



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 309188

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 C 401/00, A 61 K 31/59

Patentstyret

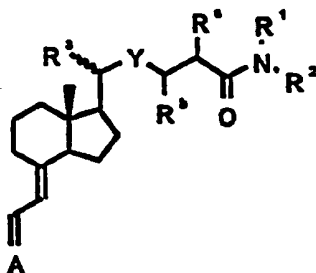
(21) Søknadsnr	19963949	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.03.23, PCT/GB95/00658
(22) Inng. dag	1996.09.20	(85) Videreføringsdag	1996.09.20
(24) Løpedag	1995.03.23	(30) Prioritet	1994.03.23, GB, 9405715
(41) Alm. tilgj.	1996.11.22		
(45) Meddelt dato	2000.12.27		

(71) Patenthaver Research Institute for Medicine and Chemistry Inc, 49 Amherst Street, Cambridge, MA 02142, US
(72) Oppfinner Robert Henry Hesse, Winchester, MA, US
Sundara Katugam Srinivasasetty Setty, Cambridge, MA, US
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, 0259 Oslo

(54) Benevnelse **Amidderivater av vitamin D, anvendelse, preparater samt fremgangsmåte for fremstilling derav**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag **Forbindelser med den generelle formel (I)**

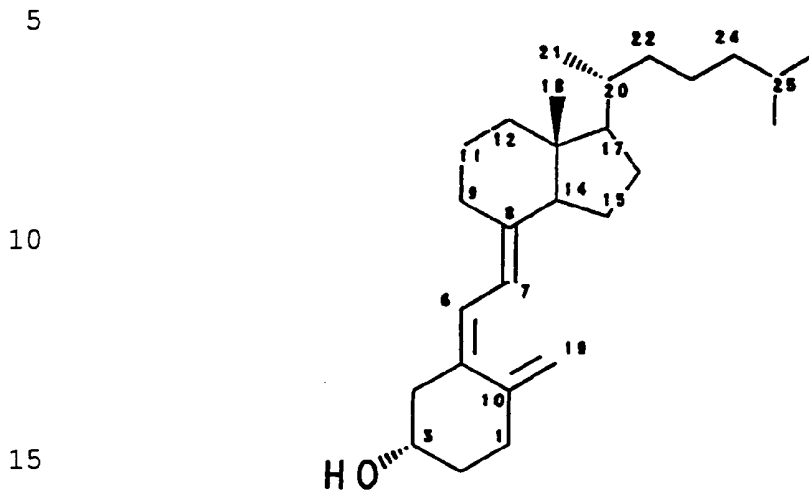


(I)

hvor R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, hver representerer et hydrogenatom eller en alifatisk, cykloalifatisk, aralifatisk gruppe eller en arylgruppe eller sammen med nitrogenatomet som de er knyttet til, danner en heterosyklisk gruppe; R^3 representerer en metylgruppe med α - eller β -konfigurasjon; en av R^a og R^b representerer en hydroksygruppe eller beskyttet hydroksygruppe, og den andre representerer et hydrogenatom; Y representerer en valensbinding eller en alkylengruppe inneholdende opptil 3 karbonatomer; og A= representerer en sykloheksylidenrest som er karakteristisk for A-ringen i et 1α -hydroksylert vitamin D eller en analog derav. Aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen utøver separasjon av cellemodulerende og kalsemiske aktiviteter koblet med forsterket aktivitetsvarighet.

Denne oppfinnelse vedrører nye vitamin D-analoger, mer spesielt 1α -hydroksyvitamin D_3 -analoger som har en modifisert sidekjede i 17-stillingen.

Vitamin D_3 , som har formel



er velkjent for å spille en vital rolle i metabolismen av kalsium ved å fremme den intestinale absorpsjon av kalsium og fosfor og opprettholde adekvate nivåer av kalsium og fosfor i serum og stimulere mobiliseringen av kalsium fra benstrukturens flytende kammer i nærvær av paratyreoidhormon.

Etter at det ble oppdaget at D-vitaminene hydroksyleres *in vivo* ved 25-stillingen i leveren og ved 1α -stillingen i nyrene, og at den resulterende $1\alpha,25$ -dihydroksymetabolitt er det biologisk aktive materialet, er det blitt viet stor oppmerksomhet til de hydroksylerte vitamin D-analoger, opprinnelig med den hensikt å oppnå forsterkede virkninger på kalsiummetabolismen. De påfølgende funn at $1\alpha,25$ -dihydroksyvitamin D_3 utøver cellemodulerende aktivitet, inklusive immunsuppressive og immunpotensierende virkninger, førte til videre undersøkelser for å finne frem til analoger som utøver et høyt nivå av sådan aktivitet sammen

med en redusert virkning på kalsiummetabolismen, siden
anvendelsen av sådanne forbindelser for cellemodulerende
formål ellers kan være utelukket ved uakseptabel
hyperkalsemi og kumulative toksisitetsproblemer som et
5 resultat av deres virkninger på kalsiummetabolismen.

En oversikt over tidligere arbeid på dette området finnes i
WO 93/09093, og innholdet av disse er innlemmet her ved
referanse. Denne oversikt identifiserer et antall vitamin
D-analoger som synes å vise cellemodulerende aktivitet på
10 samme nivå som $1\alpha,25$ -dihydroksyvitamin D_3 ; imidlertid synes
disse analoger også likevel å vise betraktelige virkninger
på kalsiummetabolismen, og denne aktivitet er svekket med
minst to størrelsesordener i forhold til $1\alpha,25$ -dihydroksy-
vitamin D_3 . Anvendelse av sådanne analoger kan derfor gi
15 opphav til kumulative toksisitetsproblemer hvis forbin-
delsene anvendes i langtidssterapi, spesielt hvor systemisk
applikasjon er nødvendig.

Det er blitt foreslått at den svekkede kalsiumvirkning på
sådanne vitamin D-analoger faktisk kan skyldes bare at
20 analogene metaboliseres hurtigere og således reduserer
mengden av medisin som sirkuleres i legemet (se f.eks.
Bouillon et al., J. Bone Miner. Res. (1991), 6, s. 1051, og
Dusso et al., Endocrinology (1991), 128, s. 1687). Den
cellemodulerende effekt kan på lignende måte reduseres *in*
25 *vivo* så at man må ta i bruk større systemiske doseringer
enn hva som antydes ved *in vitro*-testresultater.

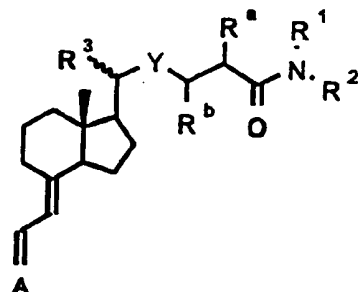
I ovennevnte WO 93/09093 er det beskrevet og krevet et
antall 1α -hydroksyvitamin D-derivater og 20-epianaloger
derav, i hvilke 17-stillingens sidekjede terminerer i en
30 eventuelt N-substituert eller N,N-disubstituert karbamoyl-
gruppe. Sådanne amidderivater av vitamin D utøver minimal
virkning på kalsiummetabolismen, f.eks. har de ubetydelige
virkninger på kalsium- og fosfornivåene i serum hos rotter
selv om de administreres i mengder som er 100 ganger større
35 enn en konvensjonell dosering for $1\alpha,25$ -dihydroksyvitamin

D₃, men de kan ha en kraftig cellemodulerende virkning, f.eks. som vist ved at de frembringer celledifferensiering og -modning, hemmer proliferasjon og/eller aktiverer monocytter; følgelig har de et fordelaktig terapeutisk forhold 5 mellom cellemodulerende aktivitet og kalsemisk aktivitet. Den cellemodulerende aktivitet av forbindelsene er helt overraskende gitt ved at de innehar betraktelige vitamin D-lignende sidekjeder som ikke bærer en hydroksylgruppe i 24- eller 25-stillingen, og som i mange tilfeller ikke kan 10 hydroksyleres i disse stillinger; tidligere funn har sterkt antydnet behovet for en sådan hydroksylgruppe for å oppnå cellemodulerende aktivitet. Videre hadde andre forskere funnet at nærvær av en amidgruppe i 17-stillingens sidekjede i tilsvarende 1 α -usubstituerte forbindelser hadde 15 en antagonistvirkning kjennetegnet ved antivitamin D-aktivitet (se US patent nr. 4 217 288).

Foreliggende oppfinnelse er basert på det funn at 1 α -hydroksyvitamin D-derivater hvor 17-stillingens bikjede er en mettet gruppe som terminerer i en amidgruppering, og som 20 bærer en hydroksylgruppe α - eller β -stående i forhold til amidfunksjonen, kan oppvise en spesielt nyttig kombinasjon av biologiske egenskaper, f.eks. representert ved god separasjon av cellemodulerende og kalsemiske aktiviteter koblet med forsterket aktivitetsvarighet. Denne senere egenskap er 25 spesielt overraskende, siden sådanne forbindelser kunne tenkes å tilsvare metabolske nedbrytningsprodukter som man ville forvente ble hurtigere eliminert fra systemet enn tilsvarende hydroksylerte amidderivater av vitamin D uten sidekjede.

30 Således tilveiebringes ifølge ett aspekt av foreliggende oppfinnelse forbindelser med den generelle formel (I)

5



(I)

10 hvor R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, hver
 representerer et hydrogenatom eller en alifatisk, cyklo-
 alifatisk, aralifatisk gruppe eller en arylgruppe eller
 sammen med nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner
 en heterosyklisk gruppe; R^3 representerer en metylgruppe
 15 med α - eller β -konfigurasjon; en av R^a og R^b representerer
 en hydroksygruppe eller beskyttet hydroksygruppe, og den
 andre representerer et hydrogenatom; Y representerer en
 valensbinding eller en alkylengruppe inneholdende opptil 3
 karbonatomer; og A= representerer en cykloheksylidengruppe
 20 som er særpreget for A-ringene i et 1α -hydroksylert vitamin
 D eller en analog derav.

Alifatiske grupper representert ved R^1 og R^2 kan f.eks.
 innbefatte lavere alkylgrupper, f.eks. inneholdende opptil
 6 karbonatomer, f.eks. som i metyl, etyl, propyl og butyl.

25 Cykloalifatiske grupper kan f.eks. innbefatte lavere
 cykloalkyl, f.eks. inneholdende 3-8 karbonatomer, f.eks.
 som i cyklopropyl, cyklopentyl og cykloheksyl. Aralifatiske
 grupper kan f.eks. innbefatte C_{6-12} -aryl- C_{1-4} -alkylgrupper,
 så som benzyl eller fenetyl. Arylgrupper kan f.eks.

30 innbefatte

C_{6-12} -karbosykliske arylgrupper, så som fenyl eller naftyl,
 eventuelt med én eller flere substituenten, f.eks. valgt
 fra halogen (f.eks. klor eller brom), lavere (f.eks. C_{1-4})
 alkyl, så som metyl, lavere alkoksyl (f.eks. metoksy),
 35 lavere alkanoyl (f.eks. acetyl), lavere alkylamino (f.eks.
 metylamino), di(lavere alkyl)amino (f.eks. dimetylamino),

nitro, karbamoyl og lavere alkanoylamino (f.eks. acetamido).

Hvor gruppen R^1R^2N- representerer en heterosyklisk gruppe, kan denne f.eks. inneholde ett eller flere heteroatomer 5 valgt fra O, N og S, og kan omfatte én eller flere ringer, f.eks. kan hver ha 5 eller 6 ringledd, f.eks. som i N-bundet pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morfolino, tiazolidinyl og tiamorfolino.

10 Hvor R^3 i formel (I) er en metylgruppe i α -konfigurasjonen, har forbindelsene 20R-konfigurasjonen som er karakteristisk for naturlige vitamin D-derivater; hvor R^3 er i β -konfigurasjonen, har forbindelsene 20S-konfigurasjonen som epivitamin D-derivater har. Det vil være underforstått at opp- 15 finnelsen også omfatter blandinger av de to isomerer, samt enkeltvise isomerer og blandinger av isomerer som er et resultat av nærvær av et optisk senter i sidekjeden ved tilknytningspunktet for hydroksylgruppen R^a eller R^b .

Cykloheksylidenringen representert ved A= vil normalt bære 20 hydroksylgrupper eller beskyttede derivater derav i 1α - og 3β -stillingene, og den kan bære ytterligere substituenten, f.eks. sådanne som har en tendens til å forsterke antiproliferativ aktivitet og/eller stimulere differensiering. A= kan således f.eks. representeres ved formelen (A-1)

25



30 hvor R^4 og R^5 , som kan være like eller forskjellige, hver representerer et hydrogenatom eller en O-beskyttende gruppe, og R^6 og R^7 , som kan være like eller forskjellige, er valgt fra hydrogenatomer og passende mono- eller diva-

lente substituerende grupper.

- Hvor en av R^a , R^b , R^4 og R^5 representerer O-beskyttende grupper, kan disse f.eks. være spaltbare O-beskyttende grupper som er alminnelig kjent i faget. Egnede grupper
- 5 innbefatter eterifiserende grupper, så som silylgrupper (f.eks. tri(lavere alkyl)silylgrupper, så som trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl eller t-butyldimetylsilyl; tri(aryl)silylgrupper, så som trifenylsilyl; og blandede alkylsilylgrupper); lavere (f.eks. C_{1-6})
- 10 alkylgrupper eventuelt avbrutt av et oksygenatom, så som metyl, metoksymetyl eller metoksyetoksymetyl; og sykliske grupper, så som tetrahydropyranyl. Esterifiserende O-beskyttende grupper innbefatter lavere (f.eks. C_{1-6}) alkanoyl, så som acetyl, propionyl, isobutyryl eller
- 15 pivaloyl; aroyl (f.eks. inneholdende 7-15 karbonatomer), så som benzoyl eller 4-fenylazobenzoyl; lavere alkansulfonyl, så som (eventuelt halogenert) metansulfonyl; og arensulfonyl, så som p-toluensulfonyl.

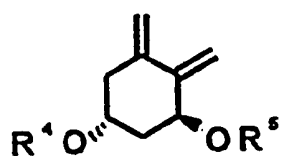
- O-beskyttede derivater er nyttige som mellomprodukter ved
- 20 fremstilling av aktive forbindelser med den generelle formel (I), hvor R^4 og R^5 representerer hydrogenatomer, og en av R^a og R^b representerer en hydroksylgruppe. Esterifisering eller annen beskyttelse av sidekjedens hydroksylgruppe R^a eller R^b kan også være til nytte når det er
- 25 ønskelig å separere stereoisomerer av forbindelsene (I), hvor, hvilket vanligvis vil være tilfellet, innføring av hydroksylgruppen i sidekjeden frembringer et optisk senter. Det vil være underforstått at vanligvis hvor enhver O-beskyttende gruppe er metabolsk labil *in vivo*, kan sådanne
- 30 etere og estere med formel (I) være nyttige direkte i terapien, som også etere kan være, i hvilke R^a og R^b representerer lavere alkoksygrupper.

- I det minste én av R^6 og R^7 i formel (A-1) ovenfor er med fordel et hydrogenatom. Substituenten som kan være til
- 35 stede som den andre av R^6 og R^7 , innbefatter f.eks. metyl-

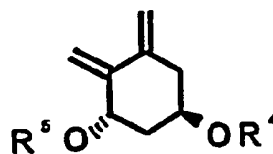
len, metyl og etylen (så at de danner en spirobundet cyklopropylgruppe med det tilknyttede karbonatom).

Representative A=-grupper som faller innenfor ovennevnte formel (A-1), innbefatter følgende:

5

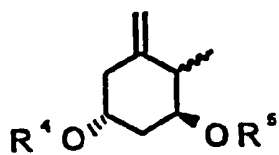


(A-2)

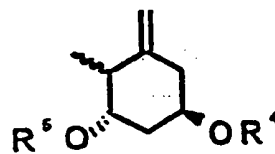


(A-3)

10



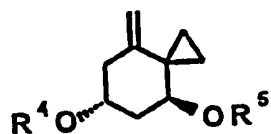
(A-4)



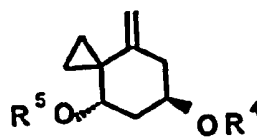
(A-5)

15

20



(A-6)

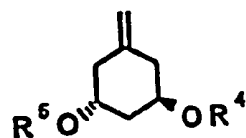


(A-7)

25

og

30



(A-8)

Man vil forstå at forbindelser inneholdende gruppene (A-2) og (A-3), er respektive 5,6-cis (dvs. 5Z)- og 5,6-trans (dvs. 5E) isomerer av vitamin D-analoger. Forbindelser inne-

holdende gruppene (A-4) og (A-5) er på lignende måte 5,6-cis- og 5,6-transisomerer respektive av 10,19-dihydrovitamin D-analoger, og forbindelser inneholdende (A-8) er 19-norvitamin D-analoger.

5 5,6-transisomerer ifølge oppfinnelsen er prinsipielt av interesse som mellomprodukter ved fremstilling av tilsvarende 5,6-cisisomerer, f.eks. som beskrevet mer detaljert i det følgende. Imidlertid vil 5,6-transisomerer, i hvilke R⁴ og R⁵ er hydrogenatomer eller metabolsk labile
10 grupper, ofte utøve biologisk aktivitet, f.eks. ca. én størrelsesorden mindre enn tilsvarende 5,6-cisisomerer, og de kan således være nyttige terapeutisk.

Aktive forbindelser med formel (I) utøver cellemodulerende aktivitet, f.eks. som vist ved at de frembringer celle-
15 differensiering og -modning, hemmer proliferasjon og/eller ved at de aktiverer monocytter (f.eks. som bestemt ved metoden beskrevet av Styrt et al., Blood (1986), 67, s. 334-342), mens de innehar undertrykket kalsemisk aktivitet i forhold til forbindelser så som 1 α -hydroksyvitamin D₃,
20 f.eks. som påvist ved lave virkninger på kalsium- og fosfornivåene i serum hos rotter; de kan følgelig oppvise et fordelaktig terapeutisk forhold mellom cellemodulerende aktivitet og kalsemisk aktivitet. Som angitt ovenfor, kan de også oppvise forsterket aktivitetsvarighet sammenlignet
25 med tidligere kjente forbindelser.

Den cellemodulerende aktivitet av sådanne aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen, kombinert med en vesentlig
mangel på kalsemisk virkning, gjør dem interessante (både alene og som hjelpestoffer) i behandlingen av neoplastisk
30 sykdom, spesielt myelogene leukemier og pulmonal neoplasi, og antyder at de kan anvendes som midler for å påskynde sårgrøing. De kan også anvendes enten alene eller som hjelpestoffer i kjemoterapien av infeksjon og i alle andre terapeutiske modaliteter hvor mononukleære fagocytter er
35 medvirkende, f.eks. ved behandling av bensykdommer (f.eks.

osteoporose, osteopeni og osteodystrofi, som i rakitt eller renal osteodystrofi), autoimmune sykdommer, vert-implantatreaksjon, transplantasjonsreaksjon, inflammatoriske sykdommer (inklusive modulasjon av immuninflammatoriske reaksjoner), neoplasier og hyperplasier, myopati, enteropati og spondylitisk hjertesykdom. Sådanne aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også være nyttige ved undertrykkelse av paratyreoidhormon (f.eks. som i kalsium-homøostase i serum), ved behandling av dermatologiske sykdommer (f.eks. inklusive akne, alopesi, eksem, pruritus, psoriasis og hudaldring, inklusive fotoaldring), hypertensjon, reumatoid artritt, psoriatisk artritt, sekundær hyperparatyreoidisme, astma, kognitiv forringelse og senil demens (inklusive Alzheimers sykdom), i fertilitetskontroll hos både mennesker og dyr, og ved behandling av forstyrrelser inklusive blodlevring, f.eks. ved oppløsning av eksisterende blodklumper og/eller forhindring av blodlevring. Oppfinnelsen omfatter anvendelse av disse forbindelser i terapien eller profylaksen av sådanne tilstander, og ved fremstilling av medikamenter for sådan behandling eller profylakse.

Vi tror at de aktive 20R-isomerer av sådanne forbindelser med formel (I) kan være foretrukket for behandling av infeksjoner, f.eks. i kombinasjonsterapi, mens de aktive 20S-epiisomerer kan være foretrukket for anvendelser som innbefatter en immunsuppressiv virkning, f.eks. ved behandling av autoimmune og inflammatoriske sykdommer, reumatoid artritt, diabetes, astma etc. Dette syn støttes av f.eks. arbeidet utført av Binderup et al. vedrørende 20-epivitamin D₃-analoger rapportert i *Biochemical Pharmacology* (1991), 42 (8), s. 1569-1575.

Slike virkninger på kalsiummetabolismen og benstrukturens kalsiummobilisering som oppvises av aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen, kan med fordel anvendes i applikasjoner, så som f.eks. behandling av bensykdommer.

Det er blitt rapportert (Neef et al., 9th Workshop on Vitamin D (1994)) at vedrørende vitamin D-forbindelser med konvensjonelle terminale, hydroksylerte sidekjeder i 17-
stilling (inklusive sidekjeder inneholdende et heteroatom i
5 23-stillingen) kan analoger med 20,20-dimetyl-, 20-metylen-
eller 20-spirocyklopropylgrupper utøve nyttig biologisk
aktivitet som generelt ligner aktiviteten av den
tilsvarende 20R-metylsubstituerte isomer snarere enn den
tilsvarende 20S-epiisomer. Foreliggende oppfinnelse omfat-
10 ter analoger av de ovenfor definerte forbindelser med for-
mel (I), hvor R^3 er valgt fra dimetyl.

Aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen kan formuleres for
administrasjon på enhver bekvem måte, f.eks. oralt (inklu-
sive sublingualt), parenteralt, rektalt eller ved inhala-
15 sjon; således formulerte farmasøytiske sammensetninger
omfatter et trekk i oppfinnelsen.

Oralt administrerbare sammensetninger kan, hvis ønskelig,
inneholde ett eller flere fysiologisk kompatible bærerstoff-
fer og/eller eksipienser, og de kan være faste eller fly-
20 tende. Sammensetningene kan ha enhver bekvem form, inklu-
sive f.eks. tabletter, belagte tabletter, kapsler, sugeta-
bletter, vandige eller oljeaktige suspensjoner, løsninger,
emulsjoner, siruper, eliksirer og tørre produkter som er
egnet for rekonstitusjon med vann eller et annet egnet
25 flytende vehikkel før anvendelse. Sammensetningene kan med
fordel fremstilles i enhetsdoseform. Tabletter og kapsler
ifølge oppfinnelsen kan, hvis ønskelig, inneholde konven-
sjonelle ingredienser, så som bindemidler, f.eks. siruper,
akasie, gelatin, sorbitol, tragant eller polyvinylpyrrolid-
30 don; fyllstoffer, f.eks. laktose, sukker, maisstivelse,
kalsiumfosfat, sorbitol eller glysin; Smøremidler, f.eks.
magnesiumstearat, talkum, polyetylenglykol eller silisium;
disintegranter, f.eks. potetstivelse; eller akseptable
fuktemidler, så som natriumlaurylsulfat. Tabletter kan
35 belegges ifølge fremgangsmåter som er velkjent i faget.

Flytende sammensetninger kan inneholde konvensjonelle additiver, så som suspensjonsmidler, f.eks. sorbitolsirup, metylcellulose, glukose-/sukkersirup, gelatin, hydroksymetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel
5 eller hydrogenerte spisefetter; emulgeringsmidler, f.eks. lecitin, sorbitanmonooleat eller akasie; ikke-vandige vehikler, hvilke kan innbefatte spiseoljer, f.eks. vegetabiliske oljer, så som arakisolje, mandelolje, fraksjonert kokosnøttolje, fiskeleveroljer, oljeaktige estere,
10 så som polysorbat 80, propylenglykol eller etylalkohol; og konserveringsmidler, f.eks. metyl eller propyl-p-hydroksybenzoater eller sorbinsyre. Flytende sammensetninger kan med fordel innkapsles i f.eks. gelatin for å gi et produkt i enhetsdoseform.

15 Sammensetninger for parenteral administrasjon kan formuleres under anvendelse av et injiserbart, flytende bærerstoff, så som sterilt, pyrogenfritt vann, sterilt, peroksidfritt etyloleat, dehydrert alkohol eller propylenglykol eller en dehydrert alkohol-/propylenglykolblanding, eller
20 de kan injiseres intravenøst, intraperitonealt eller intramuskulært.

Sammensetninger for rektal administrasjon kan formuleres med en konvensjonell suppositoriumbasis, så som kakaosmør eller et annet glyserid.

25 Sammensetninger for administrasjon ved inhalering formuleres med fordel for selvtrykkende leveranse, f.eks. i avmålt doseform, f.eks. som en suspensjon i et drivstoff, så som et halogenert hydrokarbon fylt på en aerosolbeholder utstyrt med en porsjonerende ventil.

30 Det kan være fordelaktig å innlemme en antioksidant, f.eks. askorbinsyre, butylert hydroksyanisol eller hydrokinon i sammensetningene ifølge oppfinnelsen for å forlenge deres lagringstid.

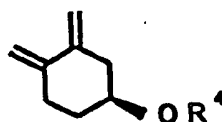
Hvis noen av ovennevnte sammensetninger fremstilles i enhetsdoseform, kan de f.eks. inneholde 0,1-500 μg , f.eks. 0,2-100 μg , av den aktive forbindelse ifølge oppfinnelsen pr. enhetsdoseform. Sammensetningene kan hvis ønskelig 5 innbefatte én eller flere ytterligere aktive ingredienser.

En egnet daglig dose av en aktiv forbindelse ifølge oppfinnelsen kan f.eks. være i området 0,2-1000 μg , f.eks. 0,4-200 μg , pr. dag, avhengig av faktorer så som alvoret i tilstanden som behandles og pasientens alder, vekt og 10 forfatning.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved enhver egnet metode, f.eks. en av de følgende:

- A) 5,6-cisforbindelser med formel (I) kan fremstilles ved isomerisering av en tilsvarende 5,6-transforbindelse, 15 etterfulgt, hvis nødvendig og/eller ønskelig, av fjerning av enhver O-beskyttende gruppe. Isomeriseringen kan utføres ved f.eks. behandling med jod, med et disulfid eller diselenid, eller ved bestråling med ultrafiolett lys, fortrinnsvis i nærvær av en triplettsensibilisator.
- 20 B) 5,6-transforbindelser med formel (I) kan fremstilles ved å hydroksylere en tilsvarende 1-usubstituert 5,6-transforbindelse, f.eks. en forbindelse (I) med en A=-gruppe med formel

25



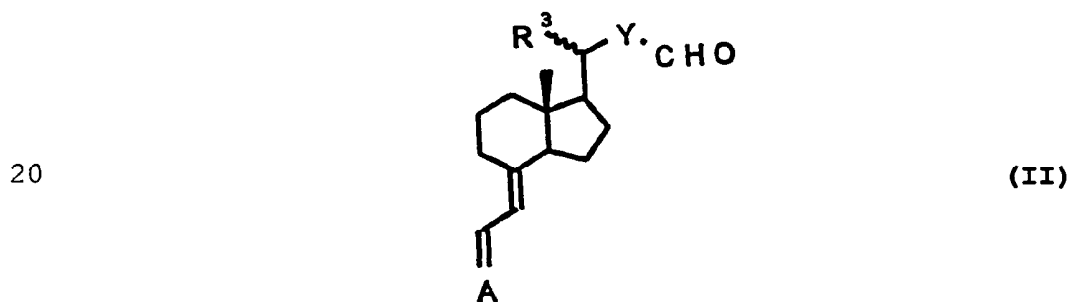
(A-9)

- 30 (hvor R⁴ er hydrogen eller en O-beskyttende gruppe). Sådanne hydroksylering kan utføres med en selenitester (som kan genereres *in situ* ved omsetning av selendioksid eller selensyre og en alkohol), f.eks. som beskrevet i GB-A-2038834, eller ved å anvende selensyre ved en pH-verdi i

området 3-9, f.eks. som beskrevet i GB-A-2108506; innholdet i begge disse beskrivelser er herved innlemmet ved referanse. Den 1-usubstituerte 5,6-transforbindelse kan, hvis ønskelig, fremstilles ved isomerisering av det tilsvarende 5,6-cisvitamin *in situ* under oksidasjonsbetingelsene.

C) Ved omsetning av en forbindelse inneholdende en forløper for den ønskede sidekjede i 17-stilling i ett eller flere trinn eller med én eller flere reaktanter som bidrar til å forme den ønskede sidekjede, etterfulgt, hvis nødvendig og/eller ønskelig, av isomerisering og/eller fjerning av O-beskyttende grupper.

Således kan f.eks. forbindelser med formel (I), hvor R^b representerer en hydroksylgruppe, fremstilles ved å omsette en forbindelse med den generelle formel (II)



25 (hvor R³, Y og A= er som definert ovenfor, idet A= fortrinnsvis er en av gruppene (A-2)-(A-8) i O-beskyttet form) med et metallert eller dimetallert salt av et amid med den generelle formel (III)

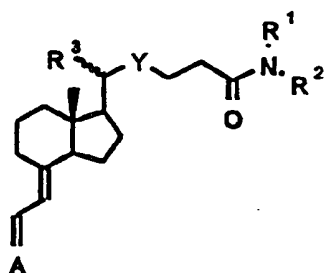


30 (hvor R¹ og R² er som definert ovenfor), f.eks. et alkali-metallsalt, så som et litiumsalt fremstilt ved omsetning av amidet III med en base, så som litiumdiisopropylamid.

Alternativt kan man fremstille en forløper av et ønsket β -hydroksyamidderivat med den generelle formel (I), f.eks. en tilsvarende syre, ester, tioester eller et nitril, og omdanne denne til den ønskede forbindelse (I), f.eks. ved direkte aminolyse av en ester eller tioester, eller via den tilsvarende frie syre (f.eks. erholdt ved hydrolyse av en ester, tioester eller et nitril) eller et syrehalogenid erholdt derfra; det vil være underforstått at nitrilene kan være delvis hydrolysert til forbindelser (I), hvor R^1 og R^2 begge er hydrogenatomer. Reagenser som kan anvendes ved fremstilling av sådanne forløpere, innbefatter egnede metallerte estere, dimetallerte syrer, silylketenacetalder, oksazoloner, oksazoliner og Reformatskis reagens, så som α -bromestere.

15 Forbindelser med den generelle formel (I), hvor R^a representerer en hydroksylgruppe, kan f.eks. fremstilles ved direkte hydroksylering av en forbindelse med den generelle formel (IV)

20



(IV)

25

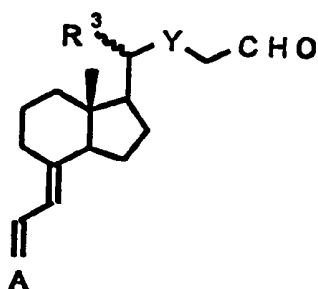
(hvor R^1 , R^2 , R^3 , Y og A= er som definert ovenfor), f.eks. ved autooksidasjon av et metallert (f.eks. litiert) derivat med luft eller oksygen i nærvær av en treverdig fosforforbindelse, så som trifenyfosfin, eller ved persyreoksidasjon av et silylert derivat.

Alternativt kan man benytte en forløper for et amid med den generelle formel (IV), så som en tilsvarende ester, og om- danne den resulterende α -hydroksyester til et tilsvarende

amid, f.eks. som beskrevet ovenfor.

Forbindelser (I), hvor R^a representerer en hydroksylgruppe, kan også fremstilles ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (V)

5



10

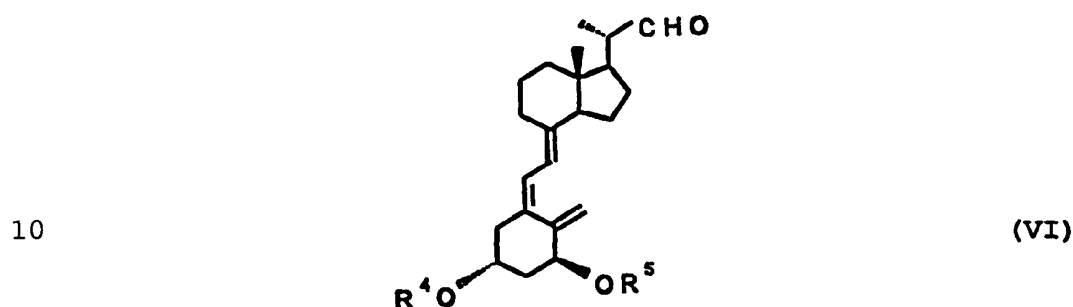
(hvor R^3 , Y og A= er som definert ovenfor) med et acylanion (dvs. en anionisk forløper for en acylgruppe, f.eks. et cyanidion) og omdanne det således erholdte produkt til det ønskede amid, f.eks. via en tilsvarende syre eller ester, f.eks. som beskrevet ovenfor.

α -hydroksyamider med den generelle formel (I) kan også fremstilles ved reduksjon av tilsvarende α -ketoamider eller forløpere for dem, f.eks. α -ketoestere. Sådanne teknikker kan være fordelaktige ved at de tillater stereoselektiv syntese av en ønsket stereoisomer, f.eks. ved å anvende reagenser, så som kirale boraner, for å utføre stereoselektiv reduksjon av en α -ketoester og omdanne produktet til et α -hydroksyamid (I), f.eks. som beskrevet ovenfor.

Forbindelser (I), hvor R^a og R^b representerer en lavere alkoksylgruppe, kan f.eks. fremstilles ved alkylering av en forbindelse (I), hvor R^a og R^b representerer en hydroksylgruppe, f.eks. ved omsetning med en base, så som et alkali-metallhydrid (f.eks. kaliumhydrid) og et alkylhalogenid (f.eks. det passende jodid). Det vil forstås at 1α - og 3β -hydroksylgruppene i utgangsmaterialet (I) fortrinnsvis bør være O-beskyttet under sådanne alkyleringer.

30

Forbindelser med de generelle formlene (II), (IV) og (V) kan i seg selv bli fremstilt på enhver bekvem måte, f.eks. som beskrevet i ovennevnte WO 93/09093. Én nyttig vei til sådanne forbindelser er fra forbindelser med den generelle formel (VI)



(hvor R^4 og R^5 er som definert ovenfor) og/eller 5,6-trans- isomerer derav og de tilsvarende 1-deoksyforbindelser; så-
 15 danne forbindelser kan erholdes ved oksidativ spaltning (f.eks. ved ozonolyse) av 22,23-dobbelbindingen i vitamin D_2 , 1α -hydroksyvitamin D_2 eller O-beskyttede derivater derav, idet disse fortrinnsvis stabiliseres ved dannelsen av
 20 et Diels Alders dienofilt addukt, f.eks. med svoveldioksid eller en diazacykloforbindelse, f.eks. som beskrevet i GB-A-2114570 (hvis innhold er innlemmet herved ved referanse).

Sådanne 20S-forbindelser (VI), eventuelt fremdeles i form av sine dienofile addukter, kan isomeriseres ved f.eks.
 25 behandling med en mild base, f.eks. en uorganisk base, så som natriumbikarbonat, eller en tertiær organisk base, så som 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan ("DABCO") eller 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en ("DBU"). Dette gir en blanding av 20R- og 20S-isomerer hvorfra den rene 20R-epiisomer kan
 30 isoleres kromatografisk; alternativt kan separasjon av en ønsket epiisomer utsettes til et senere trinn i syntesen, opptil og inklusive sluttrinnet.

Høyere homologer av forbindelser med den generelle formel (VI) og tilsvarende epiisomerer, dvs. forbindelser inne-
 35 holdende en alkylengruppe Y i 17-stillingens sidekjede, kan

f.eks. erholdes ved å redusere aldehydfunksjonen, f.eks. ved å anvende et metallhydridreduserende middel, så som natriumborhydrid, hvilket gir en tilsvarende hydroksymetylforbindelse. Denne kan omdannes til en tilsvarende halogenmetylforbindelse, f.eks. ved omdannelse til en sulfonat-ester, så som et tosylat, og nukleofil forskyvning av sulfonatgruppen ved omsetning med et halogenidsalt, så som et alkalimetallbromid, hvorefter halogenmetylforbindelsen kan omsettes med et metallcyanid eller et metallert derivat av acetonitril; den således innførte cyanogruppe kan omdannes til en karboksaldehydgruppe ved f.eks. omsetning med et metallhydridreduserende middel, så som diisobutylaluminiumhydrid. Denne totale prosedyre kan gjentas etter behov og gir forbindelser inneholdende en ønsket Y-gruppe.

15 Generelt kan O-beskyttede forbindelser med formlene (II), (IV) og (V), i hvilke A= representerer en gruppe (A-9) som definert ovenfor, underkastes 1α -hydroksylering som beskrevet under (B) ovenfor for å gi forbindelser hvor A= representerer en gruppe (A-2) eller (A-3) som definert
20 ovenfor, i hvilken R^5 representerer hydrogen. Sådanne forbindelser eller beskyttede derivater derav, f.eks. hvor R^5 er trimetylsilyl, kan hydrogenes (f.eks. i nærvær av en edelmetallkatalysator, så som tristrifenylfosfinrhodiumklorid) for å gi tilsvarende forbindelser hvor A= representerer en gruppe (A-4) eller (A-5) som definert ovenfor,
25 eller de kan syklopropaneres (f.eks. ved omsetning med metylenjodid i nærvær av et sink-/kobberpar) for å gi tilsvarende forbindelser hvor A= representerer en gruppe (A-6) eller (A-7) som definert ovenfor. Hvor det er
30 passende, kan de således erholdte forbindelser omdannes til forbindelser hvor R^5 er en O-beskyttende gruppe (f.eks. ved silylering).

19-norforbindelser, dvs. forbindelser hvor A= representerer en gruppe (A-8) som definert ovenfor, kan fremstilles som
35 beskrevet av Perlman et al., Tetrahedron Letters (1992), 33, s. 2937-2940.

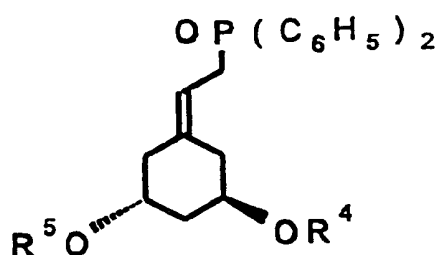
D) Ved omsetning av en forbindelse med formel (I) for å modifisere substitusjonsmønsteret omkring A=-gruppen, etterfulgt, hvis nødvendig og/eller ønskelig, av isomerisering og/eller fjerning av beskyttende grupper.

5 Således kan f.eks. forbindelser (I), hvor A= representerer en gruppe (A-4) eller (A-5), fremstilles ved hydrogenering av tilsvarende forbindelser hvor A= representerer (A-2) eller (A-3), f.eks. ved å anvende metoden i GB-A-1583749. Det vil forstås at sådan hydrogenering alternativt kan
10 utføres i et tidligere trinn i reaksjonssekvensen, f.eks. på et utgangsmateriale eller et mellomprodukt.

Forbindelser (I), hvor A= representerer en gruppe (A-6) eller (A-7), kan fremstilles fra tilsvarende forbindelser hvor A= representerer (A-2) eller (A-3) (hvor R⁴ er en O-
15 beskyttende gruppe, og R⁵ er et hydrogenatom eller en trimetylsilylgruppe) ved Simmons-Smith-metylering (se f.eks. Neef et al., Tetrahedron Letters (1991), 32, s. 5073-5076).

Forbindelser (I), hvor A= representerer en gruppe (A-8),
20 kan f.eks. fremstilles ved spaltning av 7,8-dobbeltbindingen i et egnet vitamin D-derivat (f.eks. en forløperforbindelse (I) hvor A= er en gruppe (A-9)), f.eks. ved ozonolyse eller ved suksessiv reaksjon med kaliumpermanaganat og natriumperjodat, etterfulgt av Wittig-Horner-
25 reaksjon av det resulterende 8-on med en egnet ring A-forløper, f.eks. med formel (VII)

30



(VII)

(hvor R^4 og R^5 representerer O-beskyttende grupper) - se f.eks. Perlman et al., Tetrahedron Letters (1992), 33, s.2937-2940.

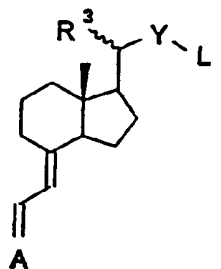
Generelt kan enten 5,6-cis- eller 5,6-transgeometri fore-
5 ligge i ethvert av de forskjellige trinn beskrevet i C) og D) ovenfor, skjønt det kan være foretrukket å anvende 5,6-transisomerer i den ovennevnte 1α -hydroksylering og de oksidative spaltningsreaksjoner av 22,23-dobbeltbindingen. Omdannelse av 5,6-transgeometri til 5,6-cisgeometri utføres
10 således mest fordelaktig etter innføring av 1α -hydroksylgruppen.

Det vil forstås at mange av reaksjonssekvensene beskrevet ovenfor også kan utføres med egnede steroid-5,7-diener (eller steroid-5-ener som kan omdannes til sådanne diener),
15 etterfulgt av omdannelse av de steroide produkter til de ønskede vitamin D-analoger, f.eks. ved bestråling med UV-lys.

Generelt kan O-beskyttende grupper som foreligger i 1α - og/eller 3β -stillingene og/eller i sidekjeden, fjernes ved
20 f.eks. konvensjonelle metoder som er veldokumentert i litteraturen. Således kan esterifiserende acylgrupper fjernes med basisk hydrolyse, f.eks. under anvendelse av alkali-metallalkoksid i en alkanol. Eterifiserende grupper, så som silylgrupper, kan fjernes ved syrehydrolyse eller
25 behandling med et fluoridsalt, f.eks. et tetraalkylammoniumfluorid. Anvendelse av sådanne syrelabile, men basestabile, beskyttende grupper kan være av spesiell fordel under homologiseringstrinnene for å bygge opp en ønsket sidekjede, i lys av de sterkt basiske betingelser
30 som normalt anvendes for sådanne reaksjoner.

Følgende ikke-begrensede eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen. Alle temperaturer er i EC. Hvor det er hensiktsmessig, identifiseres utgangsmaterialer og mellomprodukter med referanse til følgende generelle formel (VIII)

5



(VIII)

10 Fremstilling 1

- a) 20 α -acetoksymetyl-1 α -hydroksy-3 β -triisopropylsilyloksy-9,10-sekopregna-5(E),7-dien [formel (VIII) - A = (A-5), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O.CO.CH₃, Y = CH₂]

En løsning av tris-trifenylfosfinrhodiumklorid (450 mg) i
 15 benzen (30 ml) (eller i en 1:1-blanding av benzen og eta-
 nol) omrøres under hydrogen inntil det ikke lenger iakttas
 noe opptak. En løsning av 20 α -acetoksymetyl-1 α -hydroksy-3 β -
 triisopropylsilyloksy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien
 [formel (VIII) - A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ =
 20 H, L = O.CO.CH₃, Y^a = CH₂ - alternativt kan den tilsvarende
 1 α -trimetylsilyleter anvendes] (500 mg) i benzen (30 ml)
 tilsettes, og blandingen omrøres under hydrogen inntil 1
 ekvivalent hydrogen er blitt tatt opp (ca. 21 ml).
 Tittelforbindelsene renses ved kromatografi [10(R)- og
 25 10(S)-isomerene kan eventuelt separeres i dette trinn] og
 har UV λ_{maks} ca. 243, 251 og 261 nm, med ϵ = ca. 35 000; 40
 000 og 27 000 respektive.

- b) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -hydroksymetyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dien [formel (VIII) - A = (A-5), R³ =
 30 α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

Dienet fra (a) ovenfor (ca. 500 mg) i diklormetan (2 ml)
 behandles med klortriisopropylsilan (250 mg) og imidazol
 (350 mg), og blandingen omrøres over natten ved værelses-
 temperatur. Etter opparbeidelse oppløses den ubehandlede

bis-silyleter i tetrahydrofuran (10 ml), behandles med litiumaluminiumhydrid (100 mg) og omrøres ved værelses-temperatur i 1-2 timer. Etter nedbrytning av overskuddet av litiumaluminiumhydrid (forsiktig tilsetning av mettet, 5 vandig natriumsulfat) bearbeides reaksjonsblandingen for å gi tittelalkoholen.

Fremstilling 2

1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -hydroksymetyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dien [formel (VIII) - A = (A-4), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

5(E)-trienutgangsmaterialet i fremstilling 1(a) foto-isomeriseres i benzen i nærvær av fenazin ved bestråling i 1 time, hvilket gir det tilsvarende 5(Z)-trien. Dette produkt hydrogeneres som beskrevet i fremstilling 1(a) og 15 silyleres og deacetyleres som beskrevet i fremstilling 1(b), hvilket gir tittelforbindelsen. UV λ_{maks} ca. 243, 251 og 261 nm, med ϵ = ca. 35 000; 40 000 og 27 000 respektive.

Epiforbindelsene (dvs. 20 β -hydroksymetylforbindelsene) tilsvarende produktene i fremstillingene 1 og 2 fremstilles 20 ved de samme fremgangsmåter utgående fra 20-epiforbindelsen 20 β -acetoksymetyl-1 α -hydroksy-3 β -triisopropylsilyloksy-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [formel (VIII) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O.CO.CH₃, Y = CH₂]. Denne forbindelse fremstilles i sin tur ved isomeri- 25 sering av 20-aldehydet erholdt ved ozonolyse av svoveldioksidadduktet av vitamin D₂, etterfulgt av reduksjon og 1 α -hydroksylering av 20-epialdehydet.

Fremstilling 3

a) 20 α -acetoksymetyl-1 α -hydroksy-3 β -triisopropylsilyloksy-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dien [formel (VIII) - A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O.CO.CH₃, Y = CH₂]

En blanding av sink-/kobberparet (1,08 g) og diiodmetan (0,9 ml) i eter (6 ml) oppvarmes under tilbakeløp med omrøring i 40 minutter. En løsning av 20 α -acetoksymetyl-1 α -hydroksy-3 β -triisopropylsilyloksy-9,10-sekopregna-
 5 5(E),7,10(19)-trien [formel (VIII) - A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = O.CO.CH₃, Y^a = CH₂ - som et alternativ kan den tilsvarende 1 α -trimetylsilyleter anvendes] (ca. 500 mg) i eter (9 ml) tilsettes, og blandingen omrøres og oppvarmes under tilbakeløp inntil det
 10 meste av utgangsmaterialet er forsvunnet (TLC-kontroll: normalt ca. 4 timer for 1 α -trimetylsilyleteren, mindre for 1 α -hydroksyforbindelsen). Reaksjonsblandingen filtreres, løsningsmidlet fjernes, og produktet kromatograferes for å fjerne det resterende diiodmetan. Tittelforbindelsen har UV
 15 λ_{maks} ca. 246, 253 og 263 nm, med ϵ = ca. 29 000; 36 000 og 25 000 respektive.

b) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -hydroksymetyl-10-spirocyklopropyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dien [formel (VIII) - A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L =
 20 OH, Y = CH₂]

Dienet fra (a) ovenfor (ca. 500 mg) i diklormetan (2 ml) behandles med klortriisopropylsilan (250 mg) og imidazol (350 mg), og blandingen omrøres over natten ved værelses-temperatur. Etter opparbeidelse oppløses den ubehandlede
 25 bis-silyleter i tetrahydrofuran (10 ml), behandles med litiumaluminiumhydrid (100 mg) og omrøres ved værelses-temperatur i 1-2 timer. Etter nedbrytning av overskuddet av litiumaluminiumhydrid (forsiktig tilsetning av mettet, vandig natriumsulfat) bearbeides reaksjonsblandingen for å
 30 gi tittelalkoholen.

Fremstilling 4

1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -hydroksymetyl-10-spiro-cyklopropyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dien [formel (VIII) - A = (A-6), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

- 5 Fremgangsmåten i fremstilling 3(a) gjentas utgående fra det tilsvarende 5(Z)-trien, fremstilt ved fotoisomerisering av 5(E)-trienet som beskrevet i fremstilling 2; reaksjonen av 5(Z)-trienet er noe langsommere enn av 5(E)-trienet. Silylering og deacetylering som beskrevet i fremstilling 10 3(b) gir tittelforbindelsen. UV λ_{maks} ca. 246, 253 og 263 nm, med ϵ = ca. 29 000; 36 000 og 25 000 respektive.

Fremstilling 5

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

- 1 α ,3 β -bis-t-butyldimetylsilyloksy-20 α -formyl-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dien [formel (II) - A = (A-8), R¹ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, Y = valensbinding] erholdt som i Tetrahedron Lett. (1992), 33, s. 2937 (ca. 1,5 g) oppløses i 20 benzen (15 ml) og metanol (15 ml) og isomeriseres ved lagring over natten med DBU (400 μ l) ved 0 EC. Blandingen av normal(20 α -formyl)- og epi(20 β -formyl)aldehyd kan separeres ved kromatografi (kisel eluert med 15 % benzen i heksan) før eller etter reduksjon av aldehydet (ca. 1 g) i 25 benzen (30 ml) ved dråpevis behandling med natriumborhydrid (400 mg) i etanol (15 ml) ved 0 C, hvorefter reaksjonsblandingen omrøres ved 0 C i ytterligere 0,5 time. Etter opparbeidelse separeres produktet ved kromatografi (kisel-gel og eluering med benzen eller eter i heksan) for å gi 30 tittelforbindelsen.

Fremstilling 6

- a) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-23-nor-9,10-sekopregna-5(E),7,10,19-triensyre, nitril (blanding av 20-normal- og 20-epiisomerer) [formel (VIII) - A = (A-3), R³ = α - og β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = CN, Y = CH₂]

En løsning av 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20(α , β)-tosyloksymetyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [formel (VIII) - A = (A-3), R³ = α , β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = O.tosyl, Y = CH₂] (1 g) i dimetylsulfoksid (5 ml) inneholdende kaliumcyanid (390 mg) ble oppvarmet ved 90 EC i 2 timer, og produktet ble ekstrahert (dietyleter), vasket og rensset ved kolonnekromatografi for å gi tittelnitrilet (748 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 267, UV λ_{min} 229 nm; NMR (CCl₄) δ 5,36-6,13 (ABq, 6,7-H's), 4,83 (bs, 19-H's), 4,13-4,46 (m, 1,3-15 H's), 0,53 (s, 18-H's).

- b) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-23-nor-9,10-sekokola-5(E),7,10,19-triensyrekarboksaldehyd (blanding av 20-normal- og 20-epiisomerer) [formel (II) - A = (A-3), R³ = α - og β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

Nitrilet fra (a) ovenfor (480 mg) i heksan (3 ml) ble avkjølt til -78°C og behandlet med diisobutylaluminiumhydrid (1,4 ml i en 1 M løsning i heptan). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time, behandlet med eter og mettet ammoniumkloridløsning, og produktet ble isolert ved ekstraksjon i eter. Råproduktet hadde UV (Et₂O) λ_{maks} 270, UV λ_{min} 229 nm; IR (CCl₄) λ_{maks} 1730 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 10,6 (bs, CHO), 5,53-6,23 (ABq, 6,7-H's), 4,76 (bs, 19-H's), 4,16-4,43 (m, 1,3-H's), 0,56 (s, 18-H's).

- c) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20(α , β)-(2-hydroksyetyl)-9,10-sekopregna-5(E),7,10,19-trien [formel (VIII) - A = (A-3), R³ = α - og β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃-Si, L = OH, Y = (CH₂)₂]

Aldehydet fra (b) ovenfor (440 mg) i benzen (10 ml) ble behandlet ved 0°C med en løsning av natriumborhydrid (105 mg) i etanol (10 ml), etterfulgt av omrøring ved værelses-temperatur i 45 minutter. Etter opparbeidelse ble produktet 5 rensset ved kromatografi for å gi tittelforbindelsen (380 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 269, UV λ_{min} 228 nm; IR (CCl₄) λ_{maks} 3500-3700 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 5,53-6,3 (ABq, 6,7-H's), 4,73 (bs, 19-H's), 4,16-4,43 (m, 1,3-H's), 0,56 (s, 18-H's).

Isomerene (ved C-20) ble separert ved forsiktig kromato-10 grafi av 1,2 g blanding på kiselgel fremkalt med 30 % benzen i heksan. 20 β -(epi)isomeren (145 mg) var mindre polar og ble eluert først, etterfulgt av en blanding av isomerer og deretter 20 α -(normal)isomeren (360 mg).

15 d) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -(2-brometyl)-9,10-sekopregna-5(E), 7,10(19)-trien [formel (VIII) - A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = Br, Y = (CH₂)₂]

Den normale alkohol fra (c) (200 mg) ble omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer i diklormetan (5 ml) inneholdende p-toluensulfonylchlorid (110 mg) og pyridin (243 20 μ l). Natriumbikarbonat (20 ml av en mettet løsning) ble tilsatt, omrøringen fortsatte i ytterligere 2 timer, og reaksjonsblandingen ble opparbeidet. Det ubehandlede tosylat ble oppløst i acetonitril (6,6 ml) og diklormetan (6,6 ml) inneholdende litiumbromid (317 mg) og 1,8-bis-25 dimetylaminaftalen ("protonsvamp", 40 mg), og blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp ved 80°C i 30 minutter. Blandingene ble deretter avkjølt og opparbeidet for å gi tittelforbindelsen (261 mg, rensset ved kromatografi). UV (Et₂O) λ_{maks} 267, λ_{min} 228 nm; NMR (CCl₄) δ 5,43-6,16 (ABq, 30 6,7-H's), 4,76 (bs, 19-H's), 4,14-4,45 (m, 1,3-H's), 3,16 (m, CH₂Br), 0,5 (s, 18-H's).

Fremstilling 7

a) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formyl-9,10-seko-
pregna-5(E),7-dien [formel (II) - A = (A-5), R³ = α -
CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valensbinding]

5 Tittelforbindelsen fremstilles ved oksidasjon av produktet fra fremstilling 1(b) under anvendelse av pyridiniumdikromat, pyridiniumklorkromat eller aktivert dimetylsulfoksid (Swern-metoden).

b) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formyl-9,10-seko-
 10 pregna-5(Z),7-dien [formel (II) - A = (A-4), R³ = α -
CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valensbinding]

Tittelforbindelsen fremstilles ved lignende oksidasjon av produktet fra fremstilling 2.

c) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formyl-10-spiro-
 15 cyklopropyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dien [formel (II) -
A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valens-
binding]

Tittelforbindelsen fremstilles ved lignende oksidasjon av produktet fra fremstilling 3(b).

d) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formyl-10-spiro-
 20 cyklopropyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dien [formel (II) -
A = (A-6), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valens-
binding]

Tittelforbindelsen fremstilles ved lignende oksidasjon av produktet fra fremstilling 4.

Fremstilling 8

a) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formylmetyl-9,10-
sekopregna-5(E),7-dien [formel (II) - A = (A-5), R³ = α -

CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

Tittelforbindelsen fremstilles ved å omsette produktet fra fremstilling 1(b) i henhold til fremgangsmåtene i fremstillingene 6(a) og (b).

- 5 b) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formyl-metyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dien [formel (II) - A = (A-4), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

Tittelforbindelsen fremstilles ved en lignende reaksjon av produktet fra fremstilling 2.

- 10 c) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formylmetyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(E),7-dien [formel (II) - A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

Tittelforbindelsen fremstilles ved en lignende reaksjon av 15 produktet fra fremstilling 3(b).

- d) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20 α -formylmetyl-10-spirocyclopropyl-9,10-sekopregna-5(Z),7-dien [formel (II) - A = (A-6), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = CH₂]

20 Tittelforbindelsen fremstilles ved en lignende reaksjon av produktet fra fremstilling 4.

- e) 1 α , 3 β -bis-t-butyl-dimetylsilyloksy-20 β -formylmetyl-19-nor9,10-sekopregna-5(E),7-dien [formel (II) - A = (A-8), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, Y = CH₂]

25 Tittelforbindelsen fremstilles ved en lignende reaksjon av produktet fra fremstilling 5.

Eksempel 1

- 5 a) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-23-hydroksy-9,10-seko-
kola-5(E), 7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid,
blanding av 20R- og 20S-isomerer [formel (I) - A = (A-
3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α - og β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃-
Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valensbinding]

Litiumdiisopropylamid (0,5 ml av en 2,0 M løsning i
 heptan/tetrahydrofuran/etylbenzen - Aldrich, katalognr. 36,
 179-8) ble tilsatt dråpevis til en løsning av en blanding
 10 av 20R- og 20S-isomerene av 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyl-
 oksy-9,10-sekokola-5(E), 7,10(19)-trien-24-syre-piperi-
 dinamid [formel (IV) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -
 og β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valensbinding] (90 mg) og
 trifenylfosfin (63 mg) i tetrahydrofuran (1,5 ml), og den
 15 resulterende blanding ble omrørt i 1 time ved
 værelsestemperatur. Løsningen ble tilsatt dråpevis til
 dietyleter (2 ml), og oksygen ble ledet gjennom i 1 time.
 Reaksjonsblandingen ble kvalt med mettet, vandig am-
 moniumklorid, produktet ble ekstrahert med dietyleter, op-
 20 parbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittel-
 forbindelsen (30 mg) som en omtrentlig 1:1-blanding av 23R-
 og 23S-isomerene. UV (Et₂O) λ_{maks} 204, 269, λ_{min} 229 nm,
 $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 3,9; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3520-3240 (OH), 1625, 1460 cm⁻¹.

- 25 b) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-23-hydroksy-9,10-seko-
kola-5(Z), 7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid,
blanding av 20R- og 20S-isomerer [formel (I) - A = (A-
2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α - og β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃-
Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valensbinding]

30 En løsning av produktet fra (a) ovenfor (30 mg) i benzen
 (4 ml) inneholdende fenazin (14 mg) ble fotoisomerisert ved
 bestråling i 20 minutter. Produktet ble opparbeidet og
 isolert ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen
 (25 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 206, 261, λ_{min} 228 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,8.

- c) 1 α ,3 β -bis-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid, blanding av 20R- og 20S-isomerer [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α - og β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valensbinding]

Produktet fra (b) ovenfor (25 mg) i tetrahydrofuran (0,2 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,2 ml i en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (16 mg) ble isolert ved kromatografi. UV (Et₂O) λ_{maks} 207, 262, λ_{min} 228 nm, E_{maks}/E_{min} 1,7; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3620-3300 (OH), 1630, 1640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃)

δ 0,57 (s, 18-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,9-4,6 (m, 1,3,23-H's), 4,8, 5,4 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,5 (ABq, 6,7-H's).

Forbindelsen 1 α ,3 β -bis-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved en lignende reaksjon ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = valensbinding].

Forbindelsen 1 α ,3 β ,23-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved en lignende reaksjon ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = valensbinding].

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksey-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-syre-morfolinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OH}$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved en lignende reaksjon 5 ifølge trinnene (a)-(c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-morfolinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = \text{H}$, Y = valensbinding].

10 Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksey-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-4), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OH}$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved en lignende reaksjon ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-4), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = \text{H}$, Y = valensbinding].

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksey-10-spirocyklopropyl-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-6), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OH}$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved en lignende reaksjon ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-10-spirocyklopropyl-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-6), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = \text{H}$, Y = valensbinding].

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23b$ -trihydroksey-23-bis-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dimetylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OH}$, Y = $(\text{CH}_2)_2$] kan fremstilles ved en lignende reaksjon ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-23-bis-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dimetylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = \text{H}$, Y = $(\text{CH}_2)_2$].

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved en lignende reaksjon
 5 ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-t-butyl-dimetylsilyloksy-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = t\text{-Bu(Me)}_2\text{Si}$, $R^a = R^b = H$, Y = valensbinding].

10 Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23a$ -trihydroksy-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, Y = CH_2] kan fremstilles ved en lignende reaksjon
 15 ifølge trinnene (a)-(c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-23-homo-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = H$, Y = CH_2].

Eksempel 2

20 a) $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-23-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = OH$, $R^b = H$, Y = valensbinding]

Litiumdiisopropylamid (0,2 ml av en 2,0 M løsning i heptan/tetrahydrofuran/etylbenzen) ble tilsatt dråpevis til en
 25 løsning av $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (IV) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, Y = valensbinding] (160 mg) og trifenylfosfin
 30 (105 mg) i tetrahydrofuran (2 ml), og den resulterende blanding ble omrørt i 1 time ved værelsestemperatur. Løsningen ble tilsatt dråpevis til dietyleter (1 ml), og oksygen ble ført gjennom i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble kvalt med mettet, vandig ammoniumklorid, produktet ble

ekstrahert inn i dietyleter, opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav ureagert utgangsmateriale (20 mg) og tittelforbindelsen (110 mg) som en omtrentlig 1:1-blanding av 23R- og 23S-isomerene. UV (Et₂O) λ_{maks} 269, λ_{min} 229 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 4,6; IR (CCl₄) λ_{maks} 3520-3300 (OH), 1640, 1460 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,57 (s, 18-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,8-4,6 (m, 1,3,23-H's), 4,6-5,4 (bs, 19-H's), 5,3-6,4 (ABq, 6,7-H's).

b) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-23-hydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = valensbinding]

En løsning av produktet fra (a) ovenfor (110 mg) i benzen (14 ml) inneholdende fenazin (50 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 45 minutter. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (70 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 205, 262, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CCl₄) λ_{maks} 3520-3300 (OH), 1640, 1460 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,0-3,6 (m, NCH₂'s), 3,6-4,5 (m, 1,3,23-H's), 4,5, 5,2 (bs, 19-H's), 5,4-6,1 (ABq, 6,7-H's).

c) 20-epi-1 α , 3 β , 23-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,-10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valensbinding]

Produktet fra (b) ovenfor (70 mg) i tetrahydrofuran (0,5 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,5 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (16 mg) ble isolert ved kromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 207, 263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3200 (OH), 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,57 (s, 18-H's), 0,97 (d, 21-H's), 3,0-3,8 (m, NCH₂'s), 3,8-4,6 (m, 1,3,23-H's), 4,8, 5,4 (ea. s, 19-H's), 5,7-6,6 (ABq, 6,7-H's).

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-
 5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A
 = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a =$
 OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved en lignende
 5 reaksjon ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra
 $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-9,10-sekokola-
 5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A
 = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, R^a
 = $R^b = H$, Y = valensbinding].

10 Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-
 5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A =
 (A-2), $R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$,
 Y = valensbinding] kan fremstilles ved lignende omsetning
 ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-
 15 triisopropylsilyloksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-
 trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 =$
 C_2H_5 , $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = H$, Y =
 valensbinding].

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-
 20 5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-morfolinamid [formel (I) - A =
 (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$,
 $R^a = OH$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved lignende
 omsetning ifølge trinnene (a)-(c) ovenfor utgående fra
 $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-9,10-sekokola-
 25 5(E),7,10(19)-trien-24-syre-morfolinamid [formel (I) - A =
 (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-}$
 $\text{Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = H$, Y = valensbinding].

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23a$ -trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10-
 sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel
 30 (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b =$
 H, $R^a = OH$, Y = CH_2] kan fremstilles ved lignende omsetning
 ifølge trinnene (a)-(c) ovenfor utgående fra $1\alpha, 3\beta$ -bis-tri-
 isopropylsilyloksy-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(E),7,10-
 (19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2),
 35 $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b =$

H, Y = CH₂].

Forbindelsen 1 α ,3 β ,23-trihydroksey-20-epi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-8), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved lignende omsetning ifølge trinnene (a) og (c) ovenfor utgående fra 1 α ,3 β -bis-t-butyldimetylsilyloksy-20-epi-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-8), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, R^a = R^b = H, Y = valensbinding].

Eksempel 3

a) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksey-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av N-acetylpiperidin (305 mg) i tetrahydrofuran (5 ml) ble behandlet med litiumdiisopropylamid (1 ml av en 2 M løsning i tetrahydrofuran, tilsatt dråpevis), omrørt i 1 time ved værelsestemperatur og deretter avkjølt til -78°C, hvorefter en løsning av 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20S-formyl-9,10-sekopregna-5(E),7,10(19)-trien [formel (II) - A = (A-3), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valensbinding] (333 mg) i tetrahydrofuran (5 ml) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende blanding fikk oppvarmes til værelsestemperatur, ble kvalt med mettett, vandig ammoniumklorid, og produktet ble ekstrahert inn i etylacetat og rensert ved kromatografi på kiselgel (idet man eluerte med etylacetat i heksan) for å gi i elueringsrekkefølge:

uomsatt utgangsmateriale (75 mg);

den mindre polare isomer av tittelforbindelsen (100 mg), UV (Et₂O) λ_{maks} 269, λ_{min} 234 nm, E_{maks}/E_{min} 3,0; IR (CCl₄) λ_{maks} 3620-3300 (OH), 1630, 1465 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,6 (s, 18-

H's), 3,1-3,8 (m, NCH₂'s), 3,8-4,8 (m, 1,3,22-H's), 4,8-5,1 (bs, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's); og

den mer polare isomer av tittelforbindelsen (160 mg), UV (Et₂O) λ_{maks} 269, λ_{min} 231 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 3,3; IR (CCl₄) λ_{maks} 3620-3300 (OH), 1630, 1465 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,7-4,7 (m, 1,3,22-H's), 4,7-5,0 (bs, 19-H's), 5,4-6,6 (ABq, 6,7-H's).

- b) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-9,10-sekoka-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av den mindre polare isomer fra (a) ovenfor (50 mg) i benzen (6,5 ml) inneholdende fenazin (22 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 30 minutter. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi for å gi tittelforbindelsen (35 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 262, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3600-3200 (OH), 1610, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,7-4,7 (m, 1,3,22-H's), 4,8-5,2 (ea. s, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

- c) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-9,10-sekoka-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer B) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av den mer polare isomer fra (a) ovenfor (70 mg) i benzen (9 ml) inneholdende fenazin (32 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 45 minutter. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi for å gi tittelforbindelsen (60 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 262, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,5; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3200 (OH), 1615, 1445 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,0-3,6 (m, NCH₂'s), 3,6-4,5 (m, 1,3,22-H's), 4,6-5,2 (ea. s, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

d) 1 α , 3 β , 22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z), 7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

5 Produktet fra (b) ovenfor (35 mg) i tetrahydrofuran (0,3 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,3 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (20 mg) ble isolert ved 10 tynnsjiktskromatografi. UV (Et₂O) λ_{maks} 263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3240 (OH), 1615, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H's), 0,95 (d, 21-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,8-4,6 (m, 1,3,22-H's), 4,8-5,4 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,5 (ABq, 6,7-H's).

15 e) 1 α , 3 β , 22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z), 7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer B) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

20 Produktet fra (c) ovenfor (60 mg) i tetrahydrofuran (0,5 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,5 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (24 mg) ble isolert ved tynnsjiktskromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 263, λ_{min} 227 nm, 25 $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3160 (OH), 1615, 1445 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,0-3,6 (m, NCH₂'s), 3,6-4,4 (m, 1,3,22-H's), 4,5-5,2 (ea. s, 19-H's), 5,5-6,4 (ABq, 6,7-H's).

30 f) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-9,10-sekokola-5(E), 7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-3), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av N,N-diisopropylacetamid (515 mg) i tetr-

ahydrofuran (13,5 ml) ble behandlet med litiumdiisopropylamid (1,5 ml av en 2 M løsning i tetrahydrofuran, tilsatt dråpevis), omrørt i 1,5 time ved værelsestemperatur og deretter avkjølt til -78°C . En løsning av $1\alpha,3\beta$ -bis-
 5 triisopropylsilyloksy-20S-formyl-9,10-sekopregna-
 5(E),7,10(19)-trien [formel (II) - A = (A-3), $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, Y = valensbinding] (100 mg) i tetrahydrofuran (2 ml) ble behandlet ved -78°C med en porsjon av den således erholdte enolatløsning (3,8 ml,
 10 tilsatt dråpevis). Temperaturen ble holdt ved -78°C i 1 time, hvorefter reaksjonsblandingen ble kvalt med mettet, vandig ammoniumklorid, og produktet ble ekstrahert med etylacetat og rensert ved kromatografi for å gi (A) den mindre polare isomer av tittelforbindelsen (38 mg): UV
 15 $(\text{Et}_2\text{O}) \lambda_{\text{maks}} 268 \text{ nm}$; IR $(\text{CCl}_4) \lambda_{\text{maks}} 3600\text{-}3300 \text{ (OH)}, 1635 \text{ cm}^{-1}$;
 NMR $(\text{CCl}_4) \delta 0,6 \text{ (s, 18-H's)}, 3,3\text{-}4,0 \text{ (m, NCH}_2\text{'s)}, 4,0\text{-}4,8 \text{ (m, 1,3,22-H's)}, 4,8\text{-}5,0 \text{ (bs, 19-H's)}, 5,4\text{-}6,4 \text{ (ABq, 6,7-H's)}$; og

(B) den mer polare isomer (48 mg): UV $(\text{Et}_2\text{O}) \lambda_{\text{maks}} 269 \text{ nm}$;
 20 IR $(\text{CCl}_4) \lambda_{\text{maks}} 3600\text{-}3200 \text{ (OH)}, 1630, 1470 \text{ cm}^{-1}$; NMR $(\text{CDCl}_3) \delta 0,53 \text{ (s, 18-H's)}, 3,2\text{-}3,7 \text{ (m, NCH's)}, 3,7\text{-}4,7 \text{ (m, 1,3,22-H's)}, 4,7\text{-}5,1 \text{ (bs, 19-H's)}, 5,5\text{-}6,5 \text{ (ABq, 6,7-H's)}$.

g) $1\alpha,3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-9,10-sekola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{i-Pr}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $\text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = valensbinding]
 25

En løsning av den mindre polare isomer fra (f) ovenfor (38 mg) i benzen (5 ml) inneholdende fenazin (17 mg) ble
 30 fotoisomerisert ved bestråling i 1 time. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittel-
 forbindelsen (30 mg). UV $(\text{Et}_2\text{O}) \lambda_{\text{maks}} 263, \lambda_{\text{min}} 226 \text{ nm}$,
 $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}} 2,1$; IR $(\text{CCl}_4) \lambda_{\text{maks}} 3600\text{-}3200 \text{ (OH)}, 1635, 1470 \text{ cm}^{-1}$;
 35 NMR $(\text{CCl}_4) \delta 0,56 \text{ (s, 18-H's)}, 3,3\text{-}4,6 \text{ (m, NCH's)}, 1,3,22\text{-H's)}, 4,6\text{-}5,3 \text{ (ea. s, 19-H's)}, 5,5\text{-}6,3 \text{ (ABq, 6,7-}$

H's).

- h) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid (isomer B) [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av den mer polare isomer fra (f) ovenfor (48 mg) i benzen (6 ml) inneholdende fenazin (22 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 1 time. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (30 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 264, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 2,0; IR (CCl₄) λ_{maks} 3600-3200 (OH), 1630, 1465 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,2-4,6 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 4,7-5,2 (ea. s, 19-H's), 5,5-6,3 (ABq, 6,7-H's).

- 15 i) 1 α , 3 β , 22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

Produktet fra (g) ovenfor (30 mg) i tetrahydrofuran (0,23 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,23 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (14 mg) ble isolert ved tynnsjiktskromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 265, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 2,0; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3200 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,57 (s, 18-H's), 0,93 (d, 21-H's), 3,5-4,6 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 4,7-5,4 (ea. s, 19-H's), 5,7-6,6 (ABq, 6,7-H's).

- j) 1 α , 3 β , 22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid (isomer B) [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

Produktet fra (h) ovenfor (38 mg) i tetrahydrofuran (0,285 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,285 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen 5 opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (21 mg) ble isolert ved tynnsjiktskromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 265, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 2,0; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3220 (OH), 1620, 1455 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 3,6-4,7 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 4,8-5,4 (ea. s, 19-H's), 5,7-6,6 (ABq, 10 6,7-H's).

Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-syre-dimetylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan på lignende måte fremstilles ved å 15 gjenta ovennevnte fremgangsmåter under anvendelse av N,N-dimetylacetamid som amid istedenfor N-acetylpiperidinet som ble anvendt i trinn (a) eller N,N-diisopropylacetamid som ble anvendt i trinn (f).

Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10- 20 (19)-trien-24-syre-morfolinamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan på lignende måte fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N-acetylmorfin som amid.

25 Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-syre-metylanilid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = C₆H₅, R² = CH₃, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan på lignende måte fremstilles ved å 30 gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N-metylacetanilid som amid.

Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10-(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan på lignende måte fremstilles ved å gjenta ov-

ennevnte fremgangsmåter og anvende N,N-dietylacetamid som amid.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 22$ -trihydroksy-9,10-sekokola-5(E), 7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-5), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valensbinding] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra fremstilling 7(a) ved å anvende ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 22$ -trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z), 7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-4), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valensbinding] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra fremstilling 7(b) ved å anvende ovennevnte fremgangsmåter.

15 Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 22$ -trihydroksy-10-spirocyklopropyl-9,10-sekokola-5(E), 7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-7), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valensbinding] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra fremstilling 7(c) ved å anvende 20 ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 22$ -trihydroksy-10-spirocyklopropyl-9,10-sekokola-5(Z), 7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-6), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valensbinding] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra fremstilling 7(d) ved å anvende 25 ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 22$ -trihydroksy-19-nor-9,10-sekokola-5, 7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valensbinding] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og $1\alpha, 3\beta$ -bis-t-butyldimetylsilyloksy-20 α -formyl-19-nor-9,10-sekopregna-5,7-dien [formel (II) - A = (A-8), $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = t\text{-Bu(Me)}_2\text{Si}$, Y = valensbinding] ved å anvende oven-

nevnte fremgangsmåter.

Eksempel 4

- 5 a) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-22-hydroksy-9,10-sekokola-5(E), 7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid
[formel (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴
= R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av N-acetylpiperidin (914 mg) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med litiumdiisopropylamid (3 ml av en 2 M løsning i tetrahydrofuran, tilsatt dråpevis), omrørt i 10 1 time ved værelsestemperatur og deretter avkjølt til -78°C. En porsjon av løsningen (3,6 ml) ble tilsatt dråpevis til en løsning av 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20R-formyl-9,10-sekopregna-5(E), 7,10(19)-trien [formel (II) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valensbinding] 15 (170 mg) i tetrahydrofuran (3 ml). Den resulterende blanding fikk anta værelsestemperatur og ble kvalt med mettett, vandig ammoniumklorid, og produktet ble ekstrahert med etylacetat og rensert ved kromatografi på kiselgel (idet man eluerte med etylacetat i heksan), hvilket gav 20 tittelforbindelsen (175 mg) som en blanding av 22R- og 22S-isomerer. UV (Et₂O) λ_{maks} 272, 207, λ_{min} 232 nm, E_{maks}/E_{min} 3,1; IR (CCl₄) λ_{maks} 3600-3300 (OH), 1630, 1465 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,64 (s, 18-H's), 3,1-3,8 (m, NCH₂'s), 3,8-4,8 (m, 1,3,22-H's), 4,8-5,1 (bs, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's).

- 25 b) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-22-hydroksy-9,10-sekokola-5(Z), 7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid
[formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴
= R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av produktet fra (a) ovenfor (45 mg) i benzen 30 (6 ml) inneholdende fenazin (21 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 20 minutter. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (32 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 264, 207, λ_{min} 227 nm, E_{maks}/E_{min} 1,8;

IR (CDCl₃) λ_{maks} 3660-3300 (OH), 1620, 1465 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,8-4,7 (m, 1,3,22-H's), 4,7, 5,3 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,4 (ABq, 6,7-H's).

c) 20-epi-1 α ,3 β ,22-trihydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,-
 5 10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A =
(A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b =
OH, Y = valensbinding]

Produktet fra (b) ovenfor (32 mg) i tetrahydrofuran (0,25 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,25 ml av
 10 en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (15 mg) ble isolert ved preparativ tynnsjiktskromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 265, 207, λ_{min} 228 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,8; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3660-3200 (OH),
 15 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 3,1-3,8 (m, NCH₂'s), 3,8-4,6 (m, 1,3,23-H's), 4,8, 5,4 (ea. s, 19-H's), 5,7-6,6 (ABq, 6,7-H's).

d) 22-benzyloksi-1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-
 20 9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid
[formel (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴
= R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = C₆H₅, Y = valensbinding]

Blandingen av 22R- og 22S-isomerene fra (a) ovenfor (40 mg) i pyridin (1,0 ml) ble behandlet med benzoylklorid (40 mg) i 3 timer ved værelsestemperatur. Etter opparbeidelse ble
 25 det funnet at 22R- og 22S-benzoatesterne kunne separeres ved tynnsjiktskromatografi (kiselgel, idet man eluerte med etylacetat i heksan), hvilket gav (i) den mindre polare isomer av tittelforbindelsen (30 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 271, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 2,8; IR (CDCl₃) λ_{maks} 1710 (ester C=O),
 30 1630, 1460 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H's), 3,2-3,7 (m, NCH₂'s), 3,9-4,8 (m, 1,3-H's), 4,8-5,0 (bs, 19-H's), 5,5-6,5 (ABq, 6,7-H's), 6,9-8,1 (m, C₆H₅), og (ii) den mer polare isomer av tittelforbindelsen (14 mg).

- e) 22-benzoyloksy-1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = C₆H₅, Y = valensbinding]

En løsning av den mindre polare isomer fra (d) ovenfor, som man antok av basis av Crams regel å være 22R (50 mg), i benzen (5 ml) inneholdende fenazin (20 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 20 minutter. Produktet ble opp-

10 arbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (40 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 263, λ_{min} 244 nm, E_{maks}/E_{min} 1,1; IR (CDCl₃) λ_{maks} 1705, 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H's), 3,3-3,8 (m, NCH's), 4,0-4,8 (m, 1,3-H's), 4,8-5,3 (ea. s, 19-H's), 5,3-5,8 (m, 22-H's), 5,5-6,3 (ABq, 15 6,7-H's), 7,3-8,3 (m, Ar H's).

- f) 22-benzoyloksy-1 α ,3 β -dihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = C₆H₅CO₂, Y = valensbinding]

20 Produktet fra (e) ovenfor (40 mg) i tetrahydrofuran (0,3 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,3 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (20 mg) ble isolert ved

25 tynnsjikt-kromatografi. UV (Et₂O) λ_{maks} 228, 265, λ_{min} 247 nm, E_{maks}/E_{min} 1,1; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3700-3200 (OH), 1710, 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,6 (s, 18-H's), 1,1 (d, 21-H's), 3,1-3,7 (m, NCH's), 3,8-4,6 (m, 1,3-H's), 4,7-5,6 (2 ea. s, m, 19,22-H's), 5,6-6,5 (ABq, 6,7-H's), 7,1-8,1 (m, Ar H's).

- 30 g) 22-hydroksy-1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av den mindre polare isomer fra (d) ovenfor (140 mg) ble behandlet med vandig natriumhydroksid (0,2 ml, 2 M) i n-butanol (2 ml) i 2 dager ved værelsestemperatur. Produktene ble opparbeidet og isolert ved tynnsjiktskromatografi. I tillegg til uomsatt utgangsmateriale (23 mg) og 22,23-alken (35 mg), fremstilt ved eliminering, ble det erholdt tittelforbindelsen (41 mg). IR (CDCl₃) λ_{maks} 3600-3200, 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 3,1-3,9 (m, NCH's), 3,9-4,8 (m, 1,3-H's), 4,8-5,1 (bs, 19-H's), 5,6-6,7 (ABq, 6,7-H's).

h) 22-hydroksy-1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av produktet fra (g) ovenfor (41 mg) i benzen (5 ml) inneholdende fenazin (20 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 20 minutter. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (30 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 262, λ_{min} 227 nm, E_{maks}/E_{min} 1,5; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3650-3200 (OH), 1615, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 3,1-3,8 (m, NCH₂'s), 4,0-4,6 (m, 1,3,22-H's), 4,7, 5,3 (ea. s, 19-H's), 5,7-6,3 (ABq, 6,7-H's).

i) 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,-10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A) [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

Produktet fra (h) ovenfor (30 mg) i tetrahydrofuran (0,25 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,25 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (17 mg) ble isolert ved preparativ tynnsjiktskromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 263, λ_{min}

227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3140 (OH), 1610, 1445 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 0,88 (d, 21-H's), 3,1-3,8 (m, NCH₂'s), 4,0-4,6 (m, 1,3,22-H's), 4,8-5,4 (ea. s, m, 19-H's), 5,7-6,8 (ABq, 6,7-H's).

5 Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dimetylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N,N-dimetylacetamid istedenfor N-10 acetylpiperidinet i trinn (a).

Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-morfolinamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å gjenta 15 ovennevnte fremgangsmåter og anvende N-acetylmorfin istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-N,N-dicyklopropylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = cyklopropyl, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = 20 R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N,N-dicyklopropylacetamid istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

Forbindelsen 1 α ,3 β ,22-trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-25 5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N,N-dietylacetamid istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

Eksempel 5

- a) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(E), 7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-3), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av N,N-diisopropylacetamid (1,03 g) i tetrahydrofuran (15 ml) ble behandlet med litiumdiisopropylamid (3 ml av en 2 M løsning i tetrahydrofuran, tilsatt dråpevis), omrørt i 1 time ved værelsestemperatur og deretter avkjølt til -78°C. En løsning av 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20R-formyl-9,10-sekopregna-5(E), 7,10(19)-trien [formel (II) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = valensbinding] (120 mg) i tetrahydrofuran (2 ml) ble behandlet ved -78°C med en porsjon av den således erholdte enolatløsning (2,9 ml, tilsatt dråpevis). Temperaturen ble holdt ved -78°C i 15 minutter, hvorefter reaksjonsblandingen ble kvalt med mettet, vandig ammoniumklorid, og produktet ble ekstrahert med etylacetat og rensert ved kromatografi, hvilket gav (A) den mindre polare isomer av tittelforbindelsen (13 mg): UV (Et₂O) λ_{maks} 268, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/\lambda_{\text{min}}$ 4,4, og

(B) den mer polare isomer (52 mg): UV (Et₂O) λ_{maks} 269 nm; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3600-3200 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,56 (s, 18-H's), 3,2-4,7 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 4,7-5,0 (bs, 19-H's), 5,4-6,6 (ABq, 6,7-H's).

- b) 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z), 7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid (isomer B) [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = valensbinding]

En løsning av den mer polare isomer fra (a) ovenfor (52 mg) i benzen (6,5 ml) inneholdende fenazin (23 mg) ble fotoiso-

merisert ved bestråling i 40 minutter. Produktet ble opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (40 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 263, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,4; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3600-3200 (OH), 1615, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,3-4,6 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 4,6-5,3 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,4 (ABq, 6,7-H's).

c) 1 α , 3 β , 22-trihydroksy-20-epi-9,10-sekokola-5(Z), 7, -
10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid (isomer B) [formel
 10 (I) - A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a
= H, R^b = OH, Y = valensbinding]

Produktet fra (b) ovenfor (40 mg) i tetrahydrofuran (0,3 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,3 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (16 mg) ble isolert ved tynnsjikt-kromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3160 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,53 (s, 18-H's), 0,87 (d, 21-H's), 3,0-4,6 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 5,0-5,3 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,5 (ABq, 6,7-H's).

Eksempel 6

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

En løsning av N-acetylpyridin (457 mg) i tetrahydrofuran (13,5 ml) ble behandlet med litiumdiisopropylamid (1,5 ml av en 2 M løsning i tetrahydrofuran, tilsatt dråpevis), omrørt i 1 time ved værelsestemperatur og deretter avkjølt til -78°C. En løsning av 1 α , 3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20(epi)-formylmetyl-9,10-sekopregna-5(E), 7, 10(19)-trien [formel (II) - A = (A-3), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y

= CH₂] (75 mg) i tetrahydrofuran (2 ml) ble behandlet ved -78°C med en porsjon av den således erholdte enolatløsning (2,5 ml, tilsatt dråpevis). Reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur og stod i 3 timer, hvorefter den ble 5 kvalt med mettet, vandig ammoniumklorid, og produktet ble ekstrahert inn i dietyleter og renset ved kromatografi på kiselgel (idet man eluerte med etylacetat i heksan), hvilket gav uomsatt utgangsmateriale (20 mg) og tittelforbindelsen (175 mg) som en blanding av 23R- og 23S-
 10 isomerene. UV (Et₂O) λ_{maks} 269, IR (CDCl₃) λ_{maks} 3600-3320 (OH), 1635, 1470 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,51 og 0,56 (s, 18-H's), 3,1-3,6 (m, NCH₂'s), 3,6-4,7 (m, 1,3,23-H's), 4,7-5,0 (bs, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's).

b) 1α,3β-bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-23-homo-23-hydroksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = (CH₂)₅, R³ = β-CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]
 15

En løsning av de blandede 23R- og 23S-isomerer fra (a) ovenfor (60 mg) i benzen (7,5 ml) inneholdende fenazin (27
 20 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 35 minutter. Produktene ble opparbeidet og isolert ved kromatografi, hvilket gav (A) den mindre polare isomer av tittelforbindelsen (30 mg): UV (Et₂O) λ_{maks} 264, λ_{min} 227 nm, E_{maks}/λ_{min} 1,9; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3600-3320 (OH), 1635, 1470 cm⁻¹; NMR
 25 (CCl₄) δ 0,53 (s, 18-H's), 3,0-3,6 (m, NCH₂'s), 3,6-4,6 (m, 1,3,23-H's), 4,6, 5,2 (ea. s, 19-H's), 5,5-6,3 (ABq, 6,7-H's), og

(B) den mer polare isomer (24 mg): UV (Et₂O) λ_{maks} 265, λ_{min} 227 nm, E_{maks}/λ_{min} 1,9; IR (CCl₄) λ_{maks} 3600-3300 (OH), 1635,
 30 1470 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,0-3,6 (m, NCH₂'s), 3,6-4,6 (m, 1,3,23-H's), 4,6, 5,3 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,5 (ABq, 6,7-H's).

c) 1α,3β,23-trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer B)

[formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β-CH₃, R⁴
= R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

Den mer polare isomer fra (b) ovenfor (24 mg) i tetrahydrofuran (0,18 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,18 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (13 mg) ble isolert ved preparativ tynnsjikt-skromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 265, λ_{min} 220 nm, E_{maks}/E_{min} 2,0; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3300 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 0,83 (d, 21-H's), 3,1-3,7 (m, NCH₂'s), 3,7-4,6 (m, 1,3,23-H's), 4,7, 5,4 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's).

d) 1α,3β,23-trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid (isomer A)
15 [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β-CH₃, R⁴
= R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

Den mindre polare isomer fra (b) ovenfor (30 mg) i tetrahydrofuran (0,24 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,24 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (13 mg) ble isolert ved preparativ tynnsjikt-skromatografi. UV (EtOH) λ_{maks} 266, λ_{min} 228 nm, E_{maks}/E_{min} 2,0; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3640-3240 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,56 (s, 18-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,7-4,5 (m, 1,3,23-H's), 4,7, 5,5 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's).

Forbindelsen 1α,3β,23-trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dimetylamid [formel (I) - A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = β-CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N,N-dimetylacetamid istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-morfolinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = CH₂] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N-acetylmorfin istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-N-metylanilid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = CH₂] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N-metylacetanilid istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = C_2H_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = CH₂] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N,N-dietylacetamid istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-20-epi-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-N,N-dicyklopropylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = \text{cyklopropyl}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = CH₂] kan fremstilles ved å gjenta ovennevnte fremgangsmåter og anvende N,N-dicyklopropylacetamid istedenfor N-acetylpiperidinet i trinn (a).

25 Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-23-homo-9,10-sekokola-5(E),7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-5), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = CH₂] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra fremstilling 8(a) ved å anvende ovennevnte fremgangsmåter.

30 Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-23-homo-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-4), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, Y = CH₂] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra

fremstilling 8(b) ved å anvende ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-23-homo-10-spirocyclopropyl-9,10-sekokola-5(E),7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-7), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] kan fremstilles fra N-acetyl-
5 piperidin og produktet fra fremstilling 8(c) ved å anvende ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-23-homo-10-spirocyclopropyl-9,10-sekokola-5(Z),7-dien-24-syre-piperidinamid
10 [formel (I) - A = (A-6), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra fremstilling 8(d) ved å anvende ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroksy-23-homo-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$] kan fremstilles fra N-acetylpiperidin og produktet fra fremstilling 8(e) ved å anvende ovennevnte fremgangsmåter.

20 Eksempel 7

a) $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-22-metoksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = H$, $R^b = OCH_3$, $Y = \text{valensbinding}$]

25 Kaliumhydrid (0,1 ml av en 35 % dispersjon i mineralolje) ble tilsatt dråpevis til en løsning av $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-22-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = \text{valensbinding}$] (125 mg), 18-krone-6 (50 mg)
30 og metyljodid (100 μl) i tetrahydrofuran (3 ml) ved -10°C . Blandingen ble omrørt ved -10°C i 45 minutter, deretter ble

den kvant med is. Produktet ble ekstrahert med eter, opparbeidet og isolert ved kolonnekromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (100 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 268, λ_{min} 230 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 3,7; IR (CDCl₃) λ_{maks} 1615, 1440 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,56 (s, 18-H's), 3,0-3,7 (m, NCH₂'s), 3,3 (s, OMe), 3,7-4,8 (m, 1,3,22-H's), 4,8-5,1 (bs, 19-H's), 5,5-6,8 (ABq, 6,7-H's).

- b) 1 α ,3 β -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-22-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid
 10 [formel (I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OCH₃, Y = valensbinding]

Produktet fra (a) ovenfor (100 mg) i benzen (10 ml) inneholdende fenazin (45 mg) ble fotoisomerisert ved bestråling i 1 time. Produktet ble opparbeidet og isolert
 15 ved kromatografi, hvilket gav tittelforbindelsen (80 mg). UV (Et₂O) λ_{maks} 262, λ_{min} 226 nm, $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,5; IR (CDCl₃) λ_{maks} 1615, 1460 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,0-3,6 (m, NCH₂'s), 3,23 (s, OMe), 3,7-4,8 (m, 1,3,22-H's), 4,6, 5,3 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,2 (ABq, 6,7-H's).

- 20 c) 1 α ,3 β -dihydroksy-20-epi-22-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) -
A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = H, R^a = H, R^b = OCH₃, Y = valensbinding]

Produktet fra (b) ovenfor (100 mg) i tetrahydrofuran (0,6
 25 ml) ble behandlet med tetrabutylammoniumfluorid (0,6 ml av en 1 M løsning i tetrahydrofuran) ved værelsestemperatur. Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen opparbeidet, og den desilylerte tittelforbindelse (38 mg) ble isolert ved tynnsjikt-kromatografi. UV (EtO₂) λ_{maks} 263, λ_{min} 227 nm,
 30 $E_{\text{maks}}/E_{\text{min}}$ 1,6; IR (CDCl₃) λ_{maks} 3600-3200, 1610, 1440 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0,5 (s, 18-H's), 3,1-3,6 (m, NCH₂'s), 3,23 (s, OMe), 3,6-4,6 (m, 1,3,22-H's), 4,7, 5,4 (ea. s, 19-H's), 5,6-6,6 (ABq, 6,7-H's).

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-20-epi-22-etoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OC_2H_5$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å anvende 5 etyljodid istedenfor metyljodid i trinn (a) ovenfor.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-20-epi-22-propoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OC_3H_7$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å anvende 10 propyljodid istedenfor metyljodid i trinn (a) ovenfor.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-20-epi-23-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OCH_3$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å omsette 15 $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-23-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3Si$, $R^a = OH$, $R^b = H$, Y = valensbinding] i henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

20 Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-23-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OCH_3$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å omsette $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-23-hydroksy-9,10-sekokola-25 5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3Si$, $R^a = OH$, $R^b = H$, Y = valensbinding] i henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-20-epi-23-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OCH_3$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å omsette $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-23-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid

[formel (I) - A = (A-3), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{OH}$, $R^b = \text{H}$, Y = valensbinding] i henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-20-epi-23-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OCH}_3$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å omsette $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-23-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-dietylamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 = R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{OH}$, $R^b = \text{H}$, Y = valensbinding] i henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-20-epi-22-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OCH}_3$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å omsette $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-20-epi-22-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 = R^2 = i\text{-pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = valensbinding] i henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-22-metoksy-9,10-sekokola-5(Z),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OCH}_3$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å omsette $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloksy-22-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-diisopropylamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 = R^2 = i\text{-pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = valensbinding] i henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

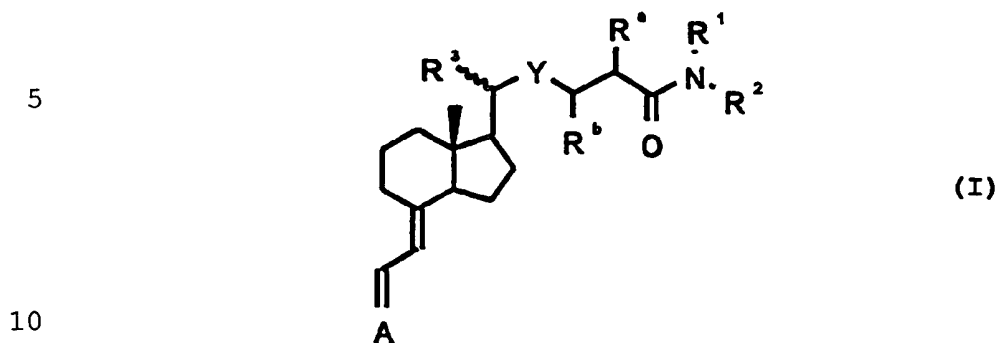
Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-20-epi-23-homo-23-metoksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OCH}_3$, Y = CH_2] kan fremstilles ved å om-

sette $1\alpha, 3\beta$ -bis-triisopropylsilyloxy-20-epi-23-homo-23-hydroksy-9,10-sekokola-5(E),7,10(19)-trien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = H$, $R^b = OH$, Y = CH_2] i 5 henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

Forbindelsen $1\alpha, 3\beta$ -dihydroksy-22-metoksy-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OCH_3$, Y = valensbinding] kan fremstilles ved å omsette $1\alpha, 3\beta$ -bis-10 t-butyldimetylsilyloxy-22-hydroksy-19-nor-9,10-sekokola-5,7-dien-24-syre-piperidinamid [formel (I) - A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = t-Bu(Me)_2Si$, $R^a = H$, $R^b = OH$, Y = valensbinding] i henhold til ovennevnte fremgangsmåter.

P A T E N T K R A V

1. Forbindelser med den generelle formel (I)



k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, hver representerer et hydrogenatom eller en alifatisk, cykloalifatisk, aralifatisk gruppe eller en arylgruppe eller sammen med nitrogenatomet, til hvilket de er bundet, danner en heterosyklisk gruppe; R^3 representerer en metylgruppe med α - eller β -konfigurasjon; en av R^a og R^b representerer en hydroksygruppe eller beskyttet hydroksygruppe, og den andre representerer et hydrogenatom; Y representerer en valensbinding eller en alkylengruppe inneholdende opptil 3 karbonatomer; og A= representerer en cykloheksylidengruppe som er særpreget for A-ringen i et 1α -hydroksylert vitamin D eller en analog derav.

- 25 2. Forbindelser ifølge krav 1,

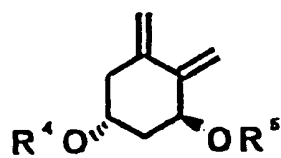
k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 og R^2 er valgt fra hydrogenatomer; lavere alkylgrupper såsom metyl; etyl eller isopropyl; lavere cykloalkylgrupper, C_6 - 12 -aryl- C_1 - 4 -alkylgrupper; og eventuelt substituerte C_6 - 12 -arylgrupper såsom fenyl, eller hvor R^1R^2N - representerer en heterosyklisk gruppe omfattende én eller flere 5- og/eller 6-leddede ringer og eventuelt inneholdende ett eller flere ytterligere heteroatomer valgt fra O, N og S, såsom piperidino eller morfolino.

- 35 3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2,

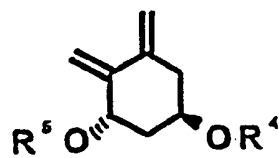
k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n a v R^a og R^b representerer en beskyttet hydroksygruppe, hvor den beskyttede gruppe er en lavere alkylgruppe eventuelt afbrutt av ett eller flere oksygenatomer.

5 4. Forbindelser ifølge et av de foregående krav, karakterisert ved at A= representerer én av gruppene

10

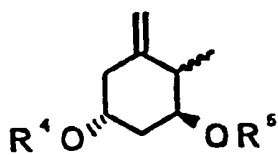


(A-2)

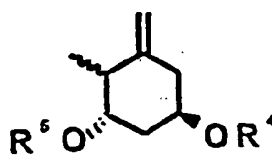


(A-3)

15



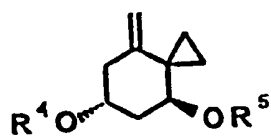
(A-4)



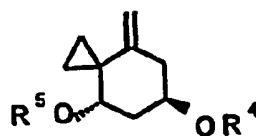
(A-5)

20

25



(A-6)

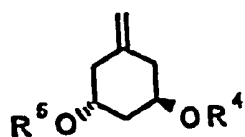


(A-7)

30

og

35



(A-8)

hvor R^4 og R^5 hver er valgt fra hydrogenatomer og O-beskyttende grupper, såsom eterifiserende silylgrupper eller metabolisk labile eterifiserende eller esterifiserende grupper.

- 5 5. Forbindelser ifølge et av kravene 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t A= representerer én av gruppene

10



15

(A-2a)

(A-3a)

6. Forbindelser ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t de er 20,20-dimetyl-, 20-metylen- og 20-spirocyklylpropylanaloger.

- 20 7. Anvendelse av en aktiv forbindelse ifølge et av kravene 1-6 for fremstilling av et medikament for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av rakitt, osteomalasi, osteoporose, hypoparatyreoidisme, hypofosfatemi, hypokalsemi og/eller tilknyttede bensykdommer, 25 hypokalsemisk tetani, renal svikt, renal osteodystrofi, biliar cirrhose, steatoré, sekundær hypokalsemi og/eller tilknyttede bensykdommer, i sårgroing, fertilitetskontroll, suppresjon av paratyreoidhormon, behandling av forstyrrelser som innbefatter blodlevring eller i terapien eller pro- 30 fylaksen av neoplastisk sykdom, infeksjon, bensykdom, autoimmun sykdom, vert-implantatreaksjon, transplantasjonsreaksjon, inflammatorisk sykdom, neoplasi, hyperplasi, myopati, enteropati, spondylitisk hjertesykdom, dermatologisk sykdom, hypertensjon, reumatoid artritt, psoriatisk 35 artritt, sekundær hyperparatyreoidisme, astma, kognitiv

svekkelse eller senil demens hos et menneske eller dyr.

8. Farmasøytiske sammensetninger, karakterisert ved at de omfatter en aktiv forbindelse ifølge et av kravene 1-6 i blanding med ett eller flere fysiologisk akseptable bærerstoffer eller eksipienser.

9. Fremgangsmåter for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) som definert i krav 1, karakterisert ved ett eller flere av de følgende alternativer:

A) å isomerisere en 5,6-transisomer med den generelle formel (I) til en tilsvarende 5,6-cisisomer, etterfulgt, hvis nødvendig og/eller ønskelig, av fjerning av enhver O-beskyttende gruppe;

15 B) å hydroksylere en 1-usubstituert 5,6-transanalog av en forbindelse med den generelle formel (I) for å fremstille en 5,6-transisomer med den generelle formel (I), etterfulgt, hvis nødvendig og/eller ønskelig, av isomerisering og/eller fjerning av enhver O-beskyttende gruppe;

20 C) å omsette en forbindelse inneholdende en forløper for den ønskede sidekjede i 17-stilling i ett eller flere trinn og med én eller flere reaktanter som tjener til å danne den ønskede sidekjede, etterfulgt, hvis nødvendig og/eller ønskelig, av isomerisering og/eller fjerning av
25 enhver O-beskyttende gruppe; og

D) å omsette en forbindelse med formel (I) for å modifisere substitusjonsmønsteret omkring A=-gruppen, etterfulgt, hvis nødvendig og/eller ønskelig, av isomerisering og/eller fjerning av beskyttende grupper.