1,3; 23-H's); 4,60 - 5,40 (š.s.; 19-H's); 5,30 - 6,40 (ABk.; 6,70 - H's).

30 Stupeň b)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-hydroxy-9,10-sekokochole-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

35 /Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{OH}$ ;  $R^b = \text{H}$ ; Y = valenční vazba/.

40 Roztok produktu (110,0 mg), připraveného v rámci výše popsaného Stupně a), ve 14,0 ml benzenu, obsahujícího 50,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 45,0 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 70,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

45 Ultrafialová spektroskopie ( $\text{Et}_2\text{O}$ ):

$\text{Lambda}_{\text{max.}} = 205$ ; 262;  $\text{lambda}_{\text{min.}} = 227$ ;  $E_{\text{max.}}/E_{\text{min.}} = 1,60$

IR (tetrachlormethan):

50  $\nu_{\text{max.}} 3520 - 3300$  (OH); 1640; 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (tetrachlormethan):

55 delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,0 - 3,60 (m.;  $\text{NCH}_2$ 's); 3,60 - 4,50 (m.; 1,3; 23-H's); 4,50; 5,20 (š.s.; 19-H's); 5,40 - 6,10 (ABk, 6,70 -H's).

Stupeň c)

5 Příprava piperidinamidu 20-epi-1alfa,3beta,23-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I)-A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_3$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y = valenční vazba/.

10 Produkt, (70,0 mg), získaný v rámci předcházejícího, výše uvedeného Stupně b), rozpuštěný v 0,50 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,50 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 4,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie.

15 Bylo získáno 16,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

Lambda<sub>max</sub>. 207; 263; lambda<sub>min</sub>. 227 nm; E<sub>max</sub>/E<sub>min</sub>. 1,60.

20

IR (CDCl<sub>3</sub>):

n<sub>y</sub><sub>max</sub>. = 3640 – 3200 (OH); 1625 cm<sup>-1</sup>.

25

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta 0,57 (s.; 18-H's); 0,97 (d.; 21-H's); 3,00 – 3,80 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,80 – 4,60 (m.; 1,3; 23-H's); 4,80; 5,40 (ea.; s.; 19-H's); 5,70 – 6,60 (ABk.; 6,7-H's).

30 Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y = valenční vazba/.

35

V nadpise uvedené žádanou sloučeninu lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

40

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y = valenční vazba/.

Příprava diethylamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

45

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = C_2H_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y = valenční vazba/.

50 V nadpisu uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití diethylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = C_2H_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y = valenční vazba/.

55

Příprava morfolinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

5 /Vzorec (I) - A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_3$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y = valenční vazba/.

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití morfolinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

10 /Vzorec (I) - A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_2$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y = valenční vazba/.

15 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23a-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) - A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y =  $CH_2$ /

20 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

/Vzorec (I) - A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y =  $CH_2$ /.

25 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny

30 /Vzorec (I) - A = (A-8);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OH$ ; Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše ve Stupních a) a c), za použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-t-butylidimethylsilyloxy-20-epi-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny, jako výchozího materiálu.

35 /Vzorec (I) - A = (A-8);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = t\text{-Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$ ;  $R^a = R^b = H$ ; Y = valenční vazba/.

40 Příklad 3

Stupeň a)

45 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) - A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = valenční vazba/

50 K roztoku 305,0 mg N-acetylpiperidinu v 5,0 ml tetrahydrofuranu, byl přidán po kapkách 1,0 ml 2M roztoku lithiumdiisopropylamidu v tetrahydrofuranu, a vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

Po ochlazení směsi na teplotu minú 78 °C byl k reakční směsi přidán po kapkách roztok 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20S-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu, (333,0 mg)

5 /Vzorec (I) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/

v 5,0 ml tetrahydrofuranu.

10 Vzniklá reakční směs byla postupně vytemperována na teplotu místnosti a po přidání nasyceného vodného roztoku chloridu amonného byl produkt vytřepán do ethylacetátu a přečištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Uvedenou operací byly postupně získány následující složky:

15 75 mg nezreagovaného výchozího materiálu

100,0 mg méně polárního izomeru žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, s dále uvedenými, analytickými hodnotami:

20 Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>OH):

Lambda<sub>max</sub>. 269; lambda<sub>min</sub>. 234 nm; E<sub>max</sub>/E<sub>min</sub>. = 3,0.

IR (tetrachlormethan):

25

ny<sub>max</sub>. 3620 – 3300 OH); 1630; 1465 cm<sup>-1</sup>;

NMR (tetrachlormethan):

30 delta 0,60 (s.; 18-H's); 3,10 – 3,80 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,80 – 4,80 (m.; 1,30; 22-H's); 4,80 – 5,10 (š.s.; 19-H's); 5,60 – 6,60 (ABk; 6,7-H's);

a

35 160,0 mg více polárnějšího izomeru žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, s dále uvedenými, analytickými údaji:

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>OH):

40 Lambda<sub>max</sub>. 269; lambda<sub>min</sub>. 231 nm; E<sub>max</sub>/E<sub>min</sub>. 3,30.

IR (tetrachlormethan):

45

ny<sub>max</sub>. 3620 – 3300 (OH); 1630; 1465 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

50

delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,70 – 4,70 (m.; 1,3; 22-H's); 4,70 – 5,00 (š.s.; 19-H's); 5,40 – 6,60 (ABk.; 6,70 – H's).

Stupeň b)

55 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(Z)-,7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

/Vzorec (I) – A = (A–2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

- 5 Roztok 50,0 mg méně polárního izomeru, připraveného v rámci předcházejícího, výše popsaného, Stupně a), v 6,50 ml benzenu, obsahujícího 22,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 30 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 35,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

10

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

Lambda<sub>max</sub>. 262, lambda<sub>min</sub>. 227 nm; E<sub>max</sub>/E<sub>min</sub>. 1,60.

15

IR (CDCl<sub>3</sub>):

n<sub>y</sub><sub>max</sub>. 3600 – 3200 (OH); 1610; 1450 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

20

delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,70 – 4,70 (m.; 1,3; 22-H's); 4,80 – 5,20 (ea.; s.; 19-H's); 5,50 – 6,40 (ABk.; 6,7-H's).

25

Stupeň c)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(Z)-,7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer B)

30

/Vzorec (I) – A = (A–2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

Roztok 70,0 mg více polárního izomeru, připraveného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně a), v 9,0 ml benzenu, obsahujícího 32,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 45 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

35

Bylo získáno 60,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

40

Lambda<sub>max</sub>. 262; lambda<sub>min</sub>. 226 nm; E<sub>max</sub>/E<sub>min</sub>. = 1,50

IR (CDCl<sub>3</sub>):

45

n<sub>y</sub><sub>max</sub>. = 3640–3200 (OH); 1615; 1445 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

50

delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,60 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,60 – 4,50 (m.; 1,3; 22-H's); 4,60 – 5,20 (ea., s.; 19-H's); 5,50 – 6,40 (ABk.; 6,7-H's).

## Stupeň d)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

5

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = valenční vazba/.

10

Produkt (35,0 mg), získaný v rámci předcházejícího, výše uvedeného Stupně b), rozpuštěný v 0,30 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,30 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 20,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

15

Ultrafialová spektroskopie ( $Et_2O$ ):

$\lambda_{\text{max}}$  263;  $\lambda_{\text{min}}$  227 nm;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$  1,60.

20

IR ( $CDCl_3$ ):

$\nu_{\text{max}}$  3640 – 3240 (OH); 1615; 1450  $cm^{-1}$ ;

NMR ( $CDCl_3$ ):

25

$\delta$  0,60 (s.; 18-H's); 0,95 (d.; 21-H's); 3,00 – 3,70 (m.;  $NCH_2$ 's); 3,80 – 4,60 (m.; 1,3; 22-H's); 4,80 – 5,40 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,50 (ABk.; 6,70 – H's).

30

## Stupeň e)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer B)

35

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = valenční vazba/

40

Produkt (60,0 mg), získaný v rámci předcházejícího Stupně c), uvedeného výše, rozpuštěný v 0,50 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,50 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 24,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

45

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

$\lambda_{\text{max}}$  263;  $\lambda_{\text{min}}$  227 nm;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$  1,60.

IR ( $CDCl_3$ ):

50

$\nu_{\text{max}}$  3640 – 3160(OH); 1615; 1445  $cm^{-1}$ ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,60 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,60 – 4,40 (m.; 1,3; 22-H's); 4,50 – 5,20 (ea.; s.; 19-H's); 5,50 – 6,40 (ABk.; 6,7-H's).

5

Stupeň f)

10 Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(E)-,7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-3); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = i-Pr; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

15 Ku roztoku 515,0 mg N,N-diisopropylacetamidu ve 13,50 ml tetrahydrofuranu bylo přidáno po kapkách 1,50 ml 2M roztoku lithiumdiisopropylamidu v tetrahydrofuranu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a poté byla ochlazená na teplotu minus 78 °C.

20 Poté byl reagován roztok 100,0 mg 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20S-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu,

/Vzorec (II) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/

25 ve 2,0 ml tetrahydrofuranu, přidávaný po kapkách při teplotě minus 78 °C, s částí takto získaného enolátového roztoku (3,80 ml). Reakční směs byla udržována při teplotě minus 78 °C ještě po dobu 1,0 hodiny, poté byl ku směsi přidán nasycený vodný roztok chloridu amonného a po vytřepání do ethylacetátu byl produkt přečištěn pomocí chromatografie.

30 Bylo získáno 38,0 mg méně polárního izomeru (A), žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

Lambda<sub>max</sub> 268 nm;

35

IR (tetrachlormethan):

ný<sub>max</sub> 3600 – 3300 (OH); 1635 cm<sup>-1</sup>;

40 NMR (tetrachlormethan):

delta 0,60 (s.; 18-H's); 3,30 – 4,00 (m.; NCH's); 4,00 – 4,80 (m.; 1,3; 22-H's); 4,80 – 5,00 (š.s.; 19-H's); 5,40 – 6,40 (ABk.; 6,7-H's);

45

48,0 mg více polárního izomeru (B), žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

50

Lambda<sub>max</sub> 269 nm;

IR (tetrachlormethan):

55 ný<sub>max</sub> 3600 – 3200 (OH); 1630; 1470 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

5 delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,20 – 3,70 (m.; NCH's); 3,70 – 4,70 (m.; 1,3; 22-H's); 4,70 – 5,10 (š.s.; 19-H's); 5,50 – 6,50 (ABk.; 6,70-H's).

Stupeň g)

10 Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = i-Pr; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

15

Roztok 38,0 mg méně polárního izomeru, připraveného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně f), v 5,0 ml benzenu, obsahujícího 17,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 1,0 hodiny. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

20 Bylo získáno 30,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

Lambda<sub>max</sub>. 263; lambda<sub>min</sub>. 226 nm; E<sub>max</sub>/E<sub>min</sub>. 2,10;

25

IR (tetrachlormethan):

ný<sub>max</sub>. 3600 – 3200, (OH); 1635; 1470 cm<sup>-1</sup>;

30 NMR (tetrachlormethan):

delta 0,56 (s.; 18-H's); 3,30 – 4,60 (m.; NCH's, 1,3; 22-H's); 4,60 – 5,30 (ea.; s.; 19-H's); 5,50 – 6,30 (ABk.; 6,70 – H's).

35

Stupeň h)

40 Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer B)

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = i-Pr; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

45 Roztok 48,0 mg více polárního izomeru, připraveného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně f), v 6,0 ml benzenu, obsahujícího 22,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 1,0 hodiny. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 30,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

50 Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

Lambda<sub>max</sub>. 254; lambda<sub>min</sub>. 226 nm; E<sub>max</sub>/E<sub>min</sub>. 2,00;

IR (tetrachlormethan):

$\nu_{\max}$ . 3600 – 3200 (OH); 1630; 1465  $\text{cm}^{-1}$ ;

5 NMR (tetrachlormethan):

delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,20 – 4,60 (m.; NCH's; 1,3; 22-H's); 4,70 – 5,20 (ea.; s.; 19-H's); 5,50 – 6,30 (ABk.; 6,70 – H's).

10

Stupeň i)

Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

15

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/

20

Produkt (30,0 mg), získaný v rámci předcházejícího, výše uvedeného Stupně g), rozpuštěný ve 0,23 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,23 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 4,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 14,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

25

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

$\lambda_{\max}$ . 265;  $\lambda_{\min}$ . 227 nm;  $E_{\max}/E_{\min}$ . 2,00;

30

IR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\nu_{\max}$ . 3640 – 3200 (OH); 1620; 1450  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

35

delta 0,57 (s.; 10-H's); 0,93 (d.; 21-H's); 3,50 – 4,60 (m.; NCH's; 1,3; 22-H's); 4,70 – 5,40 (ea.; s.; 19-H's); 5,70 – 6,60 (ABk.; 6,70 – H's).

40

Stupeň j)

Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer B)

45

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/

50

Produkt (38,0 mg), získaný v rámci předcházejícího, výše uvedeného Stupně h), rozpuštěný v 0,285 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,285 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 21,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

$\lambda_{\max}$  265;  $\lambda_{\min}$  227 nm;  $E_{\max}/E_{\min}$  2,00;

5 IR (CDCl<sub>3</sub>):

$\nu_{\max}$  3640 – 3220 (OH); 1620; 1455 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

10

delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,60 – 4,70 (m.; NCH's 1,3; 22-H's); 4,80 – 5,40 (ea.; s.; 19-H's); 5,70 – 6,60 (ABk.; 6,70 -H's).

15

Příprava dimethylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

20

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití N,N-dimethylacetamidu jako amidu, místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), nebo N,N-diisopropylacetamidu, použitého ve Stupni f).

25

Příprava morfolinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.O.(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

30

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití N-acetylmorfolinu, jako amidu.

35

Příprava N-methylanilidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

40

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití N-methylacetanilidu, jako amidu.

45

Příprava diethylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

50

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití diethylacetamidu, jako amidu.

55

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(E),7-dien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-5); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití N-acetylpiperidinu a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 7)a, jako výchozích materiálů.

5

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7-dien-24-ové kyseliny

10 /Vzorec (I) – A = (A-4);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, a použití N-acetylpiperidinu a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 7)b, jako výchozích materiálů.

15

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(E),7-dien-24-ové kyseliny

20 /Vzorec (I) – A = (A-7);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití N-acetylpiperidinu a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 7)c, jako výchozích materiálů.

25

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dien-24-ové kyseliny

30 /Vzorec (I) – A = (A-6);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití N-acetylpiperidinu a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 7)d, jako výchozích materiálů.

35

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny

40 /Vzorec (I) – A = (A-8);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití N-acetylpiperidinu, a 1alfa,3beta-bis-t-butylidimethylsilyloxy-20alfa-formyl-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dienu,

45

/Vzorec (II) – A = (A-8);  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = t\text{-Bu(Me)}_2\text{Si}$ ; Y = valenční vazba/,

jako výchozích materiálů.

50

## Příklad 4

## Stupeň a)

5

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

10 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/

Ku roztoku 914,0 mg N-acetylpiperidinu v 15,0 ml tetrahydrofuranu, bylo přidáno po kapkách 3,0 ml 2M roztoku lithiumdiisopropylamidu v tetrahydrofuranu, a vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

15

Po ochlazení směsi na teplotu minus 78 °C byla reakční směs (3,60 ml) přidána po kapkách k roztoku (1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20R-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu, (170,0 mg).

20 /Vzorec (II) – A = (A-3);  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ; Y = valenční vazba/

ve 3,0 ml tetrahydrofuranu.

25 Vzniklá reakční směs byla postupně vytemperována na teplotu místnosti a po přidání nasyceného vodného roztoku chloridu amonného byl produkt vytřepán do ethylacetátu a přečištěn chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 175,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě směsi 22R a 22S izomerů.

30

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

$\text{Lambda}_{\text{max.}} = 272; 207; \text{lambda}_{\text{min.}} = 232 \text{ nm}; E_{\text{max.}}/E_{\text{min.}} 3,10;$

35 IR (tetrachlormethan):

$\text{ný}_{\text{max.}} 3600 - 3300 \text{ (OH)}; 1630; 1465 \text{ cm}^{-1};$

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

40

delta 0,64 (s.; 18-H's); 3,10 – 3,80 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,80 – 4,80 (m.; 1,3; 22-H's); 4,80 – 5,10 (š.s.; 19-H's); 5,60 – 6,60 (ABk.; 6,7- H's).

## 45 Stupeň b)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-ové kyseliny

50 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/.

55 Roztok 45,0 mg produktu, získaného v rámci výše popsaného Stupně a), v 6,0 ml benzenu, obsahujícího 21,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 20,0 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 32,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

5

$\lambda_{\max}$ . 264; 207;  $\lambda_{\min}$ . 227 nm;  $E_{\max}/E_{\min}$ . 1,80;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

10  $\nu_{\max}$ . 3660 – 3300 (OH); 1620; 1465 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

15 delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,80 – 4,70 (m.; 1,3; 22-H's); 4,70; 5,30 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,40 (ABk; 6,7 – H's).

Stupeň c)

20 Příprava piperidinamidu 20-epi-1alfa,3beta,22-trihydroxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

25

Produkt (32,0 mg), získaný v rámci předcházejícího, výše uvedeného Stupně b), rozpuštěný v 0,25 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,25 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

30

Bylo získáno 15,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialové spektroskopie (EtOH):

35

$\lambda_{\max}$ . 265, 207;  $\lambda_{\min}$ . 228 nm;  $E_{\max}/E_{\min}$ . 1,80;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

40  $\nu_{\max}$ . 3660 – 3200 (OH); 1620; 1450 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

45 delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,10 – 3,80 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,80 – 4,60 (m.; 1,3; 23-H's); 4,80; 5,40; (ea.; s.; 19-H's); 5,70 – 6,60 (ABk.; 6,7-H's).

Stupeň d)

50 Příprava piperidinamidu 22-benzoyloxy-1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-3); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CO; Y = valenční vazba/.

55

Směs izomerů 22R a 22S, produktu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně a), (40,0 mg), v 1,0 ml pyridinu, byla reagována se 40,0 mg benzoylchloridu, při teplotě místnosti, po dobu 3,0 hodin.

- 5 Následujícím zpracováním bylo zjištěno, že 22R a 22S benzoátové estery je možno oddělit chromatografií na tenké vrstvě, za použití silikagelu a směsi ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno:

10

- I) 30,0 mg méně polárního izomeru žádané, v nadpise uvedené sloučeniny:

Ultrafialová spektroskopie (E<sub>2</sub>O):

15

Lambda<sub>max.</sub> 271; lambda<sub>min.</sub> 226 nm; E<sub>max.</sub>/E<sub>min.</sub> 2,80;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

20

n<sub>y</sub><sub>max.</sub> 1710 (ester C=O); 1630; 1460 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

25

delta 0,60 (s.; 18-H's); 3,20 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,90 – 4,80 (m.; 1,30-H's); 4,80 – 5,00 (š.s.; 19-H's); 5,50 – 6,50 (ABk.; 6,7-H's); 6,90 – 8,10 (m.; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

a

- II) 14,0 mg více polárního izomeru, v nadpise uvedené, žádané sloučeniny.

30

Stupeň e)

Příprava piperidinamidu 22-benzyloxy-1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

35

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CO<sub>2</sub>; Y = valenční vazba/

40

Roztok méně polárního izomeru, získaného v rámci výše uvedeného Stupně d), (50,0 mg), předpokládaného na základě Cramova pravidla jako 22R izomer, v 5,0 ml benzenu, obsahujícího 20,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 20,0 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 40,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

45

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

Lambda<sub>max.</sub> 263; lambda<sub>min.</sub> 244 nm; E<sub>max.</sub>/E<sub>min.</sub> 1,10;

50

IR (CDCl<sub>3</sub>):

n<sub>y</sub><sub>max.</sub> = 1705; 1625 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta 0,60 (s.; 18-H's); 3,30–3,80 (m.; NCH's); 4,0–4,80 (m.; 1,3; -H's); 4,80–5,30 (ea.; s.; 19-H's); 5,30–5,80 (m.; 22-H's); 5,50–6,30 (ABk.; 6,70–H's); 7,30–8,30 (m.; Ar-H's).

Stupeň f)

10 Příprava piperidinamidu 22-benzoyloxy-1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = alfa-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CO<sub>2</sub>; Y = valenční vazba/

15 Produkt, získaný v rámci výše uvedeného Stupně e) (40,0 mg), rozpuštěný ve 0,30 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,30 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

20 Bylo získáno 20,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

25 Lambda<sub>max.</sub> 228; 265; lambda<sub>min.</sub> 247 nm; E<sub>max.</sub>/E<sub>min.</sub> 1,10;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

30 n<sub>y</sub><sub>max.</sub> 3700–3200, (OH); 1710; 1625 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

35 delta 0,60 (s.; 18-H's); 1,10 (d.; 21-H's); 3,10–3,70 (m.; NCH's); 3,80–4,60 (m.; 1,3-H's); 4,70–5,60 (2 ea., s.; m.; 19; 22-H's); 5,60–6,50 (ABk.; 6,7-H's); 7,10–8,10 (m.; Ar H's).

Stupeň g)

40 Příprava piperidinamidu 22-hydroxy-1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

/Vzorec (I) – A = (A-3); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

45 Roztok méně polárního izomeru (140,0 mg), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně d), byl reagován při teplotě místnosti s 0,20 ml 2M vodného roztoku hydroxidu sodného ve 2,0 ml n-butanolu, po dobu 2,0 dnů. Vzniklé produkty byly dále zpracovány a izolovány pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

50 Kromě 23,0 mg nezreagovaného výchozího materiálu a 35,0 mg 22,23-alkenu, vzniklého při eliminaci, bylo získáno 41,0 mg žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

IR (CDCl<sub>3</sub>):

55 n<sub>y</sub><sub>max.</sub> 3600–3200; 1620; 1450 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

5 delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,10 – 3,90 (m.; NCH's); 3,90 – 4,80 (m.; 1,3-H's); 4,80 – 5,10 (š.s.; 19-H's); 5,60 – 6,70 (ABk.; 6,70 – H's).

Stupeň h)

10 Příprava piperidinamidu 22-hydroxy-1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

15 Roztok 41,0 mg produktu, získaného v rámci výše popsaného Stupně g), v 5,0 ml benzenu, obsahujícího 20,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 20,0 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

20 Bylo získáno 30,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

25 Lambda<sub>max.</sub> 262; lambda<sub>min.</sub> 227 nm; E<sub>max.</sub>/E<sub>min.</sub> 1,50;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

n<sub>y</sub><sub>max.</sub> = 3650 – 3200 (OH); 1615; 1450 cm<sup>-1</sup>;

30 NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,10 – 3,80 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 4,00 – 4,60 (m.; 1,3; 22-H's); 4,70; 5,30 (e.a., s.; 19-H's); 5,70 – 6,30 (ABk.; 6,7-H's).

35

Stupeň i)

40 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

45 Produkt, získaný v rámci výše uvedeného Stupně h), (30,0 mg), rozpuštěný ve 0,25 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,25 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 17,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

50

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

UV lambda<sub>max.</sub> 263; lambda<sub>min.</sub> 227 nm; E<sub>max.</sub>/E<sub>min.</sub> 1,60;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

$n_{\text{y,max}}$  3640 – 3140 (OH); 1610; 1445 cm<sup>-1</sup>;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta 0,53 (s.; 18-H's); 0,88 (d.; 21-H's); 3,10 – 3,80 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 4,00 – 4,60 (m.; 1,3; 22-H's); 4,80; 5,40 (ea.; s.; 19-H's); 5,70 – 6,80 (ABk.; 6,7 – H's).

10 Příprava dimethylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

15

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N,N-dimethylacetamid.

20 Příprava morfolinamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.O.(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

25

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N-acetylmorfin.

30 Příprava N,N-dicyklopropylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = cyklopropyl; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

35 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N,N-dicyklopropylacetamid.

40 Příprava diethylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/

45 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N,N-diethylacetamid.

## Příklad 5

## Stupeň a)

5

Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

10

/Vzorec (I) – A = (A-3); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = i-Pr; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = valenční vazba/.

15

K roztoku 1,03 g N,N-diisopropylacetamidu v 15,0 ml tetrahydrofuranu, byly přidány po kapkách 3,0 ml 2M roztoku lithiumdiisopropylamidu v tetrahydrofuranu, a vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

20

Poté byl k části enolátového roztoku (2,90 ml) přidán při teplotě minus 78 °C roztok, připravený rozpuštěním 120,0 mg 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20R-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu,

/Vzorec (I) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = valenční vazba/

ve 2,0 ml tetrahydrofuranu.

25

Teplota reakční směsi byla udržována na minus 78 °C po dobu 15,0 minut a poté byl ku směsi přidán nasycený vodný roztok chloridu amonného a produkt byl vytřepán s ethylacetátem a přečištěn pomocí chromatografie.

Bylo získáno:

30

13,0 mg méně polárního izomeru žádané, v nadpise uvedené sloučeniny (A):

Ultrafialové spektroskopie (Et<sub>2</sub>):

35

UV lambda<sub>max.</sub> = 268; lambda<sub>min.</sub> 227 nm; E<sub>max.</sub>/E<sub>min.</sub> 4,40;

a

52,0 mg více polárního izomeru žádané, v nadpise uvedené sloučeniny (B):

40

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

UV lambda<sub>max.</sub> = 269 nm;

45

IR (CDCl<sub>3</sub>):

nu<sub>max.</sub> 3600 – 3200 (OH); 1620; 1450 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

50

delta 0,56 (s.; 18-H's); 3,20 – 4,70 (m.; NCH's; 1,3; 22-H's); 4,70 – 5,00 (š.s.; 19-H's); 5,40 – 6,60 (ABk.; 6,7 – H's).

## Stupeň b)

Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer B)

5

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/

10

Roztok 52,0 mg více polárního izomeru, získaného v rámci výše popsaného Stupně a), v 6,50 ml benzenu, obsahujícího 23,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 40,0 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 40,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

15

Ultrafialová spektroskopie ( $\text{Et}_2\text{O}$ ):

UV  $\lambda_{\text{max.}} = 263$ ;  $\lambda_{\text{min.}} 226$ ;  $E_{\text{max.}}/E_{\text{min.}} 1,40$ ;

IR ( $\text{CDCl}_3$ ):

20

$\nu_{\text{max.}} 3600 - 3200$  (OH); 1615; 1450  $\text{cm}^{-1}$ ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

25

delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,30 – 4,60 (m.; NCH's; 1,3; 22-H's); 4,60 – 5,30 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,40 (ABk.; 6,7-H's).

## Stupeň c)

30

Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta,22-trihydroxy-20-epi-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer B)

35

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/

40

Produkt, získaný v rámci výše uvedeného Stupně b), (40,0 mg), rozpuštěný v 0,30 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,30 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 4,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 16,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

45

UV  $\lambda_{\text{max.}} 263$ ;  $\lambda_{\text{min.}} 227$  nm;  $E_{\text{max.}}/E_{\text{min.}} 1,60$ ;

IR ( $\text{CDCl}_3$ ):

50

$\nu_{\text{max.}} = 3640 - 3160$  (OH); 1620; 1450  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

55

delta 0,53 (s.; 18-H's); 0,87 (d.; 21-H's); 3,00 – 4,60 (m.; NCH's; 1,3; 22-H's); 5,00 – 5,30 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,50 (ABk.; 6,7-H's).

## Příklad 6

5 Stupeň a)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E)-,7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

10 /Vzorec (I) – A = (A-3); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = CH<sub>2</sub>/

15 K roztoku 457,0 mg N-acetylpyridinu ve 13,50 ml tetrahydrofuranu, bylo přidáno po kapkách 1,50 ml 2M roztoku lithiumdiisopropylamidu v tetrahydrofuranu, a vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

Poté byl k části enolátového roztoku (2,50 ml) přidán (po kapkách) při teplotě minus 78 °C roztok, připravený rozpuštěním 75,0 mg 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-(epi)-formylmethyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trienu,

20 /Vzorec (II) – A = (A-3); R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = (i-Pr)<sub>3</sub>Si; Y = CH<sub>2</sub>/

ve 2,0 ml tetrahydrofuranu.

25 Poté byla teplota reakční směsi vytemperována postupně na teplotu místnosti, a reakční směs byla ponechána stát v klidu po dobu 3,0 hodin. Po skončení této operace byl ku směsi přidán nasycený vodný roztok chloridu amonného a produkt byl vytřepán do diethyletheru a přečištěn pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

30 Bylo získáno:

20,0 mg nezreagovaného výchozího materiálu

35 a

175,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě 23R a 23S izomerů.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

40 UV Lambda<sub>max</sub> 269 nm;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

45  $\nu_{\max}$  = 3600 – 3320 (OH); 1635; 1470 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

50 delta 0,51 a 0,56 (s.; 18-H's); 3,10 – 3,60 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,60 – 4,70 (m.; 1,3; 23-H's); 4,70 – 5,00 (š.s.; 19-H's); 5,60 – 6,60 (ABk; 6,70 – H's).

Stupeň b)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(Z)-,7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

5

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ;  $Y = \text{CH}_2/$ .

10

Roztok, připravený rozpuštěním směsi 60,0 mg 23R a 23S izomerů, získané v rámci výše popsaného stupně a), v 7,50 ml benzenu, obsahujícího 27,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 35 minut. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno:

15

30,0 mg méně polárního izomeru, v nadpise uvedené, žádané sloučeniny (A):

Ultrafialová spektroskopie ( $\text{Et}_2\text{O}$ ):

20

UV  $\lambda_{\text{max}}$ . 264;  $\lambda_{\text{min}}$ . 227;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ . 1,90;

IR ( $\text{CDCl}_3$ ):

25

$\nu_{\text{max}}$ . 3600 – 3320 (OH); 1635; 1470  $\text{cm}^{-1}$

NMR (tetrachlormethan):

30

delta 0,53 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,60 (m.;  $\text{NCH}_2$ 's); 3,60 – 4,60 (m.; 1,3; 23-H's); 4,60; 5,20 (ea.; s.; 19-H's); 5,50 – 6,30 (ABk; 6,7-H's);

a

24,0 mg více polárního izomeru žádané, v nadpise uvedené sloučeniny (B):

35

Ultrafialová spektroskopie ( $\text{Et}_2\text{O}$ ):

UV  $\lambda_{\text{max}}$ . 265;  $\lambda_{\text{min}}$ . 227;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ . 1,90;

IR (tetrachlormethan):

40

$\nu_{\text{max}}$ . 3600 – 3300 (OH); 1635; 1470  $\text{cm}^{-1}$

NMR (tetrachlormethan):

45

delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,60 (m.;  $\text{NCH}_2$ 's); 3,60 – 4,60 (m.; 1,3; 23-H's); 4,60; 5,30 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,50 (ABk; 6,70-H's).

## Stupeň c)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer B)

5

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = CH<sub>2</sub>/

Více polární izomer (24,0 mg), získaný v rámci výše popsaného, předcházejícího Stupně b), rozpuštěný v 0,18 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,18 ml 1M roztoku tetrabutylamonium-fluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována a finální produkt byl izolován pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

10

Bylo získáno 13,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

15

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

UV  $\lambda_{\text{max}}$  265;  $\lambda_{\text{min}}$  220 nm;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$  2,0;

20

IR (CDCl<sub>3</sub>):

$\nu_{\text{max}}$  = 3640 – 3300 (OH); 1620; 1450 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

25

delta 0,50 (s.; 18-H's); 0,83 (d.; 21-H's); 3,10 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,70 – 4,60 (m.; 1,3; 23-H's); 4,70; 5,40 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,50 (ABk; 6,7-H's).

30

## Stupeň d)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny (Izomer A)

35

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = CH<sub>2</sub>/.

40

Méně polární izomer (30,0 mg), získaný v rámci výše popsaného, předcházejícího Stupně b), rozpuštěný v 0,24 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,24 ml 1M roztoku tetrabutylamonium-fluoridu, v tetrahydrofuranu. Po 3,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována a finální produkt byl izolován pomocí preparativní chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 13,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

45

Ultrafialová spektroskopie (EtOH):

UV  $\lambda_{\text{max}}$  266;  $\lambda_{\text{min}}$  228 nm;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$  2,0;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

50

$\nu_{\text{max}}$  3640 – 3240 (OH); 1620; 1450 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta 0,56 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,70 – 4,50 (m.; 1,3; 23-H's); 4,70; 5,50 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,60 (ABk.; 6,7-H's).

5

Příprava dimethylamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = CH<sub>2</sub>/

10

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N,N-dimethylacetamid.

15

Příprava morfolinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.O.(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = CH<sub>2</sub>/

20

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N-acetylmorfin (?).

25

Příprava N-methylanilidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = CH<sub>2</sub>/

30

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N-methylacetanilid.

35

Příprava diethylamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = CH<sub>2</sub>/

40

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N,N-diethylacetamid.

45

Příprava N,N-dicyklopropylamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-20-epi-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = cyklopropyl; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OH; Y = CH<sub>2</sub>/

50

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, s tím rozdílem, že místo N-acetylpiperidinu, použitého ve Stupni a), se použije N,N-dicyklopropylacetamid.

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(E),7-dien,-24-ové kyseliny

5 /Vzorec (I) – A = (A-5);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = CH<sub>2</sub>/

V nadpise uvedenu, žadanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, při použití N-acetylpiperidinu a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 8)a, jako výchozích materiálů.

10 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-23-homo-9,10-sekochola-5(Z),7-dien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-4);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = CH<sub>3</sub>/

15 V nadpise uvedenu, žadanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, při použití N-acetylpiperidinu a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 8)b, jako výchozích materiálů.

20 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-23-homo-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(E),7-dien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-7);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = CH<sub>2</sub>/

25 V nadpise uvedenu, žadanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, při použití N-acetylpiperidinu, a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 8)c, jako výchozích materiálů.

30 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-23-homo-10-spirocyclopropyl-9,10-sekochola-5(Z),7-dien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-6);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = CH<sub>2</sub>/

35 V nadpise uvedenu, žadanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, při použití N-acetylpiperidinu, a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 8)d, jako výchozích materiálů.

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta,23-trihydroxy-23-homo-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny

40 /Vzorec (I) – A = (A-8);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = CH<sub>2</sub>/

V nadpise uvedenu, žadanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, při použití N-acetylpiperidinu, a produktu, získaného v rámci výše popsané Přípravy 8)e, jako výchozích materiálů.

45

## Příklad 7

## Stupeň a)

5

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-22-methoxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

10 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OCH}_3$ ; Y = valenční vazba/

K roztoku 125,0 mg piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

15 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OH}$ ; Y = valenční vazba/

20 50,0 mg sloučeniny 18-crown-6 a 100,0  $\mu\text{l}$  methyljodidu ve 3,0 ml tetrahydrofuranu, bylo přidáno po kapkách při teplotě minus 10 °C 0,10 ml hydridu draselného, ve formě 35% disperze v minerálním oleji.

Vzniklá reakční směs byla poté míchána při teplotě minus 10 °C po dobu 45 minut, a poté byla ochlazená s ledem. Produkt byl po vytřepání do etheru dále zpracován a poté izolován pomocí sloupcové chromatografie.

25

Bylo získáno 100,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

30 UV  $\lambda_{\text{max}}$  268;  $\lambda_{\text{min}}$  230 nm;  $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$  3,70;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

$\nu_{\text{max}}$  1615; 1440 cm<sup>-1</sup>;

35

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

delta 0,56 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,70 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,30 (s.; OMe); 3,70 – 4,80 (m.; 1,3; 22-H's); 4,80 – 5,10 (š.s.; 19-H's); 5,50 – 6,80 (ABk.; 6,7 – H's).

40

## Stupeň b)

45 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-22-methoxy-9,10-sekochola-5(Z)-,7,10,(19)-trien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$ ;  $R^a = \text{H}$ ;  $R^b = \text{OCH}_3$ ; Y = valenční vazba/

50 Produkt, získaný v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně a) (100,0 mg), rozpuštěný v 10,0 ml benzenu, obsahujícího 45,0 mg fenazinu, byl fotoizomerizován ozařováním po dobu 1,0 hodiny. Po dalším zpracování byl produkt izolován pomocí chromatografie.

Bylo získáno 80,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

55

Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

UV  $\lambda_{\max}$ . 262;  $\lambda_{\min}$ . 226 nm;  $E_{\max}/E_{\min}$ . 1,50;

5 IR (CDCl<sub>3</sub>):

$\nu_{\max}$ . = 1615; 1460 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

10

delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,00 – 3,60 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,23 (s.; OMe); 3,70 – 4,80 (m.; 1,3; 22-H's); 4,60; 5,30 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,20 (ABk; 6,7 – H's).

15 Stupeň c)

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-22-methoxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

20 /Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OCH<sub>3</sub>; Y = valenční vazba/

25 Produkt, získaný v rámci výše popsaného, předcházejícího Stupně b), (100,0 mg), rozpuštěný v 0,60 ml tetrahydrofuranu, byl reagován s 0,60 ml 1M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu, při teplotě místnosti. Po 4,0 hodinách byla reakční směs dále zpracována a desilylována, a finální produkt byl izolován pomocí chromatografie na tenké vrstvě.

Bylo získáno 38,0 mg žádané, v nadpise uvedené sloučeniny.

30 Ultrafialová spektroskopie (Et<sub>2</sub>O):

UV  $\lambda_{\max}$ . = 263;  $\lambda_{\min}$ . 227;  $E_{\max}/E_{\min}$ . = 1,6;

IR (CDCl<sub>3</sub>):

35

$\nu_{\max}$ . 3600 – 3200; 1610; 1440 cm<sup>-1</sup>;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

40 delta 0,50 (s.; 18-H's); 3,10 – 3,60 (m.; NCH<sub>2</sub>'s); 3,23 (s.; OMe); 3,60 – 4,60 (m.; 1,3; 22-H's); 4,70; 5,40 (ea.; s.; 19-H's); 5,60 – 6,60 (ABk; 6,7-H's).

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-22-ethoxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

45

/Vzorec (I) – A = (A-2); R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>; R<sup>3</sup> = beta-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>a</sup> = H; R<sup>b</sup> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; Y = valenční vazba/

50 V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy popsány výše, s tím rozdílem, že místo methyljodidu, použitého ve výše popsaném Stupni a), je použit ethyljodid.

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-22-propoxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

5 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OC_3O_7$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsanými výše, s tím rozdílem, že místo methyljodidu, použitého ve výše popsaném Stupni a), je použit propyljodid.

10 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-methoxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

15 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OCH_3$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy popsanými výše, při použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

20 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$ ;  $R^a = OH$ ;  $R^b = H$ ;  
Y = valenční vazba/

v reakci.

25 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-23-methoxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

30 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OCH_3$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými, výše popsanými postupy, při použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

35 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$ ;  $R^a = OH$ ;  $R^b = H$ ;  
Y = valenční vazba/

v reakci.

40 Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-methoxy-9,10-sekochola-5(Z); 7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

45 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 + R^2 = i-Pr$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OCH_3$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsanými výše, za použití diisopropylamidu 1alfa,3beta-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

50 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 = R^2 = i-Pr$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$ ;  $R^a = OH$ ;  $R^b = H$ ;  
Y = valenční vazba/

v reakci.

55

Příprava diethylamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-methoxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

5 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = C_2H_5$ ;  $R^3 = \text{beta-}CH_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^b = H$ ;  $R^a = OCH_3$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití diethylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

10 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 = R^2 = C_2H_5$ ;  $R^3 = \text{beta-}CH_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$ ;  $R^a = OH$ ;  $R^b = H$ ;  
Y = valenční vazba/

v reakci.

15 Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-22-methoxy-9,10-sekochola-5(Z);  
7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

20 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i-Pr$ ;  $R^3 = \text{beta-}CH_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OCH_3$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(E), 7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

25 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 = R^2 = i-Pr$ ;  $R^3 = \text{beta-}CH_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$ ;  $R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ;  
Y = valenční vazba/

v reakci.

30 Příprava diisopropylamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-22-methoxy-9,10-sekochola-5(Z),7,10(19)-  
trien-24-ové kyseliny

35 /Vzorec (I) – A = (A-2);  $R^1 = R^2 = i-Pr$ ;  $R^3 = \text{alfa-}CH_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OCH_3$ ;  
Y = valenční vazba/

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití diisopropylamidu 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-22-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

40 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 = R^2 = i-Pr$ ;  $R^3 = \text{alfa-}CH_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$ ;  $R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ;  
Y = valenční vazba/

v reakci.

45 Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-20-epi-23-homo-23-methoxy-9,10-  
sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny

50 /Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-}CH_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OCH_3$ ;  
Y =  $CH_2$ /

V nadpise uvedené, žádanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití piperidinamidu, 1alfa,3beta-bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-hoo-23-hydroxy-9,10-sekochola-5(E),7,10(19)-trien-24-ové kyseliny,

55

/Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{beta-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$ ;  $R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y =  $CH_2$ /,

v reakci.

5

Příprava piperidinamidu 1alfa,3beta-dihydroxy-22-methoxy-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny

/Vzorec (I) – A = (A-8);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = R^a = H$ ;  $R^b = OCH_3$ ; Y = valenční vazba/

10

V nadpise uvedenu, žadanou sloučeninu, lze připravit analogickými postupy, popsány výše, za použití piperidinamidu 1alfa,3beta-bis-t-butyldimethylsilyloxy-22-hydroxy-19-nor-9,10-sekochola-5,7-dien-24-ové kyseliny,

15

/Vzorec (I) – A = (A-3);  $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$ ;  $R^3 = \text{alfa-CH}_3$ ;  $R^4 = R^5 = t-Bu(Me)_2Si$ ;  $R^a = H$ ;  $R^b = OH$ ; Y = valenční vazba/,

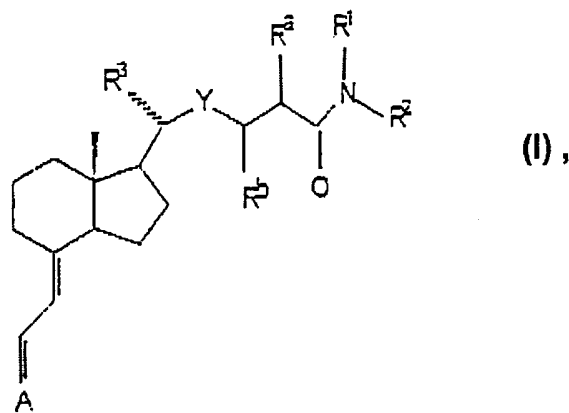
v reakci.

20

## PATENTOVÉ NÁROKY

25

### 1. Amidové deriváty vitamínu D obecného vzorce I



kde

30

$R^1$  a  $R^2$ , stejné nebo odlišné znamenají atom vodíku, (C1–C6)alkyl, (C3–C8)cykloalkyl, (C6–C12)aryl(C1–C4)alkyl nebo C6–C12arylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem substituentů ze skupiny: atom halogenu, (C1–C4)alkyl, (C1–C4)alkoxyskupina, (C1–C4)alkanoyl, (C1–C4)alkylaminoskupina, di(C1–C4)alkylaminoskupina, nitroskupina, karbamoyl a (C1–C4)alkanoylaminoskupina, nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, 5- nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, popřípadě obsahující 1 nebo větší počet dalších heteroatomů ze skupiny O, N a S,  $R^3$  znamená methylovou skupinu v konfiguraci alfa nebo beta,

35

40

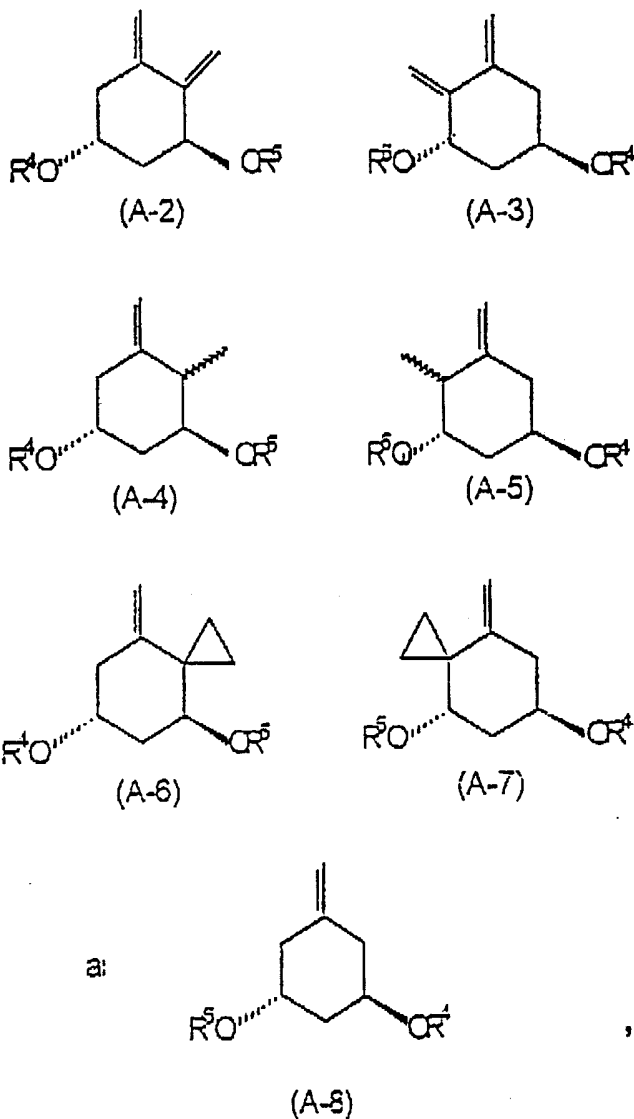
jeden ze symbolů  $R^a$  a  $R^b$  znamená hydroxyskupinu nebo chráněnou hydroxyskupinu, v níž ochrannou skupinou je skupina na atomu kyslíku, která se volí ze skupiny tri(C1–C6)alkylsilyl,

tri(C6–C12)arylsilyl, směsný (C1–C6)alkyl(C6–C12)arylsilyl, (C1–C6)alkyl, popřípadě přerušovaný jedním nebo větším počtem atomů kyslíku, tetrahydropyranyl, (C1–C6)alkanoyl, (C7–C15)-aroyl, popřípadě halogenovaný (C1–C6)alkansulfonyl nebo (C6–C12)arensulfonyl a druhý z těchto symbolů znamená atom vodíku,

5

Y znamená jednoduchou chemickou vazbu nebo alkylenovou skupinu o až 3 atomech uhlíku a

A= znamená některou ze skupin



10 kde

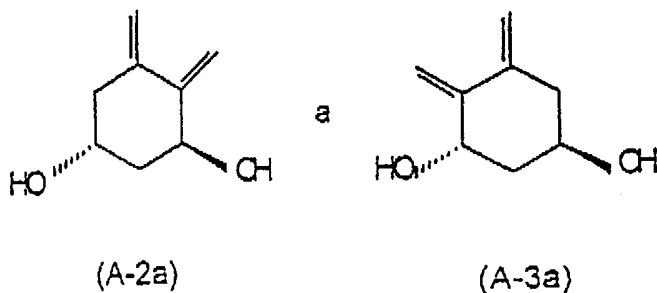
$R^4$  a  $R^5$  znamenají atomy vodíku nebo ochranné skupiny na kyslíkovém atomu ve významu, uvedeném pro symboly  $R^a$  nebo  $R^b$ .

15 2. Amidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v nichž se  $R^1$  a  $R^2$  volí ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl a fenyl.

3. Amidové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce I, v nichž skupina  $R^1R^2N-$  znamená piperidinylovou nebo morfolinovou skupinu.

20

4. Amidové deriváty podle některého z nároků 1 až 3, obecného vzorce I v nichž A= znamená některou ze skupin



5. Použití amidových derivátů podle některého z nároků 1 až 4 pro výrobu prostředků pro  
 5 léčení chorob ze skupiny křivice, osteomalacie, osteoporosa, hypoparathyroidismus, hypofosfate-  
 mie, hypokalcemie a/nebo kostní onemocnění spojená s těmito stavy, tetanie za snížené  
 koncentrace vápníku v krevním oběhu, srdeční selhání, osteodystrofie na ledvinovém podkladu,  
 biliární cirhóza, steatorrhea, sekundární hypokalcemie a s tím spojená kostní onemocnění, hojení  
 10 ran, řízení plodnosti, potlačení účinků parathyroidního hormonu, poruchy srážlivosti krve nebo  
 léčení nebo profylaxe neoplastických onemocnění, infekcí, kostních onemocnění, autoimunitních  
 onemocnění, reakce mezi hostitelem a transplantátem, odmítnutí transplantátu, zánětlivá onemoc-  
 nění, nádory, hyperplasie, myopathie, enteropathie, spondylitické srdeční onemocnění, kožní  
 choroby, zvýšený krevní tlak, reumatoidní artritida, artritida při lupence, sekundární hyperparathy-  
 roidismus, astma, mozkové poruchy, včetně senilní demence u člověka i jiných živočichů.
- 15 6. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku  
 obsahuje amidové deriváty podle některého z nároků 1 až 4 spolu s fyziologicky přijatelnými  
 nosiči nebo pomocnými látkami.
- 20 7. Způsob výroby amidových derivátů vitamínu D obecného vzorce I podle nároku 1,  
**v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se
- A) podrobí izomeraci 5,6-transizomer obecného vzorce I na odpovídající 5,6-cisizomer a pak  
 se v případě potřeby odstraní jakákoliv přítomná O-ochranná skupina, nebo se
- 25 B) hydroxyduje 1-nesubstituovaný 5,6-transanalog sloučeniny obecného vzorce I za vzniku  
 5,6-transizomeru amidového derivátu vzorce I, načež se popřípadě uskuteční izomerace a/nebo  
 se odštěpí jakákoliv O-ochranná skupina, nebo se
- 30 C) uvede do reakce derivát vitamínu D, obsahující prekurzor postranního řetězce v poloze  
 17 v jednom nebo několika stupních při použití alespoň jednoho reakčního činidla pro vytvoření  
 požadovaného postranního řetězce, načež se popřípadě uskuteční izomerace a/nebo se odstraní  
 jakákoliv O-ochranná skupina, nebo se

D) podrobí hydrogenaci nebo methylenaci sloučenina obecného vzorce I s methylenovým substituentem v poloze 10 za vzniku odpovídající sloučeniny s methylovým nebo spirocyklopropylovým substituentem v poloze 10, a pak se popřípadě uskuteční izomerace a/nebo se odstraní ochranné skupiny.

5

---

Konec dokumentu

---