



F1000093723B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

93723

**C (15) Patentti myönnetty
Patent meddelat SS SS 1995**

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07C 401/00

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	916150
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	27.12.91
(24) Alkuperä - Löpdag	19.06.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	27.12.91
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.02.95
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/DK90/00156
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
29.06.89 GB 8914963 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Loevens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab),
Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Calverley, Martin John, Oktobervej 61, 2730 Herlev, Danmark, (DK)
2. Binderup, Ernst Torndal, Ludvig Hegners Alle 8A, 2630 Tåstrup, Danmark, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Borenius & Co Ab

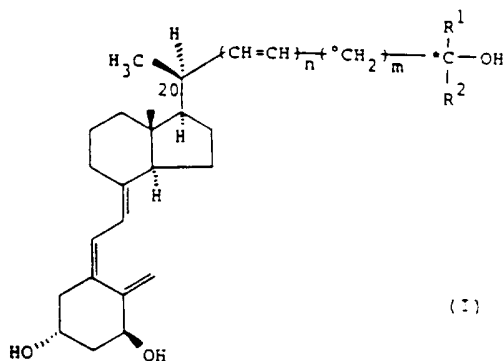
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Uusien D-vitamiinianalogien valmistusmenetelmät ja välituotteet
Förfarande och mellanprodukter för framställning av nya D-vitaminanaloger**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on kaavan I mukaiset yhdisteet

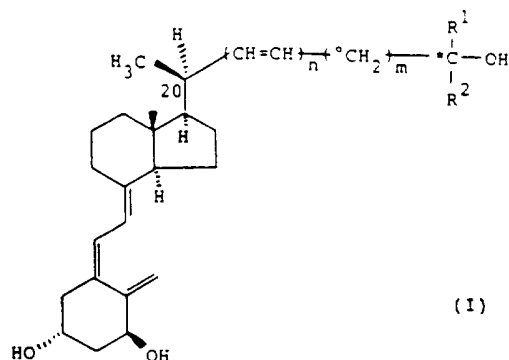


(I)

jossa kaavassa n on 0 tai 1, m on 0 tai kokonaisluku 1-7; R¹ ja R² (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia) tarkoittavat vetyä tai C₁-C₆-hiilivetyradikaalia, tai R¹ ja R² voivat muodostaa yhdessä hydroksyyli-ryhmän käsittävän hiiliatomin (merkitty tähdellä kaavassa I) kanssa tyydyttyneen tai tyydyttymättömän C₃-C₆-hiilisyklisen renkaan. Lisäksi R¹ ja/tai R² ja/tai yksi symbolilla "" varustetuista m-hiilistä voi olla valinnaisesti substituoitunut hydroksyyli-ryhmällä tai yh-

dellä tai useammalla kloori- tai fluoriatomilla; ja lopuksi yksi symbolilla "" varustetuista hiiliatomeista voi olla valinnaisesti substituoitunut yhdellä tai kahdella C₁-C₂-alkyyli-ryhmällä; ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden johdannaiset, joissa yksi tai useampi hydroksi on muutunut -O-asyyli- tai -C-glykosyyli- tai fosfaattiesteri-ryhmäksi; tällaisten naamioitujen ryhmien ollessa in vivo hydrolysoituvia. Näillä yhdisteillä on käyttöä sekä ihmis- että eläinlääketieteessä hoitettaessa ja ennaltaehkäistäessä autoimmuunisairauksia (mukaan lukien diabetes mellitus), korkeaa verenpainetta, aknea, hiusten lähtöä, ihon vanhenemista, tasapainohäiriöitä immuunijärjestelmässä, tulehdussairauksia kuten nivelreumaa ja astmaa, sekä sairauksia, joille on tunnusomaista solujen epänormaali erilaistuminen ja/tai solujen epänormaali lisääntyminen, kuten esim. psoriasista ja syöpää.

Uppfinningen avser föreningar med formeln
(I)

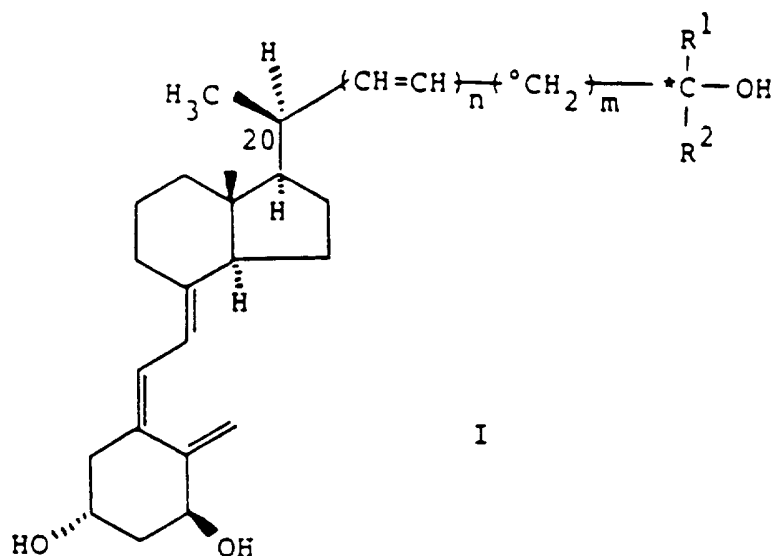


i vilken formel n är 0 eller 1, m är 0 eller ett helt tal mellan 1 och 7, R^1 och R^2 (som kan vara lika eller olika) betecknar väte eller en C_1-C_6 -kolväteradikal, eller tillsammans med den kolatom som bär hydroxylgruppen (märkt med en stjärna i formel I) kan R^1 och R^2 bilda en mättad eller omättad C_3-C_6 karbocyklisk ring. Därtill kan R^1 och/eller R^2 och/eller en av m -kolatomerna, som är märkta med "*", valbart vara substituerade med en hydroxylgrupp eller en eller flere klor- eller fluoratomer; och slutligen kan en av de med "*" märkta kolatomerna valbart vara substituerad med en eller flere C_1-C_2 -alkylgrupper; samt derivat av föreningarna med formeln (I), där en eller flere hydroxigrupper har omvandlats till -O-acyl- eller -O-glykosyl-, eller fosfatestergrupper; varvid dylika maskerade grupper är hydrolyserbara in vivo. Dessa föreningar finner användning i såväl human som veterinärmedicinsk praktik vid behandling och profylax av autoimmunsjukdomar (inklusive diabetes mellitus), högt blodtryck, acne, alopecia, föräldring av huden, imbalans i immunsystemet, inflammatoriska sjukdomar såsom reumatoid artrit och astma, samt sjukdomar som kännetecknas av abnorm celldifferentiering och/eller celltillväxt, såsom t.ex. psoriasis och cancer.

Uusien D-vitamiinianalogien valmistusmenetelmät ja välituotteet
Förfarande och mellanprodukter för framställning av nya D-vitaminanaloger

Oheisen keksinnön kohteena ovat menetelmät ja välituotteet tähän saakka tuntemattomien yhdisteiden valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on tulehduksia torjuvia ja immunomoduloivia vaikutuksia sekä voimakasta aktiivisuutta, ajatellen eräiden solujen, syöpäsolut ja ihosolut mukaan lukien, erilaistumisen indusointia ja epätoivotun lisääntymisen estämistä. Yhdisteitä voidaan sisällyttää farmaseuttisiin valmistuksiin ja valmisteiden yksikköannoksiin ja niitä voidaan käyttää monien sairalloisten tilojen hoitamiseksi ja ennaltaehkäisemiseksi, joista tiloista voidaan mainita sokeritauti (diabetes mellitus), kohonnut verenpaine, akne, hiusten lähtö (alopecia), ihon vanheneminen, immuunijärjestelmän epätasapaino, tulehdukselliset sairaudet kuten nivelreuma ja astma sekä sairaudet, joiden tunnusomaisena piirteenä on solujen epänormaali erilaistuminen ja/tai solujen epänormaali lisääntyminen, kuten asiantilaita on hilsetystaudin (psoriasis) ja syövän tapauksessa.

Keksinnön mukaan valmistettavat yhdisteet muodostavat D-vitamiinianalogien uuden luokan, ja ne voidaan esittää seuraavalla yleisellä kaavalla I:



jossa kaavassa (samoin kuin kaikkialla muualla tässä julkaisussa) n on 0 tai 1, m on 0 tai kokonaisluku 1-4; R^1 ja R^2 (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia) tarkoittavat vetyä tai C_1-C_8 -hiilivetyradikaalia, jolloin hiilivetyradikaali tarkoittaa jäännöstä, joka saadaan, kun suoraketjuisesta, haaraketjuisesta tai syklistä hiilivedystä on poistettu vetyatomi, joka radikaali voi olla valinnaisesti substituoinut hydroksyyli-ryhmällä, ja yksi symbolilla "." varustetuista hiiliatomeista voi olla valinnaisesti substituoinut C_1-C_2 -alkyyli-ryhmällä.

Keksinnön mukaiset menetelmät ja välituotteet on määritelty oheisissa patenttivaatimuksissa.

Esimerkkeinä erillisistä ryhmistä R^1 ja R^2 voidaan mainita (vetyä lukuunottamatta) metyyli, trifluorimetyyli, etyyli, vinyyli, normaali-, iso- ja syklopropyyli sekä 1-metyylivinyyli, näihin kuitenkin rajoittumatta.

Esimerkkeinä yhteenkuuluvista ryhmistä R^1 ja R^2 voidaan mainita di-, tri-, tetra- ja penta-metyleeni.

Kuten kaavasta I voidaan nähdä, $R^1:n$, $R^2:n$ ja $n:n$ merkityksestä riippuen, keksinnön mukaiset yhdisteet käsittävät diastereoisomeerisia muotoja (esim. sivuketjussa olevan kaksoisidoksen E- tai Z-konfiguraatio; R- tai S-konfiguraatio tähdellä varustetussa hiiliatomissa). Keksintö kattaa nämä kaikki diastereoisomeerit puhtaassa muodossa sekä näiden diastereoisomeerien seokset. Huomattakoon kuitenkin, että tutkimuksemme osoittavat huomattavia aktiivisuuseroja eri stereoisomeeristen muotojen välillä. Lisäksi keksinnön piiriin kuuluvat myös yhdisteiden I sellaiset johdannaiset, joissa yksi tai useampi hydroksiryhmä on naamioitu ryhmäksi, joka muuttuu uudestaan in vivo hydroksiryhmäksi ("kaavan I esilääkkeet tai biologisesti

palautuvat johdannaiset").

Käsitteellä "kaavan I esilääkkeet tai biologisesti palautuvat johdannaiset" tarkoitetaan sellaisia kaavan I mukaisten yhdisteiden johdannaisia, joissa yksi tai useampi hydroksiryhmä on muuntunut -O-asyyli- tai -O-glykosyyli- tai fosfaattiesteriryhmäksi näihin kuitenkin rajoittumatta, jollaiset naamioituneet ryhmät hydrolysoituvat in vivo,

Samoin tämä selitys kattaa kaavan I erään toisentyyppisen esilääkkeen, jossa tähdellä varustetun hiiliatomin hydroksyyli-ryhmä on korvautunut vetyatomilla. Nämä yhdisteet ovat suhteellisen inaktiivisia in vitro, mutta sen jälkeen, kun niitä on annettu potilaalle, entsyymaattinen hydroksylaatio muuttaa ne kaavan I mukaisiksi aktiivisiksi yhdisteiksi.

Jokin aika sitten on kyetty osoittamaan, että $1\alpha,25$ -dihydrok-sivitamiini D_3 :lla [$1,25(OH)_2D_3$] on vaikutusta interleukiinien-vaikutuksiin ja/tai tuotantoon [Immunol. Lett. 17, 361-366 (1988)], mikä osoittaa, että tätä yhdistettä voidaan ehkä käyttää hyväksi hoidettaessa sairauksia, joiden tunnusomaisena piirteenä on immuunijärjestelmän vääränlainen toiminta, ja joista esimerkkeinä voidaan mainita autoimmuunisairaudet, isännän ja siirrännäisen väliset reaktiot (host versus graft reaction) sekä siirrännäisten hylkimisreaktiot tai muut sellaiset tilat, joiden tunnusomaisena piirteenä on interleukiini-1:n epänormaali tuotanto, esimerkiksi tulehdukselliset sairaudet kuten nivelreuma ja astma.

Samoin on osoitettu, että $1,25(OH)_2D_3$ kykenee stimuloimaan solujen erilaistumista sekä estämään solujen liiallista lisääntymistä [Abe, E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 4990-4994 (1981)], ja alalla on ehdotettu, että tämä yhdiste saattaisi olla käyttökelpoinen hoidettaessa sellaisia sairauksia, joiden tunnusomaisena piirteenä on solujen epänormaali lisääntyminen ja/tai solujen epänormaali erilaistuminen, ja joista voidaan mainita leukemia, myelofibrosis ja psoriasis.

Alalla on samoin ehdotettu yhdisteen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tai sen esilääkkeen $1\alpha\text{-OH-D}_3$ käyttöä hoidettaessa kohonnutta verenpainetta [Lind, L. et al., Acta Med. Scand. 222, 423-427 (1987)] ja sokeritautia [Inomata, S. et al., Bone Mineral, 1, 187-192 (1986)]. Eräänä muuna osoituksena yhdisteen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ käyttökelpoisuudesta on se jokin aika sitten tehty havainto, että perinnöllinen D-vitamiinin vastustuskyky ja hiustenlähtö ovat sidoksissa toisiinsa: hoito yhdisteellä $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ voi edistää hiusten kasvua (Lancet, 4. maaliskuuta, 1989, sivu 478). Lopuksi sen tosiseikan, että yhdisteen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ paikallinen käyttö pienentää talirauhasten kokoa syyrialaisten hamstereiden korvissa, perusteella voidaan olettaa, että tämä yhdiste voi olla käyttökelpoinen aknea hoidettaessa (Malloy, V.L. et al., The Tricontinental Meeting for Investigative Dermatology, Washington, 1989). Lopuksi, koska on todettu, että rottien iho paksuntuu, kun sitä käsitellään yhdisteellä $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, tämä yhdiste voi olla käyttökelpoinen pyrittäessä hoitamaan tai estämään ihon vanhenemista.

Kuitenkin tällaisissa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -indikaatioissa hoitomahdollisuuksia rajoittaa huomattavasti tämän hormonin hyvin tunnettu, tehokas, kalsiummetaboliaan kohdistuva vaikutus; suuret pitoisuudet veressä johtavat nopeasti veren liian suureen kalsiumpitoisuuteen. Niinpä tämä yhdiste ja sen tehokkaat syntetettiset analogit eivät ole täysin tyydyttäviä ajatellen niiden käyttöä lääkkeinä esimerkiksi hilsetystaudin (psoriasis), leukemian tai immuunisairauksien hoidossa, joka saattaa edellyttää lääkkeen jatkuvaa antamista suhteellisen suurina annoksina.

Alalla on kuvattu viime aikoina lukuisia D-vitamiinianalogeja, joilla on jonkinasteista selektiivisyyttä solujen erilaistumisen indusointiin / solujen lisääntymisen estämiseen kohdistuvan aktiivisuuden eduksi verrattuna kalsiummetaboliaan kohdistuvaan vaikutukseen.

Niinpä D₃-vitamiinianalogi, MC 903, joka sisältää 22,23-kaksoissidoksen, 24-hydroksiryhmän ja jossa hiiliatomit 25, 26 ja 27 ovat sisältyneet kolmijäseniseen renkaaseen, indusoi tehokkaasti solujen erilaistumista ja estää tehokkaasti solujen lisääntymistä, sen in vivo kalsiummetaboliaan kohdistuvan aktiivisuuden ollessa kuitenkin vain kohtalaista [Binderup, L. ja Bramm, E., Biochemical Pharmacology, 37, 889-895 (1988)]. Tämä selektiivisyys ei ole kuitenkaan samankaltaista kuin in vitro-tutkimuksissa, jotka osoittavat, että MC 903 sitoutuu yhtä hyvin kuin 1,25(OH)₂D₃ suolistossa olevaan D-vitamiinireseptoriin. Täten saattaa olla, että yhdisteen MC 903 vähäinen, kalsiummetaboliaan kohdistuva aktiivisuus in vivo johtuu tämän yhdisteen nopeasta metaboloitumisesta, mikä rajoittaa tämän yhdisteen käyttökelpoisuutta systeemistä käyttöä ajatellen.

24-homo-1,25-dihydroksivitamiinilla D₃ ja 26-homo-1,25-dihydroksivitamiinilla D₃ (sekä niiden 22,23-didehydroanalogeilla) [Ostrem, V.K.; Tanaka, Y.; Prahl, J.; DuLuca, H.F.; ja Ikekawa, N.; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2610-14 (1987)] on väitetty olevan samanlaista, sekä rotan ja kananpojan suolistossa esiintyviin reseptoreihin että ihmisen myeloidileukemiasolulinjassa (HL-60) esiintyviin reseptoreihin kohdistuvaa sitoutumisaffiniteettia kuin yhdisteellä 1,25(OH)₂D₃, niiden indusoidessa kuitenkin 10-kertaa tehokkaammin HL-60-solujen erilaistumista in vitro yhdisteeseen 1,25(OH)₂D₃ verrattuna. Nämä yhdisteet ovat in vivo, vastaavasti, "merkittävästi tehottomampia" ja "tehokkaampia" kuin 1,25(OH)₂D₃ kalsiummetabolian arvioinneissa.

26,27-dimetyyli-1 α ,25-dihydroksivitamiini D₃ on syntetisoitu, mutta sen biologisesta aktiivisuudesta julkaistut tiedot ovat ristiriitaisia. [Sai, H.; Takatsuto, S.; Hara, N.; ja Ikekawa, N.; Chem. Pharm. Bull., 33, 878-881 (1985), sekä Ikekawa, N.; Eguchi, T.; Hara, N.; Takatsuto, S.; Honda, A.; Mori, Y.; ja Otomo, S.; Chem. Pharm. Bull., 35, 4362-4365 (1987).] Samat kirjoittajat ovat myös kuvanneet hyvin samankaltaisen 26,27-di-

etyyli-1 α , 25-dihydroksivitamiini-D₃:n; tässä tapauksessa "lähes ilman D-vitamiinin aktiivisuutta" (eli kalsiummetaboliaan kohdistuvia vaikutuksia), sen indusoidessa kuitenkin 10-kertaa tehokkaammin solujen erilaistumista kuin 1, 25(OH)₂D₃.

Se tosiseikka, että aktiivisten yhdisteiden välillä on vain pieniä rakenteellisia eroja, osoittaa, ettei tämänhetkisen tietämyksen perusteella kyetä ennustamaan D-vitamiinianalogien sellaista rakennetta, jonka selektiivisyystaso on edullinen ajatellen suurempaa, solujen erilaistumiseen kohdistuvaa aktiivisuutta in vitro verrattuna suolistossa läsnäolevaan D-vitamiinireseptoriin kohdistuvaa sitoutumisaffiniteettia in vitro. Asiaa hankaloittaa edelleen se havainto, että reseptoriin kohdistuvat sitoutumisaffiniteetit in vitro eivät aina vastaa in vivo-tutkimuksia, mikä todennäköisesti johtuu näiden yhdisteiden välisestä farmakokineettisestä erilaisuudesta.

Oheisen keksinnön mukaiset yhdisteet eroavat rakenteellisesti 20-hiilessä olevan metyyliiryhmän konfiguraation suhteen kaikista niistä D-vitamiinianalogeista, joilla on todettu solujen erilaistumiseen/lisääntymiseen kohdistuvia tehokkaita vaikutuksia. Tällä "epäluonnollisella" konfiguraatiolla kaavan I mukaisissa yhdisteissä on yllättäen todettu olevan huomattavaa ja edullista biologista merkittävyyttä. Niinpä sellaiseen vastaavaan yhdisteeseen, joka sisältää "luonnollisen" C-20-konfiguraation (vaihtuneet metyyli- ja vetyradikaalit), verrattaessa kaavan I mukaiseen erityiseen yhdisteeseen voidaan todeta liittyvän yksi tai useampi seuraavista edullisista piirteistä:

- (a) solujen erilaistumiseen/lisääntymiseen kohdistuvat voimakkaammat vaikutukset;
- (b) parempi selektiivisyys solujen erilaistumiseen/lisääntymiseen kohdistuvien tehokkaiden vaikutusten eduksi kalsiummetaboliaan kohdistuviin vaikutuksiin verrattuna;

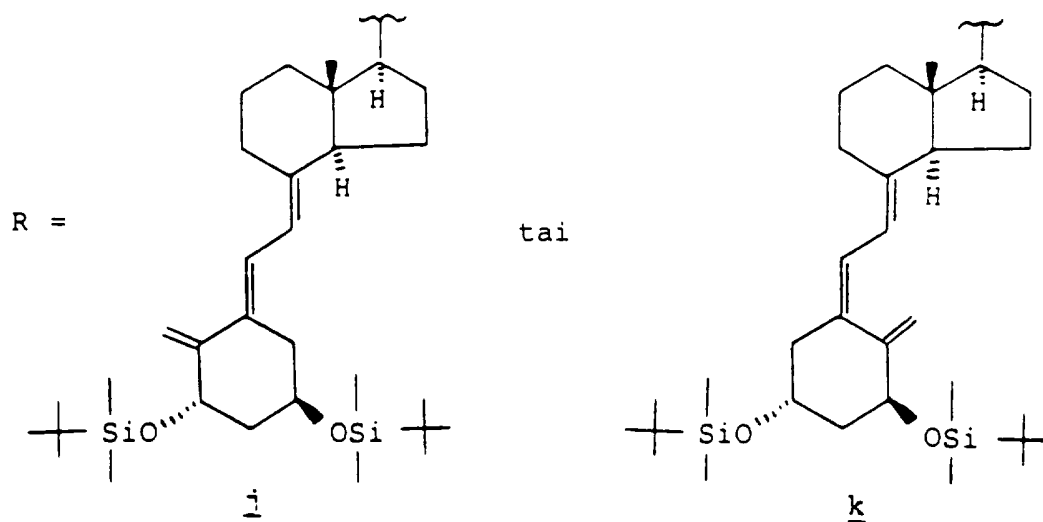
- (c) interleukiinien tuotantoon ja vaikutukseen kohdistuvat tehokkaammat vaikutukset;
- (d) parempi selektiivisyys interleukiinin tuotantoon ja vaikutukseen kohdistuvien vaikutusten eduksi kalsiummetaboliaan kohdistuviin vaikutuksiin verrattuna.

Tästä syystä keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat erityisen hyvin sekä paikallisesti että systeemisesti toteutettaviin hoitaviin ja ennaltaehkäiseviin toimenpiteisiin, joiden kohteena ovat sellaiset ihmisessä ja eläimissä esiintyvät häiriötilat, joiden tunnusomaisena piirteenä on 1) solujen epänormaali lisääntyminen ja/tai solujen epänormaali erilaistuminen, kuten asianlaita on eräissä dermatologisissa häiriötiloissa, psoriasis ja eräät syöpämuodot mukaan lukien, 2) immuunijärjestelmän epätasapaino, esimerkiksi autoimmunisairauksissa, mukaan lukien diabetes mellitus, isännän ja siirrännäisen väliset reaktiot sekä siirrännäisten hylkimisreaktiot; sekä tulehdussairauksien, kuten nivelreuman ja astman hoitoon. Akne, ihon vanheneminen mukaanlukien vanheneminen valon vaikutuksesta, sekä kohonnut verenpaine ovat muita tiloja, joita voidaan hoitaa keksinnön mukaisilla yhdisteillä.

Oheisia yhdisteitä voidaan käyttää yhdessä muiden farmaseuttisten aineiden kanssa. Pyrittäessä estämään siirrännäisen hylkimisreaktioita sekä siirrännäisen ja isännän välisiä reaktioita, hoito oheisilla yhdisteillä voidaan yhdistää edullisesti esimerkiksi syklosporiinihoitoon.

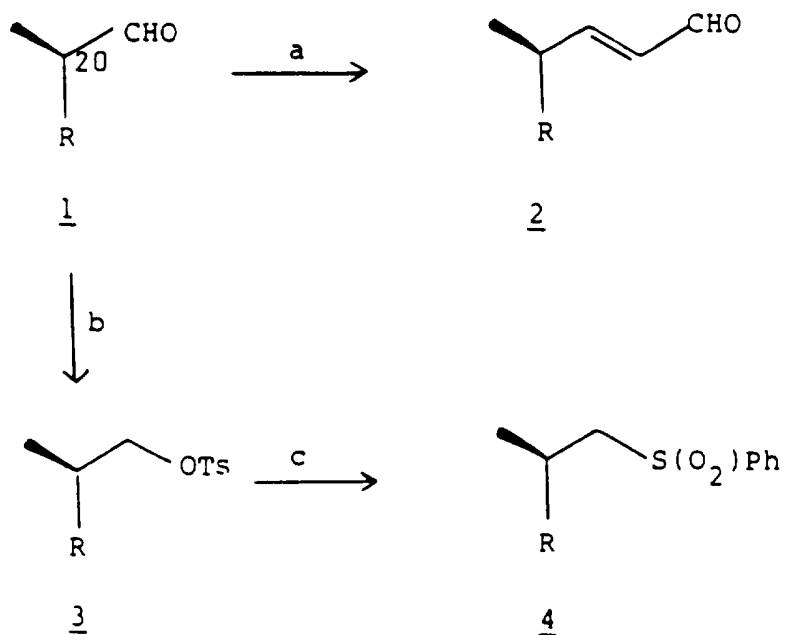
Yhdisteitä I voidaan valmistaa D-vitamiinista saadusta aldehydistä 1j; jonka synteesi on selostettu julkaisussa [M.J. Calverley, Tetrahedron, 43, 4609 (1987)], valinnaisesti yhdisteiden 2j, 3j tai 4j kautta (kaavio 1), tai yhdisteistä 1k, 2k, 3k tai 4k, jotka voidaan saada vastaavan yhdisteen j triplettiherkistetyllä fotoisomeroinnilla. Kaaviot 2-6 havainnollistavat reaktioita, joilla nämä ratkaisevat välituotteet saadaan muunnetuiksi sellaisiksi yhdisteiksi I, joissa symbolien n, m, R¹ ja R² merkitys vaihtelee.

Kaavioissa 1-6 on käytetty seuraavia lyhenteitä:



Kaavioihin 1-7 liittyvissä huomautuksissa asianmukaiset vesipi-toiset jatkokäsittelyvaiheet ajatellaan mukaankuuluviksi. Käsite "sivuketjukappale" on selitetty seuraavassa tekstissä.

Kaavio 1

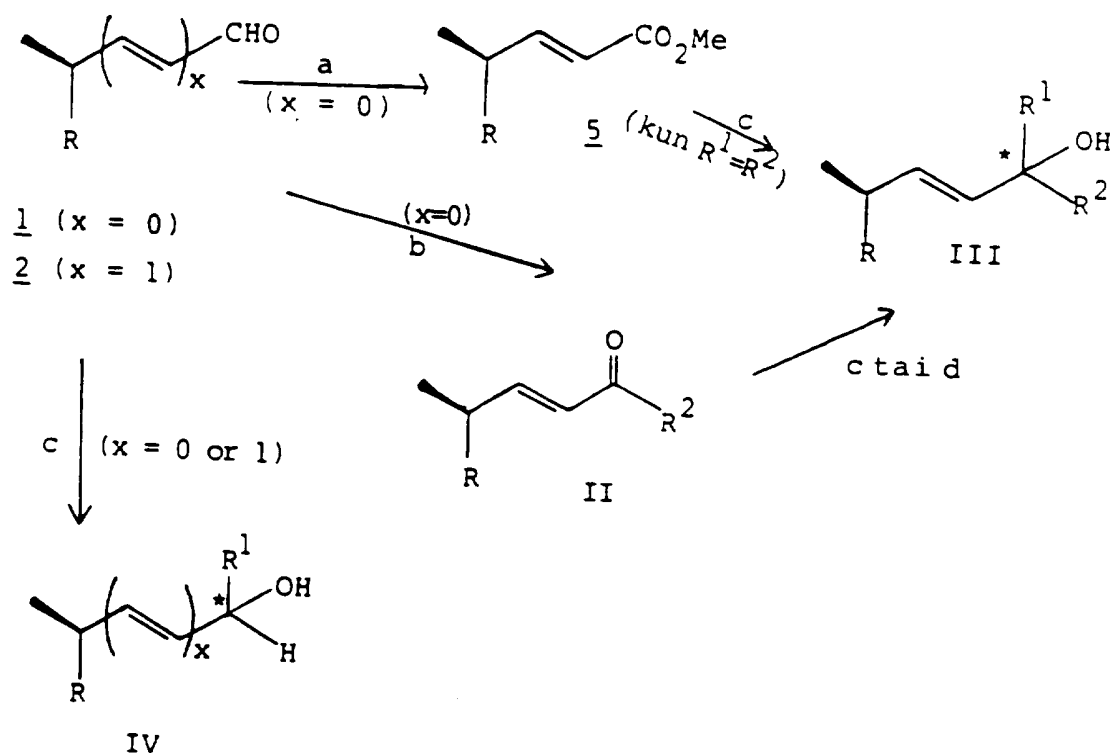


Huomautuksia kaavioon 1

R=j → R=k missä tahansa vaiheessa: hν -antraseeni (yhdistettä Et₃N sisältävä tolueeni tai CH₂Cl₂).

- a. 1 → 2: (i) Ph₃P⁺-CHCO₂Me (tolueeni) (tuottaa kaavion 2 yhdisteen 5); (ii) i-Bu₂AlH (THF) (tuottaa kaavion 2 yhdisteen III, R¹ = R² = H (yhdiste 111)); (iii) pyridiniumdikromaatti (CH₂Cl₂);
- b. (i) NaBH₄ (EtOH-THF); (ii) TsCl-pyridiini (CH₂Cl₂);
- c. (i) PhS⁺K⁺ (THF-DMF); (ii) H₂O₂ - NaWO₄ (MeCO₂Et-EtOH-H₂O).

Kaavio 2

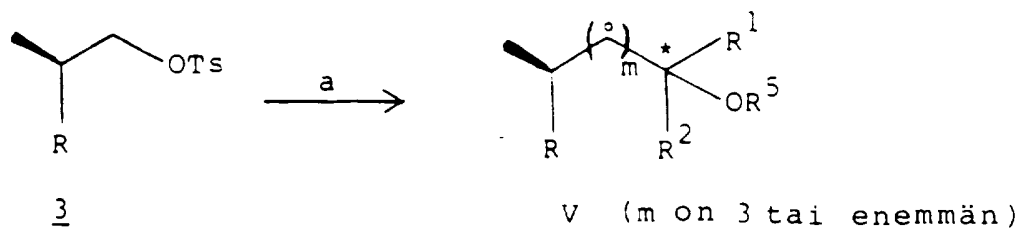


Huomautuksia kaavioon 2

- a. Ph₃P⁺-CHCO₂Me (tolueeni)
- b. Metalloitu johdannainen, anioni tai ylidi (C') sivuketju-kappaleesta C (vedetön liuotin tai faasinsiirto-olosuhteet);

- c. R^1MgBr (R^1MgI) tai R^1Li (THF);
 d. $NaBH_4-CeCl_3$ (THF-MeOH) (kun $R^1 = H$).

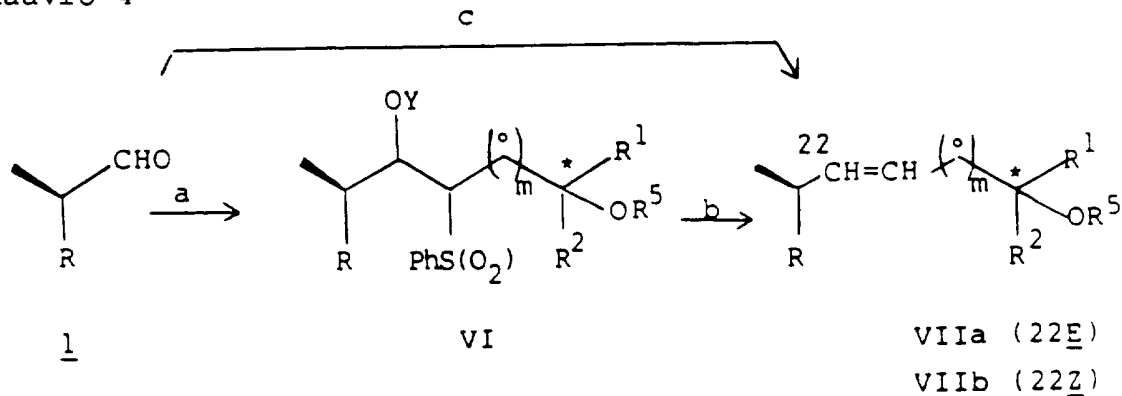
Kaavio 3



Huomautuksia kaavioon 3

- a. Grignardin reagenssi (A') [johdettu sivuketjukappaleesta A ($y=m-2$)] Li_2CuCl_4 (THF) läsnäollessa.

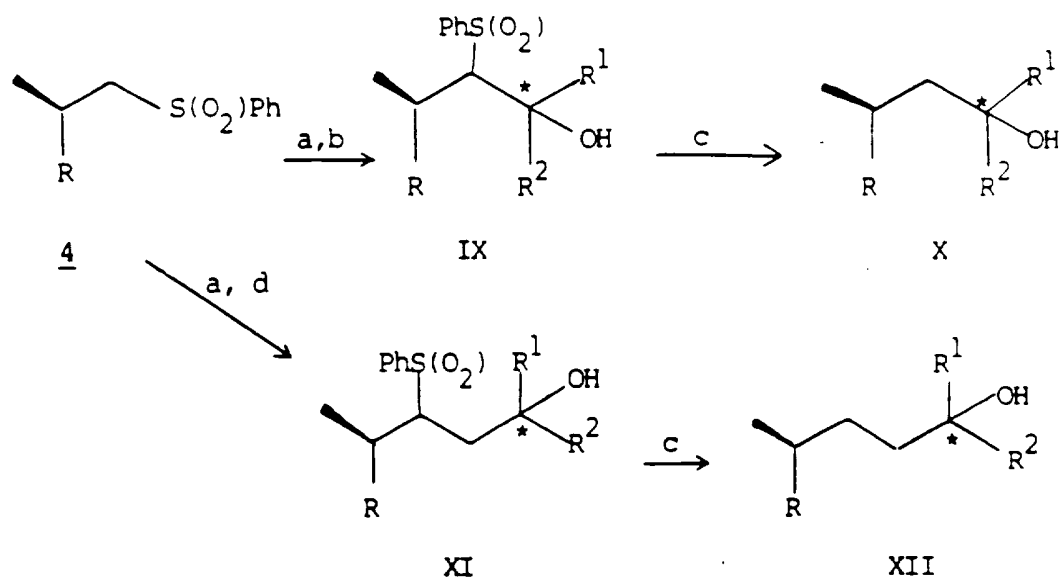
Kaavio 4



Huomautuksia kaavioon 4

- a. (i) siviketjukappaleen B ($y=m$) (THF) metalloitu johdannainen (B'); (ii) välituotealkoksidin ($Y=M$) tai eristetyn $Y=H$ -yhdisteen valinnainen derivointi esim. bentsoyylikloridilla;
 b. pelkistävä eliminointi, jota edesauttaa esim. Na-Hg [kun $Y=H$, $MeC(O)$, $PhC(O)$ - tai $MeS(O_2)$ -];
 c. metalloitu johdannainen, anioni tai ylidi (W') sivuketjukappaleesta W.

Kaavio 5

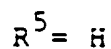
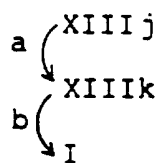
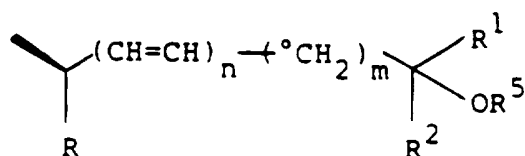


Huomautuksia kaavioon 5:

- a. $\text{LiN}(\text{Pr}^1)_2$ (THF);
- b. $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ (THF);
- c. Na-Hg (MeOH-EtOAc - Na_2HPO_4);
- d. $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ (THF).



Kaavio 6



Huomatuksia kaavioon 6

$R^5 = H$ tai alkoholia suojaava ryhmä

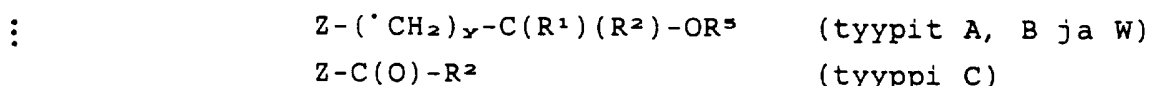
- a. antraseeni - $h\nu$ (tolueeni tai CH_2Cl_2 , joka sisältää Et_3N);
- b. (i) $n-Bu_4N^+F^-$ (THF) tai HF (MeCN- H_2O);
- (ii) mikä tahansa välttämätön reaktio (sarja) ryhmän OR^5-OH suojaryhmän poistamiseksi.

Yhdisteet XIII ovat vastaavaa tyyppiä kuin yhdisteet III, IV, V, VII, X tai XII, jotka mainitaan kaavioissa 2...5, ja ne esitetään tällaisina taulukossa 3 ja Valmistuksissa.

Edellä kuvattujen synteisien avainvaiheena on reaktio (tyyppiä A' , B' , W' tai C' olevan) välituotteen kanssa, joka välituote on saatu käsittelemällä vastaavasti tyyppiä A , B , W tai C olevaa sivuketjukappaletta siten, että se muuntuu joko organometalliyhdisteeksi tai ylidiksi, aina tilanteen mukaan.

Kaikki tällaiset reaktiotyypit ovat hyvin tunnettuja synteettisessä orgaanisessa kemiassa hiili-hiili-sidosten muodostamiseksi, ja niitä on itse asiassa käytetty muiden vitamiini-D-tyyppisten yhdisteiden synteessissä.

Yleisesti, sivuketjukappaleilla on rakenne:



seuraavin merkityksin (seuraavia tavanomaisia lyhenteitä käytetään kaikkialla tässä julkaisussa: Bu = butyyli; Et = etyyli; Hep = heptyyli; Me = metyyli; Ph = fenyyli; Pr = propyyli; THP = tetrahydro-4H-pyran-2-yyli; THF = tetrahydrofuraani; Ts = p-tolueenisulfonyyli; DMF = N,N-dimetyyliformamidi):

Tyyppin A tapauksessa $Z = X-^{\cdot}CH_2-$, missä X on Cl, Br tai I, ja vastaavassa tyyppissä A' $Z = XMg-^{\cdot}CH_2-$.

Tyyppin B tapauksessa $Z = \text{PhS(O)}_2\text{-CH}_2\text{-}$, ja vastaavassa tyypissä B' $Z = \text{PhS(O)}_2\text{-CHM-}$, missä M = metalli, esim. Li.

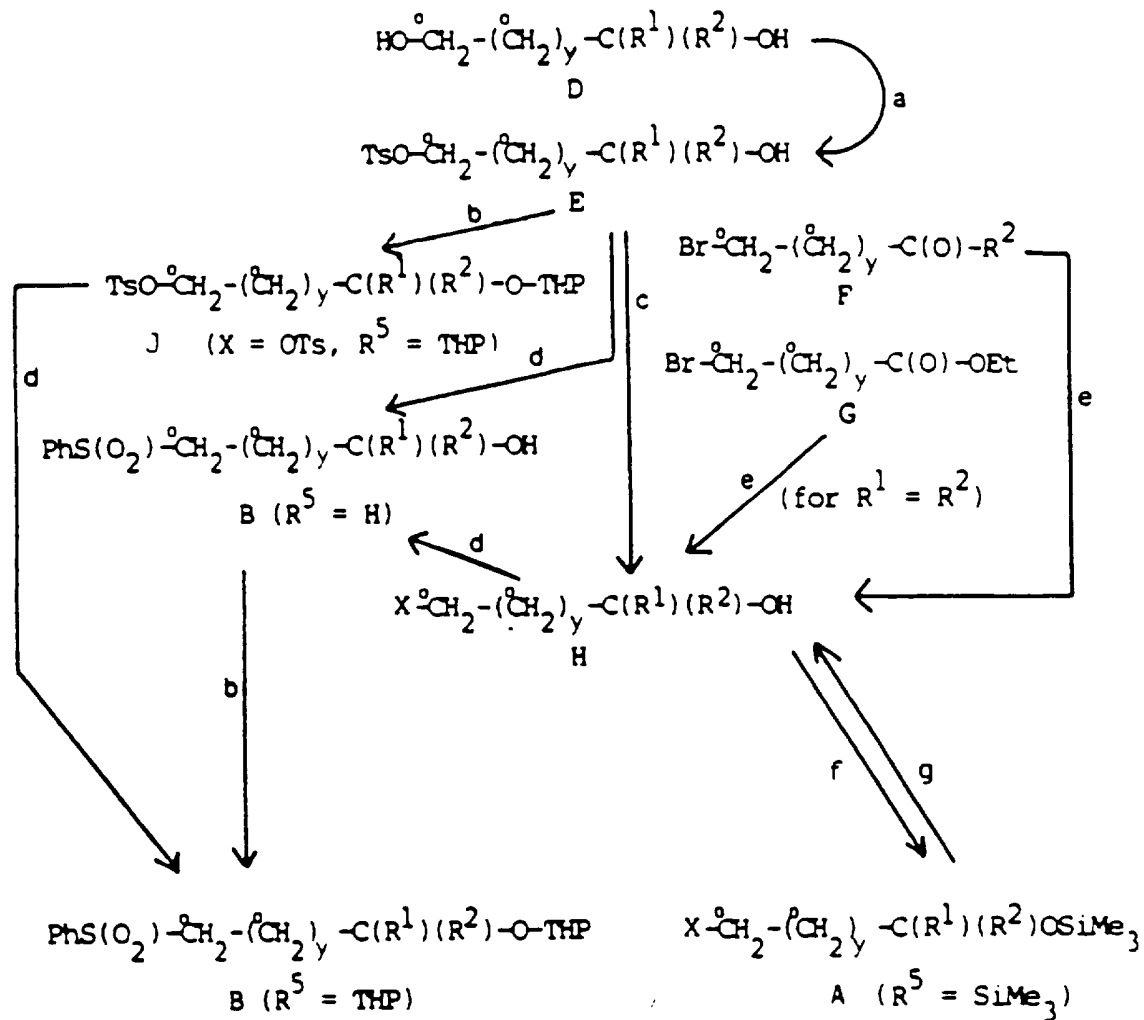
Tyyppin C ja W tapauksessa $Z = \text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-}$ tai $Z = \text{Q}_2\text{P(O)-CH}_2\text{-}$, missä Q = metoksi, etoksi tai fenyyli, ja vastaavassa tyypissä C' (W') $Z = \text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH-}$ tai $\text{Q}_2\text{P(O)-CHM-}$ (M = metalli esim. Li tai metalliekvivalentti, esim. Bu_4N).

R^3 on valinnaisesti vety tai alkoholia suojaava ryhmä kuten tri(alempi alkyyli)silyyli tai THP. Siinä tapauksessa, että $R^3 = \text{H}$ tyypeissä A, B tai W niin tällöin $R^3 = \text{M}$ (M = metalli, esim. X_Mg tai Li) A' -, B' - tai W' -johdannaisessa.

Tyyppiä A ja B olevien erityisten kappaleiden synteesi voi vaihdella suuresti, ja Valmistuksissa selitetään pelkästään esimerkinluontoisesti taulukossa 1 esitettyjen erityisten yhdisteiden synteetit käyttäen kaaviossa 7 lyhennelmänä esitettyä reittiä. On huomattava, että vailla varsinaisia esimerkkejä olevat B-tyyppiset kappaleet, joissa y, R^1 ja R^2 vastaavat esimerkein valaistuja A-tyyppisiä yhdisteitä, voidaan helposti saada vastaavista selitetyistä välituotteista käyttämällä analogisia reaktioita. Tyyppiä C tai C' olevat kappaleet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä on saatavana helposti tavalla, joka on kuvattu esimerkiksi kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT/DK89/00081, jonka kansainvälinen jättöpäivämäärä on 14. heinäkuuta 1986, julkaisu no. WO 87/00834. Eräitä esimerkkejä on lueteltu taulukossa 2.

Eräät näistä sivuketjukappaleista muunnetaan (katso Valmistukset ja Esimerkit) sopiviksi yhdisteiksi I kaavioissa esitettyjen välituotteiden kautta. Rinnakkaisia reaktioita voidaan käyttää muiden sivuketjukappaleiden muuntamiseksi vastaaviksi yhdisteiksi I.

Kaavio 7



Huomautuksia kaavioon 7

- a. TsCl - emäs; b. dihydropyraani - happo; c. LiBr (kun $\text{X} = \text{Br}$) tai NaI (kun $\text{X} = \text{I}$); d (i) PhSH- emäs, (ii) $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{NaWO}_4$;
e. Grignardin reagenssi R^1MgBr tai R^1MgI ; f. Me_3SiCl - emäs;
g. MeOH - happo;

Taulukko 1

Eräitä erityisiä sivuketjukappaleita (tyypit A ja B)

 $[Z-(\text{CH}_2)_y-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{OR}^5]$

Yhdiste numero +	Tyyppi*	y	Kaava			
			R ¹	R ²	R ⁵	Z
6 ++	A	1	Me	H	SiMe ₃	ICH ₂
7 **	A	1	H	Me	SiMe ₃	ICH ₂
8 **	A	1	H	Hep	SiMe ₃	ICH ₂
9	A	1	Me	Me	SiMe ₃	BrCH ₂
10	A	1	-(CH ₂) ₂ -		SiMe ₃	BrCH ₂
11	A	1	-(CH ₂) ₄ -		SiMe ₃	BrCH ₂
13	A	2	-(CH ₂) ₂ -		SiMe ₃	BrCH ₂
14	A	2	Et	Et	SiMe ₃	BrCH ₂
15	A	2	Pr	Pr	SiMe ₃	BrCH ₂
16	A	3	Me	Me	SiMe ₃	BrCH ₂
18	A	3	Pr	Pr	SiMe ₃	BrCH ₂
17	A	3	Et	Et	SiMe ₃	BrCH ₂
19	A	4	Me	Me	SiMe ₃	BrCH ₂
20	A	5	Me	Me	SiMe ₃	BrCH ₂
21	B	1	Me	Me	H	PhS(O ₂)CH ₂
22	B	1	-(CH ₂) ₂ -		THP	PhS(O ₂)CH ₂
23	B	2	Et	Et	H	PhS(O ₂)CH ₂
24	B	3	Me	Me	H	PhS(O ₂)CH ₂
25	B	4	Me	Me	H	PhS(O ₂)CH ₂
26 ++	A	1 (CH(Me))	Me	Me	SiMe ₃	BrCH ₂
27 **	A	1 (CH(Me))	Me	Me	SiMe ₃	BrCH ₂
28 ++	B	1 (CH(Me))	Me	Me	H	PhS(O ₂)CH ₂
29 **	B	1 (CH(Me))	Me	Me	H	PhS(O ₂)CH ₂

+ Kuten Valmistuksissa on esitetty.

* katso teksti

++ S-muoto

** R-muoto

± Substituoitumaton CH₂, mikäli ei olla määritelty "(CH₂):n" vaihtoehtoista merkitystä.

Taulukko 2

Eräitä erityisiä sivuketjukappaleita (tyypit C ja C')

[Z-C(O)R²]

Yhdiste No.	R ²	Z
30	] -CHMe ₂ [	Ph ₃ [⊕] PCH [⊖]
30a		(EtO) ₂ P(O)CH ₂
31a y=1	-CH(CH ₂) _y CH ₂	Ph ₃ [⊕] PCH [⊖]
31b y=2		
31c y=3		
31d y=4		
32	-CCl-CH ₂ -CH ₂	Ph ₃ [⊕] PCH [⊖]
33	-CF-CH ₂ -CH ₂	(EtO) ₂ P(O)CH ₂
34	-CMe ₃	Ph ₃ [⊕] PCH [⊖]
35	-CHEt ₂	Ph ₃ [⊕] PCH [⊖]
36	-CH(n-Pr) ₂	Ph ₃ [⊕] PCH [⊖]

Kun on tarkoitus syntetisoida kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa tähdellä merkitty hiiliatomi on kiraalinen (R¹ ≠ R²), käytetään sopivasti kaavion 7 yhdistettä D stereoisomeerina, jolla on suurinpiirtein tai täysin haluttu konfiguraatio, siten, että saadaan suurinpiirtein tai täysin haluttua kaavan I mukaista diastereoisomeeria.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää yhdisteen D stereoisomeeria,

jonka konfiguraatio on vastakkainen, ja konfiguraatio voidaan sitten kääntää synteessin myöhemmässä vaiheessa.

Muissa tapauksissa, joissa R^1 ei ole R^2 yhdisteissä I, isomeerit vastaavissa välituotteissa XIII voidaan erottaa (esim. kromatografisesti) ja konfiguraatio tähdellä merkityssä hiiliatomissa voidaan kääntää tai tasapainottaa tässä vaiheessa tavanomaisia reaktioita käyttäen.

Yhdisteiden I niiden esilääkkeiden, joista puuttuu sivuketjun hydroksyyli (tähdellä merkitystä hiiliatomista), synteesi voidaan toteuttaa kaavioissa 3 ja 4 esitettyjä reittejä noudattaen, käyttäen asianmukaista sivuketjukappaletta, jonka rakenne on $Z-(\cdot CH_2)_x-CH(R^1)(R^2)$.

Oheisia yhdisteitä on tarkoitus käyttää farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka ovat käyttökelpoisia edellä kuvattuja, ihmisessä ja eläimissä esiintyviä häiriötiloja hoidettaessa.

Hoitavaan vaikutukseen tarpeellinen määrä kaavan I mukaista yhdistettä (jota kutsutaan seuraavassa aktiiviseksi aineosaksi) riippuu luonnollisestikin sekä erityisestä yhdisteestä, hoidettavasta sairaustilasta, antotavasta että hoidettavasta nisäkkästä. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, nivelen sisäisesti, ruuansulatuskanavan kautta tai paikallisesti. Ne imeytyvät hyvin ruuansulatuskanavan kautta annettuina, ja tämä onkin edullinen antotapa systeemisiä häiriötiloja hoidettaessa.

Tarkoituksenmukaisesti aktiivisen aineosan pitoisuus on 0,1-100 $\mu\text{g/g}$ paikallisesti käytettävissä valmisteissa ja 0,05-100 $\mu\text{g/g}$ suun kautta ja ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavissa valmisteissa.

Käsitteellä "annosteluyksikkö" tarkoitetaan sellaista jakamattonta eli yksittäistä annosta, joka voidaan antaa potilaalle fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina yksikköannoksena,

joka käsittää aktiivista materiaalia joko sellaisenaan tai sekoitettuna kiinteisiin tai nestemäisiin farmaseuttisiin laimentimiin tai kantajiin.

Oheisen keksinnön mukaiset valmisteet, jotka on tarkoitettu sekä ihmis- että eläinlääketieteellistä käyttöä varten, käsittävät aktiivista aineosaa yhdistettynä sille sopivaan farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan sekä valinnaisesti muihin lääkitseviin aineisiin. Näiden kantajien on oltava "hyväksyttäviä" siten, että ne sopivat yhteen valmisteen muiden aineosien kanssa, eivätkä ole haitallisia valmisteen vastaanottajalle.

Tällaisista valmisteista voidaan mainita ne, joita voidaan antaa suun kautta, peräsuolen kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti (mukaan lukien ihon läpi, ihon alaisesti, lihaksen sisäisesti ja laskimon sisäisesti), nivelen sisäisesti ja joita voidaan käyttää paikallisesti.

Nämä valmisteet ovat tarkoituksenmukaisesti annosteluyksikköinä ja ne voidaan valmistaa millä tahansa, farmaseutiikassa hyvin tunnetulla menetelmällä. Nämä kaikki menetelmät käsittävät vaiheen, jossa aktiivinen aineosa yhdistetään kantajaan, joka sisältää yhtä tai useampaa lisäkomponenttia. Yleisesti, nämä valmisteet valmistetaan siten, että aktiivinen aineosa sekoitetaan tasaisesti ja huolellisesti nestemäiseen kantajaan tai hienojakoiseen kiinteään kantajaan tai kumpaankin, minkä jälkeen tarvittaessa tästä tuotteesta muodostetaan toivotunlainen valmiste.

Oheisen keksinnön mukaiset, suun kautta annettavat valmisteet voivat olla erillisinä yksikköinä kuten kapsleina, lääkepusseina, tabletteina tai pinnoitettuina tabletteina, joista jokainen sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista aineosaa; jauheena tai rakeina; liuoksena tai suspensiona vesipitoisessa nesteessä tai vettä sisältämättömässä nesteessä; tai öljyvedessä emulsiona tai vesi-öljyssä emulsiona.

Tabletti voidaan valmistaa siten, että aktiivinen aineosa puristetaan tai muovataan valinnaisesti yhdessä yhden tai useamman lisäkomponentin kanssa. Kokoonpuristettuja tabletteja voidaan valmistaa puristamalla sopivassa koneessa vapaasti juoksevassa muodossa, kuten jauheena tai rakeina olevasta aktiivisesta aineosasta, johon on valinnaisesti sekoitettu sideainetta, liukastusainetta, inerttiä laimenninta, pinta-aktiivista tai dispergoivaa ainetta. Muovattuja tabletteja voidaan valmistaa muovaamalla sopivassa koneessa seoksesta, joka sisältää jauhemaista aktiivista aineosaa sekä sopivaa kantajaa ja joka on kostutettu inertillä nestemäisellä laimentimella.

Peräsuolen kautta annettavat valmisteet voivat olla peräpuikkoina, jotka sisältävät aktiivista aineosaa sekä kantajaa kuten kaakaovoita, tai peräruiskeena.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat valmisteet ovat tarkoituksenmukaisesti aktiivista aineosaa sisältäviä, steriilejä öljymäisiä tai vesipitoisia preparaatteja, jotka ovat edullisesti isotonisia vastaanottajan veren kanssa.

Nivelen sisäisesti annettavat valmisteet voivat olla esimerkiksi mikrokiteisessä muodossa olevaa aktiivista aineosaa sisältävinä, steriileinä, vesipitoisina preparaateina, esimerkiksi mikrokiteiden vesisuspensionä. Liposomaalisia valmisteita tai biologisesti hajoavia polymeerijärjestelmiä voidaan myös käyttää aktiivisen aineosan sisällyttämiseksi sekä nivelen sisäisesti että silmään annettaviin preparaatteihin.

Paikallisesti käytettäviä valmisteita ovat nestemäiset tai puolittain nestemäiset preparaatit, joista voidaan mainita linimentit, lotionit, lääkeläastarit, öljy-vedessä ja vesi-öljyssä emulsiot kuten voiteet, juoksevat voiteet tai tahnat; tai ne voivat olla liuoksina tai suspensioina kuten tippoina; tai suihkeina.

Astmaa hoidettaessa voidaan käyttää sisäänhengitettävää jauhetta, joka on itsestään leijuuntuvana tai sumutettavana valmisteena, jota annostellaan erilaisista suihke- tai sumutepulloista (nebulizer, atomizer). Kun tällaista valmistetta annostellaan, sen hiukkaskoko on edullisesti alueella 10-100 μ .

Tällaiset jauheet ovat kaikkein edullisimmin erittäin hienoksi jauhettuna jauheena, jota voidaan annostella keuhkoihin jauheelle tarkoitettusta inhalaattorista, tai itsestään leijuuntuvina, annosteltavina jauhevalmisteina. Itsestään leijuuntuvien liuos- ja suihkevalmisteiden tapauksessa vaikutus voidaan saavuttaa joko valitsemalla sellainen venttiili, jolla on toivotut suihkeominaisuudet (eli joka kykenee tuottamaan suihkeen, jolla on toivottu hiukkaskoko), tai sisällyttämällä aktiivista aineosaa suspendoituna jauheena, jolla on määrätty hiukkaskoko. Tällaiset itsestään leijuuntuvat valmisteet voivat olla joko jauhetta annostelevia valmisteita tai sellaisia valmisteita, joista aktiivista aineosaa voidaan annostella liuos- tai suspensiopisaroina.

Nämä itsestään leijuuntuvat, jauhetta annostelevat valmisteet käsittävät kiinteän aktiivisen aineosan dispergoituja hiukkasia sekä nestemäistä ponneainetta (leijuttavaa ainetta), jonka kiehumispiste on alle 18 °C ilmakehän paineessa. Tämä nestemäinen ponneaine voi olla mitä tahansa sellaista ponneainetta, jonka tiedetään sopivan lääkkeiden antamiseen, ja josta esimerkkeinä voidaan mainita yksi tai useampi C_1 - C_6 -alkyylihiilivedyt tai halogenoidut C_1 - C_6 -alkyylihiilivedyt tai niiden seokset; klooratut ja fluoratut C_1 - C_6 -alkyylihiilivedyt ovat erityisen edullisia. Yleensä ponneaine muodostaa 45-99,9 % (p/p) valmisteesta, aktiivisen aineosan osuuden ollessa 1 ppm - 0,1 % (p/p) valmisteesta.

Edellä mainittujen aineosien lisäksi keksinnön mukaiset valmisteet voivat sisältää yhtä tai useampaa ylimääräistä aineosaa kuten laimenninta, puskuria, flavoriainetta, sideainetta, pinta-aktiivista ainetta, paksunninta, liukastavaa ainetta,

säilöntäainetta kuten esimerkiksi metyylihydroksibentsoaattia (antioksidantit mukaan lukien), emulgoivaa ainetta ja muita vastaavia.

Koostumukset voivat sisältää lisäksi muita, hoidon kannalta aktiivisia yhdisteitä, joita käytetään tavallisesti edellä mainittuja patologisia tiloja hoidettaessa.

Oheisen keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä jostakin edellä mainitusta patologisesta tilasta kärsivien potilaiden hoitamiseksi, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annetaan tehokas määrä yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä, joko yksinään tai yhdistettynä yhteen tai useampaan muuhun hoidon kannalta aktiiviseen yhdisteeseen, jo(i)ta käytetään tavallisesti tällaisten patologisten tilojen hoitoon. Hoitaminen oheisen keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja/tai muilla hoidon kannalta aktiivisilla yhdisteillä voi tapahtua samanaikaisesti tai tietyin aikavälein.

:
Systeemisiä häiriötiloja hoidettaessa potilaalle annetaan vuorokausiannoksena 0,05-100 µg, edullisesti 0,1-50 µg kaavan I mukaista yhdistettä. Dermatologisten häiriötilojen paikallisessa hoidossa käytetään juoksevia voiteita, voiteita tai lotionia, jotka sisältävät 0,1-100 µg/g, edullisesti 1-10 µg/g kaavan I mukaista yhdistettä. Suun kautta annettavat valmisteet tehdään edullisesti tableteiksi, kapseleiksi tai tipoiksi, jotka sisältävät 0,025-100 µg, edullisesti 0,05-50 µg kaavan I mukaista yhdistettä annosteluyksikköä kohden.

Keksintöä havainnollistetaan edelleen seuraavilla Valmistuksilla ja Esimerkeillä, jotka eivät rajoita keksintöä millään tavalla.

Esimerkkejä yhdisteistä I on esitetty Taulukossa 4. Kaavioiden 1 - 6 välituotteet, joihin Valmistuksissa viitataan, on yksilöity numeroilla, joita vastaavat kaavat ilmenevät taulukosta 3. Näitä käytetään havainnollistamaan esimerkein valaistujen

kaavan I mukaisten yhdisteiden tyypillisiä synteesejä.

Esimerkin 19 (ei esitetty Taulukossa 4) yhdiste vastaa yhdistettä 122, jossa hydroksyyli-ryhmä kaavan I mukaisessa tähdellä merkityssä hiiliatomissa on korvattu vetyatomilla.

Ydinmagneettisen resonanssin spektreissä (300 MHz) kemialliset siirtymäarvot (δ) on esitetty deuteriokloroformiliuoksille, sisäiseen tetrametyylisilaaniin ($\delta = 0$) tai kloroformiin ($\delta = 7,25$) nähden. Multipletin arvo, joka joko on määritelty [dubletti (d), tripletti (t), kvartettti (q)] tai ei ole määritelty (m) likimääräisessä keskipisteessä, on esitetty, mikäli aluetta ei olla toistettu (s = singletti, b = leveä). Kytkeä-vakiot (J) on esitetty yksikössä Hertz, ja ne on eräissä tapauksissa pyöristetty lähimpään yksikköön.

Eetteri on dietyylieetteri, ja se kuivattiin natriumilla. THF kuivattiin natrium-bentsofenonilla. Petroolieetteri tarkoittaa pentaani- ja heksaani- ja heptaanijaksettia. Reaktiot suoritettiin huoneenlämpötilassa ellei toisin ole ilmoitettu. Jatkokäsittelyvaihe, johon esimerkeissä viitataan, käsittää laimentamisen erikseen mainitulla liuottimella (tai orgaanisen reaktion liuottimella), uuttimisen vedellä ja sitten suolaliuoksella, kuivaamisen vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja konsentroimisen alipaineessa siten, että saadaan jäännös. Kromatografia suoritettiin silikageelillä.

Taulukko 3: Kaavioissa 2-6 esiintyviä yhdisteitä, jotka ovat välituoteita valmistettaessa yhdisteitä I kaavion 6 mukaisesti

Yhdiste no. (R=j tai k)	Tyyppi	Kaavio	x	m ⁺	R ¹	R ²	R ⁵
101j	II	2	-	-	-	$\overline{\text{CHCH}_2\text{CH}_2}$	-
102j	III	2	-	-	H	$\overline{\text{CHCH}_2\text{CH}_2}$	-
103j		2					
102k		6					
103k		6					
104j	IV	2	0	-	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{CMe}_2$ OSiMe ₃	-	-
105j		2					
104k		6					
105k		6					
106j	V	3	-	3	Me	Me	SiMe ₃
106k		6					
107j		3					
107k		6					
108j	V	3	-	5	Me	Me	SiMe ₃
108k		6					
109j	VIIa	4	-	2	Et	Et	H
109k		6					
110j	VIIb	4	-	2	Et	Et	H
110k		6					

Taulukko 3 (jatkoa):

Yhdiste no. (R=j taik)	Tyyppi	Kaavio	x	m [±]	R ¹	R ²	R ⁵
111j 111k	III	$\begin{bmatrix} 1,2 \\ 6 \end{bmatrix}$	-	-	H	H	-
112j 113j	IV	2	0	-	Me	-	-
112k 113k	IV	6	0	-	Me	-	-
114j 115j 114k 115k	IV	$\begin{bmatrix} 2 \\ 2 \\ 6 \\ 6 \end{bmatrix}$	0	-	$-(CH_2)_4 \begin{array}{c} CMe_2 \\ \\ OSiMe_3 \end{array}$	-	-
116j 116k	VIIa	$\begin{bmatrix} 4 \\ 6 \end{bmatrix}$	-	$\begin{array}{c} 1 \\ [(S)-CH(Me)] \end{array}$	Me	Me	H
117j 117k	VIIb	$\begin{bmatrix} 4 \\ 6 \end{bmatrix}$	-	$\begin{array}{c} 1 \\ [(R)-CH(Me)] \end{array}$	Me	Me	H
118j 118k	VIIa	$\begin{bmatrix} 4 \\ 6 \end{bmatrix}$	-	$\begin{array}{c} 1 \\ [(R)-CH(Me)] \end{array}$	Me	Me	H
119j 119k	VIIb	$\begin{bmatrix} 4 \\ 6 \end{bmatrix}$	-	$\begin{array}{c} 1 \\ [(R)-CH(Me)] \end{array}$	Me	Me	H

± Samoin kuin taulukossa 1

Huom: (i) Mikäli kahdelle numeroidulle yhdisteelle (esim. yhdisteille 102j ja 103j) on esitetty samanlainen kuvaus, niin tällöin nämä yhdisteet eroavat toisistaan vain tähdellä merkityssä hiiliatomissa esiintyvän konfiguraation suhteen. Nämä konfiguraatiot johtavat kahteen yhdistejoukkoon, joita kutsutaan "isomeeriksi A" ja "isomeeriksi B" Valmistuksissa ja Esimerkeissä.

(ii) kun hydroksyyli-ryhmä on läsnä R^1 :ssä, R^2 :ssa tai jossakin kaavan I mukaisessa symbolilla "·" varustetussa hiiliatomissa, voi tämä olla valinnaisesti suojattu vastaavissa välituotteissa (esim. 104 ja 105).

Taulukko 4: Esimerkkejä yhdisteistä I

Yhdiste no.	m^+	n	R^1	R^2
120 } 121 }	0	1*	H	$\overbrace{-CHCH_2CH_2}$
122	3	0	Me	Me
123	4	0	Et	Et
124	2	1*	Et	Et
125	2	1+	Et	Et
126	1	1*	H	H
127 } 128 }	0	0	Me	H
129 } 130 }	0	0	$(CH_2)_2 \overset{CMe_2}{\underset{OH}{ }}$	H
131 } 132 }	0	0	$(CH_2)_4 \overset{CMe_2}{\underset{OH}{ }}$	H
133	5	0	Me	Me
134 } 135 }	$\overset{1}{[(\underline{S})-CH(Me)]}$	$\begin{bmatrix} 1^* \\ 1+ \end{bmatrix}$	Me	Me
136 } 137 }	$\overset{1}{[(\underline{R})-CH(Me)]}$	$\begin{bmatrix} 1^* \\ 1+ \end{bmatrix}$	Me	Me

Huomautukset kuten Taulukossa 3;

- 22(E);

- 22(Z) (hiili sivuketjussa on liittynyt C-20:een paitsi metyyliiryhmä on C-22)

Valmistus 1 4-bromi-2-metyyli-2-trimetyylisilyyli-
oksibutaani (Yhdiste 9)

Sekoitettuun, jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli etyyli-3-bromipropionaattia ($G, y=1$) (15,0 ml) kuivatussa eetterissä (100 ml), lisättiin tipoittein tunnin ajan Grignard-reagenssin suodatettua liuosta, joka oli valmistettu magnesiumista (10 g) ja metyylijodidista (25 ml) kuivatussa eetterissä (200 ml). Kun reaktioseosta oli pidetty vielä 30 minuuttia jääkylvyssä, sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan 30 minuutin aikana ennenkuin se kaadettiin sekoitettuun, jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli ammoniumkloridia (30 g) vedessä (200 ml). Kun voimakas reaktio oli asettunut, eetterikerros erotettiin ja vesikerros uutettiin lisämäärällä eetteriä. Yhdistetyt eetterikerrokset pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin, ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin raaka välituote karbinoli H ($y = 1, R^1 = R^2 = Me$) vaaleankeltaisena öljynä. Tämä liuotettiin dikloorimetaaniin (130 ml) ja trietyyliamiinia (40 ml) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,2 g) lisättiin. Sekoitettu liuos jäähdytettiin jäällä samalla kun lisättiin trimetyylisilylikloridia (27 ml) tipoittein 30 minuutin aikana. Sitten reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ennen kuin se jaettiin eetterin (500 ml) ja veden (500 ml) väliin. Eetterikerros pestiin neljästi vedellä, kerran suolaliuoksella, ja kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu vakuuissa, jäännös tislattiin, jolloin saatiin tuote, k.p. 75-77 °C/11 mmHg. Annos (5 g) tätä tuotetta puhdistettiin kromatografialla (150 g silikageeli; eluenttina 1% eetteri petroolieetterissä) ja tislattiin uudelleen, jolloin saatiin puhdas bromidi (9) öljynä, δ (300 MHz) 0,10 (9 H, s), 1,23 (6 H, s), 2,02 (2 H, m) ja 3,44 (2H, m).

Valmistus 2 3-hydroksi-3-metyyli-2-metyyli-2-trimetyyllisilyyli-
(Yhdiste 21)

Liuokseen, jossa oli 4-bromi-2-metyyli-2-trimetyyllisilyyli-oksibutaania (9) (12 g) metanolissa (55 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin kloorivedyn etanoliliuosta (noin 1 M, 0,2 ml). 10 minuutin kuluttua liuos konsentroitiin vakuuissa (huoneenlämpötilassa) vakiopainoon. Jäännös kerättiin kloroformiin ja konsentroitiin uudelleen vakiopainoon, jolloin saatiin 4-bromi-2-metyyli-2-butanolia ($H, y = 1, R^1 = R^2 = Me$) kromatografisesti homogeenisena öljynä. Tuote liuotettiin THF:iin (10 ml) ja lisättiin esisekoitettuun liuokseen, jossa oli kalium-tert-butoksidia (3,7 g) ja tiofenolia (3,6 ml) N,N-dimetyyli-formamidissa (50 ml) huoneenlämpötilassa. Muutaman minuutin kuluttua saostumaa alkoi muodostua, ja 30 minuutin kuluttua seos jaettiin etyyliasetaatin (300) ja veden (200 ml) väliin. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 2 N natriumhydroksidiliuoksella, vedellä ja suolaliuoksella. Kuivaaminen ja konsentroiminen vakuuissa tuotti 3-hydroksi-3-metyyli-2-metyyli-2-trimetyyllisilyylisulfidia kromatografisesti homogeenisena öljynä. Tämä liuotettiin metanoliin (60 ml), ja sekoitettuun liuokseen lisättiin natriumvetykarbonaattia (4,7 g), natriumvolframaatin vesiliuosta (2%, 5 ml) ja vetyperoksidia (100 vol, 11,8 ml). Tästä johtuva eksoterminen reaktio keskeytettiin hetkellisellä jäähdytyksellä jäällä. Sitten reaktioseosta sekoitettiin 50 °C:ssa 1 tunti. Jäähdyttämisen jälkeen seos jaettiin dikloorimetaanin (200 ml) ja veden väliin. Vesikerros uutettiin lisäämäärällä dikloorimetaania, ja yhdistetyt dikloorimetaanikerrokset pestiin vedellä, suolaliuoksella, ja kuivattiin. Konsentroiminen vakuuissa tuotti raakatuotteen, joka puhdistettiin kromatografialla (150 g silikageeli; eluenttina eetteri), jolloin saatiin sulfoni (21) viskoosina öljynä, δ (300 MHz), 1,22 (6H, s), 1,64 (1H, bs), 1,88 (2H, m), 3,25 (2H, m), 7,55-7,70 (3H, m), 7,93 (2H, m).

Valmistus 3: 4-hydroksi-4-etyyliheksyylifenyylisulfonyli
(Yhdiste 23)

Yhdiste valmistettiin käyttäen valmistuksen 2 menetelmää, paitsi että lähtöaineena käytettiin 6-bromi-3-metyyli-3-trimetyylisilyylioksiheksaania (yhdiste 14), vastaavien väli-
tuotteiden 6-bromi-3-metyyli-heksanoli (H , $y = 2$, $R^1 = R^2 = Et$)
ja 4-hydroksi-4-etyyliheksyylifenyylisulfonylin kautta. 23 8
(300 MHz), 0,82 (6H, t, J 7,5), 1,31 (1H, s), 1,43 (4H, q, J
7,5), 1,48 (2H, m), 1,74 (2H, m), 3,13 (2H, m), 7,57 (2H, m),
7,66 (1H, m), ja 7,92 (2H, m).

Valmistus 4: Yhdiste 26

Yhdiste valmistettiin 1-p-tolueenisulfonyylioksi-2(S),3-di-
metyyli-3-hydroksibutaanista (J. Org. Chem. 53, 3457-3465
(1988)) suorittamalla tosylaattivaihto LiBr:llä, jota seurasi
trimetyylisilylointi käyttäen menettelyä, joka on analoginen
7. huhtikuuta 1989 jätetyn kansainvälisen hakemuksen
PCT/DK89/00079 Valmistuksen 5 asianmukaisen kohdan kanssa.

Valmistus 5: Yhdiste 27

Yhdiste valmistettiin yhdisteen 26 kanssa analogisesti (val-
mistus 4) 1-p-tolueenisulfonyylioksi-2(R),3-dimetyyli-3-hyd-
roksibutaanista. Tämä yhdiste oli valmistettu 2(S)-isomeerin
kanssaanalogisesti, kuten on esitetty julkaisussa J. Org.
Chem. 53, 3457-3465 (1988), mutta käyttäen metyyli-(S)-(+)-3-
hydroksi-2-metyylipropionaattia lähtöaineena (R)-(-)-isomeerin
asemesta.

Valmistus 6: Yhdiste 29

Yhdiste valmistettiin yhdisteen 28 kanssa analogisesti, kuten
on esitetty julkaisussa J. Org. Chem. 53, 3457-3465 (1988),
mutta käyttäen metyyli-(S)-(+)-3-hydroksi-2-metyylipropionaat-
tia lähtöaineena (R)-(-)-isomeerin asemesta. S.p. 67-68 °C,

$[\alpha]_D -35^\circ$ (c 1, CHCl_3).

Taulukon 1 kaikki muut yhdisteet, paitsi yhdiste 28 (valmistettu kuten julkaisussa J. Org. Chem. 53, 3457-3465 (1988) on esitetty), valmistettiin kuten kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT/DK89/00079, 07.04.1989, on esitetty.

Kuten on esitetty julkaisussa M.J. Calverley, Tetrahedron 43, 4609 (1987), yhdiste 1j valmistettiin vastaavan C-20-epimeerin emäskatalysoidulla tasapainotuksella ja kromatografisella erotuksella (eluenttina 5% Et_2O petroolieetterissä). Yhdiste on nyt saatu kiteisenä (Et_2O -MeOH:sta).

Valmistus 7a: Yhdiste 31b

Yhdiste valmistettiin kuten on esitetty vastaavalle yhdisteelle 31a [M.J. Calverley, Tetrahedron 43, 4609 (1987)], paitsi että käytettiin syklobutyylimetyyliketonia syklopropyylimetyyliketonin asemesta. 31b: δ (300 MHz) 1,70-2,00 (2H, m), 2,05-2,35 (4H, m), 3,21 (1H, m), 3,66 (1H, d, J 26) 7,4-7,7 (15H, m).

Valmistus 7b: Yhdiste 32

Yhdiste valmistettiin kuten on esitetty vastaavalle yhdisteelle 31a [M.J. Calverley, Tetrahedron 43, 4609 (1987)], paitsi että käytettiin 1-kloorisyklopropyylimetyyliketonia syklopropyylimetyyliketonin asemesta. 32: δ (300 MHz) 1,11 ja 1,57 (kukin 2H, m), 4,58 (1H, d, J 25), 7,4-7,7 (15H, m).

Valmistus 8: Yhdiste 33

Tämä yhdiste valmistettiin käyttäen menetelmää, joka on analoginen yhdisteen 30a valmistukselle kuvatun menetelmän kanssa (J. Org. Chem., 1982, 47, 2163), paitsi että käytettiin 1-fluorisyklopropyylimetyyliketonia lähtöaineena. 33, k.p. 90-93 °C/0,2 mmHg, δ (muun muassa) 3,47 (1H, J 3,7 ja 22,6).

Valmistus 9: 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-silyylioksi-20(R)-hydroksimetyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeni

Sekoitettua, jäällä jäähdytettyä liuosta, jossa oli aldehydiä 1j (5 g) THF:ssa (20 ml) ja etanolia (70 ml), käsiteltiin natriumboorihydridillä (0,35 g). 10 minuutin kuluttua reaktioseos jaettiin etyyliasetaatin ja veden väliin, ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin. Konsentroiminen vakuuissa tuotti otsikkoyhdisteen, δ (300 MHz) 0,05 (12H, bs), 0,56 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,96 (3H, d, $\underline{J}$ 7), 1,1-2,1 (15H, m), 2,31 (1H, bd), 2,55 (1H, dd, $\underline{J}$ 14 ja 5), 2,86 (1H, bd), 3,48 (1H, dd, $\underline{J}$ 10 ja 7), 3,71 (1H, dd, $\underline{J}$ 11 ja 4), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,93 (1H, bs), 4,98 (1H, bs), 5,82 (1H, d, $\underline{J}$ 11,5), ja 6,44 (1H, d, $\underline{J}$ 11,5).

Valmistus 10 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-silyylioksi-20(R)-p-tolueenisulfonyylioksi-metyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeni (yhdiste 3j)

Yhdistettä valmistuksesta 9, 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-20(R)-hydroksimetyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeni (5 g), liuotettiin dikloorimetaaniin (25 ml) ja pyridiiniin (3 ml), ja liuosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jäällä samalla kun lisättiin p-tolueenisulfonylikloridia (2,5 g). Reaktioseoksen annettiin seistä 5 °C:ssa yli yön ennen kuin se jaettiin etyyliasetaatin ja veden väliin. Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kyllästetyllä kuparisulfaattiliuoksella (kahdesti), vedellä, 5-prosenttisellä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja suolaliuoksella, ja sitten kuivattiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografialla (200 g silikageeli; eluenttina 5-prosenttinen eetteri petroolieetterissä), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, δ (300 MHz), 0,035 (3H, s), 0,044 (3H, s), 0,051 (3H, s), 0,056 (3H, s), 0,45 (3H, s), 0,85 (9H, s), 0,88

(9H, s), 0,89 (3H, d, $\underline{J}$ 6), 1,15-2,05 (14H, m), 2,28 (1H, bd), 2,44 (3H, s), 2,52 (1H, dd, $\underline{J}$ 14 ja 5), 2,84 (1H, bd), 3,81 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,93 (1H, bs), 4,97 (1H, bs), 5,79 (1H, d, $\underline{J}$ 11), 6,42 (1H, d, $\underline{J}$ 11), 7,33 (2H, bd), 7,78 (2H, bd).

Valmistus 11: 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-silyylioksi-20(R)-formyyli-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieeni
(Yhdiste 1k)

Yhdiste valmistettiin menetelmän 4 kanssa analogisesti (katso alla), jossa menetelmässä lähtöaine oli 1j. Eluenttina käytettiin 5-prosenttista eetteriä petroolieetterissä. 1k δ (300 MHz) 0,05 (12H, bs), 0,52 (3H, s), 0,86 (18H, s), 1,03 (3H, d, $\underline{J}$ 6), 1,1-2,5 (16H, m), 2,82 (1H, bd), 4,17 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,84 (1H, bd), 5,16 (1H, m), 6,00 ja 6,20 (kukin 1H, d, $\underline{J}$ 11), ja 9,56 (1H, d, $\underline{J}$ 8).

Menetelmä 1a Aldehydi 1:n reaktio stabiilin ylidin C' ($Z = Ph_3P^+-CH^-$) kanssa, jolloin saatiin yhdiste II (kaavio 2)

Sekoitettua seosta, jossa oli aldehydiä 1 ja molaarinen ylimäärä C' :tä tolueenissa (10 ml aldehydin 1 grammaa kohti), kuumennettiin palautusjäähdyttären typpi-ilmakehässä, kunnes saavutettiin aldehydin 1 kohtuullinen tai täydellinen konversio (4...16 tuntia). Jäähdyttämisen jälkeen seos suodatettiin, ja suodos konsentroitiin ja puhdistettiin kromatografialla (5...10% eetteri petroolieetterissä Taulukon 2 esimerkeille), jolloin saatiin yhdiste II.

∴

Yhdiste 101j (näin saatu yhdisteistä 1j ja 31a) on esitetty julkaisussa Tetrahedron 43, 4609 (1987).

...

Menetelmä 1b Aldehydi 1:n reaktio sivuketjukappaleesta
C(W) saadun yhdisteen C' (W') kanssa

Ekvivalenttinen määrä aldehydiä 1 (liuotettuna THF:iin) lisättiin yhdisteen C' (W') jäillä jäähdytettyyn liuokseen [valmistettu lisäämällä emästä (BuLi tai NaOH, 1 ekvivalentti) yhdisteen C tai W liuokseen (2 ekvivalenttia emästä yhdistettä W varten kun $R^5 = H$)]. Seosta sekoitettiin yli yön, minkä jälkeen reaktioseosta jatkokäsiteltiin (eetteri) ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti, jolloin saatiin yhdistettä II (C:stä) tai VII (W:stä).

Valmistus 12 Yhdisteet 102j ja 103j

Natriumboorihydridiä (0,29 g) lisättiin jäillä jäähdytettyyn, sekoitettuun liuokseen, jossa oli yhdistettä 101j (2,5 g) tetrahydrofuraanissa (8 ml) ja 0,4 M yhdistettä $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ etanolissa (11,5 ml). Metanolia (6 ml) lisättiin 10 minuutin aikana ja kun oli sekoitettu 20 minuuttia, seos jaettiin etyyliasetaatin ja veden väliin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografialla (silikageeli; eluenttina tolueeni:asetoni 97:3), jolloin saatiin otsikkoyhdisteet. Ensiksi eluoitu tuote oli isomeeri A (102j); δ (100 MHz) 0,06 (12H, s), 0,53 (3H, s), 0,13-0,68 (4H, m), 0,87 (9H, s), 0,90 (9H, s), lisäksi 0,70-2,70 (21H, m), 2,85 (1H, m), 3,44 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,95 (2H, m), 5,52 (2H, m), 5,80 (1H, d, J 12 ja 6,45 (1H, d, J 12); λ_{max} 270 nm ($\epsilon = 24900$) (kietytettiin metanolista).

Toiseksi eluoitu tuote oli isomeeri B (103j). s.p. 104-5 °C (metanolista); δ (100 MHz) 0,06 (12H, s), 0,53 (3H, s), 0,15-0,65 (4H, m), 0,87 (9H, s), 0,90 (9H, s), lisäksi 0,67-2,70 (21H, m), 2,85 (1H, m), 3,40 (2H, m), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,95 (2H, m), 5,50 (2H, m), 5,80 (1H, d, J 12 ja 6,45 (1H, d, J 12); λ_{max} 270 nm ($\epsilon = 24500$).

Menetelmä 2 Aldehydi 1:n tai 2:n reaktio (a) yhdisteen R^1MgBr (R^1MgI) kanssa tai (b) yhdisteen R^1Li kanssa, jolloin saadaan yhdiste IV (kaavio 2)

(a) Osa (2 ml) Grignardin reagenssia, joka saatiin yhdisteestä R^1Br (R^1I) (20 mmol) (siinä tapauksessa, että R^1 sisältää hydroksiryhmän yhdisteessä I, se voidaan suojata esimerkiksi trimetyylisilyylieetteriksi menetelmän 2 suorittamisen ajaksi. Hydroksyyli-ryhmän suojaus poistetaan sitten menetelmän 5 reaktion aikana), sekä magnesiumia (20 mmol) kuivassa THF:ssä (15 ml) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli aldehydiä 1 tai 2 (1 mmol) kuivassa THF:ssä (5 ml) 0 °C:ssä.

30 minuutin kuluttua reaktioseos jaettiin veden ja eetterin väliin, ja eetterikerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännöksen puhdistus kromatografialla tuotti yhdisteen IV.

(b) Organo-litiumreagenssia (1,5M eetterissä tai heksaaneissa, 1 ml) käytettiin (a)-kohdan Grignardin reagenssiosan asemesta, ja reaktio suoritettiin -40 °C:ssä 0 °C:n asemesta.

Valmistus 13 Yhdisteet 104j ja 105j

Käyttäen menetelmää 2a, lähtien yhdisteistä 9 ja 1j, ja käyttäen 5-prosenttista etyyliasetaattia petroolieetterissä kromatografiaan, saatiin otsikkoyhdisteet isomeerina A (vähemmän polaarinen isomeeri) ja B, vastaavasti.

: Menetelmä 2c Tosylaatin 3 muuntaminen yhdisteeksi V
(kaavio 3)

Tämä menetelmä on kuvattu valmistuksissa 14 ja 51.

:

Valmistus 14

Yhdisteestä 9 (5,0 g) saatua sekoitettua Grignardin reagenssia ja magnesiumia (0,53 g) kuivassa THF:ssa (15 ml) käsiteltiin 0 °C:ssa liuoksella, jossa oli litiumkloridia (68 mg) ja vedetöntä kuparikloridia (108 mg) kuivassa THF:ssa (8 ml), ja sitten liuoksella, jossa oli yhdistettä 3j (1,0 g) kuivassa THF:ssa (5 ml). 5 tunnin kuluttua reaktioseos jaettiin veden ja eetterin väliin, ja eetterikerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännöksen puhdistaminen kromatografialla (150 g silikageeli, eluenttina petroolieetteri...2-prosenttinen eetteri petroolieetterissä), mitä seurannut kiteytys eetteri-metanolista tuotti otsikkoyhdisteen, δ (300 MHz), 0,05 (12H, bs), 0,09 (9H, s), 0,54 (3H, s), 0,85 (3H, d, $\underline{J}$ 6), 0,85 (9H, s), 0,89 (9H, s), 1,19 (6H, s), lisäksi 1,2-2,05 (20H, m), 2,30 (1H, bd), 2,55 (1H, dd), 2,86 (1H, bd), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,93 (1H, bs), 4,98 (1H, bs), 5,82 (1H, d, $\underline{J}$ 11,6), 6,45 (1H, d, $\underline{J}$ 11,6).

Valmistus 15

Yhdiste 107j

Yhdiste valmistettiin käyttäen valmistuksen 14 menetelmää, paitsi että Grignardin reagenssi valmistettiin yhdisteestä 14 (5,9 g).

... 107j: δ (300 MHz) 0,05 (12H, bs), 0,08 (9H, s), 0,53 (3H, s), 0,80 (9H, m), 0,86 (9H, bs), 0,89 (9H, bs), [1,05-2,05 (26H, m, sisältäen 1,43 (4H, q)], 2,30 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,86 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,98 (1H, m), 5,82 (1H, d, $\underline{J}$ 11,5), 6,45 (1H, d, $\underline{J}$ 11,5).

Valmistus 16

Yhdiste 108j

Yhdiste valmistettiin käyttäen valmistuksen 14 menetelmää, paitsi että Grignardin reagenssi valmistettiin yhdisteestä 16 (5,5 g).

Menetelmä 3 Yhdisteiden VII valmistus aldehydistä (1)
ja sivuketjukappaleesta B (Kaavio 4)

Liuosta, jossa oli litium-di-iso-propyyliamidia (0,4 M THF-heksaaneissa, 3:1), lisättiin tipoittain ruiskulla (10 minuuttia) liuokseen, jossa oli sivuketjukappale B kuivassa THF:ssä (8 ml), ja sekoitettiin -25 °C:ssä typpi-ilmakehässä. Sitten tuloksena saatu keltainen liuos jäähdytettiin -40 °C:een ja liuosta, jossa oli aldehydiä (1) (1,21 g) kuivassa THF:ssä (8 ml), lisättiin tipoittain (5 minuuttia). Kun oli sekoitettu 30 minuuttia, lisättiin tipoittain bentsoyylikloridia (0,6 ml), ja seoksen annettiin lämmetä 0 °C:een vielä 30 minuutin ajan. Reaktioseos käsiteltiin eetterillä (10 ml) ja vedellä (1 ml) ja jaettiin etyyliasetaatin (100 ml) ja veden (50 ml) väliin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin, ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin raakaöljy, joka sisälsi yhdistettä VI ($Y = \text{PhC(O)}$) diastereoisomeerien seoksena. Tämä liuotettiin etyyliasetaattiin (5 ml) ja laimennettiin metanolilla (50 ml, joka sisälsi suspendoitunutta dinatriumvetyfosfaattia ja oli kyllästetty sillä). Jäällä jäähdytettyyn seokseen lisättiin natriumamalgamaa (noin 5% Na, 15 g), ja reaktioseosta sekoitettiin 5 °C:ssä typpi-ilmakehässä 15 tuntia. Sitten seos jaettiin etyyliasetaatin (200 ml) ja veden (200 ml) väliin (dekantoiden elohopeasta), ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännöksen puhdistaminen kromatografialla tuotti yhdisteen VII.

Valmistus 17 Yhdisteet 109j ja 110j

Tämä yhdiste valmistettiin yhdisteestä 1j käyttäen menetelmää 3, jossa sivuketjukappale B oli yhdiste 23 (0,66 g) ja käytettiin 12 ml litium-di-isopropyyliamidiliuosta. Välituotteella VIj oli $R^5 = \text{OH}$. Kromatografia suoritettiin käyttäen 10-prosenttista etyyliasetaattia petroolieetterissä eluenttina. Päätuote (polaarisempi) 109j uudelleenkiteytettiin $\text{Et}_2\text{O-MeOH}$:sta. 109j; (300 MHz) 0,05 (12H, bs), 0,50 (3H, s),

0,85 (6H, t, $\underline{J}$ 7,5), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,90 (3H, d, $\underline{J}$ 6,6), 1,1-2,1 (23H, m), 2,30 (1H, bd, $\underline{J}$ 14), 2,55 (1H, dd, $\underline{J}$ 14 ja 5), 2,86 (1H, bd, $\underline{J}$ 12), 4,21 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,93 (1H, bs), 4,98 (1H, bs), 5,30 (2H, m), 5,80 (1H, d, $\underline{J}$ 12), ja 6,45 (1H, d, $\underline{J}$ 12); $\lambda_{\max}$ 270 nm. 110j; δ (300 MHz), 0,05 (12H, bs), 0,47 (3H, s), 0,85 (6H, t), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,9 (3H, d), 1,1-2,1 (22H, m), 2,30 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,55 (1H, dd, $\underline{J}$ 14 ja 5), 2,86 (1H, bd, $\underline{J}$ 12), 4,21 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,93 (1H, bs), 4,98 (1H, bs), 5,2 (2H, m), 5,80 (1H, d, $\underline{J}$ 12), ja 6,45 (1H, d, $\underline{J}$ 12); $\lambda_{\max}$ 270 nm.

Menetelmä 4 Yhdisteen XIV valmistus vastaavasta
yhdisteestä XIII (Kaavio 6)

Seosta, jossa oli antraseeniä (0,10 g), trietyyliamiinia (20 mg), ja yhdistettä XIII (0,20 g) tolueenissa (15 ml), sekoitettiin typpi-ilmakehässä Pyrex-pullossa, joka oli upotettu veteen 20 °C:ssa, valaistiin korkeapaine-Hg-lampun säteilyllä, (tyyppi: Hanau TQ 718Z2) 30 minuutin ajan. Reaktioseos suodatettiin ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin jäännös. Tämä puhdistettiin kromatografialla (30 g silikageeli), jolloin saatiin yhdiste XIV.

Valmistus 18 Yhdiste 102k

Yhdiste valmistettiin käyttäen menetelmää 4, jossa lähtöaine XIII oli yhdiste 102j. (Eluentti: tolueeni-asetoni, 97:3) 102k; δ (300 MHz) 0,06 (12H, s), 0,15-0,38 (2H, m), 0,52 (3H, s), 0,40-0,57 (2H, m), 0,87 (18H, s), 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7), 0,65-2,15 (16H, m), 2,20 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 2,80 (1H, bd), 3,44 (1H, t), 4,18 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,85 (1H, d, $\underline{J}$ 2), 5,17 (1H, m), 5,46 ja 5,58 (kukin 1H, dd, $\underline{J}$ 16 ja 9), 6,00 (1H, d, $\underline{J}$ 11), 6,22 (1H, d, $\underline{J}$ 11); $\lambda_{\max}$ 265 nm.

Valmistus 19 Yhdiste 103k

Yhdiste valmistettiin käyttäen menetelmää 4, jossa lähtöaine

XIII oli yhdiste 103j. (Eluentti: tolueeni-asetoni, 97:3) 103k; δ (300 MHz) 0,06 (12H, s), 0,15-0,38 (2H, m), 0,52 (3H, s), 0,40-0,57 (2H, m), 0,87 (18H, s), 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7), 0,65-2,15 (16H, m), 2,20 (1H, dd), 2,44 (1H, dd), 2,80 (1H, bd), 3,38 (1H, t), 4,18 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,85 (1H, d, $\underline{J}$ 2), 5,17 (1H, m), 5,48 (2H, m), 6,00 (1H, d, $\underline{J}$ 11), 6,22 (1H, d, $\underline{J}$ 11); $\lambda_{\max}$ 265 nm.

Valmistus 20 Yhdiste 106k

Yhdiste valmistettiin käyttäen menetelmää 4, jossa lähtöaine XIII oli yhdiste 106j. (Eluentti: petroolieetteri...2-prosenttinen eetteri petroolieetterissä) 106k; δ (300 MHz) 0,05 (12H, bs), 0,09 (9H, s), 0,52 (3H, s), 0,83 (3H, d, $\underline{J}$ 6), 0,88 (18H, s), 1,1-2,05 (26H, m, sisältäen 1,19(6H, s)), 2,20 (1H, dd, $\underline{J}$ 13 ja 7), 2,43 (1H, dd, $\underline{J}$ 13 ja 4), 2,81 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,86 (1H, bd), 5,17 (1H, bd), 6,01 (1H, d, $\underline{J}$ 11), 6,22 (1H, d, $\underline{J}$ 11); $\lambda_{\max}$ 265 nm.

Valmistus 21 Yhdiste 107k

Yhdiste valmistettiin käyttäen menetelmää 4, jossa lähtöaine XIII oli yhdiste 107j. (Eluentti: petroolieetteri...2% eetteri petroolieetterissä) 107k; δ (300 MHz) 0,05 (12 H, bs), 0,08 (9H, s), 0,52 (3H, s), 0,80 (9H, m), 0,87 (18H, s), 1,05-2,0 (26H, m, sisältäen 1,43 (4H, q), 2,21 (1H, dd), 2,43 (1H, bd), 2,82 (1H, bd), 4,16 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,85 (1H, m), 5,17 (1H, m), 6,01 (1H, d, $\underline{J}$ 11), 6,23 (1H, d, $\underline{J}$ 11) $\lambda_{\max}$ 265 nm.

Valmistus 22 Yhdiste 109k

Yhdiste valmistettiin käyttäen menetelmää 4, jossa lähtöaine XIII oli yhdiste 109 j. (Eluentti: 20% eetteri petroolieetterissä).

Valmistus 23

Yhdiste 5

Sekoitettua liuosta, jossa oli yhdistettä 1j (3,9 g), ja metoksikarbonyylimetyyleeni-trifenyylifosforaania (4,6 g) tolueenissa (40 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään kolme tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja konsentroidtiin vakuuissa. Jäännöksen puhdistaminen kromatografialla (200 g silikageeli; eluenttina 5% eetteri petroolieetterissä), mitä seurasi uudelleenkiteytys eetteri-metanolista, tuotti otsikkoyhdisteen neulasina; δ (300 MHz) 0,05 (12H, m), 0,49 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 1,00 (3H, d), 1,03-2,05 (13H, m), 2,24 (1H, m), 2,31 (1H, bd), 2,54 (1H, dd), 2,85 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,97 (1H, m), 5,76 (1H, d, $\underline{J}$ 15,6), 5,80 (1H, d), 6,43 (1H, d), 6,88 (1H, dd, $\underline{J}$ 15,6 ja 9,9).

Valmistus 24

Yhdiste 111j

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli yhdistettä 5 (3,3 g) kuivassa THF:ssä (35 ml) -70 °C:ssa typpi-ilmakehässä, lisättiin di-isobutyyliialumiinihydriidiä (1 M liuos heksaaneissa (15 ml) yhdisteelle 2; 8 ml yhdisteelle 3) tipoittein. Kun oli sekoitettu 30 minuuttia, lisättiin tipoittein metanolia (3 ml), ja reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. EtOAC:a ja vettä lisättiin, ja kun oli sekoitettu vielä 30 minuuttia, orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste. δ (300 MHz) 0,05 (12H, m), 0,51 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,94 (3H, d), 1,00-2,20 (15H, m), 2,30 (1H, bd), 2,55 (1H, dd), 2,85 (1H, bd), 4,08 (2H, bs), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,97 (1H, m), 5,56 (2H, m), 5,82 (1H, d), 6,44 (1H, d).

Valmistus 25

Yhdiste 2j

Pyridiniumdikromaattia (0,5 g) lisättiin huoneenlämpötilassa sekoitettuun liuokseen, jossa oli yhdistettä 111j (0,53 g)

dikloorimetaanissa (10 ml). Kun oli sekoitettu kolme tuntia, seos laimennettiin eetterillä ja suodatettiin. Suodos konsentroitiin vakuuimissa ja puhdistettiin kromatografialla (silikaageeli, eluenttina heksaani:eetteri 4:1), jolloin saatiin 2j; δ (300 MHz) 0,06 (12H, m); 0,50 (3H, s), 0,85 (9H, s), 0,89 (9H, s), 1,05 (3H, d), 1,06-2,10 (13H, m), 2,30 (1H, bd), 2,40 (1H, m), 2,54 (1H, dd), 2,86 (1H, bd), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,97 (1H, m), 5,81 (1H, d), 6,06 (1H, dd, $\underline{J}$ 15,6 ja 7,9), 6,43 (1H, d), 6,76 (1H, dd, $\underline{J}$ 15,6 ja 9,8), 9,52 (1H, d, $\underline{J}$ 7,9).

Valmistus 26 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-silyylioksi-20(R)-fenyyliitiometyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeni

Liuosta, jossa oli kaliumtiofenoksidia DMF:ssa [valmistettu lisäämällä kalium-tert-butoksidia (0,35 g) DMF:iin (5 ml) liuotettuun tiofenoliin (0,35 g)], lisättiin liuokseen, jossa oli yhdistettä 3j (1 g) THF:ssa (5 ml). 30 minuutin kuluttua reaktioseos jatkokäsiteltiin (eetteri) ja puhdistettiin kromatografialla (2% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin otsikkoyhdiste. δ (300 MHz) 0,05 (12H, m), 0,51 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 1,04 (3H, d), 1,20-2,0 (13H, m), 2,04 (1H, bt), 2,30 (1H, bd), 2,54 (1H, dd), 2,75 (1H, dd), 2,85 (1H, bd), 3,24 (1H, dd), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,93 (1H, bs), 4,97 (1H, bs), 5,71 (1H, d), 6,44 (1H, d), 7,10-7,4 (5H, m).

Valmistus 27 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-20(R)-fenyylisulfonyylimetyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeni
(yhdiste 4j)

Liuokseen, jossa oli 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-silyylioksi-20(R)-fenyyliitiometyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeniä (valmistus 26) (0,9 g) etyyliasetaatissa (8 ml) ja etanolissa (15 ml), lisättiin natriumvetykar-

bonaattia (0,5 g), natriumvolframaatin vesiliuosta (3%, 0,5 ml) ja vetyperoksidia (30%, 2 ml). Sekoitettua seosta kuumentettiin 60 °C:ssa kahdeksan tuntia, jäähdytettiin ja jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti). Puhdistus kromatografialla (40% eetteri petroolieetterissä eluenttina) tuotti yhdisteen 4j. δ (300 MHz) 0,05 (12H, m), 0,36 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 1,10 (3H, d), 1,5-2,15 (m, 13H), 2,29 (1H, bd), 2,52 (1H, dd), 2,83 (1H, bd), 2,86 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 4,20 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,96 (1H, m), 5,78 (1H, d), 6,41 (1H, d), 7,57 (3H, m), 7,92 (2H, m).

Valmistukset 28, 29 ja 30 Yhdisteet 2k, 3k ja 4j

Kukin yhdiste valmistettiin menetelmän 4 kanssa analogisesti, jossa lähtöaine oli vastaava yhdiste j. Käytetty eluentti oli sama, jota käytettiin yhdisteen j puhdistamisessa.

Valmistus 31 Yhdisteet 112j ja 113j

Käyttäen menetelmää 2(b) seuraavasti: liuokseen, jossa oli yhdistettä 1j (0,8 g) kuivassa THF:ssä (7 ml), joka liuos oli jäähdytetty -40 °C:een ja sekoitettu typpi-ilmakehässä, lisättiin tipoitain liuosta, jossa oli metyyli-litiumia (1,5 M eetterissä, 1,2 ml). 15 minuutin kuluttua lisättiin eetteriä (50 ml) ja reaktioseosta jatkokäsiteltiin. Jäännös puhdistettiin kromatografialla (10% etyyliasetatti petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin vähemmän polaarinen isomeeri (isomeeri A) 112j; NMR: δ = 0,05 (m, 12H), 0,54 (s, 3H), 0,85 (d, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,13 (d, 3H, J = 6,3), 1,00-2,10 (m, 15H), 2,31 (bd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,88 (bd, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,82 (d, 1H, J = 11,4), 6,44 (d, 1H, J = 11,4), ja polaarisempi isomeeri 113j (isomeeri B); NMR: δ 0,05 (m, 12H), 0,56 (s, 3H), 0,86 (d, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 1,07 (d, 3H, J = 6,3), 1,00-2,10 (m, 15H), 2,31 (bd, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,88 (bd, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,52 (m,

1H), 4,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,82 (d, 1H, $J = 11,4$), 6,44 (d, 1H, $J = 11,4$).

Valmistus 32 Yhdisteet 114j ja 115j

Käyttäen menetelmää 2a lähtien yhdisteistä 19 ja 1j ja käyttäen 5% etyyliasettaattia petroolieetterissä eluenttina kromatografiaan saatiin otsikkoyhdisteet.

Pääisomeeri (114j); δ (300 MHz) 0,05 (12H, m), 0,08 (9H, s), 0,54 (3H, s), 0,83 (3H, d), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 1,18 (6H, s), 1,00-2,12 (23H, m), 2,31 (1H, bd), 2,55 (1H, dd), 2,88 (1H, bd), 3,85 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,93 (1H, m), 4,98 (1H, m), 5,83 (1H, d), ja 6,45 (1H, m). Vähäisempi isomeeri (115j) oli polaarisempi isomeeri, δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Valmistus 33 Yhdisteet 116j ja 117j

Nämä yhdisteet valmistettiin yhdisteestä 1j käyttäen menetelmää 3, jossa sivuketjukappale B oli yhdiste 29 (0,6 g) ja käytettiin 12 ml litium-di-iso-propyyliamidiliuosta. Välituotteella VIj oli $R^3 = OH$. Kromatografia suoritettiin käyttäen eluenttina 10% etyyliasettaattia petroolieetterissä, jolloin saatiin vähemmän polaarinen 22z isomeeri (117j); δ (300 MHz) 0,05 (12H, m), 0,47 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,91 (3H, d), 0,97 (3H, d), 1,15 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,07-2,20 (14H, m), 2,31 (1H, bd), 2,39 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,85 (1H, bd), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,92 (1H, m), 4,97 (1H, m), 5,07 (1H, t, J 10,9), 5,35 (1H, t, J 10,9), 5,81 (1H, d), ja 6,45 (1H, d); λ_{max} 270 nm; ja polaarisempi 22E isomeeri (116j); δ (300 MHz), 0,05 (12H, m), 0,51 (3H, s), 0,86 (9H, s), 0,89 (9H, s), 0,93 (3H, d), 0,99 (3H, d), 1,13 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,05-2,22 (16H, m), 2,30 (1H, bd), 2,54 (1H, dd), 2,85 (1H, bd), 4,21 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,92 (1H, m), 4,97 (1H, m), 5,40 (2H, m), 5,81 (1H, d), ja 6,44 (1H, d).

Valmistus 34 Yhdisteet 118j ja 119j

Tämä yhdiste valmistettiin yhdisteestä 1j käyttäen menetelmää 3, jossa sivuketjukappale B oli yhdiste 28 (0,6 g) ja käytettiin 12 ml litium-di-isopropyyliamidiliuosta. Välituotteella VIj oli $R^3 = OH$. Kromatografia suoritettiin käyttäen 10% etyyliasettaattia petroolieetterissä eluenttina, jolloin saatiin 22Z isomeeri (119j) ja 22E isomeeri (118j).

Valmistukset 35-47 Yhdisteet 104k, 105k, 108k, 110k, 111k,
112k, 113k, 114k, 115k, 116k, 117k, 118k
ja 119k

Kukin yhdiste valmistettiin käyttäen menetelmää 4, jossa lähtöaine XIII oli vastaava yhdiste j. (Eluentti: sama eluentti kuin vastaavan yhdisteen j valmistuksessa käytettiin).

Valmistus 48 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-
silyylioksi-20(R)-p-tolueenisulfonyyli-
oksimetyyli-9,10-secopregna-5(Z),7(E),
10(19)-trieni (Yhdiste 3k)

Yhdiste valmistettiin menetelmän 4 kanssa analogisesti, jossa menetelmässä lähtöaine oli 3j. 5% eetteriä petroolieetterissä käytettiin eluenttina.

Valmistus 49 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-
silyylioksi-20(R)-fenyyli-sulfonyyli-
metyyli-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-
trieni (Yhdiste 4k)

Yhdiste valmistettiin menetelmän 4 kanssa analogisesti, jossa menetelmässä lähtöaine oli 4j. 40% eetteriä petroolieetterissä käytettiin eluenttina.

Valmistus 50 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-
silyylioksi-20(R)-hydroksimetyyli-9,10-
secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieeni

Yhdiste valmistettiin menetelmän 4 kanssa analogisesti, jossa menetelmässä lähtöaine oli 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-silyylioksi-20(R)-hydroksimetyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeni (valmistus 9). 40% eetteriä petrooli-eetterissä käytettiin eluenttina.

Valmistus 51 1(S),3(R)-bis-tert-butyylidimetyyli-
silyylioksi-20(R)-(4-metyyli-1-pentyyli)-
9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-
trieeni

Sekoitettua Grignardin reagenssia, joka saatiin isoamylibromidista (3,0 g) ja magnesiumista (0,53 g) kuivassa THF:ssa (15 ml), käsiteltiin 0 °C:ssa liuoksella, jossa oli litiumkloridia (68 mg) ja vedetöntä kuparikloridia (108 mg) kuivassa THF:ssa (8 ml), ja sen jälkeen liuoksella, jossa oli yhdistettä 3k (1,0 g) kuivassa THF:ssa (5 ml). Viiden tunnin kuluttua reaktioseos jaettiin veden ja eetterin väliin, ja eetterikerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännöksen puhdistus kromatografiolla (150 g silikaageeli, eluenttina petroolieetteri...2% eetteri petroolieetterissä) tuotti otsikkoyhdisteen; δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Menetelmä 5 Yhdisteen I valmistus vastaavasta yhdisteestä XIV (kaavio 6)

Liuosta, jossa oli yhdistettä XIV (0,2 g) ja tetra-n-butyyliammoniumfluoridin trihydraattia (0,4 g) THF:ssa (10 ml), kuumennettiin 60 °C:ssa typpi-ilmakehässä 50 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioliuos jaettiin etyyliasetaatin (40 ml) ja 2% natriumvetykarbonaattiliuoksen (30 ml) väliin, ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ja

konsentroidiin. Jäännös puhdistettiin kromatografialla (30 g silikageeli, etyyliasetaatti eluenttina), jolloin saatiin yhdiste I.

Esimerkkien 1...18 yhdisteet valmistettiin käyttäen menetelmää 5, missä lähtöaine XIV oli vastaavasti yhdisteet 102k, 103k, 106k, 107k, 109k, 110k, 111k, 112k, 113k, 104k, 105k, 114k, 115k, 108k, 116k, 117k, 118k ja 119k.

Lähtöaine esimerkille 19 oli valmistuksen 51 yhdiste. Kaikki esimerkkiyhdisteet osoittivat $\lambda_{\max}$ (EtOH) 264-265 nm.

Esimerkki 1 20(S)-(3'-syklopropyyli-3'-hydroksiprop-
1' (E)-enyyli)-1(S),3(R)-dihydroksi-
9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni
(isomeeri A) (yhdiste 120)

δ (300 MHz) 0,15-0,36 (2H, m), 0,40-0,60 (2H, m), 0,51 (3H, s), 0,92 (3H, m, $\underline{J}$ 6,6), 0,80-2,15 (18H, m), 2,29 (1H, dd), 2,57 (1H, dd), 2,79 (1H, dd), 3,43 (1H, t), 4,20 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,98 (1H, m), 5,31 (1H, m), 5,45 (1H, dd, $\underline{J}$ 15,5 ja 6), 5,56 (1H, dd, $\underline{J}$ 15,5 ja 9), 5,99 (1H, d, $\underline{J}$ 11), ja 6,35 (1H, d, $\underline{J}$ 11).

Esimerkki 2 20(S)-(3'-syklopropyyli-3'-hydroksiprop-
1' (E)-enyyli)-1(S),3(R)-dihydroksi-
9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni
(isomeeri B) (yhdiste 121)

δ (300 MHz) 0,15-0,40 (2H, m), 0,41-0,60 (2H, m), 0,53 (3H, s), 0,95 (3H, m, $\underline{J}$ 6,6), 0,80-2,15 (18H, m), 2,31 (1H, dd), 2,60 (1H, dd), 2,81 (1H, dd), 3,40 (1H, m), 4,23 (1H, m), 4,43 (1H, m), 5,00 (1H, m), 5,33 (1H, m), 5,50 (1H, m), 6,01 (1H, d, $\underline{J}$ 11) ja 6,37 (1H, d, $\underline{J}$ 11).

Esimerkki 3 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(4-hydroksi-
4-metyyli-1-pentyyli)-9,10-secopregna-
5(Z),7(E),10(19)-trieneni (yhdiste 122)

δ (300 MHz) 0,53 (3H, s), 0,83 (6H, t, $\underline{J}$ 6), 1,1-2,1 (29H, m, sisältäen 1,20 (6H, s)), 2,30 (1H, dd), 2,58 (1H, bd), 2,81 (1H, bd), 4,22 (1H, m), 4,42 (1H, m), 4,99 (1H, bs), 5,32 (1H, bs), 6,00 (1H, d, $\underline{J}$ 11), 6,36 (1H, d, $\underline{J}$ 11).

Esimerkki 4 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(5-etyyli-
5-hydroksi-1-heptyyli)-9,10-secopregna-
5(Z),7(E),10(19)-trieneni (yhdiste 123)

δ (300 MHz) 0,54 (3H, s), 0,82 (3H, d), 0,84 (6H, t), 1,0-2,0 [29H, m, sisältäen 1,47 (4H, q)], 2,31 (1H, m), 2,59 (1H, bd), 2,83 (1H, bd), 4,23 (1H, m), 4,43 (1H, m), 5,00 (1H, bs), 5,32 (1H, bs), 6,01 (1H, d, $\underline{J}$ 11) ja 6,38 (1H, d, $\underline{J}$ 11).

Esimerkki 5 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(5-etyyli-5-
hydroksi-hept-1(E)-en-1-yyli)-9,10-seco-
pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni
(yhdiste 124)

δ (300 MHz) 0,51 (3H, s), 0,85 (6H, t), 0,91 (3H, d), 1,1-2,2 [25H, m, sisältäen 1,47 (4H, q)], 2,31 (1H, m), 2,59 (1H, bd), 2,82 (1H, bd), 4,23 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,99 (1H, bs), 5,30 (2H, m), 5,33 (1H, bs), 6,02 (1H, d, $\underline{J}$ 11) ja 6,37 (1H, d, $\underline{J}$ 11).

Esimerkki 6 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(5-etyyli-5-
hydroksi-hept-1(Z)-en-1-yyli)-9,10-seco-
pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni
(yhdiste 125)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 7 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(S)-(3-hydroksi-
prop-1(E)-enyyli)-9, 10-secopregna-
5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni (yhdiste 126)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 8 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(1-hydroksi-
1-etyyli)-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-
trieeni (yhdiste 127)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 9 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(1-hydroksi-
1-etyyli)-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-
trieeni (isomeeri B) (yhdiste 128)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 10 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(1, 4-dihydroksi-
4-metyyli-1-pentyyli)-9, 10-secopregna-
5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni (isomeeri A)
(yhdiste 129)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

..

Esimerkki 11 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(1, 4-dihydroksi-
4-metyyli-1-pentyyli)-9, 10-secopregna-
5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni (isomeeri B)
(yhdiste 130)

∴

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 12 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(1, 6-dihydroksi-
6-metyyli-1-heptyyli)-9, 10-secopregna-
5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni (isomeeri A)
(yhdiste 131)

..

δ (300 MHz) 0,55 (3H, s), 0,83 (3H, d), 1,20 (6H, s), 1,20-2,10 (26H, m), 2,31 (1H, dd), 2,57 (1H, dd), 2,83 (1H, dd), 3,84 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,99 (1H, bs), 5,33 (1H, bs), 6,02 (1H, d), 6,37 (1H, d).

Esimerkki 13 1(S),3(R)-dihydroksi-20(R)-(1,6-dihydroksi-6-metyyli-1-heptyyli)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni (isomeeri B)
(yhdiste 132)

δ (300 MHz) 0,56 (3H, s), 0,85 (3H, d), 1,21 (6H, s), 1,20-2,10 (26H, m), 2,31 (1H, dd), 2,57 (1H, dd), 2,83 (1H, dd), 3,78 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,99 (1H, bs), 5,33 (1H, bs), 6,02 (1H, d), 6,37 (1H, d).

Esimerkki 14 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(6-hydroksi-6-metyyli-1-heptyyli)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni (yhdiste 133)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 15 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(4-hydroksi-3(S),4-dimetyylipent-1(E)-enyyli)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni
(yhdiste 134)

δ (300 MHz) 0,50 (3H, s), 0,91 (3H, d), 0,97 (3H, d), 1,13 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,15-2,20 (18H, m), 2,29 (1H, dd), 2,57 (1H, dd), 2,79 (1H, bd), 4,20 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,98 (1H, bs), 5,31 (1H, bs), 5,38 (2H, m), 5,98 (1H, d), 6,35 (1H, d).

Esimerkki 16 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(4-hydroksi-3(S),4-dimetyylipent-1(Z)-enyyli)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni
(yhdiste 135)

δ (300 MHz) 0,36 (3H, s), 0,91 (3H, d), 0,97 (3H, d), 0,97 (3H, d), 1,2-2,65 (20H, m), 2,82 (1H, bd), 4,23 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,00 (1H, s), 5,08 (1H, t), 5,33 (1H, s), 5,36 (1H, t), 6,01 (1H, d), 6,37 (1H, d), 1,15 (3H, s), 1,24 (3H, s).

Esimerkki 17 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(4-hydroksi-3(R),4-dimetyylipent-1(E)-enyyli-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieeni (yhdiste 136)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 18 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(4-hydroksi-3(R),4-dimetyylipent-1(Z)-enyyli-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieeni (Yhdiste 137)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 19 1(S),3(R)-dihydroksi-20(S)-(4-metyyli-1-pentyyli-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieeni (yhdiste 138)

δ (300 MHz) vastaa esitettyä rakennetta.

Esimerkki 20 Dermatologinen voide, joka sisältää yhdistettä 122

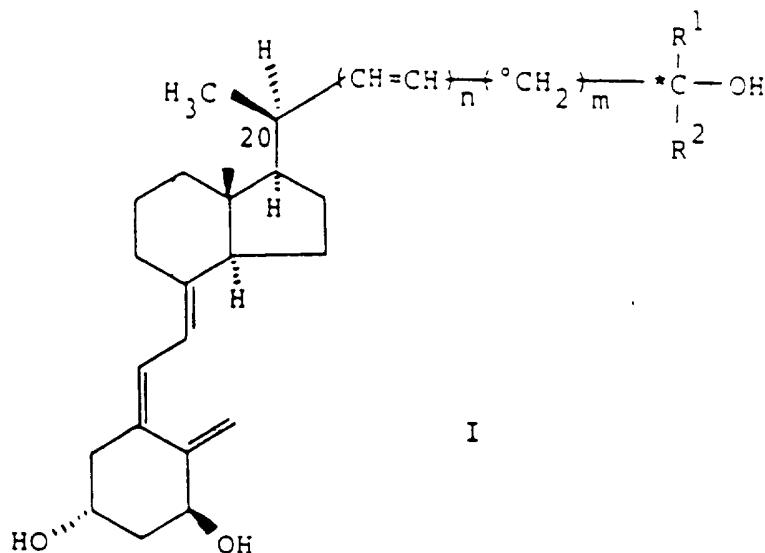
1 g:aan manteliöljyä liuotettiin 0,1 mg yhdistettä 122. Tähän liuokseen lisättiin 40 g mineraaliöljyä ja 20 g itse-emulgoituvaa mehiläisvahaa. Seosta kuumennettiin sulamiseen saakka. Kun oli lisätty 40 ml kuumaa vettä, seosta sekoitettiin hyvin. Tuloksena oleva voide sisältää noin 1 µg yhdistettä 122 voiteen yhtä grammaa kohden.

Esimerkki 21 Yhdistettä 122 sisältävät kapselit

Yhdistettä 122 suspendoitiin maapähkinäöljyyn lopulliseen konsentraatioon 5 μg yhdistettä 122/ml öljy. 10 paino-osaa gelatiinia, 5 paino-osaa glyseriiniä, 0,08 paino-osaa kalium-sorbaattia ja 14 paino-osaa tislattua vettä sekoitettiin yhdessä kuumentaen ja muokattiin pehmeiksi gelatiinikapseleiksi. Sitten ne täytettiin kukin 100 μl :lla yhdistettä 122 öljysuspensiossa siten, että kukin kapseli sisälsi 0,5 μg yhdistettä 122.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen farmaseuttisesti vaikuttavan D-vitamiinianalogin valmistamiseksi,



jossa kaavassa n on 0 tai 1, m on 0 tai kokonaisluku 1-4; R¹ ja R² (jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia) tarkoittavat vetyä tai C₁-C₈-hiilivetyradikaalia, jolloin hiilivetyradikaali tarkoittaa jäännöstä, joka saadaan, kun suoraketjuisesta, haaraketjuisesta tai syklisestä hiilivedystä on poistettu vetyatomi, joka radikaali voi olla valinnaisesti substituoitunut hydroksyyli-ryhmällä, ja yksi symbolilla "*" varustetuista hiiliatomeista voi olla valinnaisesti substituoitunut C₁-C₂-alkyyli-ryhmällä, t u n n e t t u siitä, että:

a) yhdisteen I C-20-hiiliatomiin (tai tämän alkoholisuojaattuun muotoon) kiinnittynyt sivuketju kehitetään 1(S),3(R)-bis-(tert-butyyli-dimetyylisilyylioksi)-20(R)-formyyli-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trienistä tai sen 5(Z)-isomeerista, joko

(i) pelkistämällä 20(R)-hydroksimetyylijohtannaiseksi (esim. natriumboorihydridillä), mitä seuraa hydroksyyli-ryhmän muuntaminen poistuvaksi ryhmäksi (esim. reaktiolla p-tolueenisulfonyylikloridin ja pyridiinin kanssa), mitä seuraa mainitun poistuvan ryhmän syrjäyttäminen

organometallisella reagenssilla (esim. $\text{BrMg}-(^*\text{CH}_2)_{m-1}-\text{C}(\text{O}-\text{SiMe}_3)\text{R}^1\text{R}^2$ kun läsnä on Li_2CuCl_4), tai

- (ii) reaktiolla Wittig-tyyppisen reagenssin (esim. $\text{Ph}_3\text{P}^--\text{CH}^--\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$) kanssa, minkä jälkeen tuloksena olevan ketonin annetaan reagoida organometallireagenssin (esim. R^1MgBr) tai pelkistimen (esim. NaBH_4) kanssa, tai
- (iii) reaktiolla sulfonista $\text{PhS}(\text{O}_2)\text{CH}_2-(^*\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{OH})\text{R}^1\text{R}^2$ saadun karbanionin kanssa käsittelemällä emäksellä (esim. kahdella ekvivalentilla litium-di-isopropyylimidia), mitä seuraa tuotteen β -hydroksi-sulfonin pelkistävä eli-minointi (esim. natriumamalgaamalla) (valinnaisesti sen jälkeen, kun β -hydroksiryhmä on muunnettu johdannaisekseen esim. bentsoyylikloridilla ja emäksellä),
- (iv) reaktiolla organometallisen reagenssin [esim. Grignard reagenssin, jossa mikä tahansa hydroksyyli-substituentti alkyyli-ryhmässä (josta alkyyli-ryhmästä muodostuu R^1) on suojattu esim. trimetyylisilylieetterinä] kanssa

ja

b) tämän jälkeen edellä vaiheesta (a) saatava yhdiste valinnaisesti (i) erotetaan diastereoisomeereista (esim. kromatografisesti), (ii) käy läpi tripletti-herkistetyn fotoisomeeroinnin 5Z-isomeeriksi, (iii) desilyloidaan esimerkiksi tetrabutyyliammoniumfluoridilla, ja (iv) suojaryhmät poistetaan muulla tavalla; näiden valinnaisten toimenpiteiden järjestyksen ollessa mikä tahansa.

:

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisen yhdisteen puhdas diastereoisomeeri tai sen diastereoisomeerien seos.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(S)-(4-hydroksi-4-metyyli-1-pentyyli)-9, 10-secopregna-(5Z), 7(E), 10(19)-trieneni,

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(S)-(5-etyyli-5-hydroksi-1-heptyyli)-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieneni, tai

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(S)-(5-etyyli-5-hydroksi-hept-1(E)-en-1-yyli)-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieneni.

4. Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden analogien syn-
teesissä käytettävä välituote, t u n n e t t u siitä, että se on:

(i) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-20(R)-formyyli-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieneni, tai

seuraavien yhdisteiden 5(E) tai 5(Z) isomeeri:

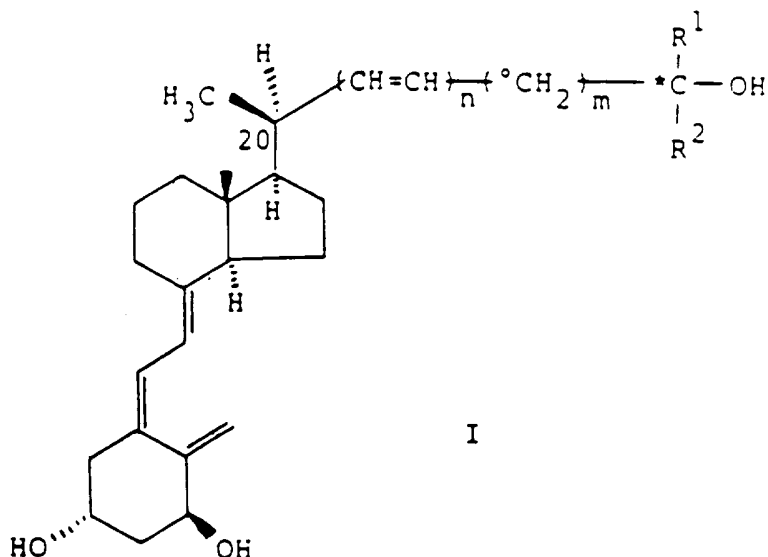
(ii) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-20(R)-hydroksimetyyli-9, 10-secopregna-5, 7(E), 10(19)-trieneni,

(iii) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-20(R)-p-tolueenisulfonyylioksi-metyyli-9, 10-secopregna-5, 7(E), -10(19)-trieneni, tai

(iv) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-20(R)-fenyylisulfonyylimetyyli-9, 10-secopregna-5, 7(E), 10(19)-trieneni.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt verksam D-vitaminanalog enligt formeln I



i vilken formel n är 0 eller 1, m är 0 eller ett helt tal 1-4; R^1 och R^2 (som kan vara lika eller olika) betecknar väte eller en C_1 - C_8 -kolväteradikal, varvid kolväteradikalen betecknar en rest som erhålls, då en väteatom avlägsnats från ett kolväte med rak, förgrenad eller cyklisk ked, vilken radikal valbart kan vara substituerad med en hydroxylgrupp, och en av de med symbolen "•" försedda kolatomerna valbart kan vara substituerad med en C_1 - C_2 -alkylgrupp, k ä n n e t e c k n a t a v a t t

a) sidokeden som är fäst vid C-20-kolatomen (eller dess alkoholskyddade form) i föreningen I utvecklas från 1(S),3(R)-bis-(tert-butyldimetylsilyloxi)-20(R)-formyl-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trien eller dess 5(Z)-isomer, antingen

- (i) genom reduktion till 20(R)-hydroximetylderivatet (t.ex. med natriumborhydrid), varefter följer konversion av hydroxylgruppen till en lämnande grupp (t.ex. genom reaktion med p-toluensulfonylchlorid och pyridin), varefter följer undanträngning av den lämnande gruppen med ett organometalliskt reagens (t.ex. $\text{BrMg}-(\text{•CH}_2)_{m-1}\text{-C-}$

(O-SiMe₃)R¹R² i närvaro av Li₂CuCl₄), eller

- (ii) genom reaktion med ett reagens av Wittig-typ (t.ex. Ph₃P⁺-CH⁻-C(O)-R²), varefter man bringar den resulterande ketonen att reagera med ett organometalliskt reagens (t.ex. R¹MgBr) eller ett reduktionsmedel (t.ex. NaBH₄), eller
- (iii) genom reaktion med karbanjonen som härletts ur sulfonen PhS(O₂)CH₂-([•]CH₂)_m-C(OH)R¹R² genom behandling med en bas (t.ex. två ekvivalenter litium-di-isopropylamid) följt av reduktiv elimination av β-hydroxi-sulfonprodukten (t.ex. med natriumamalgam) (valbart efter derivatisering av β-hydroxigruppen t.ex. med bensoylklorid och en bas),
- (iv) genom reaktion med ett organometalliskt reagens [t.ex. ett Grignard reagens, där vilken som helst hydroxyl-substituent i alkylgruppen (ur vilken alkylgrupp R¹ bildas) är skyddad t.ex. som trimetylsilyleter]

och

b) den ur steget (a) erhållna föreningen därefter valbart (i) separeras från diastereoisomererna (t.ex. kromatografiskt),
 ∴ (ii) utsätts för en triplett-sensiterad fotoisomerisation till 5Z-isomeren, (iii) desilyleras t.ex. med tetrabutylammonium-fluorid, och (iv) skyddsgrupperna avlägsnas på annat sätt; varvid ordningsföljden för dessa valbara steg är fri.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t
 ∴ av att man framställer en diastereoisomer av föreningen med formeln I i ren form eller en blandning av föreningens diastereoisomerer.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t
 av att man framställer

1(S), 3(R)-dihydroxi-20(S)-(4-hydroxi-4-metyl-1-pentyl)-9, 10-secopregna-(5Z), 7(E), 10(19)-trien,

1(S), 3(R)-dihydroxi-20(S)-(5-etyl-5-hydroxi-1-heptyl)-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien, eller

1(S), 3(R)-dihydroxi-20(S)-(5-etyl-5-hydroxi-hept-1(E)-en-1-yl)-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien.

4. Mellanprodukt för syntesen av föreningar med formeln I och analoger därtill, k ä n n e t e c k n a t av att den är

(i) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyldimetylsilyloxi-20(R)-formyl-9, 10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien, eller

5(E) eller 5(Z) isomeren av

(ii) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyldimetylsilyloxi-20(R)-hydroxi-metyl-9, 10-secopregna-5, 7(E), 10(19)-trien,

(iii) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyldimetylsilyloxi-20(R)-p-toluen-sulfonyloximetyl-9, 10-secopregna-5, 7(E), 10(19)-trien, eller

∴

(iv) 1(S), 3(R)-bis-tert-butyldimetylsilyloxi-20(R)-fenylsulfonylmetyl-9, 10-secopregna-5, 7(E), 10(19)-trien.

∴