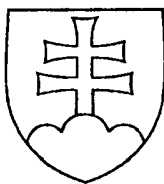


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 24.06.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 42 20 757.6
(32) Dátum priority: 24.06.92
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 11.07.95
(86) Číslo PCT: PCT/EP93/01620, 24.06.93

(21) Číslo dokumentu:

1584-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 401/00,
C 07 F 7/18,
C 07 C 69/013,
35/32,
// A 61 K 31/59

(71) Prihlasovateľ: Schering Aktiengesellschaft, Berlin, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Steinmeyer Andreas, Berlin, DE;
Neef Günter, Berlin, DE;
Kirsch Gerald, Berlin, DE;
Schwarz Katica, Berlin, DE;
Thieroff-Ekerdt Ruth, Berlin, DE;
Wiesinger Herbert, Berlin, DE;
Wiesinger Herbert, Berlin, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty radu vitamínu D s modifikáciou v polohe 20, spôsob ich výroby, medziprodukty pre tento spôsob, farmaceutické preparáty tieto deriváty obsahujúce, a ich použitie na výrobu liečiv**

(57) Anotácia:
Deriváty radu vitamínu D s modifikáciou v polohe 20, všeobecného vzorca I, v ktorom Z je vodík, OH alebo C₁-alkanoyl; X je vodík alebo oba substituenty X spolu tvoria exocyklickú metylénovú skupinu; Y je vodík, C₁-alkanoyl, alebo arylkarbonyl a význam ďalších substituentov je uvedený v nárokoch, spôsob ich výroby, medziprodukty pre tento spôsob, farmaceutické preparáty tieto deriváty obsahujúce a ich použitie na výrobu liečiv.

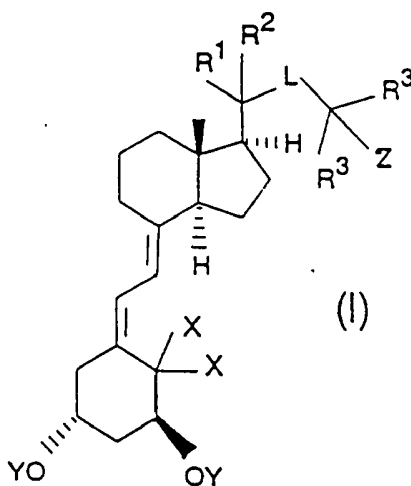
DERIVÁTY RADU VITAMÍNU D S MODIFIKÁCIOU V POLOHE 20, SPÔSOB ICH VÝROBY, MEDZIPRODUKTY PRE TENTO SPÔSOB, FARMACEUTICKÉ PREPARÁTY TIETO DERIVÁTY OBSAHUJÚCE, A ICH POUŽITIE NA VÝROBU LIEKOV

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov radu vitamínu D s modifikáciou v polohe 20, spôsobu ich výroby, medziproduktov pre tento spôsob, farmaceutických preparátov tieto deriváty obsahujúcich, a ich použitie na výrobu liekov.

Doterajší stav techniky

Prírodné vitamíny D₂ a D₃ (pozri všeobecný vzorec vitamínu D) sú same o sebe biologicky inaktívne a až po hydroxylácii v polohe 25 v pečeni, prípadne v polohe 1 v obličkách, sa premieňajú na biologicky aktívne metabolity. Účinok vitamínu D₂ a D₃ spočíva v stabilizácii hladiny plazma - Ca⁺⁺ a plazma - fosfátu: pôsobia proti poklesu hladiny plazma - Ca⁺⁺.



Ergokalciferol: R^a = R^b = H, R^c = CH₃
dvojitá väzba C-22/23

vitamín D₂

Cholekalciferol: $R^a = R^b = R^c = H$ vitamín D_3

25-hydroxycholekalciferol: $R^a = R^c = H, R^b = OH$

1 α -hydroxycholekalciferol: $R^a = OH, R^b = R^c = H$

1 α -dihydroxycholekalciferol: $R^a = R^b = OH, R^c = H \longrightarrow$

\longrightarrow kalcitriol.

Okrem významného účinku na výmenu vápnika a fosfátov majú vitamíny D_2 a D_3 a ich syntetické odvođeniny účinky inhibujúce proliferáciu a diferencujúce bunky (H. F. De Luca, "The Metabolism and Function of Vitamin D" v Biochemistry of steroid Hormones, Hrsg. H. L. J. Makin, 2. edícia, Blackwell Scientific Publications 1984, str. 71 - 116).

Pri použití vitamínu D môže ale dôjsť k javom predávkovania (hyperkalcémia).

1 α -cholekalciferoly, hydroxylované v polohe 24, vyplývajú už z DE-AS-25 26 981; majú nižšiu toxicitu ako zodpovedajúci nehydroxylovaný 1 α -cholekalciferol. Hydroxylované zlúčeniny vykazujú selektívnu aktiváciu intestinálnej absorpcie vápnika a slabší absorpčný účinok v kostiach ako 1 α -cholekalciferol.

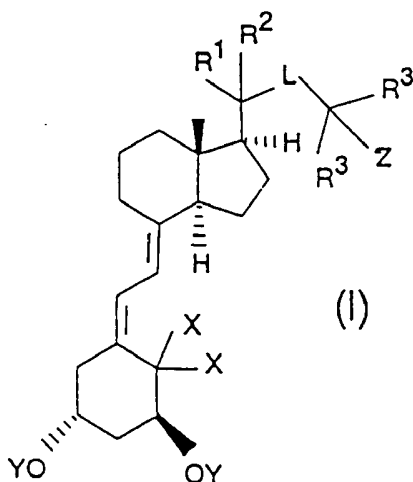
Analógy 24-hydroxy-vitamínu D, popísané v medzinárodnej prihláške WO 87/00834, môžu u ľudí a zvierat slúžiť na aplikáciu pri poruchách, vyvolaných abnormálnou proliferáciou buniek a/alebo diferenciáciou buniek.

Pre rôzne deriváty 1,25-dihydroxy-homo-vitamínu D je disociácia, týkajúca sa vlastností absorpčného účinku v kostiach a HL-60 diferenciácia buniek už krátko uvažovaná De Lucom. Absorpčný účinok v kostiach in vitro je pritom priamo mierou mobilizácie kalcia in vivo.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú deriváty vitamínu

D všeobecného vzorca I



v ktorom

Y znamená vodíkový atóm alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atómami, alebo aroylovú skupinu,

Z znamená vodíkový atóm, hydroxylovú skupinu alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atómami,

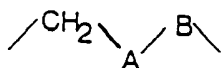
X znamená vodíkový atóm alebo obidva substituenty X spoločne exocyklickú metylénovú skupinu,

R¹ a R² znamenajú nezávisle na sebe vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, spoločne metylénovú skupinu alebo spoločne s kvartérnym uhlíkovým atómom 20 cyklopropylovú jednotku, pričom keď obidva substituenty X znamenajú metylénovú skupinu, potom R¹ a R² neznamenajú metylovú skupinu,

R³ znamená vodíkový atóm alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu alebo spoločne s terciárnym uhlíkovým atómom 25 vytvorený nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický alebo heterocyklický troj-, štvor-, päť- alebo

šestčlenný kruh a

L buď skupinu



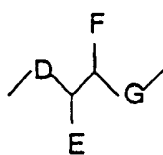
pričom

A znamená metylénovú skupinu, kyslíkový atóm, atóm síry alebo hydridsubstituovaný alebo C₁-C₄-alkylsubstituovaný dusíkový atóm a

B znamená alkylénovú skupinu -(CH₂)_n-, v ktorej n znamená celé číslo 1 až 6, a ľubovoľná metylénová skupina môže byť nahradená kyslíkovým atómom,

alebo

L znamená skupinu



pričom

D znamená priamu väzbu, metylénový mostík alebo 1,2-eténdiyllový mostík (E-dvojnú väzbu) medzi uhľikovými atómami 20 a 22,

E a F vodíkový atóm alebo spoločne druhú dvojnú väzbu (E-dvojnú väzbu) a

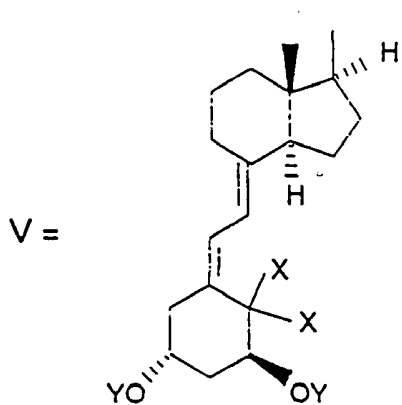
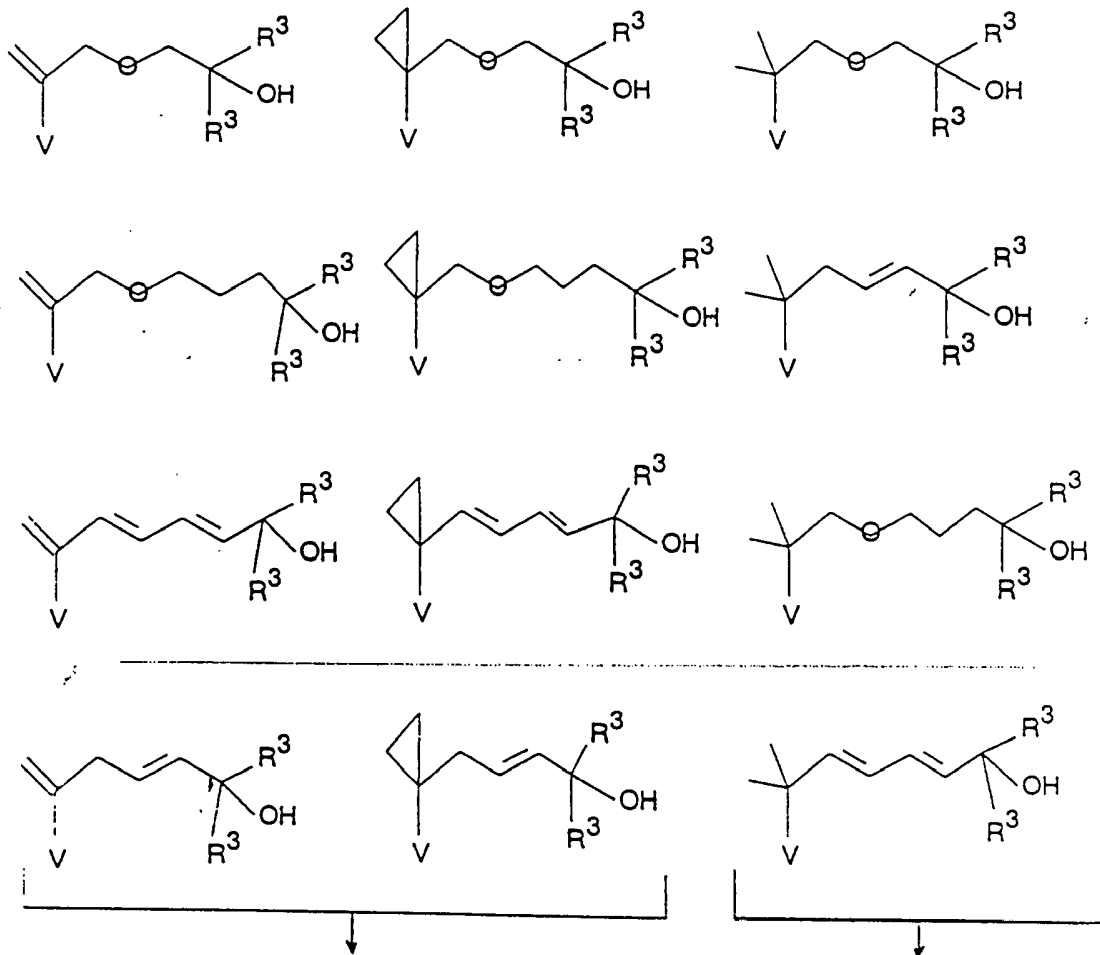
G priamu väzbu alebo alkylénovú skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, v ktorej n znamená celé číslo 1 až 6 a ľubovoľná metylénová skupina môže byť nahradená kyslíkovým atómom, ako i každá metylénová skupina môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo atómom halogénu.

Acylové skupiny alebo acyloxyskupiny, možné ako substituenty Y alebo Z, sú obzvlášť odvodené od nasýtených karboxylových kyselín s 1 až 9 uhlíkovými atómami alebo tiež od kyseliny benzoovej.

Ako alkylové skupiny vo význame substituentu R^3 prichádzajú v prvom rade do úvahy metylová skupina, etylová skupina alebo propylová skupina, ako i spoločne s terciárnym uhlíkovým atómom vytvorený cyklopropylový alebo cyklopentylový kruh.

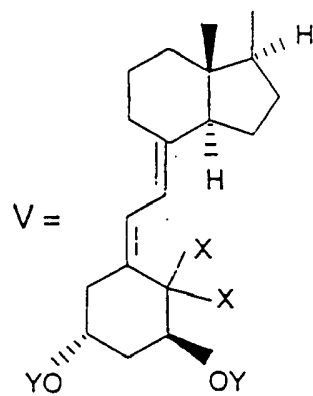
V derivátoch vitamínu D všeobecného vzorca I znamenajú výhodne substituenty R^1 a R^2 vždy alkylovú skupinu a obidva substituenty X vodíkový atóm, R^1 a R^2 spoločne metylénovú skupinu a obidva substituenty X vodíkový atóm, R^1 a R^2 spoločne metylénovú skupinu a obidva substituenty X spoločne metylénovú skupinu, R^1 a R^2 spoločne s uhlíkovým atómom 20 cyklopropylový kruh a obidva substituenty X spoločne metylénovú skupinu alebo R^1 a R^2 spoločne s uhlíkovým atómom 20 cyklopropylový kruh a obidva substituenty X vodíkový atóm.

Ďalej sú výhodné deriváty s nasledujúcimi bočnými reťazcami:



X, X = H, H

X, X = CH₂



X, X = H, H

Obzvlášť výhodné sú nasledujúce zlúčeniny:

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dimetyl-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7,10(19),
20-tetraén-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dietyl-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7,10(19),
20-tetraén-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-20,26,27-trimetyl-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7-
dién-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dimetyl-20,21-metylén-23-oxa-9,10-
sekokocholesta-5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7,10(19),20-tetraén-
1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-23-oxa-9,10-
sekochola-5,7,10(19),20-tetraén-1,3-diol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-23-oxa-9,10-
sekochola-5,7,10(19),20-trién-1,3-diol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dietyl-20,21-metylén-23-oxa-9,10-
sekokocholesta-5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-23-oxa-9-nor-9,10-sekokocholesta-5,7,20-trién-
1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekokocholesta-
5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-20,21-metylén-
23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19)-trién-1,3-diol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-20,21-metylén-
23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19)-trién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7-dién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-26,27-dietyl-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7-dién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7-dién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7-dién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-26,27-dimetyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7,20-trién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-26,27-dietyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7,20-trién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol,

(7E,22E)-(1R,3R)-24-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-19-nor-9,10-sekochola-5,7,20,22-tetraén-1,3-diol,

(7E,22E)-(1R,3R)-24-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-19-nor-9,10-sekochola-5,7,20,22-tetraén-1,3-diol.

Pre rôzne deriváty 1,25-dihydroxy-homo-vitamínu D je disociácia, týkajúca sa vlastností absorpčného účinku kostí a diferenciácie buniek HL-60 už krátko uvažovaná De Lucom. Absorpčný účinok kostí in vitro je pritom priamou mierou pre imobilizáciu vápnika in vivo.

Vitamín D-aktivita zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa stanovuje pomocou kalcitriol-receptorového testu. Vykonáva sa za použitia špecifického receptorproteínu z čriev mladých prascí (M. C. Dame, E. A. Pierce, H. F. De Luca, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 7825 (1985)).

Väzobný proteín, obsahujúci receptory, sa inkubuje s ^3H -kalcitriolom (5×10^{-10} mól/l) v reakčnom objeme 0,270 ml za neprítomnosti a prítomnosti skúšanej substancie po dobu 2 hodín pri teplote 4 °C v testovacích kyvetách. Na oddelenie voľného a na receptory viazaného kalcitriolu sa vykonáva absorpcia charconal-dextrán. K tomu sa do každej testovacej kyvety pridá 250 µl suspenzie charconal-dextrán a inkubuje sa po dobu 20 minút pri teplote 4 °C. Potom sa vzorky odstreďujú po dobu 5 minút pri teplote 4 °C pri 10 000 x g. Kvapalina sa oddektuje a po jednogodinovej ekvilibrácii v Picofluore 15 TM sa meria na β-merači.

Kompetitívne krivky, získané s rôznymi koncentráciami skúšanej substancie, ako i referenčné substancie (neznačený kalcitriol) pri konštantnej koncentrácii značenej substancie (^3H -kalcitriol) sa dosadí do vzájomného vzťahu a zistí sa kompetitívny faktor (K_F).

Je definovaný ako kvocient z koncentrácií zodpovedajúcej substancie a referenčnej substancie, ktorá je potrebná pre 50 % kompetitíciu:

$$K_F = \frac{\text{koncentrácia skúšanej substancie pri 50 \% kompetitícií}}{\text{koncentrácia referenčnej substancie pri 50 \% kompetitícií}}$$

Na stanovenie akútneho hyperkalcemického účinku rôznych derivátov kalcitriolu sa vykonáva ďalej popísaný test:

Účinok kontroly (rozpušťačový základ), referenčná substancia ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ = kalcitriol) a testovaná substancia sa testuje vždy po jednorazovej subkutánnej aplikácii v skupinách 10 natívnych samčích krýs (140 - 170 kg). Krysy sa v priebehu pokusnej doby udržiavajú v špeciálnych klietkach pre stanovenie exkrécie vody a minerálnych látok. Moč sa zhromažďuje v dvoch frakciách (0 až 16 h a 16 - 22 h). Orálne zaťaženie vápnikom (0,1 mM vápnika v 6,5 % α -hydroxypropylcelulóze, 5 ml/zviera) nahrádza k času 16 hodín prijímanie vápnika, chýbajúci odobraním krmiva. Na konci pokusu sa zvieratá usmrčia a na stanovenie hodnoty vápnika v sére sa im odoberie krv. Na primárne screenovanie in vivo sa testujú jednotlivé štandardné dávky. Pre zvolené substancie sa výsledky vyhodnocujú zostavením vzťahu dávka - účinok.

Hyperkalcemický účinok sa ukazuje v porovnaní s kontrolou zvýšenými hodnotami hladiny vápnika v sére.

Signifikačne nastávajúce rozdiely medzi skupinou so substanciou a kontrolnou skupinou, ako i medzi skupinou s testovanou substanciou a referenčnou substanciou sa vyhodnocujú vhodnými štatistickými metódami. Výsledok sa udáva ako relácia dávky DR (DR faktor dávka testovanej substancie/dávka referenčnej substancie pre porovnateľné účinky).

Diferenciáciu stimulujúci účinok analógov kalcitriolu sa tiež vyhodnocuje kvantitatívne.

Z literatúry je známe (Mangelsdorf, D. J. a kol., J. Cell. Biol. 98: 391 - 398 (1984)), že ošetrovaním humánných buniek leukémie (bunečná línia promyelocytov HL 60) in vitro kalcitriolom indukuje diferenciáciu buniek na makrofágy.

Bunky HL-60 sa kultivujú v médiu pre tkanivové kultúry (RPMI = 10 % fetálne teľacie sérum) pri teplote 37 °C v atmosfére 5 % oxidu uhličitého vo vzduchu.

Na testovanie substancie sa bunky odstredia a vyberie sa $2,8 \times 10^5$ buniek/ml do média pre tkanivové kultúry, zbaveného fenolovej červene. Testované substancie sa rozpustia v etylalkohole a zriedia sa médiom pre tkanivové kultúry bez fenolovej červene na požadovanú koncentráciu. Zriedovacie stupne sa s bunečnou suspenziou miešajú v pomere 1 : 10 a vždy 100 μ l tejto sa so substanciou zmiešanej bunečnej suspenzie pipetuje do priehlbne testovacej doštičky s 96 otvormi. Pre kontrolu sa bunečná suspenzia analogicky zmieša s rozpúšťadlom.

Po inkubácii po dobu 96 hodín pri teplote 37 °C v 5 % oxide uhličitom vo vzduchu sa k bunečnej suspenzii pipetuje 100 μ l roztoku NBT-TPA (nitromodratetrazolium (NBT), konečná koncentrácia vo vsádzke 1 mg/ml, tetradekanoylforbolmyristát -13-acetát (TPA), konečná koncentrácia vo vsádzke 2×10^{-7} mól/l)).

Inkubáciou po dobu 2 hodín pri teplote 37 °C a v 5 % oxide uhličitom vo vzduchu sa v dôsledku intracelulárneho uvoľnenia kyslíkových radikálov (O_2^{2-}), stimulovaného TPA, v na makrofágy diferencovaných bunkách redukuje NBT na nerozpustný formazan.

Kvôli ukončeniu reakcie sa obsah priehlbni v testovacej doštičke odsaje, priľnuté bunky sa fixujú prídavkom metylalkoholu a po fixácii sa usušia. K roztoku vytvorených intracelulárnych formazanových kryštálov sa do každého zriedenia pipetuje 100 μ l hydroxidu draselného (2 val/l) a 100 μ l dimetylsulfoxidu a po dobu jednej minúty sa spracováva ultrazvukom. Koncentrácia formazanu sa meria spektrofotometricky pri 650 nm.

Ako miera pre indukciu diferenciácie buniek HL 60 na makrofágy platí koncentrácia vytvoreného formazanu. Výsledok sa tiež uvádza ako relácia dávky DR (DR = faktor dávka testovanej

substancie/dávka referenčnej substancie pre porovnateľné účinky).

Výsledky kalcitriol-receptorového tesu, ako i stanovenie relácie dávky indukcie diferenciácie buniek HL-60 a relácia dávky pre hyperkalcémiu sú zhrnuté v nasledujúcom:

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19),20-tetraén-1,3-diol, 16

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dietyl-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7,10(19)-trién-1,3,25-diol, 21

(7E)-(1R,3R)-20,26,27-trimetyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7-dién-1,3,25-triol, 40

(7E)-(1R,3R)-24-(3-etyl-hydroxypentyl)-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién-1,3-diol, 87

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol, 92

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol, 93

Porovnávacia zlúčenina: kalcitriol.

Biologické údaje zvolených zlúčenín:

Zlúč.	K _F (receptor)	DR (HL 60)	DR (hyperkalcémia)
kalcitriol	1	1	1
16	1.6	0.3	30
21	2.2	10	100
40	1.5	0.2	5
87	6.3	1	100
92	8.3	1.5	100
93	2.2	1	100

Vzhľadom k zníženému riziku hyperkalcémie sú látky podľa

predloženého vynálezu vhodné v obzvláštnej miere pre výrobu liekov na ošetrovanie chorôb, ktoré sa vyznačujú hyperproliferáciou buniek, napríklad hyperproliferatívne ochorenia kože (psoriasis), malígne tumory (leukémia, karcinóm hrubého čreva, mammakarcinóm) a akné (J. Invest. Dermatol., Vol. 92, č. 3 (1989)). Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu tiež použiť na liečenie a profylaxiu porúch, spôsobených poruchami rovnováhy imunitného systému, napríklad ochorenia autoimunitného systému, zahrňujúce diabetes mellitus a šokové reakcie pri transplantáciách (WO-A-91/00855). Pri obzvlášť výhodnej forme predloženého vynálezu sa pred spracovaním v cieľovom orgáne preukážu kalcitriolové receptory.

Ďalej bolo prekvapujúco zistené, že topickou aplikáciou zlúčenín podľa predloženého vynálezu na koži myší, krýs a morčiat sa môže indukovať zvýšené sčervenanie a zvýšenie hrúbky epidermu. Zvýšenie sčervenania kože sa zisťuje na základe zvýšenia červenej hodnoty povrchu kože, kvantifikovateľne meracím prístrojom farby. Červená hodnota je po trojnásobnej aplikácii (dávka 0,003 %) v rozmedzí 24 hodín typicky zvýšená 1,5 násobne. Zvýšenie hrúbky epidermu sa kvantifikuje na histologických preparátoch. Počet proliferujúcich buniek epidermy (bunky v S-fáze bunecného cyklu) sa zisťuje prietokovou cytometriou a typicky sa zvýši o faktor 6.

Tieto vlastnosti zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa dajú pokladať za vhodné pre terapeutické použitie pri atrofii kože, ktorá nastáva pri prírodnom starnutí kože, predčasnom starnutí kože v dôsledku zvýšenej expozície svetlom alebo liekmi indukovanej atrofie kože pri aplikácii glukokortikoidov.

Okrem toho sa môže urýchliť liečenie zranenia topickou aplikáciou nových zlúčenín.

Predložený vynález sa tiež týka farmaceutických preparátov, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Zlúčeniny sa môžu formulovať ako roztoky v farmaceuticky prijateľných rozpúšťadlách, alebo ako emulzie, suspenzie alebo disperzie vo vhodných farmaceutických rozpúšťadlách alebo nosičoch, alebo ako pilulky, tabletky alebo kapsule, ktoré obsahujú známe pevné nosiče. Pre topickú aplikáciu sa uvedené zlúčeniny formulujú výhodne ako krémy alebo masti alebo ako podobné, pre topické použitie vhodné liekové formy. Každý takýto preparát môže obsahovať tiež iné farmaceuticky prijateľné a netoxické pomocné látky, ako sú napríklad stabilizátory, antioxidanty, spojivá, farbivá, emulgátory alebo látky korigujúce chuť. Uvedené zlúčeniny sa výhodne aplikujú pomocou injekcií alebo intravenózne infúzie vhodných sterilných roztokov, alebo ako orálne dávky cez zažívací trakt, alebo topicky vo forme krémov, mastí, toaletných vôd alebo transdermálnych náplastí, ako je popísané napríklad v EP-A-0 387 077.

Denná dávka je v rozmedzí

0,1 μg /pacient/deň až 1 000 μg (1 mg)/pacient/deň
výhodne

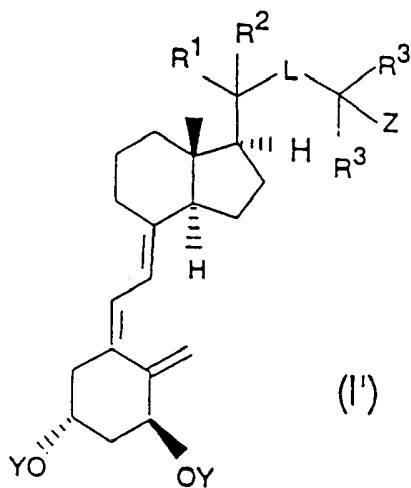
0,1 μg /pacient/deň až 500 μg /pacient/deň.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa všeobecne aplikujú analogicky, ako sa aplikuje známy prostriedok "kalciprotiol" na ošetrovanie Psoriasis.

Okrem uvedeného sa predložený vynález týka tiež použitia zlúčenín všeobecného vzorca I na výrobu liekov.

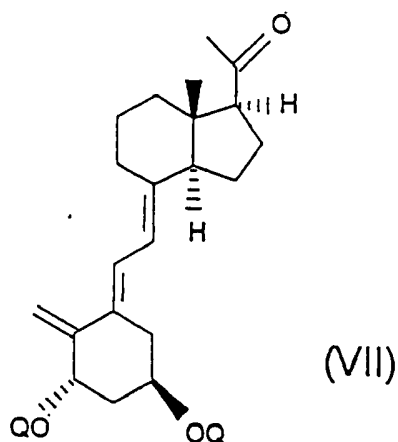
Zlúčeniny všeobecného vzorca I a hlavne východiskové zlúčeniny, potrebné na ich výrobu, sa vyrábajú novými spôsobmi. Predmetom predloženého vynálezu teda sú tiež spôsoby výroby týchto zlúčenín.

Nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I'



sa odvodzujú od zlúčeniny všeobecného vzorca I, pričom obidva substituenty označené vo všeobecnom vzorci I ako X, tvoria exocyklickú metylénovú skupinu.

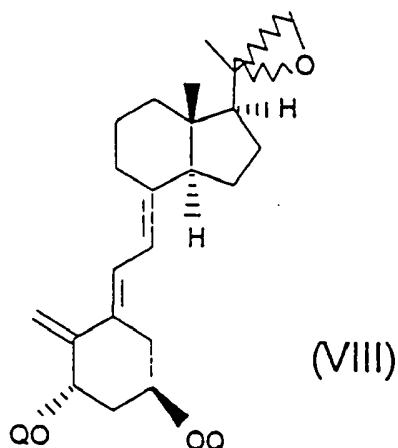
Štartovacie materiály pre ich výrobu sú z literatúry známe zlúčeniny všeobecného vzorca VII (pozri WO 90/09991, Leo Pharmaceutical Products); na výrobu zlúčeniny 1 (príklad 1) sa analogicky použije terc.-butyldifenylsilylchlorid namiesto terc.-butyldimetylsilylchloridu;



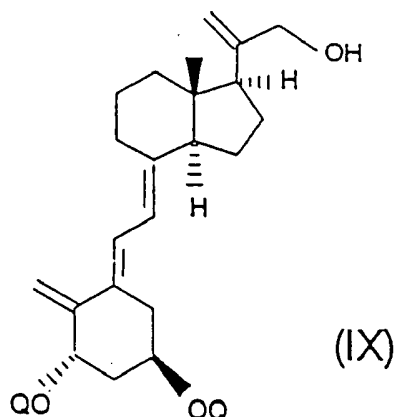
v ktorom

Q znamená alkylsubstituované, arylsubstituované alebo alkyl- a arylsubstituované (zmesne substituované) silylové skupiny, ako je napríklad terc.-butyl-dimetyl-silylová skupina, trimetylsilylová skupina, terc.-butyl-difenylsilylová skupina a trifenylsilylová skupina.

Reakciou sa síroylidy, ktoré sa pripravlia z reagensií typu $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ alebo $\text{Me}_3\text{S}^+(\text{O})\text{I}^-$ deprotonizáciou s bázou, ako je terc.-butanolát draselný (KOtBu), hydrid sodný alebo hydrid draselný, sa získa zlúčenina vzorca VIII, pričom stereochemia na C-20 nemusí byť jednotná.

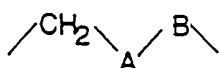


Reakcia sa vykonáva v polárnom, aprotickom rozpúšťadle, ako je napríklad dimetylformamid, dimetylsulfoxid alebo tetrahydrofurán. Prešmyk epoxidu vzorca VIII s bázami, ako je napríklad lítiumdiizopropylamid (LDA), lítiumdietylamid (LiNEt_2), lítium-bis(trimetylsilylamid) ($\text{LiN}(\text{TMS})_2$) alebo alumíniumizopropylát ($\text{Al}(\text{OiPr})_3$), sa získajú allylalkoholy vzorca IX



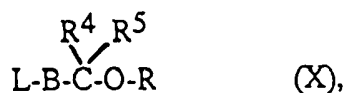
ktoré sa môžu flexibilne nechať reagovať na zlúčeniny všeobecného vzorca I. Takéto reakcie na steroidy sú napríklad popísané v Leibigs Ann. 2119 (1982), (P. Welzel, H. Stern a T. Milkowa).

Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I', v ktorom R^1 a R^2 tvoria spoločne metylénovú skupinu, L znamená skupinu



a A znamená kyslíkový atóm,

sa zlúčenina vzorca IX éterifikuje zlúčeninou všeobecného vzorca X



v ktorom

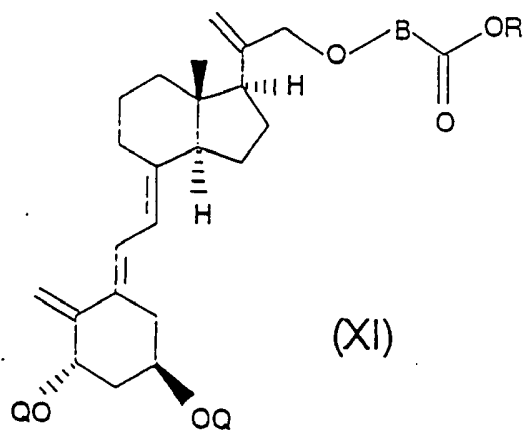
L znamená odštiepitelnú skupinu, ako je Br, I alebo $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$,

B znamená alkylénový zvyšok $-(\text{CH}_2)_n-$, pričom $n = 1, 2$ alebo 3 ,

R znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami a

R^4 a R^5 znamená zvyšok OR alebo spoločne znamenajú kyslíkový atóm,

za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca XI



(DE-A-41 01 953 a WO-A-92/12963).

Na jej karbonylové skupiny sa aduje nukleofilná reagentia všeobecného vzorca XII



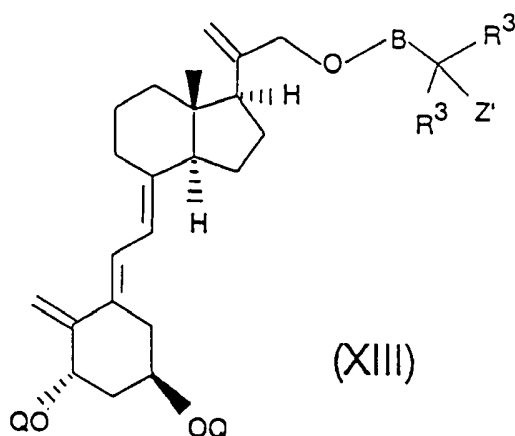
v ktorom

R^3 znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až

5 uhlíkovými atómami a

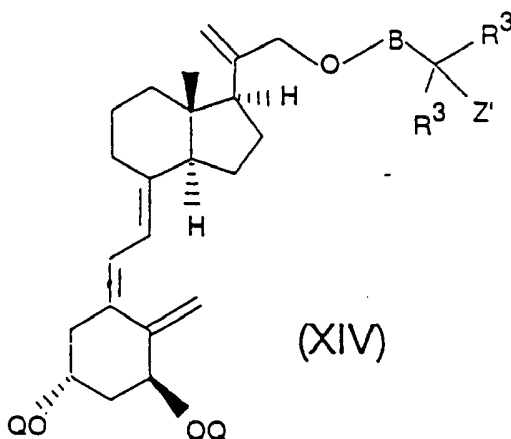
M znamená skupinu MgHal (hal = chlór, bróm, jód), alebo atóm alkalického kovu,

za tvorby zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



v ktorom znamená Z' hydroxylovú skupinu.

Zlúčenina všeobecného vzorca XIII sa fotochemickou izomerizáciou triénového systému prevedie za prítomnosti tripletového senzibilizátora na zlúčeninu všeobecného vzorca XIV

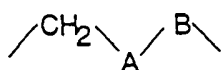


Silylové skupiny sa odštiepia a potom sa prípadne voľné hydroxylové skupiny čiastočne alebo úplne esterifikujú chloridom, bromidom alebo anhydridom kyseliny alkánkarboxylovej, ktorá má v alkanoylovom zvyšku 1 až 9 uhlíkových atómov, alebo benzoylchloridom.

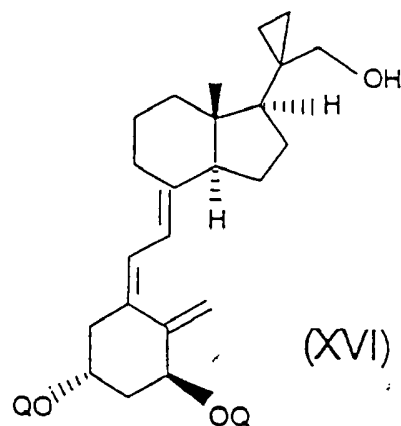
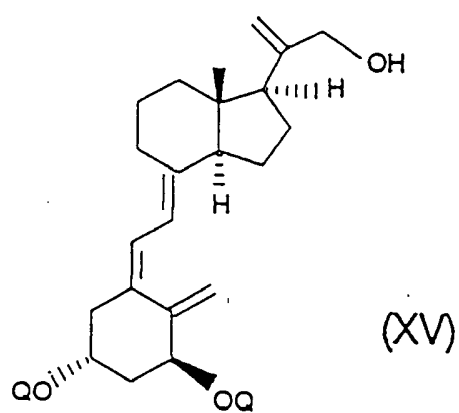
Premena zlúčeniny všeobecného vzorca XIII na zlúčeninu všeobecného vzorca XIV sa vykonáva napríklad ožiarením ultrafialovým svetlom za prítomnosti tzv. "tripletového senzibilizátora". V rámci predloženého vynálezu sa pre to používa antracén. Štiepením pi-väzby 5,6-dvojnej väzby, rotáciou A-kruhu o 180° okolo 5,6-jednoduchej väzby a reetablovaním 5,6-dvojnej väzby sa obráti stereoizoméria na 5,6-dvojnej väzbe.

Potom sa prítomné ochranné skupiny hydroxyskupín odštiepia, výhodne za použitia tetra-n-butyl-amóniumfluoridu a prípadne sa podľa požiadaviek voľnej hydroxylovej skupiny pomocou zvyčajných spôsobov parciálne alebo úplne esterifikujú pomocou zodpovedajúcich halogenidov karboxylových kyselín (chloridov alebo bromidov) alebo pomocou anhydridov karboxylových kyselín.

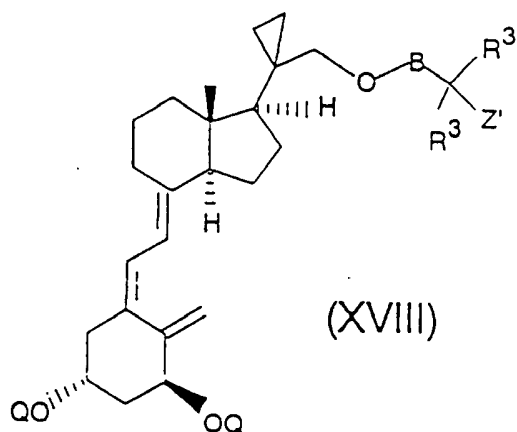
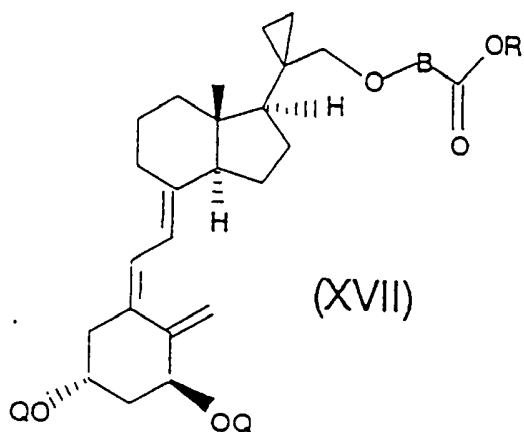
Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I', v ktorom R¹ a R² tvoria spoločne s kvartérnym uhlíkovým atómom 20 cyklopropylový kruh a L znamená skupinu

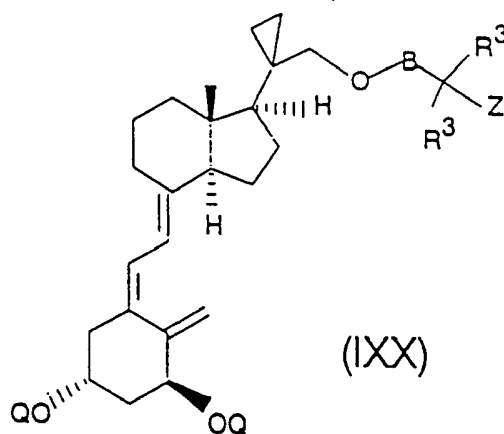


sa alkohol všeobecného vzorca IX analogicky s reakciou XIII, XIV fotochemicky izomerizuje na zlúčeninu všeobecného vzorca XV a potom sa pomocou organokovovej zlúčeniny typu I-CH₂-Zn-I, ktorá sa vytvorí zo Zn/Cu, Zn/Ag alebo Et₂Zn (dietylcín) s CH₂I₂, nechá reagovať na zlúčeninu všeobecného vzorca XVI (Simmons - Smithova reakcia; m.j. J. M. Denis, C. Girard, J. M. Conia, Synthesis 549 (1972)).

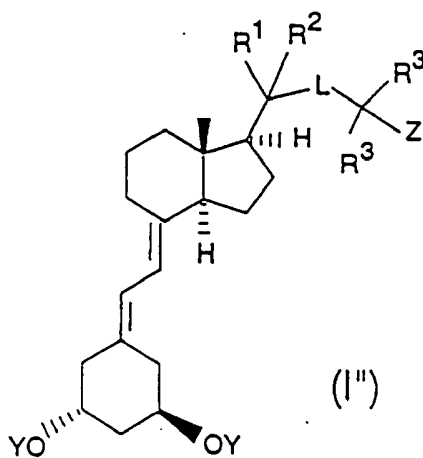


Analogicky k vyššie popísaným reakciám sa zlúčenina všeobecného vzorca XVI premení cez medzistupne všeobecných vzorcov XVII a XVIII na zlúčeninu všeobecného vzorca XIX, pričom B, Q a Z' zodpovedajú vyššie uvedenej definícii a možnostiam premeny.



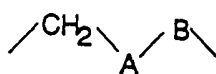


Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I''

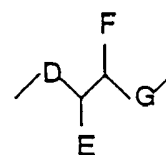


v ktorom obidva zvyšky X podľa všeobecného vzorca I znamenajú vodíkový atóm a

L znamená skupinu

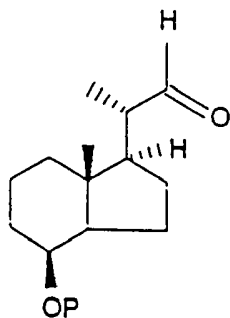


alebo



sa využije konvergentná syntézna cesta (CD-časť a A-časť sa stavia separátne).

Ako východiskový materiál sa použije z literatúry známy aldehyd všeobecného vzorca XX (H. H. Inhoffen a kol., Chem. Ber., 91, 780 (1958), Chem. Ber. 92, 1772 (1959)).



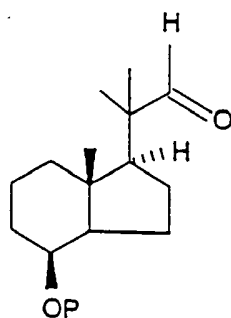
v ktorom

(XX)

P znamená vodíkový atóm, alkanoylovú skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atómami, tetrahydropyranylovú skupinu, tetrahydrofuranylovú skupinu alebo alkylsubstituovanú, arylsubstituovanú alebo alkyl- a arylsubstituovanú (zmesne substituovanú) silylovú skupinu.

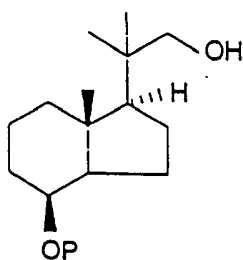
Alkanoylová skupina pochádza výhodne z priamych alebo rozvetvených, nasýtených karboxylových kyselín, pričom ako výhodných zástupcov je možné uviesť napríklad acetylovú skupinu a pivaloylovú skupinu. Ako silylové skupiny prichádzajú do úvahy obzvlášť nasledujúce skupiny: terc.-butyl-dimetylsilylová skupina, trimetylsilylová skupina, terc.-butyl-difenylsilylová skupina a trifenylsilylová skupina.

Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I", v ktorom R^1 a R^2 vždy znamenajú metylovú skupinu, sa zlúčenina všeobecného vzorca XX deprotonuje bázou, ako je hydrid sodný, hydrid draselný, lítiumdiizopropylamid (LDA) a terc.-butanolát draselný (KOTBu) a nechá sa reagovať s elektrofilnou reagenciou CH_3X ($X = Cl, Br, I, CH_3C_6H_4SO_2O$) na zlúčeninu všeobecného vzorca XXI (DE-A-41 746 a PCT/EP 92/02887).



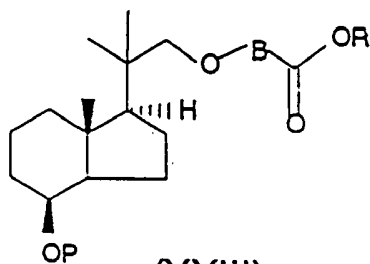
(XXI)

Redukciou karbonylovej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca XXI redukčným činidlom, ako je napríklad NaBH_4 , $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$, LiAlH_4 alebo diizobutylalumíniumhydrid, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXII



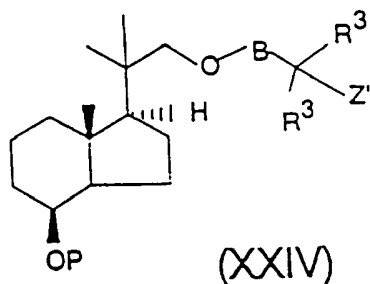
(XXII)

ktorá sa éterifikuje vyššie popísanou zlúčeninou všeobecného vzorca X za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXIII.



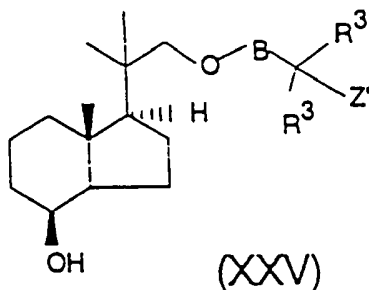
(XXIII)

Na karbonylovú skupinu v zlúčenine všeobecného vzorca XXIII sa aduje nukleofilná reagentia všeobecného vzorca XII, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXIV



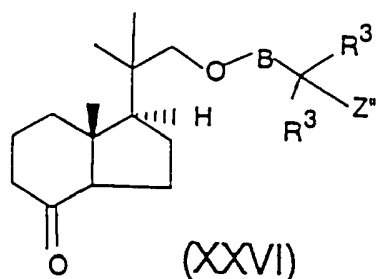
v ktorej znamená Z' hydroxylovú skupinu.

Ochranná skupina P, prípadne prítomná v zlúčenine všeobecného vzorca XXIV, sa odštiepi, a síce v prípade acylovej skupiny za bázických podmienok (K_2CO_3 /metylalkohol, KOH alebo NaOH/metylalkohol), v prípade silylovej ochrannej skupiny pomocou fluoridovej reagentie (tetrabutylamóniumfluorid, fluorovodík, HF/pyridín) a v prípade tetrahydropyranyléterovej alebo tetrahydrofuranyléterovej ochrannej skupiny za kyslej katalýzy (kyselina p-toluénsulfónová, PPTS, iónomenič) za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXV



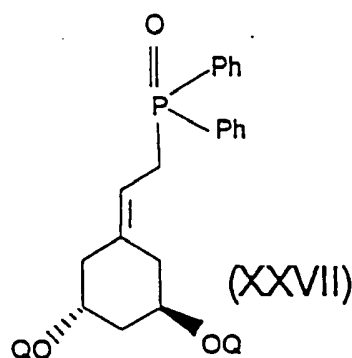
ktorej sekundárna hydroxylová skupina sa oxiduje pomocou štandardných postupov oxidačným činidlom (pyridíniumchlorochromát

(PCC), pyridíniumdichromát (PDC), Collinsov reagens, BaMnO_4) a ktorej terciárna hydroxyskupina Z' sa chráni napríklad ako silyléter, výhodne ako trimetylsilyléter, pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca XXVI

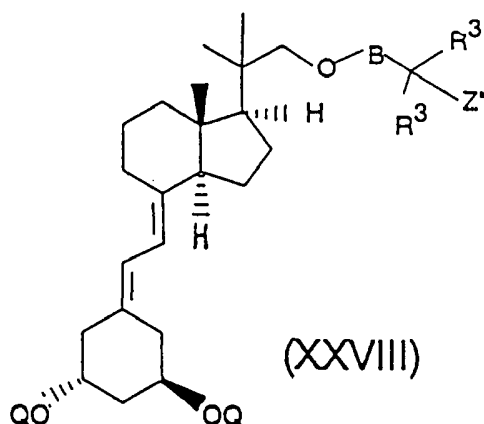


v ktorom znamená Z'' silyloxyskupinu, výhodne trimetylsilyloxyskupinu, tetrahydropyranylovú skupinu alebo tetrahydrofuracylovú skupinu.

Reakciou s aniónom v literatúre popísaného fosfinoxidu všeobecného vzorca XXVII (H. F. De Luca, Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991)), pripraveným s bázou, ako je n-butyllítium (BuLi) alebo lítiumizopropylamid (LDA)

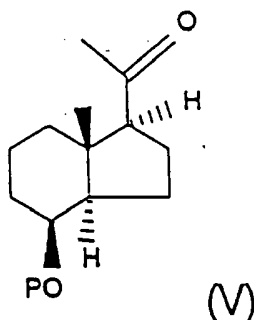


v ktorom znamená Q alkylsubstituované alebo arylsubstituované silylové skupiny, sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXVIII



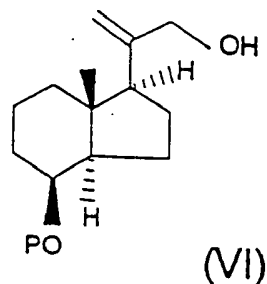
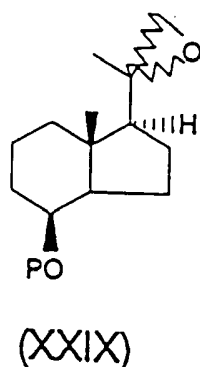
jej ochrannej skupiny Q a Z'' sa vyššie popísanými spôsobmi odštiepia a voľné hydroxylové skupiny sa prípadne acylujú.

Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I'', v ktorom R¹ a R² tvoria metylénovú skupinu alebo spoločne s kvartérnym uhlíkom 20 tvoria cyklopropylénovú jednotku, sa z literatúry známy aldehyd vzorca XX odbúrava analogicky ako je uvedené pri zlúčenine vzorca VII na ketón všeobecného vzorca V

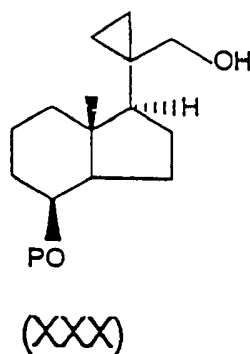


v ktorom má P vyššie uvedený význam.

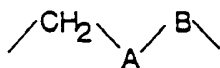
Analogicky sekvenciou VII → VIII → IX sa zlúčenina vzorca V prevedie cez medzistupeň vzorca XXIX na allylalkohol všeobecného vzorca VI



V Simmons - Smithovej reakcii (podmienky analogické XV → → XVI) sa zo zlúčeniny vzorca VI získa zlúčenina všeobecného vzorca XXX



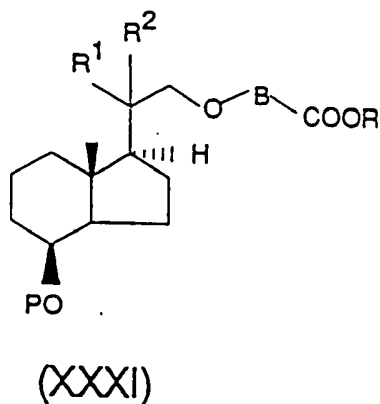
Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I", v ktorom L znamená skupinu



A znamená kyslíkový atóm a R¹ a R² znamenajú spoločne metylénovú skupinu alebo spoločne s kvartérnym uhlíkovým atómom 20 tvoria cyklopropylénovú jednotku, sa nechá reagovať zlúčenina vzorca VI, prípadne XXX, so zlúčeninou všeobecného vzorca X

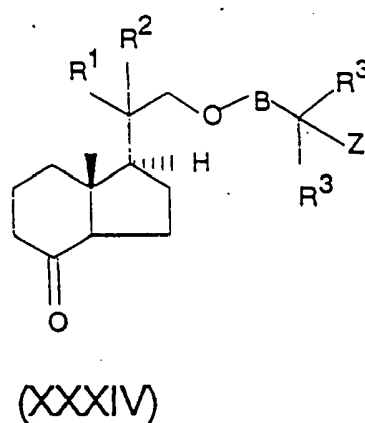
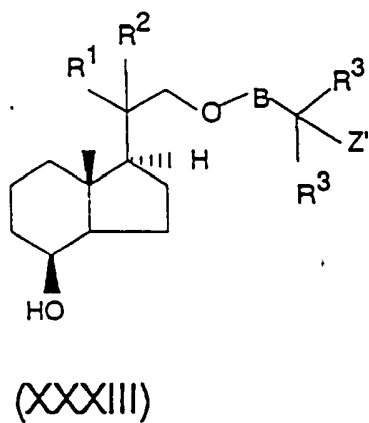
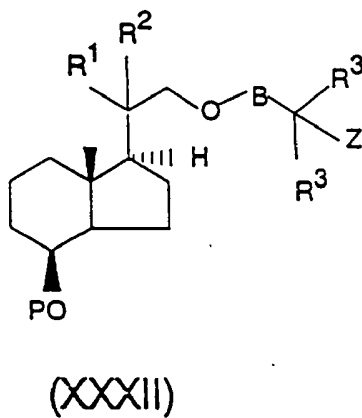


za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XXXI

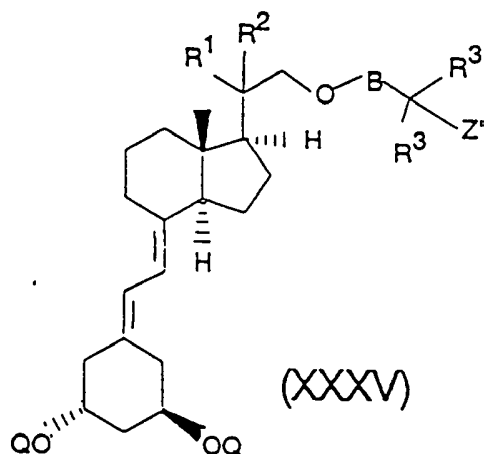


v ktorom majú R^1 , R^2 a P vyššie uvedený význam.

Premena zlúčeniny všeobecného vzorca XXXI na ketón všeobecného vzorca XXXIV sa vykonáva ako je popísané, cez medziprodukty všeobecných vzorcov XXXII a XXXIII

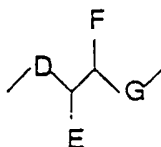


Ako je popísané, teraz sa ketón všeobecného vzorca XXXIV kopuluje z literatúry známym fosfinoxidom vzorca XXVII, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XXXV

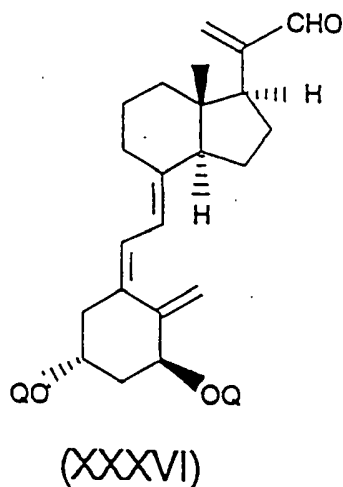


ktorej ochranné skupiny sa odštiepia ako je uvedené vyššie a ktorej voľné hydroxylové skupiny sa prípadne acylujú.

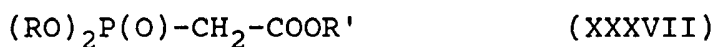
Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I', v ktorom L znamená skupinu



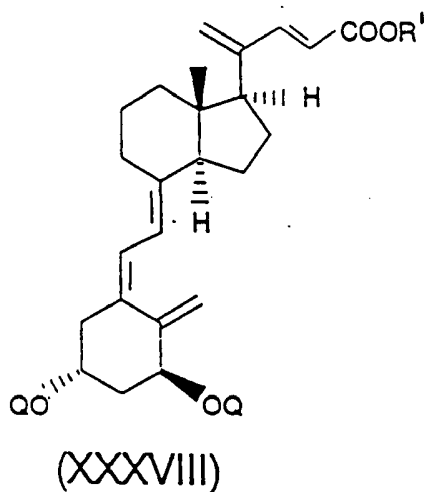
D znamená priamu väzbu medzi uhlíkovými atómami 20 a 22, E a F znamenajú E-dvojnú väzbu a G znamená jednotku $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$, sa napríklad oxiduje alkohol všeobecného vzorca XV pomocou oxidačného činidla, ako je napríklad oxid manganičitý, pyridíniumchlorochromát, pyridíniumdichromát a báriummanganát, na aldehyd všeobecného vzorca XXXVI



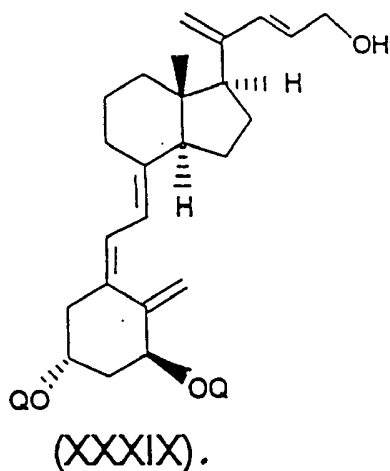
Waldsworth - Emonsovou reakciou (Org. React., 25, 73 (1977)) s aniónom fosfonátu všeobecného vzorca XXXVII



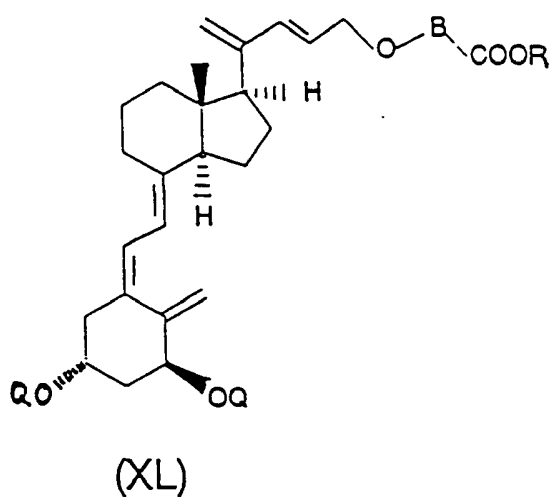
pripraveného deprotonáciou pomocou bázy (NaH, KH, lítiumdiizopropylamid, terc.-butanolát draselný), v ktorom R a R' nezávisle na sebe znamenajú priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 9 uhlíkovými atómami alebo fenylovú skupinu, sa vyrobí zlúčenina všeobecného vzorca XXXVIII



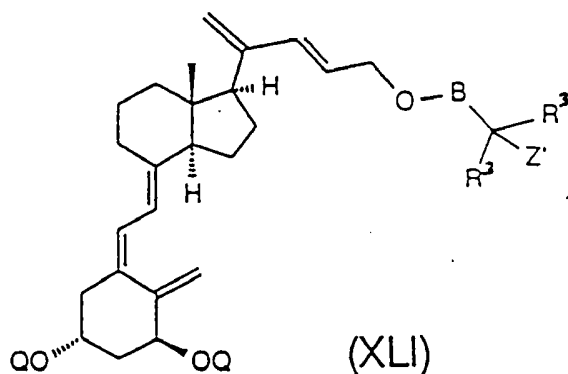
ktorej esterové skupiny sa redukujú pomocou redukčného činidla (LiAlH_4 diizobutylalumíniumhydrid (DIBAH)) na alkohol všeobecného vzorca XXXIX



Éterifikáciou pomocou už prv popísanej zlúčeniny všeobecného vzorca X sa získa zlúčenina všeobecného vzorca XL.

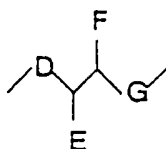


Na jej karbonylovú skupinu sa aduje nukleofilná reagentia už popísaného všeobecného vzorca R_3-M (XII), pričom vznikne zlúčenina všeobecného vzorca XLI

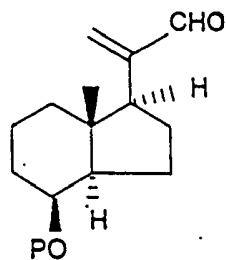


pričom: pre B, Q a Z' platí už vyššie popísaná definícia a možnosti premeny.

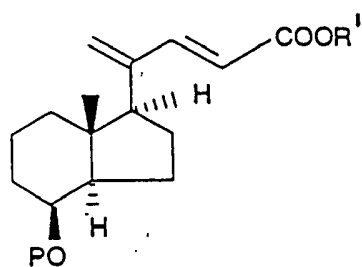
Pre syntézu zlúčenín všeobecného vzorca I", v ktorom L znamená skupinu



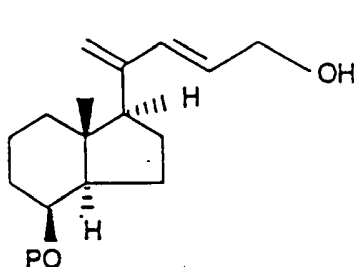
a zvyšky X všeobecného vzorca I vodíkové atómy, pričom D, E, F a G majú vyššie uvedené významy, sa allyalkohol všeobecného vzorca VI oxiduje analogicky ako pri syntéze zlúčeniny všeobecného vzorca XLI na zlúčeninu všeobecného vzorca XLII



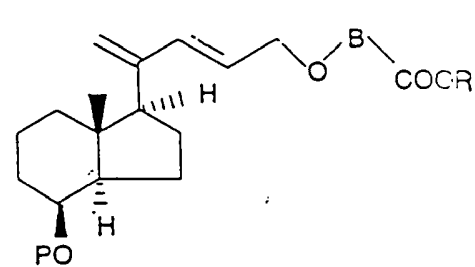
Stavba bočného reťazca sa vykonáva analogicky ako už pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca XLI, cez medzistupne všeobecných vzorcov XLII, XLIV a XLV na zlúčeniny všeobecného vzorca XLVI



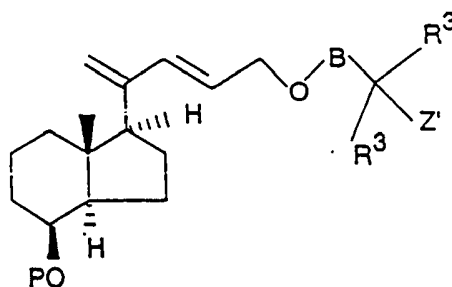
(XLIII)



(XLIV)



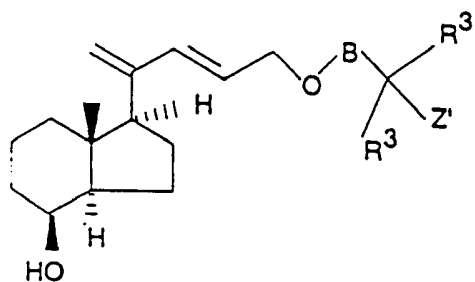
(XLV)



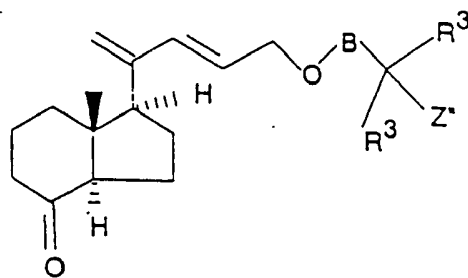
(XLVI)

pričom pre B, Q a Z' platí už vyššie popísaná definícia a možnosti premeny.

Použitím už popísaných metód prebieha zo zlúčeniny všeobecného vzorca XLVI stavba ketónu všeobecného vzorca XLVIII cez medziprodukt všeobecného vzorca XLVII

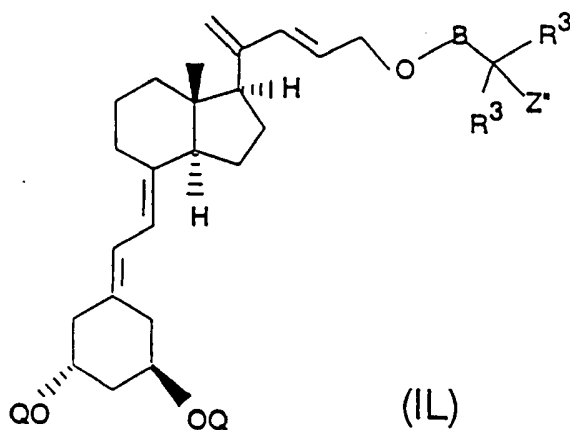


(XLVII)



(XLVIII)

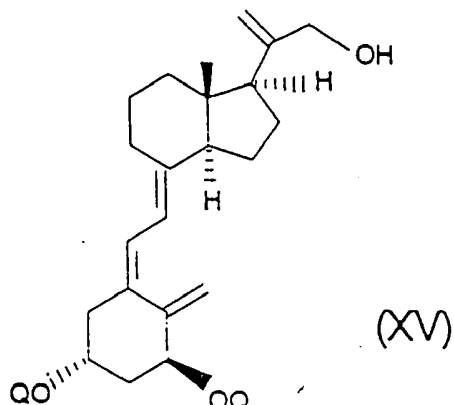
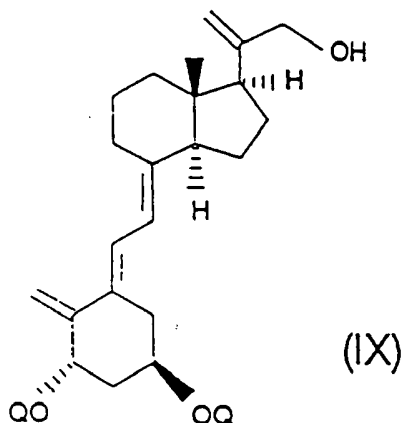
Ketón všeobecného vzorca XLVIII sa analogicky ako zlúčenina všeobecného vzorca XXVI kopuluje z literatúry známym fosfinoxidom všeobecného vzorca XXVII, pričom sa získa zlúčenina všeobecného vzorca IL



(IL)

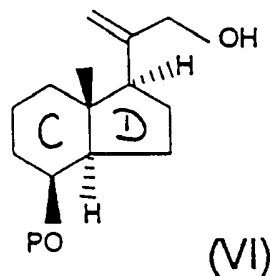
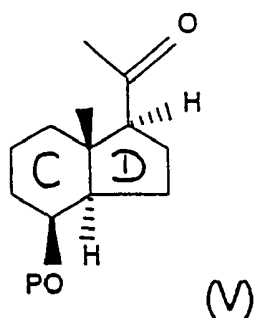
ktorej ochranné skupiny sa odštiepia vyššie popísanými spôsobmi a ktorej voľné hydroxylové skupiny sa prípadne acylujú.

Predmetom predloženého vynálezu sú tiež nové medziprodukty všeobecných vzorcov IX a XV



v ktorých má q vyššie uvedený význam.

Okrem toho patria do predloženého vynálezu tiež CD-stavebné kamene všeobecných vzorcov V a VI



v ktorých

P znamená vodíkový atóm, alkanoylovú skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atómami, tetrahydropyranylovú skupinu, tetrahydrofuranylovú skupinu alebo alkylsubstituovanú alebo arylsubstituovanú alebo alkyl- a arylsubstituovanú (zmesne substituovanú) silylovú skupinu,

ako medziprodukty.

Ako tieto medziprodukty je možno hlavne uviesť:

(5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyl)difenylsilyl]oxy]-20-metylén-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-21-ol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyl)difenylsilyl]oxy]-20-metylén-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-21-ol,

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-1-[4-acetyloxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-etanón a

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-1-[[4-dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyl- β -metylénoktahydro-1H-indén-1-etanol.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Nasledujúce príklady vyhotovenia slúžia na bližšie objasnenie vynálezu.

Príklad 1

(5E,7E)-(1S,3R,20R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20,21-epoxy-20-metyl-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién 2

3,1 g (3,84 mmól) (5E,7E)-(1S,3R)-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-20-onu 1
(bis-TBDMS-éter, pozri WO 90/09991, Leo Pharmaceutical Products) sa rozpustí v 70 ml dimetylformamidu pod argónovou atmosférou a zmieša sa s 1,06 g (5,2 mmól) trimetylsulfóniumjodidu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a po častiach sa pridá 0,51 g (5,2 mmól) terc.-butylátu draselného. Po 15 minútach pri teplote 0 °C sa pridá nasýtený roztok chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej a organická fáza sa niekoľkokrát premyje roztokom chloridu sodného. Po vysušení pomocou bezvodného síranu sodného sa rozpúšťadlo odstráni a získaný zvyšok sa čistí na silikageli za použitia sústavy hexán/etylester kyseliny octovej, pričom sa získajú 2,2 g v názve uvedenej zlúčeniny vo

forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,58$ ppm (s, 3H, H-18), 0,89 a 0,94 (2x s, 9H, Si-t-Butyl), 1,32 (s, 3H, H-21), 2,31 a 2,50 (2x d, $J = 5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,19 (m, 1H, H-3), 4,59 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, H-1), 4,70 a 4,82 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,57 a 6,31 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,12 - 7,68 (m, 20 H, Si-fenyl)

(používa sa priebežné číslovanie steroidov).

Príklad 2

(5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20-metylen-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-21-ol 3

Rozpustí sa 0,28 g (3,8 mmól) dietylamínu pod argónovou atmosférou v 35 ml dietyléteru a pri teplote 0 °C sa pridá 2,4 ml (3,8 mmól) roztoku n-butyllítia (1,6 M v hexáne). Po 30 minútach pri tejto teplote sa prikvapká 0,72 g (0,88 mmól) zlúčeniny 2 v 5 ml dietyléteru a reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C a potom po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmieša s roztokom chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej a organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného. Po vysušení pomocou bezvodého síranu sodného sa organická fáza zahustí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za pomoci systému hexán/etylacetát, pričom sa získava 360 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky okrem 280 mg východiskového produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,45$ ppm (s, 3H, H-18), 0,99 a 1,00 (2x s, 9H, Si-t-Butyl), 4,08 a 4,17 (2x d, $J = 14,5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,29 (m, 1H, H-3), 4,65 (m, 1H, H-1), 4,75 a 4,90 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,03 a 5,23 (2x s, 1H, H-21 a 21'), 5,67 a 6,39 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,20 - 7,62 (m, 20 H, Si-fenyl)

Príklad 3

1,1-dimetylester kyseliny (5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19),20-tetraén-24-karboxylovej 4

Predloží sa 800 g (0,97 mmól) zlúčeniny 3 v 3 l toluénu a pod argónovou atmosférou sa pridá 4,6 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (25 %), 1,45 g (7,4 mmól) terc.-butylesteru kyseliny brómoctovej a 22 mg tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a potom sa vleje do roztoku chloridu sodného. Po extrakcii etylesterom kyseliny octovej, premytí organickej fázy roztokom chloridu sodného, vysušení pomocou bezvodého síranu sodného a odstránení rozpúšťadla sa získaný surový produkt čistí na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 640 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,43$ ppm (s, 3H, H-18), 0,96 a 0,98 (2x s, je 9H, Si-t-Butyl), 1,50 (s, 9H, t-butylester), 3,98 (s, 2H, H-24), 4,02 (sbr, 2H, H-22), 4,29 (m, 1H, H-3), 4,63 (m, 1H, H-1), 4,72 a 4,89 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,07 a 5,23 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,65 a 6,39 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,24 - 7,65 (m, 20 H, Si-fenyl)
IR (KBr): $\nu = 1\ 750\ \text{cm}^{-1}$

Príklad 4

(5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7,10(19),20-tetraén-24-ol 5

Z 90 mg (3,7 mmól) horčíkových hoblín a 522 mg (3,7 mmól) jódmétánu sa v 5 ml dietyléteru pripraví Grignardovo činidlo. Pri teplote 0 °C sa pridá 350 mg (0,37 mmól) zlúčeniny 4 v 2 ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa hydrolyzuje roztokom chloridu amonného, vodná fáza sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej,

organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a zvyšok, získaný po odstránení rozpúšťadla sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát. Získa sa takto 125 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,43 ppm (s, 3H, H-18), 0,98 (s, 18H, Si-t-Butyl), 1,20 (s, 6H, H-26 a H-27), 3,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,28 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24'), 3,94 (d, J = 12,5 Hz, 1H, H-22), 4,01 (d, J = 12,5 Hz, 1H, H-22'), 4,30 (m, 1H, H-3), 4,53 (m, 1H, H-1), 4,69 a 4,89 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,02 a 5,20 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,67 a 6,41 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,25 - 7,65 (m, 20 H, Si-fenyl)

Príklad 5

(5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]
-26,27-dimetyl-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19),20-
tetraén-25-ol 6

Z 350 ml (3,2 mmól) brómmetánu a 78 mg (3,2 mmól) horčíkových hoblín sa pripraví Grignardovo činidlo v 5 ml tetrahydrofuránu a pod argónovou atmosférou a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 4 s 310 mg (0,33 mmól) zlúčeniny 4. Získa sa takto 270 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,46 ppm (s, 3H, H-18), 0,90 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 0,96 a 0,98 (2x s, je 9H, Si-t-Butyl), 1,56 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,27 a 3,32 (2x d, J = 10 Hz, je 1H, H-24 a H-24') 3,92 a 4,01 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,29 (m, 1H, H-3), 4,64 (m, 1H, H-1), 4,73 a 4,90 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,03 a 5,20 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,65 a 6,39 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,24 - 7,64 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 6

(5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-26,27-dimetyl-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19),20-tetraén-25-ol 7

Z 390 mg (3,2 mmól) 1-brómpropánu a 78 mg (3,2 mól) horčíkových hoblín sa pripraví Grignardovo činidlo v 5 ml tetrahydrofuránu a pod argónovou atmosférou a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 4 s 310 mg (0,33 mmól) zlúčeniny 4. Získa sa takto 265 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 ppm (s, 3H, H-18), 0,92 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,96 a 0,98 (2x s, je 9H, Si-t-Butyl), 3,24 a 3,30 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-24 a H-24') 3,91 a 4,00 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,29 (m, 1H, H-3), 4,63 (m, 1H, H-1), 4,73 a 4,90 (2x s, je 1H, H-19 a H-19'), 5,02 a 5,20 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,65 a 6,39 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,23 - 7,63 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 7

(5E,7E)-(1S,3R)-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19),20-tetraén-1,3,25-triol 8

Rozpustí sa 125 mg (0,14 mmól) zlúčeniny 5, 25 mg antracénu a 5 μl trietylamínu v 80 ml toluénu v pyrexovom ponornom reaktore a ožiari sa po dobu 15 minút vysokotlakovou ortuťovou lampou (Philips HPK 125) pod dusíkovou atmosférou. Potom sa reakčná zmes zahustí, získaný zvyšok sa rozpustí v 20 ml tetrahydrofuránu, zmieša sa s 2,1 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu (1 M v tetrahydrofuráne) a mieša sa pod argónovou atmosférou po dobu jednej hodiny pri teplote 60 °C. Potom sa reakčná zmes vmieša do nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Produkt sa čistí

niekoľkonásobnou chromatografiou na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát a získa sa takto 25 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0,40$ ppm (s, 3H, H-18), 1,12 (s, 6H, H-26 a H-27), 3,12 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24), 3,18 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24'), 3,83 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-22), 3,92 (d, $J = 14$ Hz, 1H, H-22'), 4,08 (m, 1H, H-3), 4,31 (m, 1H, H-1), 4,89 (s, 2H, H-19 a H-21), 5,10 (s, 1H, H-21'), 5,25 (s, 1H, H-19'), 5,98 a 6,29 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 8

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dimetyl-23-oxa-9,10-sekokocholesta-
5,7,10(19),20-tetraén-1,3,25-triol 9

Nechá sa reagovať 270 mg (0,29 mmól) zlúčeniny 6 analogicky ako je uvedené v príklade 7 a získa sa po zodpovedajúcom čistení 41 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0,49$ ppm (s, 3H, H-18), 0,88 a 0,90 (2x t, $J = 7$ Hz, je 3H, H-28 a H-29), 1,51 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,22 a 3,30 (2x d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,90 a 3,98 (2x d, $J = 14$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,18 (m, 1H, H-3), 4,39 (m, 1H, H-1), 4,98 (s, 2H, H-19 a H-21), 5,18 (s, 1H, H-21'), 5,30 (s, 1H, H-19'), 6,05 a 6,38 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 9

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dietyl-23-oxa-9,10-sekokocholesta-
5,7,10(19),20-tetraén-1,3,25-triol 10

Nechá sa reagovať 265 mg (0,24 mmól) zlúčeniny 7 analogicky ako je uvedené v príklade 7 a získa sa po zodpovedajúcom čistení 38 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0,48$ ppm (s, 3H, H-18), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-30 a H-31), 3,22 a 3,28 (2x d, $J = 9,5$ Hz, H-24 a H-24'), 3,89 a 3,98 (2x d, $J = 14$ Hz, H-22 a H-22'), 4,18 (m, 1H, H-3), 4,39 (m, 1H, H-1), 4,98 (s, 2H, H-19 a H-21), 5,17 (s, 1H, H-21'), 5,30 (s, 1H, H-19'), 6,04 a 6,38 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 10

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20-metylé-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-21-ol 11

Rozpustí sa 500 mg (0,61 mmól) zlúčeniny 3 v 80 ml toluénu, zmieša sa s 80 mg (0,44 mmól) antracénu a 15 μl trietylamínu a reakčná zmes sa ožaruje po dobu 18 minút v aparátúre, popísanej v príklade 7. Po spracovaní a čistení sa získa 450 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,43$ ppm (s, 3H, H-18), 0,95 a 1,00 (2x s, 9H, Si-t-Butyl), 4,05 a 4,15 (2x d, $J = 14,5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,25 (m, 1H, H-3), 4,55 (m, 1H, H-1), 4,83 (s, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-21), 5,08 (s, 1H, H-19'), 5,21 (s, 1H, H-21'), 6,02 a 6,10 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,15 - 7,68 (m, 20 H, Si-fenyl)

Príklad 11

Metyléster kyseliny 3-[(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19),20-tetraén-24-yl]propánovej 12

Rozpustí sa 500 mg (0,61 mmól) zlúčeniny 11 v 1 ml toluénu a zmieša sa s 2,8 mg vodného hydroxidu sodného (25 %), 12 mg tetrabutylamóniumhydrogénusulfátu a 681 mg (1,83 mmól)

ortotrimetylésteru kyseliny brómmaslovej a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa vleje do roztoku chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Po chromatografickom čistení sa získa 180 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky okrem 130 mg nezreagovaného aduktu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,42$ ppm (s, 3H, H-18), 0,92 a 1,00 (2x s, 9H, Si-t-Butyl), 2,47 (t, $J = 7$ Hz, 2H, H-26), 3,70 (s, 3H, COOMe), 3,46 (m, 2H, H-24), 3,91 (s, 2H, H-22), 4,24 (m, 1H, H-3), 4,55 (m, 1H, H-1), 4,83 (s, 1H, H-19), 4,98 (s, 1H, H-21), 5,08 (s, 1H, H-19'), 5,17 (s, 1H, H-21'), 6,03 a 6,10 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,22 - 7,70 (m, 20 H, Si-fenyl)

Príklad 12

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19),20-tetraén 13

Pripraví sa Grignardovo činidlo zo 185 mg (1,3 mmól) jódmetánu a 31 mg (1,3 mmól) horčíkových hoblín v 5 ml dietyléteru a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 4 so 120 mg (0,13 mmól) zlúčeniny 12, pričom sa získa 60 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,42$ ppm (s, 3H, H-18), 0,91 a 1,00 (2x s, 9H, Si-t-Butyl), 1,23 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,48 (m, 2H, H-24), 3,92 (s, 2H, H-22), 4,24 (m, 1H, H-3), 4,54 (m, 1H, H-3), 4,83 (s, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-21), 5,09 (s, 1H, H-19'), 5,19 (s, 1H, H-21'), 6,01 a 6,09 (2x d, $J = 11$ Hz, H-6 a H-7), 7,22 - 7,68 (m, 20 H, Si-fenyl)

Príklad 13

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-
24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-23-oxa-9,10-sekochola-
5,7,10(19),20-tetraén 14

Zo 142 mg (1,3 mmól) brómmetánu a 31 mg (1,3 mmól) horčikových hoblín sa v 5 ml tetrahydrofuránu pripraví Grignardovo činidlo a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 4 so 120 mg (0,13 mmól) zlúčeniny 12. Získa sa, takto 70 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,42 ppm (s, 3H, H-18), 0,88 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,92 a 1,00 (2x s, 9H, Si-t-Butyl), 1,49 (q, J = 7 Hz, H-28 a H-29), 3,46 (m, 2H, H-24), 3,91 (s, 2H, H-22), 4,24 (m, 1H, H-3), 4,54 (m, 1H, H-1), 4,82 (s, 1H, H-19), 4,98 (s, 1H, H-21), 5,08 (s, 1H, H-19'), 5,18 (s, 1H, H-21'), 6,01 a 6,09 (2x d, J = 11 Hz, H-6 a H-7), 7,23 - 7,69 (m, 20 H, Si-fenyl)

Príklad 14

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-23-oxa-9,10-
sekochola-5,7,10(19),20-tetraén-1,3-diol 15

Rozpustí sa 57 mg (0,062 mmól) zlúčeniny 13 v 5 ml tetrahydrofuránu, zmieša sa s 0,67 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu (1 M v tetrahydrofuráne) a mieša sa po dobu jednej hodiny pri teplote 60 °C. Po prídavku roztoku chloridu sodného sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Po niekoľkonásobnej chromatografii na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát sa získa 9 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,47 ppm (s, 3H, H-18), 1,19 (s, 6H, H-28

a H-29), 3,42 (m, 2H, H-24), 3,89 (s, 2H, H-22), 4,18 (m, 1H, H-3), 4,39 (m, 1H, H-1), 4,97 (s, 2H, H-19 a H-21), 5,17 (s, 1H, H-19'), 5,30 (s, 1H, H-21'), 6,05 a 6,29 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 15

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19),20-tetraén-1,3-diól 16

67 mg (0,07 mmól) zlúčeniny 14 sa nechá reagovať analogicky ako v príklade 14 s 0,76 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v 5 ml tetrahydrofuránu a po čistení sa takto získa 11 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,47 ppm (s, 3H, H-18), 0,84 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 1,47 (q, J = 7 Hz, H-28 a H-29), 3,40 (m, 2H, H-24), 3,89 (m, 2H, H-24), 4,18 (m, 1H, H-3), 4,39 (m, 1H, H-1), 4,97 (s, 2H, H-19 a H-21), 5,16 (s, 1H, H-19'), 5,30 (s, 1H, H-21'), 6,04 a 6,38 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 16

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20,21-metylén-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-20-metanol 17

Zo zinkového prášku a octanu strieborného sa podľa J. M. Conia a kol. (Synthesis 549 (1972)) pripraví zinko/strieborné činidlo. Teraz sa predloží 98 mg (1,5 mmól) tohto činidla v 5 ml dietyléteru pod argónovou atmosférou a pomaly sa prikvapká 268 mg (1 mmól) dijódmétánu, pričom dochádza k ľahkému varu reakčného roztoku. Mieša sa po dobu 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa pridá 200 mg (0,24 mmól) zlúčeniny 11 v 5 ml dietyléteru. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti a potom sa pridá 0,2 ml pyridínu. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a filtrát sa zriedi etylesterom kyseliny octovej,

organická fáza sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa čistí pomocou chromatografie na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 65 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,20 ppm (m, 1H, cyklopropyl), 0,34 (m, 2H, cyklopropyl), 0,55 (s, 3H, H-18), 0,66 (m, 1H, cyklopropyl), 0,92 a 0,99 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 3,04 a 3,92 (2x dbr, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,23 (m, 1H, H-3), 4,54 (m, 1H, H-1), 4,82 a 5,09 (2x s, 2H, H-19 a H-19'), 5,98 a 6,10 (2x d, $J = 11$ Hz, je 1H, H-6 a H-7), 7,22 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 17

1,1-dimetyléster kyseliny (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19)-trién-24-karboxylovej 18

Nechá s reagovať 130 mg zlúčeniny 17 v 1 ml toluénu s 0,16 g (0,81 mmól) terc.-butylesteru kyseliny brómoctovej, 0,7 ml vodného roztoku chloridu sodného a 3 mg tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu, analogicky ako v príklade 3. Po čistení sa získa 80 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,28 - 0,42 ppm (m, 3H, cyklopropyl), 0,53 (s, 3H, H-18), 0,62 (m, 1H, cyklopropyl) 0,90 a 0,98 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 1,50 (s, 9H, t-butylester), 2,99 (dbr, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-22), 3,72 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-24), 3,90 (dbr, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-22'), 3,90 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-24'), 4,25 (m, 1H, H-3), 4,55 (m, 1H, H-1), 4,82 a 5,08 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,99 a 6,12 (2x d, $J = 11$ Hz, je 1H, H-6 a H-7), 7,28 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 18

(5Z,7E)-(1S,3R)-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekochola-
5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol 19

Zo 170 mg (1,2 mmól) jódmetánu a 30 mg (1,2 mmól) horčíkových hoblín sa v 5 ml dietyléteru pripraví Grignardovo činidlo a analogicky ako v príklade 4 sa nechá reagovať so 120 mg (0,13 mmól) zlúčeniny 18. Tu vypadnutý surový produkt sa priamo nechá reagovať s 1,1 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne analogicky ako v príklade 14, pričom sa po chromatografickom čistení získa 14 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,14 - 0,30 ppm (m, 3H, cyklopropyl), 0,54 (s, 3H, H-18), 1,02 (m, 1H, cyklopropyl) 1,18 (s, 6H, H-26 a H-27), 2,82 (d, J = 10 Hz, 1H, H-22), 3,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24'), 3,68 (d, J = 10 Hz, 1H, H-22'), 4,09 (m, 1H, H-3), 4,30 (m, 1H, H-1), 4,88 a 5,21 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,91 a 6,28 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 19

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dimetyl-20,21-metylén-23-oxa-9,10-
secholesta-5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol 20

Z 19,4 mg (0,8 mmól) horčíkových hoblín a 88 mg (0,8 mmól) brómmetánu sa pripraví Grignardovo činidlo, ktoré sa nechá reagovať s 80 mg (0,1 mmól) zlúčeniny 18 analogicky ako v príklade 4. Surový produkt sa potom rozpustí v 5 ml tetrahydrofuránu a nechá sa reagovať s 0,85 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v tetrahydrofuráne analogicky ako v príklade 14. Po niekoľkonásobnej chromatografii na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát sa získa 22 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,21 - 0,40 ppm (m, 3H, cyklopropyl), 0,52

(s, 3H, H-18), 0,85 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 0,89 (m, 1H, cyklopropyl), 1,49 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 2,88 (dbr, J = 10,5, 1H, H-22), 3,17 (d, J = 10 Hz, 1H, H-4), 3,26 (d, J = 10 Hz, 1H, H-24'), 3,72 (dbr, J = 10,5 Hz, 1H, H-22'), 4,17 (m, 1H, H-3), 4,39 (m, 1H, H-1), 4,97 a 5,29 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 6,00 a 6,38 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 20

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dietyl-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol 21

Zo 163 mg (1,3 mmól) 1-brómpropánu a 32 mg (1,3 mmól) horčíkových hoblín sa v 5 ml tetrahydrofuránu pripraví Grignardovo činidlo a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 4 so 125 mg (0,13 mmól) zlúčeniny 18. Surový produkt sa spracuje analogicky ako v príklade 14 s 0,72 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu v 5 ml tetrahydrofuránu a získa sa po niekoľkonásobnej chromatografii 26 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,20 - 0,37 ppm (m, 3H, cyklopropyl), 0,90 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 1,08 (m, 1H, cyklopropyl), 2,87 (d, J = 10 Hz, 1H, H-22), 3,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24'), 3,70 (d, J = 10 Hz, 1H, H-22'), 4,17 (m, 1H, H-3), 4,37 (m, 1H, H-3), 4,93 a 5,28 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,98 a 6,35 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 21

Metylester kyseliny 3-[(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7,10(19)-trién-24-yl]propánovej 22

Nechá sa reagovať 400 mg (0,48 mmól) zlúčeniny 17, 2,2 ml vodného hydroxidu sodného (25 %), 10 ml tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu a 536 mg (1,44 mmól)

ortotrimetylesteru kyseliny 4-brómzaslovej v 1 ml toluénu analogicky ako v príklade 11. Po čistení sa získa 100 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky okrem 310 mg východiskového materiálu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,18 - 0,35$ ppm (m, 3H, cyklopropyl), 0,47 (s, 3H, H-18), 0,53 (m, 1H, cyklopropyl), 0,88 a 0,97 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 2,37 (t, $J = 7$ Hz, 2H, H-26), 2,74 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-22), 3,35 (m, 2H, H-24), 3,60 (s, 3H, COOMe), 3,62 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, H-22'), 4,17 (m, 1H, H-3), 4,48 (m, 1H, H-1), 4,76 a 5,02 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,90 a 6,02 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,20 - 7,60 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 22

[(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19)-trién 23

Pripraví sa Grignardovo činidlo z 305 mg (2,8 mmól) brómmetánu a 68 mg (2,8 mmól) horčíkových hoblín v 5 ml tetrahydrofuránu a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 4 so 145 mg (0,15 mmól) zlúčeniny 22. Získa sa takto 103 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,28 - 0,45$ ppm (m, 3H, cyklopropyl), 0,52 (s, 3H, H-18), 0,61 (m, 1H, cyklopropyl), 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,90 a 0,99 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 2,86 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-22), 3,39 (m, 2H, H-24), 3,70 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-22'), 4,23 (m, 1H, H-3), 4,54 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H-1), 4,82 a 5,09 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,98 a 6,09 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,22 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 23

[(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,10(19)-trién-3-diol 24

Nechá sa reagovať 100 mg (0,1 mmól) zlúčeniny 23 v 5 ml tetrahydrofuránu s 1 ml tetrabutylamóniumfluoridu analogicky ako v príklade 1 a po čistení sa získa 21 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,10 - 0,29 ppm (m, 3H, cyklopropyl), 0,51 (s, 3H, H-18), 0,78 (t, J = 7 Hz, H-30 a H-31), 1,01 (m, 1H, cyklopropyl), 1,38 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 2,78 (d, J = 10 Hz, 1H, H-22), 3,28 (m, 2H, H-24), 3,58 (d, J = 10 Hz, 1H, H-22'), 4,09 (m, 1H, H-3), 4,30 (m, 1H, H-1), 4,88 a 5,22 (2x s, 1H, H-19), 5,91 a 6,29 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 24

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-4-(acetyloxy)oktahydro- $\alpha,\alpha,7\alpha$ -
trimetyl-1H-indén-1-acetaldehyd 25

Pripraví sa suspenzia 900 mg (30 mmól) hydridu sodného (80% v 120 ml tetrahydrofuránu a pod argónovou atmosférou sa prikvapká pri teplote 0 °C roztok 6,3 g (25 mmól) [1R-[α (S*),3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 α]]-4-(acetyloxy)- $\alpha,7\alpha$ -dimetyl-oktahydro-1H-indén-1-acetaldehydu (H. H. Inhoffen a kol., Chem. Ber., 91, 780 (1958), Chem. Ber. 92, 1772 (1959)) v 60 ml tetrahydrofuránu. Po 30 minútach sa prikvapká 19,65 g (75 mmól) metyljodidu a potom sa reakčná zmes mieša po dobu 6 hodín pri teplote 50 °C. Po ochladení sa vleje reakčná zmes do roztoku chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 3,2 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 ppm (m, 3H, H-18), 1,05 a 1,08 (2x s, je 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,99 (s, 3H, OAc), 5,09 (m, 1H, H-8), 9,60 (s, 1H, H-22)

IR (film): $\nu = 1725, 1710 \text{ cm}^{-1}$

Príklad 25

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-4-(acetyloxy)oktahydro- $\beta, \beta, 7\alpha$ -
trimetyl-1H-indén-1-etanol 26

Rozpustí sa 350 mg (1,3 mmól) zlúčeniny 25 v 5 ml tetrahydrofuránu a 5 ml metylalkoholu a k tomuto roztoku sa pridá 193 mg (1,4 mmól) heptahydrátu chloridu céritého. Pri teplote 0 °C sa teraz po častiach pridá 46 mg (1,2 mmól) natriumbórhydridu a mieša sa po dobu jednej hodiny. Potom sa hydrolyzuje pomocou roztoku chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zahustí sa. Získaný zvyšok sa čistí na silikageli pomocou systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 285 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,90 \text{ ppm}$ (m, 3H, H-18), 1,00 a 1,01 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 2,05 (s, 3H, OAc), 3,29 a 3,37 (2x d, $J = 10,5 \text{ Hz}$, 1H, H-22 a H-22'), 5,16 (m, 1H, H-8),

IR (film): $\nu = 1725 \text{ cm}^{-1}$

Príklad 26

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-1,1-dimetyl-[2[4-(acetyloxy)-7 α -
metyloktahydro-1H-indén-1-yl]2-metylpropoxy]acetát 27

Rozpustí sa 3,04 g (11,3 mmól) zlúčeniny 26 v 40 ml toluénu a pod argónovou atmosférou sa pridá 11,9 g (61,3 mmól) terc.-butylesteru kyseliny brómoctovej, 33,9 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (25 %) a 172 mg tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu. Reakčná zmes sa mieša po dobu 48 hodín pri teplote miestnosti a potom sa vleje do roztoku chloridu sodného. Po extrakcii etylesterom kyseliny octovej sa premyje organická fáza roztokom chloridu sodného, vysuší sa

pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 1,1 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej látky okrem 1,93 východiskového materiálu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,88$ ppm (m, 3H, H-18), 0,93 a 0,99 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,41 (s, 9H, t-butylester), 1,99 (s, 3H, OAc), 3,03 a 3,20 (2x d, $J = 9$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,90 (2x d, $J = 16$ Hz, 1H, H-24 a H-24'), 5,09 (m, 1H, H-8)

Príklad 27

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1,1-dimetyl-2-2-etyl-2-hydroxy-butoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-ol 28

Z 10,8 g (100 mmól) brómmetánu a 928 mg (88 mmól) horčíkových hoblín sa v 20 ml tetrahydrofuránu pripraví Grignardovo činidlo a pri teplote 0 °C sa pridá 1,1 g (2,8 mmól) zlúčeniny n27 v 39 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti a potom sa vleje do nasýteného roztoku chloridu amonného. Po extrakcii etylesterom kyseliny octovej sa organická fáza premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného, rozpúšťadlo sa odparí a surový produkt sa čistí chromatografiou na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 995 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,88$ ppm (s, 3H, H-18), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-28 a H-29), 1,00 a 1,07 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,51 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,11 a 3,16 (2x d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,21 a 3,27 (2x d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24 a H-24'), 4,09 (m, 1H, H-8)

Príklad 28

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-1,1-[dimetyl-2-(2-hydroxy-2-metyl-propoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-ol 29

Pripraví sa Grignardovo činidlo z 2,04 g (14,4 mmól) jódmetánu a 350 mg (14,4 mmól) horčíkových hoblín v 20 ml dietyléteru a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 27 so 690 mg (1,8 mmól) zlúčeniny 27. Získa sa takto 410 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 ppm (s, 1H, H-18), 0,94 a 1,00 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,15 (s, 3H, H-26 a H-27), 2,31 (sbr, 1H, OH), 3,09 (s, 2H, H-22), 3,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24'), 4,02 (m, 1H, H-8)

Príklad 29

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-1,1-[dimetyl-2-(2-hydroxy-2-propylén-oxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-ol 30

Pripraví sa Grignardovo činidlo z 1,97 g (14,4 mmól) 1-brómpropánu a 350 mg (14,4 mmól) horčíkových hoblín v 20 ml tetrahydrofuránu a nechá sa reagovať analogicky ako v príklade 27 so 690 mg (1,8 mmól) zlúčeniny 27. Získa sa takto 630 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 ppm (s, 3H, H-18), 0,84 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,93 a 0,98 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 2,29 (t, J = 6 Hz, 1H, OH), 3,07 (s, 2H, H-22), 3,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24'), 4,01 (m, 1H, H-8)

Príklad 30

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-2-(2-etyl-2-hydroxy-butoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 31

Pod argónovou atmosférou sa prikvapká 890 mg (2,8 mmól) zlúčeniny 28 v 10 ml metylénchloridu k suspenzii 1,41 g (6,6 mmól) pyridíniumchlorochromátu v 50 ml metylénchloridu. Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zriedi dietyléterom, niekoľkokrát sa prefiltruje cez filter celite a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 696 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,72 ppm (s, 3H, H-18), 0,90 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 0,92 a 1,02 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,52 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,18 (s, 2H, H-22), 3,22 a 3,28 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24 a H-24')

Príklad 31

[1S-(1 α , 3 α , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-2-(2-hydroxy-2-metyl-propoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 32

Nechá sa reagovať 410 mg (1,37 mmól) zlúčeniny 29 s 379 mg (1,76 mmól) pyridíniumchlorochromátu analogicky ako je uvedené v príklade 30, pričom sa získa 273 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,76 ppm (s, 3H, H-18), 0,88 a 0,97 (2x s, 1H, H-21 a C-20-metyl), 1,15 (s, 6H, H-26 a H-27), 2,36 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,12 (s, 2H, H-22), 3,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24')

Príklad 32

[1S-(1 α , 3 α , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-2-(2-hydroxy-2-propyl-pentoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 33

Nechá sa reagovať 640 mg (1,83 mmól) zlúčeniny 30 s 503 mg

(2,34 mmól) pyridiniumchlorochromátu analogicky ako je uvedené v príklade 30, pričom sa získa 386 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,75 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,86 a 0,95 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 2,35 (dd, J = 10,5 Hz, 1H, H-14), 3,08 (s, 2H, H-22), 3,13 (d, J = 9,5, 2H, H-22), 3,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22')

Príklad 33

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\alpha$)]-1-[1,1-dimetyl-2-(2-etyl-2-[(trimetyl-silyl)oxy]butoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 34

Rozpustí sa 696 mg (2,1 mmól) zlúčeniny 31, 571 mg (8,4 mmól) imidazolu a 456 mg (4,2 mmól) trimetylchlórsilánu v 10 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti pod argónovou atmosférou. Potom sa reakčná zmes zmieša s roztokom chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 766 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,10 ppm (s, 9H, SiMe_3), 0,70 (s, 3H, H-18), 0,82 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 0,91 a 1,03 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,53 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,05 a 3,13 (2x d, J = 9 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,20 a 3,24 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24 a H-24')

Príklad 34

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\alpha$)]-1-[1,1-dimetyl-2-(2-metyl-2-[(trimetyl-silyl)oxy]propoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 35

Nechá sa reagovať 270 mg (0,92 mmól) zlúčeniny 32 s 300 mg

(2,76 mmól) trimetylchlórsilánu, 248 mg (3,59 mmól) imidazolu a 0,37 ml pyridínu v 30 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 272 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,11$ ppm (s, 9H, SiMe_3), 0,72 (s, 3H, H-18), 0,91 a 1,02 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,23 (s, 6H, H-26 a H-27), 2,41 (dd, $J = 10,5, 7,5$ Hz, 1H, H-14), 3,11 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-22), 3,14 (2x d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-22' a H-24), 3,19 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24')

Príklad 35

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-2-(2-propyl-2-[(trimetylsilyl)oxy]pentoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 36

Nechá sa reagovať 383 mg (1,10 mmól) zlúčeniny 33 s 358 mg (3,30 mmól) trimetylchlórsilánu, 296 mg (4,29 mmól) imidazolu a 0,44 ml pyridínu v 30 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 386 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,11$ ppm (s, 9H, SiMe_3), 0,73 (s, 3H, H-18), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,91 a 1,03 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 2,42 (dd, $J = 10,5, 7,5$ Hz, 1H, H-14), 2,92 a 3,00 (2x d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,08 a 3,12 (2x d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24 a H-24')

Príklad 36

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-20,26,27-trimetyl-25-[(trimetylsilyl)oxy]-19-nor-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7-dién 37

Rozpustí sa 200 mg (0,35 mmól) (3R-trans-[2-[3,5-bis[[1,1-dimetyl(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]cyklohexylidén]etyl]difenylfosfidu (H. F. De Luca a kol., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991))

v 10 ml tetrahydrofuránu a ochladí sa pod argónovou atmosférou na teplotu -70°C . Teraz sa prikvapká 0,21 ml (0,36 mmól) roztoku n-butyllítia (1,6 M v hexáne). Po 5 minútach sa prikvapká 277 mg (0,7 mmól) zlúčeniny 34 v 4 ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa mieša po dobu 30 minút pri tejto teplote. Potom sa hydrolyzuje roztokom tartát sodno-draselný/hydrogénuhličitan sodný, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia sústavy hexán/etylacetát, pričom sa získa 80 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,00$ ppm (s, 12H, SiMe_2), 0,07 (s, 9H, SiMe_3), 0,58 (s, 3H, H-18), 0,80 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-28 a H-29), 0,82 (s, 18H, Si-t-butyl), 0,88 a 0,98 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 2,98 a 3,08 (2x d, $J = 9$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,12 a 3,18 (2x d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24 a H-24'), 4,02 (m, 2H, H-1 a H-3), 5,76 a 6,12 (2x d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 37

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyloxy]-20-metyl-25-[(trimetylsilyl)oxy]-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7-dién 38

Nechá sa reagovať 61 mg (0,16 mmól) zlúčeniny 33 analogicky ako v príklade 36 a získa sa takto 75 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0,04$, 0,05, 0,11 ppm (3x s, 12H, SiMe), 0,62 (s, 3H, H-18), 0,87 a 0,88 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 0,90 a 1,01 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,22 (s, 6H, H-26 a H-27), 3,10 (d, $J = 9,5$ Hz, H-22), 3,12 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24), 3,17 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-22'), 3,18 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H, H-24'), 4,08 (m, 2H, H-1 a H-3), 5,80 a 6,18 (2x d, $J = 11$ Hz, je 1H, H-6 a H-7)

Príklad 38

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[[(1,1-dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-26,27-dietyl-20-metyl-25-[(trimetylsilyl)oxy]-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7-dién 39

Nechá sa reagovať 126 mg (0,30 mmól) zlúčeniny 35 analogicky ako v príklade 36 a získa sa takto 193 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,04, 0,05, 0,10 ppm (3x s, 21H, SiMe), 0,62 (s, 3H, H-18), 0,88 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,87 (2x s, je 9H, Si-t-butyl), 0,92 a 1,02 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 3,03 a 3,12 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22), 3,18 a 3,21 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 4,08 (m, 2H, H-1 a H-3), 5,81 a 6,18 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 39

(7E)-(1R,3R)-20,26,27-trimetyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7-dién-1,3,25-triol 40

Rozpustí sa 80 mg (0,106 mmól) zlúčeniny 37 v 12 ml tetrahydrofuránu, pod argónovou atmosférou sa pridá 183 mg tetrabutylamóniumfluoridu a reakčná zmes sa mieša po dobu 2 hodín pri teplote 55 °C. Potom sa zmieša s roztokom chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát, pričom sa získa 24 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebných kryštálov.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,63 (s, 3H, H-18), 0,85 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 0,93 a 1,00 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,49 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,15 a 3,17 (2x d, J = 9 Hz, 1H,

H-22 a H-22'), 3,22 a 3,27 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,98 a 4,07 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 5,85 a 6,28 (d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

UV (MeOH): λ_{\max} = 251 nm, Fp: 155 °C

Príklad 40

(7E)-(1R,3R)-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7-dién-1,3,25-triol 41

Nechá sa reagovať 72 mg (0,10 mmól) zlúčeniny 38 v 5 ml tetrahydrofuránu s 234 mg (0,75 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu analogicky ako v príklade 39 a po čistení sa získa 29 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,57 (s, 3H, H-18), 0,87 a 0,94 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,10 (s, 6H, H-26 a H-27), 3,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,10 (s, 2H, H-22), 3,13 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24'), 3,91 a 3,99 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 5,77 a 6,20 (d, J = 11 Hz, je 1H, H-6 a H-7)

Príklad 41

(7E)-(1R,3R)-26,27-dietyl-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7-dién-1,3,25-triol 42

Nechá sa reagovať 190 mg (0,24 mmól) zlúčeniny 39 v 12 ml tetrahydrofuránu s 571 mg (1,83 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu analogicky ako v príklade 39 a po čistení sa získa 87 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,57 (s, 3H, H-18), 0,84 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,85 a 0,92 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 3,08 (s, 2H, H-22), 3,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24), 3,17 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24'), 3,91 a 3,99 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 5,77 a 6,20 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 42

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-4-[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]oktahydro- α , α ,7 α -trimetyl-1H-indén-acetaldehyd 43

Nechá sa reagovať 9,2 g (28,34 mmól) [1R-[1 α (S*)-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]- α ,7 α -dimetyl-4-[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]oktahydro-1H-indén-1-acetaldehydu (W. G. Dauben a kol., Tetrahedron Lett. 30, 677 (1989)) s 1,02 g (34,05 mmól) hydridu sodného (80 %) a 12,07 g (85,03 mmól) jódmetánu v 130 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 42, pričom sa získa 7,89 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,88 (s, 9H, Si-t-butyl), 0,98 (s, 3H, H-18), 1,09 a 1,12 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 4,01 (m, 1H, H-8), 9,68 (s, 1H, H-22)

Príklad 43

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-4-[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]oktahydro- β , β ,7 α -trimetyl-1H-indén-etanol 44

Nechá sa reagovať 3,5 g (10,33 mmól) zlúčeniny 43 s 1,53 g (11,1 mmól) heptahydrátu chloridu céritého a 365 mg natriumbórhydridu v 27 ml tetrahydrofuránu a 27 ml metylalkoholu analogicky ako v príklade 25, pričom sa získa 2,36 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,89 (s, 9H, Si-t-butyl), 0,89 (s, 3H, H-18), 0,99 a 1,05 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,60 (t, J = 5 Hz, 1H, OH), 3,30 (dd, J = 11,5 Hz, 1H, H-22), 3,36 (dd, J = 11,5 Hz, 1H, H-22'), 4,00 (m, 1H, H-8)

Príklad 44

Metylester kyseliny [1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-4-[2-[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyl-oktahydro-1H-1-yl]

2-metylpropoxy]maslovej 45

Nechá sa reagovať 2,36 g (6,93 mmól) zlúčeniny 44 so 6,3 g (27,7 mmól) ortotrimetylésteru kyseliny 4-brómmaslovej a 366 mg tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu v 9,3 ml hydroxidu sodného (25 %) a 3 ml toluénu analogicky ako v príklade 11, pričom sa získa 3,14 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,89 (s, 9H, Si-t-butyl), 0,89 (s, 3H, H-18), 0,98 a 1,03 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 2,41 (t, J = 7 Hz, 2H, H-26), 3,03 (d, J = 9 Hz, 1H, H-22), 3,10 (d, J = 9 Hz, 1H, H-22'), 3,38 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24), 3,70 (s, 3H, COOMe), 4,00 (m, 1H, H-8)

Príklad 45

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-5-[2-[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-metylpropoxy]-2-metyl-2-pentanol 46

Z 1,21 g (8,5 mmól) jódmetánu a 206 mg (8,5 mmól) horčíkových hoblín sa v 10 ml dietyléteru pripraví Grignardovo činidlo a nechá sa reagovať so 750 mg (1,7 mmól) zlúčeniny 45 analogicky ako v príklade 27, pričom sa získa 453 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,02 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,89 (s, 9H, Si-t-butyl), 0,92 (s, 3H, H-18), 1,00 a 1,04 (2x s, 3H, H-21 a C-20-Me), 1,22 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,09 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22), 3,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22'), 3,42 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24), 4,00 (m, 1H, H-8)

Príklad 46

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-5-[2-[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-metyl-

propoxy]-4-etyl-2-hexanol 47

Z 935 mg (8,5 mmól) brómmetánu a 206 mg (8,5 mmól) horčíkových hoblín sa v 20 ml tetrahydrofuránu pripraví Grignardovo činidlo a nechá sa reagovať so 750 mg (1,7 mmól) zlúčeniny 45 analogicky ako v príklade 27, pričom sa získa 412 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,01$ ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,88 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,89 (s, 9H, Si-t-butyl), 0,90 (s, 3H, H-18), 1,00 a 1,04 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,48 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 3,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22), 3,14 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22'), 3,40 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24), 3,99 (m, 1H, H-8)

Príklad 47

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-[2-(4-hydroxy-4-metylfenoxy)etyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-ol 48

Mieša sa 400 mg (0,91 mmól) zlúčeniny 46 v 8,2 ml zmesi tetrahydrofuránu a acetonitrilu (1 : 1) so 4,1 ml kyseliny fluorovodíkovej (40 %) po dobu 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa zneutralizuje zriedeným hydroxidom sodným, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a po odstránení rozpúšťadla sa získaný zvyšok chromatograficky čistí. Získa sa takto 266 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,84$ ppm (s, 3H, H-18), 0,92 a 1,00 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,17 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,01 a 3,09 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,36 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24), 4,00 (m, 1H, H-8)

Príklad 48

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-[2-(4-etyl-4-hydroxyhexoxy)etyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-ol 49

Nechá sa reagovať 412 mg (0,87 mmól) zlúčeniny 47 s 3,9 ml kyseliny fluorovodíkovej (40 %) v 7,8 ml zmesi tetrahydrofuránu a acetonitrilu (1 : 1) analogicky ako v príklade 47, pričom sa získa 251 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80 ppm (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,82 (s, 3H, H-18), 0,93 a 0,99 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,42 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 3,00 a 3,08 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,33 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24), 4,00 (m, 1H, H-8)

Príklad 49

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-[2-(4-hydroxy-4-metylpentoxy)etyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-ol 50

Nechá sa reagovať 260 mg (0,80 mmól) zlúčeniny 48 s 240 mg (1,12 mmól) pyridíniumchlorochromátu v 16 ml metylénchloridu analogicky ako v príklade 30, pričom sa získa 201 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,69 ppm (s, 3H, H-18), 0,88 a 1,01 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,22 (s, 6H, H-28 a H-29), 2,42 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,07 a 3,13 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,39 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24)

Príklad 50

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-[2-(4-etyl-4-hydroxyhexoxy)etyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-ol 51

Nechá sa reagovať 251 mg (0,71 mmól) zlúčeniny 49 s 212 mg (0,99 mmól) pyridíniumchlorochromátu v 16 ml metylénchloridu analogicky ako v príklade 30 a získa sa 183 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,70 ppm (s, 3H, H-18), 0,86 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,90 a 1,01 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,48 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 2,42 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,08 a 3,15 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,40 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24)

Príklad 51

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-[2-(4-metyl-4-[trimetyl-silyl)oxy]pentoxy)etyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-on 52

Nechá sa reagovať 201 mg (0,62 mmól) zlúčeniny 50 s 205 mg (1,86 mmól) trimetylchlórsilánu, 167 mg (2,42 mmól) imidazolu a 0,25 ml pyridínu v 15 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 194 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,11 ppm (s, 9H, SiMe₃), 0,82 (s, 3H, H-18), 0,90 a 1,01 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,22 (s, 6H, H-29 a H-30), 2,43 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,07 a 3,12 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22), 3,37 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24)

Príklad 52

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[1,1-dimetyl-[2-(4-etyl-4-[trimetyl-silyl)oxy]hexoxy)etyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-on 53

Nechá sa reagovať 183 mg (0,52 mmól) zlúčeniny 51 so 171 mg (1,56 mmól) trimetylchlórsilánu, 140 mg (2,03 mmól) imidazolu a 0,21 ml pyridínu v 15 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 178 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 ppm (s, 9H, SiMe₃), 0,70 (s, 3H, H-18), 0,82 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,91 a 1,00 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 2,42 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,05 a 3,11 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22), 3,35 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24)

Príklad 53

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-
20-metyl-metyl-24-[3-metyl-3-[(trimetylsilyl)oxy]butyl-
19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7-dién 54

Nechá sa reagovať 100 mg (0,25 mmól) zlúčeniny 52 analogicky ako v príklade 36, pričom sa získa 130 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01, 0,08 ppm (2x s, 21H, SiMe₃ a SiMe), 0,58 (s, 3H, H-18), 0,82 (s, 18H, Si-t-butyl), 0,86 a 0,97 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,18 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,01 a 3,09 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,32 (t, J = 7 Hz, 2H, H-24), 4,03 (m, 2H, H-1 a H-3), 5,76 a 6,12 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 54

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-
20-metyl-24-[3-etyl-3-[(trimetylsilyl)oxy]pentyl-19-nor-
23-oxa-9,10-sekochola-5,7-dién 55

Nechá sa reagovať 100 mg (0,24 mmól) zlúčeniny 53 analogicky ako v príklade 36, pričom sa získa 111 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 a 0,10 ppm (2x s, 21H, SiMe₃ a SiMe), 0,56 (s, 3H, H-18), 0,79 (t, H = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,83 (s, 18H, Si-t-butyl), 0,85 a 0,95 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 3,02 a 3,08 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,26 (t,

$J = 7 \text{ Hz}$, 2H, H-24), 3,99 (m, 2H, H-1 a H-3), 5,70 a 6,07 (2x d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 55

(7E)-(1R,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-20-metyl-19-nor-
23-oxa-9,10-sekochola-5,7-dién-1,3-diol 56

Nechá sa reagovať 125 mg (0,17 mmól) zlúčeniny 54 so 424 mg (1,36 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu v 10 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 39, pričom sa získa 56 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CD_2Cl_2): $\delta = 0,55 \text{ ppm}$ (s, 3H, H-18), 0,82 a 0,90 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,10 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,00 a 3,08 (2x d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H, H-22 a H-22'), 3,30 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, H-24), 3,91 a 3,98 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 5,77 a 6,20 (2x d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 56

(7E)-(1R,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-20-metyl-19-nor-
23-oxa-9,10-sekochola-5,7-dién-1,3-diol 57

Nechá sa reagovať 106 mg (0,14 mmól) zlúčeniny 55 s 340 mg (1,09 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu v 10 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 39, pričom sa získa 57 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CD_2Cl_2): $\delta = 0,54 \text{ ppm}$ (s, 3H, H-18), 0,77 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 6H, H-30 a H-31), 0,81 a 0,90 (2x s, 3H, H-21 a C-20-metyl), 1,38 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 4H, H-28 a H-29), 3,00 a 3,08 2x d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H, H-22 a H-22'), 3,30 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, H-24), 3,91 a 3,98 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 5,77 a 6,20 (2x d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 57

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\alpha$)]-1-[4-(acetoxy)-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-etanón 58

Rozpustí sa 19,2 g (76,1 mmól) [1R-[α (S^{*}), [3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 α]]-4-(acetyloxy)- α ,7 α -dimetyloktahydro-1H-indén-1-acetaldehydu (H. H. Inhoffen a kol., Chem. Ber. 91, 780 (1958), Chem. Ber. 92, 1972 (1959)) v 1 000 ml N,N-dimetylformamidu, pridá sa 7,59 g (66,5 mmól) 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktánu, 1,14 g (5,7 mmól) monohydrátu octanu meďnatého a 909 mg (5,7 mmól) 2,2'-bipyridylu a reakčná zmes sa zahrieva zavádzaním kyslíka na teplotu 70 °C. Po 24 hodinách sa táto zmes vleje do roztoku chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, premyje sa roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného, rozpúšťadlo sa odstráni a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia sústavy hexán/etylacetát. Získa sa takto 12,75 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,83 ppm (s, 3H, H-18), 2,03 (s, 3H, H-21), 2,12 (s, 3H, OAc), 2,50 (t, J = 9,5 Hz, 1H, H-17), 5,19 (m, 1H, H-8)

Príklad 58

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-7 α -metyl-1-(2-metyl-2-oxiranyl)oktahydro-1H-indén-4-ol 59

Rozpustí sa 12,75 g (53,5 mmól) zlúčeniny 58 v 400 ml N,N-dimetylformamidu a pridá sa 15,2 g (86 mmól) trimetylsulfóniumjodidu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a po častiach sa pridá 29,8 g (267 mmól) terc.-butylátu draselného. Ďalej sa reakčná zmes mieša po dobu 24 hodín a potom sa pridá roztok chloridu sodného. Po extrakcii etylesterom kyseliny octovej sa organická fáza premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného, odstráni sa

rozpúšťadlo a surový produkt sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát. Získa sa takto 7,91 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 ppm (s, 3H, H-18), 1,30 (s, 3H, H-21), 2,25 (d, J = 5 Hz, 1H, H-22), 2,43 (d, J = 5 Hz, 1H, H-22'), 4,02 (m, 1H, H-8)

Príklad 59

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-4-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyl-1-(2-metyl-2-oxiranyl)oktahydro-1H-indén 60

K roztoku 7,91 g (37,6 mmól) zlúčeniny 59 v 200 ml N,N-dimetylformamidu sa pridá 10,19 g (150 mmól) imidazolu a 11,25 g (75 mmól) terc.-butyldimetylsilylchloridu a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa vleje do roztoku chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Získaný zvyšok sa rozpustí v 50 ml dietyléteru a pri teplote 0 °C sa prikvapká k roztoku lítiumdietylamiidu [2,77 g (37,8 mmól) dietylamiínu, 24,28 ml roztoku n-butyllítia (1,6 M v hexáne)]. Reakčná zmes sa znova mieša po dobu 24 hodín pri teplote miestnosti, pridá sa roztok chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a rozpúšťadlo sa odstráni. Po chromatografickom čistení sa získa 8,64 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 a 0,10 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,88 (s, 9H, Si-t-butyl), 0,90 (s, 3H, H-18), 1,36 (s, 3H, H-21), 2,31 (d, J = 5 Hz, H-22), 2,50 (d, J = 5 Hz, H-22'), 4,00 (m, 1H, H-8)

Príklad 60

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-4-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyl- β -metylénoktahydro-1H-indén-etanol 61

Rozpustí sa 8,46 g (26,06 mmól) zlúčeniny 60 v 500 ml toluénu, zmieša sa s 10,8 g (53,2 mmól) izopropylátu hlinitého a mieša sa cez noc pri teplote 120 °C. Po ochladení sa pridá zmes vody a izopropylalkoholu, prefiltruje sa, filtrát sa zahustí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikageli za použitia sústavy hexán/etylacetát, pričom sa získa 7,56 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 a 0,02 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,80 (s, 3H, H-18), 0,89 (s, 9H, Si-t-butyl), 2,05 (t, J = 9,5 Hz, 1H, H-17), 4,00 (dbr, J = 15 Hz, 1H, H-22), 4,02 (m, 1H, H-8), 4,10 (dd, J = 15,5 Hz, 1H, H-22'), 4,92 a 5,20 (2x s, 1H, H-21)

Príklad 61

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-1,1-dimetyletyl-2-[4-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyl- β -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-propenoxy]acetát 62

Nechajú sa reagovať 2 g (6,16 mól) zlúčeniny 61 v 18 ml toluénu s 27,6 ml hydroxidu sodného (25 %), 129 mg tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu a 5,96 g (30,55 mmól) terc.-butylesteru kyseliny brómoctovej analogicky ako v príklade 3, pričom sa získa 2,67 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,80 (s, 3H, H-18), 0,90 (s, 9H, Si-t-butyl), 1,50 (s, 9H, t-butylester), 3,93 (s, 2H, H-24), 3,98 (s, 2H, H-22), 4,02 (m, 1H, H-8), 4,98 a 5,22 (2x s, 1H, H-21)

Príklad 62

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-3-[[[2-4-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-propenyl]oxy]metyl]-3-pentanol 63

Z 1,34 g (12,32 mmól) brómmetánu a 300 mg (12,3 mmól) horčíkových hoblín v 30 ml tetrahydrofuránu sa pripraví Grignardovo činidlo a toto sa nechá reagovať analogicky ako v príklade 4 s 2,67 g (6,24 mmól) zlúčeniny 62. Získa sa takto 2,58 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny, ktorá sa bez čistenia nechá ďalej reagovať.

Príklad 63

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1-[2-[4-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-propenoxy]2-metyl-2-propanol 64

Z 2,52 g (21,3 mmól) jódmetánu a 517 mg (21,3 mmól) horčíkových hoblín v 100 ml dietyléteru sa pripraví Grignardovo činidlo a toto sa nechá reagovať s 3,4 g (7,7 mmól) zlúčeniny 62 analogicky ako v príklade 4. Získa sa takto 2,65 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,80 (s, 3H, H-18), 0,88 (s, 9H, Si-t-butyl), 1,21 (s, 6H, H-26 a H-27), 3,19 a 3,25 (2x d, J = 9 Hz, je 1H, H-24 a H-24'), 3,89 a 3,96 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,01 (m, 1H, H-8), 4,93 a 5,18 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 64

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1-[2-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-1-metylétyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-ol 65

Rozpustí sa 2,58 g (6,07 mmól) zlúčeniny 63 v 50 ml

tetrahydrofuránu, pridá sa 12,4 ml HF/pyridín (70 %) a reakčná zmes sa mieša po dobu 3 dní pri teplote miestnosti. Potom sa vleje do roztoku hydrogénuhličitanu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a chloridu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného. Po odstránení rozpúšťadla a chromatografickom čistení sa získa 750 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78 ppm (s, 3H, H-18), 0,81 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 1,48 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,17 a 3,23 (2x d, J = 9 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,81 a 3,90 (2x d, J = 12,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,03 (m, 1H, H-8), 4,89 a 5,14 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 65

[1S-(1 α , 3 β , 4 α , 7 α)]-1-[2-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-1-metylénetyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-ol 66

Nechajú sa reagovať 2 g (5 mmól) zlúčeniny 64 v 38 ml acetonitrilu a 30 ml tetrahydrofuránu s 30 ml fluorovodíka (30 %) a reakčná zmes sa mieša po dobu 3 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá opatrne roztok hydrogénuhličitanu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného. Po odstránení rozpúšťadla a chromatografickom čistení sa získa 1,25 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,85 ppm (s, 3H, H-18), 1,22 (s, 6H, H-26 a H-27), 3,21 a 3,28 (2x d, J = 9 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,91 a 3,98 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,10 (m, 1H, H-8), 4,97 a 5,22 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 66

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[2-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-1-metylénetyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-on 67

Nechá sa reagovať 720 mg (2,40 mmól) zlúčeniny 65 so 755 mg (3,51 mmól) pyridíniumchlorochromátu v 50 ml metylénchloridu analogicky ako v príklade 30, pričom sa získa 522 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,52 ppm (s, 3H, H-18), 0,80 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 1,21 (s, 1H, OH), 1,48 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,18 a 3,23 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,84 a 3,95 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,96 a 5,16 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 67

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[2-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-1-metylénetyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-on 68

Nechá sa reagovať 600 mg (2,12 mmól) zlúčeniny 66 so 645 mg (3,00 mmól) pyridíniumchlorochromátu v 40 ml metylénchloridu analogicky ako v príklade 30, pričom sa získa 439 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18), 1,22 (s, 6H, H-26 a H-27), 2,57 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,22 a 3,28 (2x d, J = 9 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,95 a 4,04 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 5,02 a 5,23 (2x s 1H, H-21 a H-21')

Príklad 68

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[2-(2-etyl-2-trimetylsilyl)oxy]-butoxy]-1-metylénetyl]-7a-metyloktahydro-4H-indén-4-on 69

Nechá sa reagovať 522 mg (1,75 mmól) zlúčeniny 67 so 554 mg

(5,1 mmól) trimetylchlórsilánu, 459 mg (6,63 mmól) imidazolu a 0,7 ml pyridínu v 50 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 343 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (s, 9H, SiMe₃), 0,48 (s, 3H, H-18), 0,77 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 3,11 a 3,18 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,75 a 3,87 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,91 a 5,16 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 69

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-7 α -metyl-1-[2-[[2-metyl-2-[trimetylsilyl]oxy]propoxy]-1-metylényl]oktahydro-4H-indén-4-on 70

Nechá sa reagovať 420 mg (1,5 mmól) zlúčeniny 68 s 325 mg (3 mmól) trimetylchlórsilánu, 408 mg (6 mmól) imidazolu a 0,6 ml pyridínu v 50 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 445 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 ppm (s, 9H, SiMe₃), 0,58 (s, 3H, H-18), 1,25 (s, 6H, H-26 a H-27), 2,57 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,18 a 3,22 (2x d, J = 9 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,92 a 4,00 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 5,01 a 5,24 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 70

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy] 26,27-dimetyl-25-(trimetylsilyl)oxy-19-nor-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,20-trién 71

Nechá sa reagovať 300 mg (0,81 mmól) zlúčeniny 69 analogicky ako v príklade 36, pričom sa získa 508 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,06 a 0,09 ppm (2x s, 12H, 9H, SiMe), 0,47 (s, 3H, H-18), 0,83 a 0,84 (2x sa, 9H, Si-t-butyl), 0,85 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 1,52 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,20 a 3,27 (2x d, J = 9,5 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,84 a 3,91 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,09 (m, 2H, H-1 a H-3), 4,97 a 5,20 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,83 a 6,18 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 71

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]oxy]-
-25-(trimetylsilyl)oxy-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-
5,7,20-trién 72

Nechá sa reagovať 352 mg (1 mmól) zlúčeniny 70 analogicky ako v príklade 36, pričom sa získa 50 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky, ktorá sa nechá priamo ďalej reagovať.

Príklad 72

(7E)-(1R,3R)-26,27-dimetyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-
5,7,20-trién-1,3,25-diol 73

Nechá sa reagovať 500 mg (0,68 mmól) zlúčeniny 71 s 1,70 g (5,44 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu v 45 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 39, pričom sa získa 217 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,40 ppm (s, 3H, H-18), 0,82 (t, J = 7 Hz, 6H, H-28 a H-29), 1,48 (q, J = 7 Hz, 4H, H-26 a H-27), 3,18 a 3,23 (2x d, J = 9 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,84 a 3,92 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,99 a 4,06 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 4,92 a 5,11 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,81 a 6,24 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 73

(7E)-(1R,3R)-19-nor-23-oxa-9,10-sekokocholesta-5,7,20-trién-
1,3,25-triol 74

Nechá sa reagovať 50 mg (0,07 mmól) zlúčeniny 72 so 121 mg (0,385 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu v 10 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 39, pričom sa získa 22,5 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,40 ppm (s, 3H, H-18), 1,10 (s, 6H, H-26 a H-27), 3,12 a 3,18 (2x d, J = 9 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,85 a 3,92 (2x d, J = 13 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 3,93 a 4,00 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 4,91 a 5,10 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,70 a 6,20 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 74

Metylester kyseliny [1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-4-[2-[4-[[di-metyl)silyl]oxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-propénoxy]butánovej 75

Nechá sa reagovať 2,30 g (7,09 mmól) zlúčeniny 61 so 6,45 g (28,4 mmól) ortotrimetylesteru kyseliny 4-brómmaslovej, 9,5 ml hydroxidu sodného (50 %) a 375 mg tetrabutylamóniumhydrogénsulfátu analogicky ako v príklade 11, pričom sa získa 2,31 v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,80 (s, 3H, H-18), 0,89 (s, 9H, Si-t-butyl), 2,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H-26), 3,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H, H-24), 3,68 (s, 3H, COOMe), 3,85 (s, 2H, H-22), 4,01 (m, 1H, H-8), 4,92 a 5,18 (2x s, je 1H, H-21 a H-21')

Príklad 75

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1-[2-[4-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl-silyl]oxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-propénoxy]-2-metyl-4-metyl-4-pentanol 76

Z 1,15 g (8,1 mmól) jódmetánu a 196 mg (8,1 mmól) horčíkových hoblín v 15 ml dietyléteru sa pripraví Grignardovo činidlo a toto sa nechá reagovať s 1,15 g (2,7 mmól) zlúčeniny 75 analogicky ako v príklade 4. Získa sa takto 934 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,80 (s, 3H, H-18), 0,88 (s, 9H, Si-t-butyl), 1,21 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,42 (m, 2H, H-24), 3,88 (s, 2H, H-22), 4,01 (m, 1H, H-8), 4,92 a 5,18 (2x s, je 1H, H-21 a H-21')

Príklad 76

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1-[2-[4-[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl-silyl]oxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-2-propénoxy]-2-etyl-4-hexanol 77

Z 882 mg (8,1 mmól) brómmetánu a 196 mg (8,1 mmól) horčíkových hoblín v 15 ml tetrahydrofuránu sa pripraví Grignardovo činidlo a toto sa nechá reagovať s 1,15 g (2,7 mmól) zlúčeniny 75 analogicky ako v príklade 4. Získa sa takto 734 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (2x s, 3H, SiMe), 0,80 (s, 3H, H-18), 0,88 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 0,89 (s, 9H, Si-t-butyl), 1,48 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 3,42 (m, 2H, H-24), 3,88 (s, 2H, H-22), 4,02 (m, 1H, H-8), 4,93 a 5,20 (2x s, je 1H, H-21 a H-21')

Príklad 77

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-1-[2-[4-hydroxy-4-metylfenoxy)-1-metylényl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-ol 78

Nechá sa reagovať 580 mg (1,37 mmól) zlúčeniny 76 s 4,41 ml zmesi HF/pyridín (70 %) v 30 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 64, pričom sa získa 156 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78 ppm (s, 3H, H-18), 1,18 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,48 (m, 2H, H-24), 3,82 (s, 2H, H-22), 4,03 (m, 1H, H-8), 4,89 a 5,15 (2x s, je 1H, H-21 a H-21')

Príklad 78

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-1-[2-[4-etyl-4-hydroxyetoxy)-1-metylényl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-ol 79

Nechá sa reagovať 734 mg (1,62 mmól) zlúčeniny 77 s 5,22 ml zmesi HF/pyridín (70 %) v 35 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 64, pričom sa získa 200 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,77 ppm (s, 3H, H-18), 0,78 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 1,40 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 3,34 (m, 2H, H-24), 3,70 (s, 2H, H-22), 4,03 (m, 1H, H-8), 4,88 a 5,14 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 79

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 4 α , 7 $\alpha\alpha$)]-1-[2-[4-hydroxy-4-metylfenoxy)-1-metylényl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 80

Nechá sa reagovať 150 mg (0,48 mmól) zlúčeniny 78 so 144 mg (0,67 mmól) pyridíniumchlorochromátu v 10 ml metylénchloridu analogicky ako v príklade 29, pričom sa získa 124 mg v názve

uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18), 1,23 (s, 6H, H-28 a H-29), 2,57 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,42 a 3,50 (2x dt, J = 9,7 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,90 a 3,97 (2x d, J = 12,5 Hz, 1H H-22 a H-22'), 5,02 a 5,24 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 80

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[2-[4-etyl-4-hydroxyetoxy)-1-metylénetyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-on 81

Nechá sa reagovať 200 mg (0,59 mmól) zlúčeniny 79 so 177 mg (0,83 mmól) pyridíniumchlorochromátu v 10 ml metylénchloridu analogicky ako v príklade 30, pričom sa získa 145 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18), 0,88 (t, J = 7 Hz, 6h, H-30 a H-31), 1,50 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 2,58 (dd, J = 10,5 7,5 Hz, 1H, H-14), 3,40 a 3,48 (2x dt, J = 9,7 Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,89 a 3,96 (d, J = 12,5 Hz, 1H, H-22 a H-22'), 5,01 a 5,23 (2x s, je 1H, H-21 a H-21')

Príklad 81

[1S-(1 α , 3 β , 7 α)]-1-[2-[4-metyl-4-[(trimetylsilyl)oxy]-pentoxy]-1-metylénetyl]-7a-metyloktahydro-1H-indén-4-on 82

Nechá sa reagovať 120 mg (0,39 mmól) zlúčeniny 80 so 127 mg (1,17 mmól) trimetylchlórsilánu, 105 mg (1,52 mmól) imidazolu a 0,16 ml pyridínu v 10 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 119 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 ppm (s, 9H, SiMe₃), 0,58 (s, 3H, H-18), 1,12 (s, 6H, H-28 a H-29), 2,57 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H,

H-14), 3,38 a 3,43 (2x dt, $J = 9,7$ Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,88 a 3,96 (2x d, $J = 12,5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 5,01 a 5,23 (2x s, 1H, H-21 a H-21')

Príklad 82

[1S-(1 α , 3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\alpha$)]-1-[2-[4-etyl-4-[(trimetylsilyl)oxy]-hexoxy]-1-metylénetyl]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-4-on 83

Nechá sa reagovať 140 mg (0,42 mmól) zlúčeniny 81 so 136 mg (1,26 mmól) trimetylchlórsilánu, 113 mg (1,64 mmól) imidazolu a 0,17 ml pyridínu v 10 ml dietyléteru analogicky ako v príklade 33, pričom sa získa 136 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0,01$ ppm (s, 9H, MeSi), 0,49 (s, 3H, H-18), 0,71 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-30 a H-31), 1,39 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-28 a H-29), 2,47 (dd, $J = 10,5, 7,5$ Hz, 1H, H-14), 3,26 a 3,33 (2x dt, $J = 9,7$ Hz, 1H, H-24 a H-24'), 3,79 a 3,87 (2x d, $J = 12,5$ Hz, 1H, H-22 a H-22'), 4,91 a 5,14 (2x s, je 1H, H-21 a H-21')

Príklad 83

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]-oxy]-24-[3-metyl-3-[trimetylsilyl]oxy]butyl]-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién 84

Nechá sa reagovať 110 mg (0,29 mmól) zlúčeniny 82 analogicky ako v príklade 36, pričom sa získa 125 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0,01$ a $0,07$ ppm (2x s, 12H a 9H, SiMe), 0,41 (s, 3H, H-18), 0,79 a 0,80 (2x s, Si-t-butyl), 1,18 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,37 (m, 2H, H-24), 3,88 (s, 2H, H-22), 4,04 (m, 2H, H-1 a H-3), 4,93 a 5,15 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,79 a 6,12 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 84

(7E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyl-(1,1-dimetyletyl)silyl]-oxy]-24-[3-etyl-3-[trimetylsilyl)oxy]pentyl]-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién 85

Nechá sa reagovať 126 mg (0,31 mmól) zlúčeniny 83 analogicky ako v príklade 36, pričom sa získa 150 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 a 0,05 ppm (2x s, 12H a 9H, SiMe), 0,38 (s, 3H, H-18), 0,79 a 0,80 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 0,83 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 1,38 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 3,30 (m, 2H, H-24), 3,81 (s, 2H, H-22), 4,00 (m, 2H, H-1 a H-3), 4,89 a 5,10 (2x s, je 1H, H-21 a H-21'), 5,74 a 6,08 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 85

(7E)-(1R,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién-1,3-diol 86

Nechá sa reagovať 110 mg (0,15 mmól) zlúčeniny 84 s 374 mg (1,2 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu v 10 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 39, pričom sa získa 53 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,38 ppm (s, 3H, H-18), 1,12 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,33 (m, 2H, H-24), 3,81 (s, 2H, H-22), 3,91 a 3,98 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 4,90 a 5,10 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,80 a 6,21 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 86

(7E)-(1R,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién-1,3-diol 87

Nechá sa reagovať 132 mg (0,17 mmól) zlúčeniny 85 so 424 mg (1,36 mmól) tetrabutylamóniumfluoridu v 10 ml tetrahydrofuránu analogicky ako v príklade 39, pričom sa získa 59 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,39 ppm (s, 3H, H-18), 0,77 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 1,38 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 3,32 (m, 2H, H-24), 3,80 (s, 2H, H-22), 3,91 a 3,98 (2x m, 1H, H-1 a H-3), 4,89 a 5,09 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,80 a 6,21 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7)

Príklad 87

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(dimetyletyl)difenylsilyl]-oxy]-20-formyl-9,10-sekopregna-5,7,10(19),20-tetraén 88

Rozpustí sa 2,8 g (3,36 mmól) zlúčeniny 11 v 100 ml metylénchloridu a pridá sa 11,6 g (133 mmól) oxidu manganičitého. Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote miestnosti a potom sa odsaje cez celite. Po odstránení rozpúšťadla sa získa 2,5 g v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,35 ppm (s, 3H, H-18), 0,92 a 0,99 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 4,23 (m, 1H, H-3), 4,55 (m, 1H, H-1), 4,83 a 5,10 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 6,02 a 6,09 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 6,11 a 6,32 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 7,23 - 7,69 (m, 20H, Si-fenyl), 9,58 (s, 1H, H-22)

Príklad 88

Metylester kyseliny (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]-oxy]-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-24-karboxylovej 89

Predloží sa 182 mg (6 mmól) hydridu sodného (80 %) v 10 ml tetrahydrofuránu a pri teplote miestnosti sa prikvapká 825 mg

(4,8 mmól) dimetyl(metoxycarbonyl)metylfosfonátu v 20 ml tetrahydrofuránu. Po 30 minútach sa prikvapká 1,2 g (1,5 mmól) zlúčeniny 88 a reakčná zmes sa mieša cez noc. Potom sa za chladenia ľadom prikvapká nasýtený roztok chloridu sodného, extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej, organická fáza sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a zvyšok po odstránení rozpúšťadla sa chromatografuje na silikageli za použitia systému hexán/etylacetát ako eluačné činidlo, pričom sa získa 470 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,39 ppm (s, 3H, H-18), 0,93 a 0,99 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 3,79 (s, 3H, COOMe), 4,25 (m, 1H, H-3), 4,57 (m, 1H, H-1), 4,83 a 5,10 (2x s, 1H, H-19 a H-19'), 5,35 a 5,55 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 6,05 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-23), 6,09 a 6,20 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,24 - 7,69 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 89

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]-oxy]-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-24-ol 90

Predloží sa 470 mg (0,52 mmól) zlúčeniny 89 v 60 ml tetrahydrofuránu a pri teplote 0 °C sa prikvapká 2,16 ml roztoku DIBAH (13 M v toluéne). Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny pri teplote 0 °C, potom sa zriedi toluénom, zmieša sa s 0,1 ml izopropylalkoholu a 1,05 ml vody a mieša sa po dobu 30 minút pri teplote miestnosti. Po filtrácii sa rozpúšťadlo odstráni a získaný zvyšok sa chromatograficky čistí, pričom sa získa 450 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,40 ppm (s, 3H, H-18), 0,94 a 0,99 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 4,20 (m, 3H, H-3 a H-24), 4,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H- H-1), 4,83 (s, 1H, H-19), 5,00 (s, 1H, H-21), 5,10 (s, 1H, H-19'), 5,22 (s, 1H, H-21'), 6,00 (dt, J = 16,5 Hz, 1H, H-23),

6,01 a 6,09 (2x d, J = 11 Hz 1H, H-6 a H-7), 6,27 (d, J = 16 Hz, 1H, H-22), 7,12 - 7,70 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 90

1,1-dimetyléster kyseliny [(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis
[[(1,1-dimetylétyl)difenylsilyl]oxy]-9,10-sekochola-
5,7,10(19),20,22-pentaén-24-oxy]-octovej 91

Nechá sa reagovať 450 mg (0,53 mmól) zlúčeniny 90 s 2,7 ml hydroxidu sodného (25 %), 11 mg tetrabutylamónium hydrogénsulfátu a 760 mg (3,9 mmól) terc.-butylesteru kyseliny brómoctovej analogicky ako v príklade 3, pričom sa získa 340 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CDCl₃): δ = 0,40 ppm (s, 3H, H-18), 0,94 a 0,12 (2x s, 9H, Si-t-butyl), 1,28 (s, 9H, t-butylester), 3,98 (s, 2H, H-26), 4,15 (d, J = 5,5 Hz, 2H, H-24), 4,25 (m, 1H, H-3), 4,56 (m, 1H, H-1), 4,84 (s, 1H, H-19), 5,01 (s, 1H, H-21), 5,10 (s, 1H, H-19'), 5,22 (s, 1H, H-21'), 5,90 (dt, J = 15,5, 5,5 Hz 1H, H-23), 6,28 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-22), 6,03 - 6,10 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 7,24 - 7,70 (m, 20H, Si-fenyl)

Príklad 91

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-hydroxy-2-metoxypropoxy)-
-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol 92

Pripraví sa Grignardovo činidlo z 397 mg (2,8 mmól) jódmetánu a 69 mg (2,8 mmól) horčíkových hoblín v 5 ml dietyléteru a nechá sa reagovať s 340 mg (0,35 mmól) zlúčeniny 91 analogicky ako v príklade 4, pričom sa získa 210 mg surového produktu. Tento sa rozpustí v 5 ml tetrahydrofuránu a nechá sa reagovať s 1 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu (1 M v tetrahydrofuráne) analogicky ako v príklade 14. Po vyčistení sa takto získa 60 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,42 ppm (s, 3H, H-18), 1,20 (s, 6H, H-28 a H-29), 3,25 (s, 2H, H-26), 4,08 (d, J = 5,5 Hz, 2H, H-24), 4,13 (m, 1H, H-3), 4,38 (m, 1H, H-1), 4,97 (s, 1H, H-19), 5,00 a 5,20 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,30 (s, 1H, H-19'), 5,90 (dt, J = 15,5 5,5 Hz, 1H, H-23), 6,05 a 6,35 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 6,25 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-22)

Príklad 92

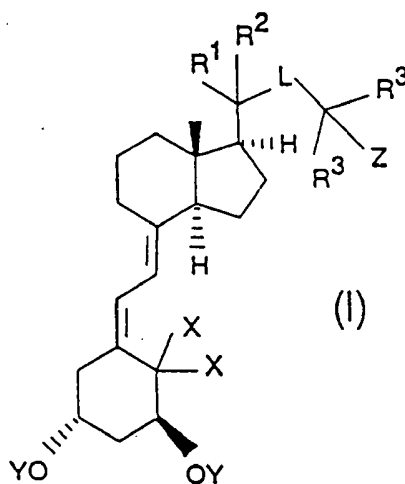
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol 93

Prípraví sa Grignardovo činidlo zo 136 mg (1,25 mmól) brómmetánu a 30 mg (2,8 mmól) horčíkových hoblín v 5 ml tetrahydrofuránu a nechá sa reagovať s 120 mg (0,12 mmól) zlúčeniny 92 analogicky ako v príklade 4, pričom sa získa 110 mg surového produktu. Tento sa rozpustí v 5 ml tetrahydrofuránu a nechá sa reagovať s 1 ml roztoku tetrabutylamóniumfluoridu (1 M v tetrahydrofuráne) analogicky ako v príklade 14. Po vyčistení sa takto získa 21 mg v názve uvedenej zlúčeniny vo forme bezfarebnej penovitej látky.

H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,37 ppm (s, 3H, H-18), 0,78 (t, J = 7 Hz, 6H, H-30 a H-31), 1,40 (q, J = 7 Hz, 4H, H-28 a H-29), 3,20 (s, 2H, H-26), 3,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H, H-24), 4,10 (m, 1H, H-3), 4,31 (m, 1H, H-1), 4,89 (s, 1H, H-19), 4,91 a 5,12 (2x s, 1H, H-21 a H-21'), 5,23 (s, 1H, H-19'), 5,81 (dt, J = 15,5, 5,5 Hz, 1H, H-24), 5,98 a 6,30 (2x d, J = 11 Hz, 1H, H-6 a H-7), 6,18 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-22)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty vitamínu D, modifikované v polohe 20, všeobecného vzorca I



v ktorom

Y znamená vodíkový atóm alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atómami, alebo aroylovú skupinu,

Z znamená vodíkový atóm, hydroxylovú skupinu alebo alkanoylovú skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atómami,

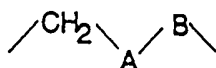
X znamená vodíkový atóm alebo obidva substituenty X spoločne exocyklickú metylénovú skupinu,

R¹ a R² znamená nezávisle na sebe vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, spoločne metylénovú skupinu alebo spoločne s kvartérnym uhlíkovým atómom 20 cyklopropylovú jednotku, pričom keď obidva substituenty

X znamenajú metylénovú skupinu, potom R^1 a R^2 neznamenajú metylovú skupinu,

R^3 znamená vodíkový atóm alebo lineárnu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 5 uhlíkovými atómami, trifluórmetylovú skupinu alebo spoločne s terciárnym uhlíkovým atómom 25 vytvorený nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický alebo heterocyklický troj-, štvor-, päť- alebo šesťčlenný kruh a

L buď skupinu



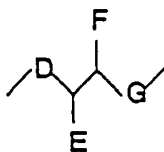
pričom

A znamená metylénovú skupinu, kyslíkový atóm, atóm síry alebo hydridsubstituovaný alebo C₁-C₄-alkylsubstituovaný dusíkový atóm a

B znamená alkylénovú skupinu $-(CH_2)_n-$, v ktorej n znamená celé číslo 1 až 6, a ľubovoľná metylénová skupina môže byť nahradená kyslíkovým atómom,

alebo

L znamená skupinu



pričom

D znamená priamu väzbu, metylénový mostík alebo 1,2-eténdiylový mostík (E-dvojnú väzbu) medzi uhľíkovými atómami 20 a 22,

E a F vodíkový atóm alebo spoločne druhú dvojnú väzbu (E-dvojnú väzbu) a

G priamu väzbu alebo alkylénovú skupinu $-(CH_2)_n-$, v ktorej n znamená celé číslo 1 až 6 a ľubovoľná metylénová skupina môže byť nahradená kyslíkovým atómom, ako i každá metylénová skupina môže byť substituovaná hydroxyskupinou alebo atómom halogénu.

2. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom Y znamená vodíkový atóm alebo alkanoylové zvyšky nasýtených alkánkarboxylových kyselín alebo benzoylový zvyšok a Z znamená hydroxylovú skupinu alebo alkanoylový zvyšok nasýtených alkánkarboxylových kyselín alebo benzoylový zvyšok.

3. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^3 znamená metylovú, etylovú alebo propylovú skupinu alebo spoločne s terciárnym uhľíkovým atómom 25 vytvorený cyklopropylový alebo cyklopentylový kruh.

4. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom Y znamená vodíkový atóm, Z znamená hydroxylovú skupinu a R^3 znamená metylovú, etylovú alebo propylovú skupinu.

5. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 a R^2 znamenajú alkylovú skupinu a obidva substituenty X znamenajú vodíkový atóm.

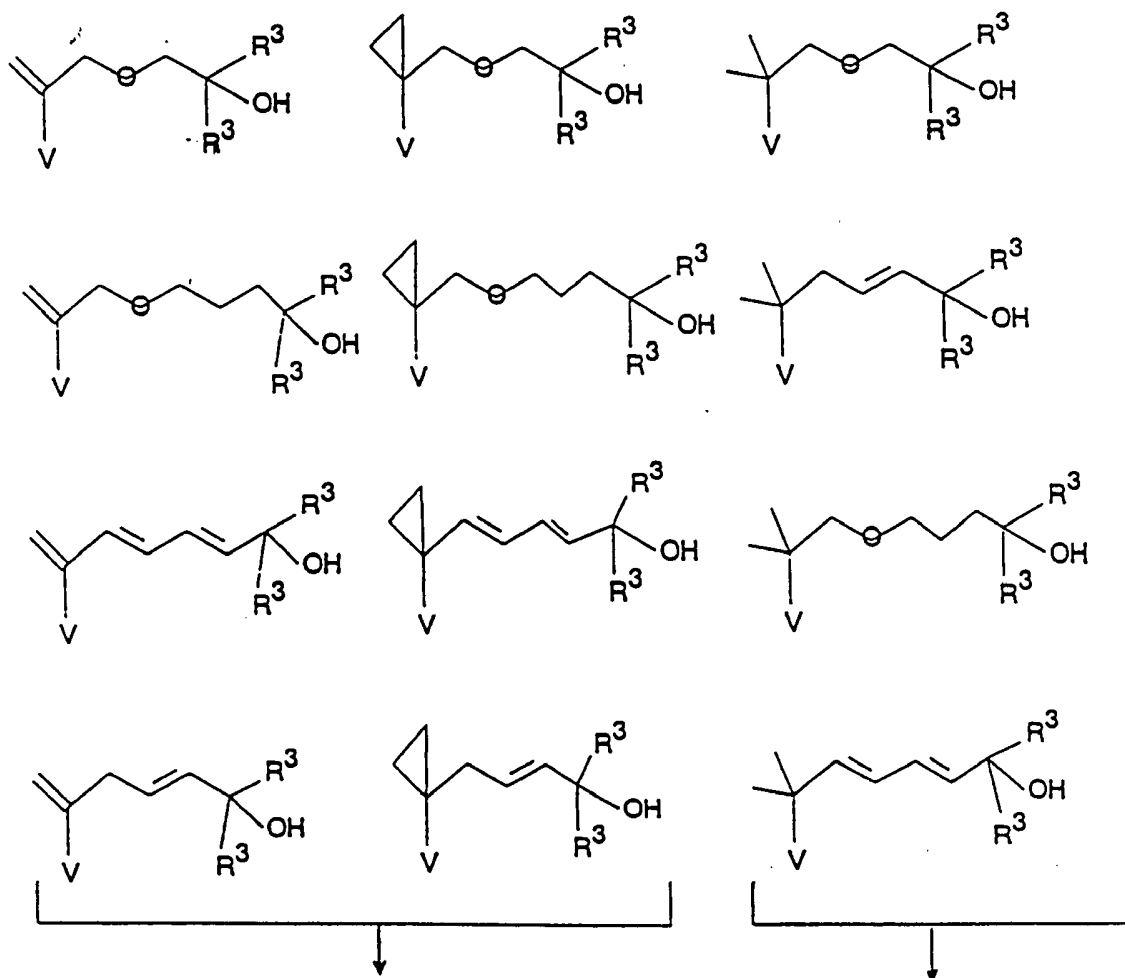
6. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 a R^2 znamenajú spoločne metylénovú skupinu a obidva substituenty X znamenajú vodíkový atóm.

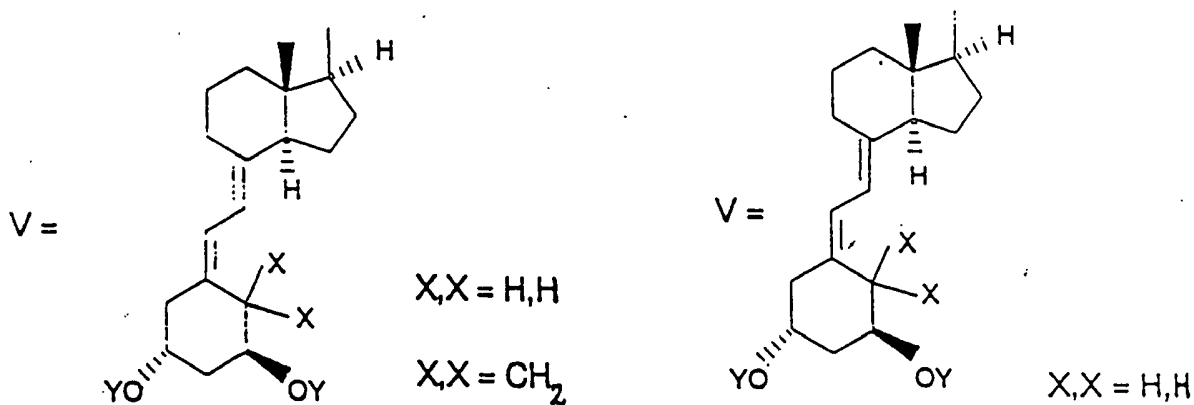
7. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 a R^2 znamenajú spoločne metylénovú skupinu a obidva substituenty X znamenajú spoločne metylénovú skupinu.

8. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 a R^2 znamenajú spoločne s uhlíkovým atómom 20 cyklopropylový kruh a obidva substituenty X znamenajú spoločne metylénovú skupinu.

9. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 a R^2 znamenajú spoločne s uhlíkovým atómom 20 cyklopropylový kruh a obidva substituenty X znamenajú vodíkový atóm.

10. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, ktorými sú zlúčeniny nasledujúcich všeobecných vzorcov





11. Deriváty vitamínu D podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, ktorými sú

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dimetyl-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19), 20-tetraén-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dietyl-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19), 20-tetraén-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-20,26,27-trimetyl-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7-dién-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dimetyl-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19),20-tetraén-

1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-23-oxa-9,10-
sekocholesta-5,7,10(19),20-tetraén-1,3-diol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-23-oxa-9,10-
sekocholesta-5,7,10(19),20-trién-1,3-diol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-26,27-dietyl-20,21-metylén-23-oxa-9,10-
sekocholesta-5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-23-oxa-19-nor-9,10-sekocholesta-5,7,20-trién-
1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-20,21-metylén-23-oxa-9,10-sekocholesta-
5,7,10(19)-trién-1,3,25-triol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-20,21-metylén-
23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19)-trién-1,3-diol,

(5Z,7E)-(1S,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-20,21-metylén-
23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,10(19)-trién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7-dién-
1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-26,27-dietyl-20-metyl-19-nor-23-oxa-9,10-
sekocholesta-5,7-dién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-20-metyl-19-nor-23-oxa-
9,10-sekocholesta-5,7-dién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-20-metyl-19-nor-23-oxa-
9,10-sekocholesta-5,7-dién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-26,27-dimetyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekocholesta-5,7,20-
-trién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-26,27-dietyl-19-nor-23-oxa-9,10-sekcholesta-5,7,20-trién-1,3,25-triol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién-1,3-diol,

(7E)-(1R,3R)-24-(3-etyl-3-hydroxypentyl)-19-nor-23-oxa-9,10-sekochola-5,7,20-trién-1,3-diol,

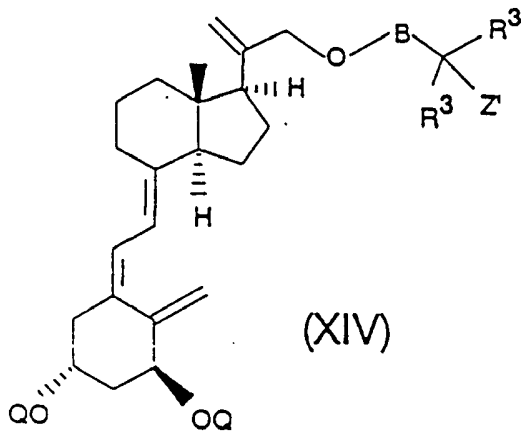
(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-24-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-9,10-sekochola-5,7,10(19),20,22-pentaén-1,3-diol,

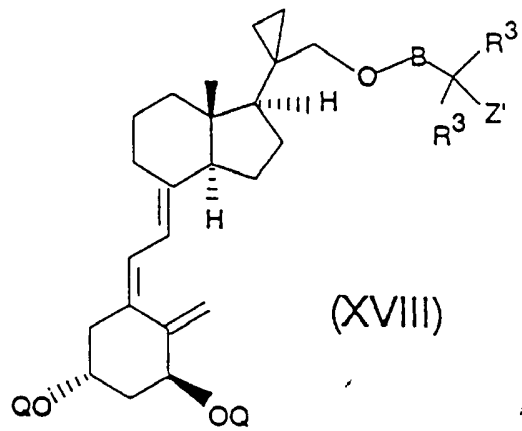
(7E,22E)-(1R,3R)-24-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-19-nor-9,10-sekochola-5,7,20,22-tetraén-1,3-diol,

(7E,22E)-(1R,3R)-24-(2-etyl-2-hydroxybutoxy)-19-nor-9,10-sekochola-5,7,20,22-tetraén-1,3-diol.

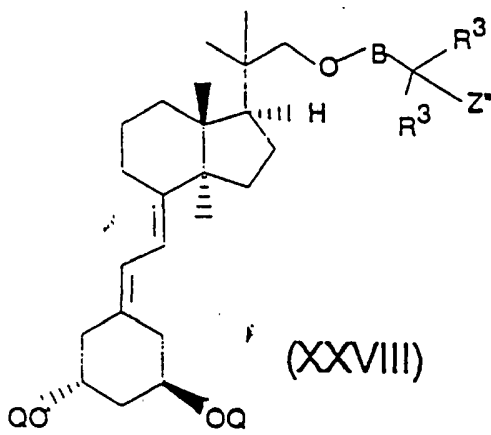
12. Spôsob výroby derivátov vitamínu D všeobecného vzorca I podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa zlúčeniny všeobecných vzorcov XIV, XVIII, XXVIII, XLI alebo IL



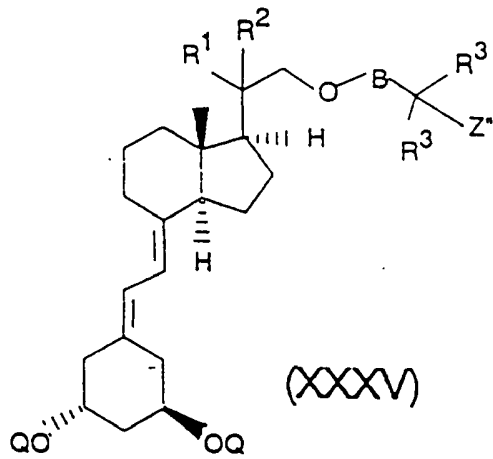
(XIV)



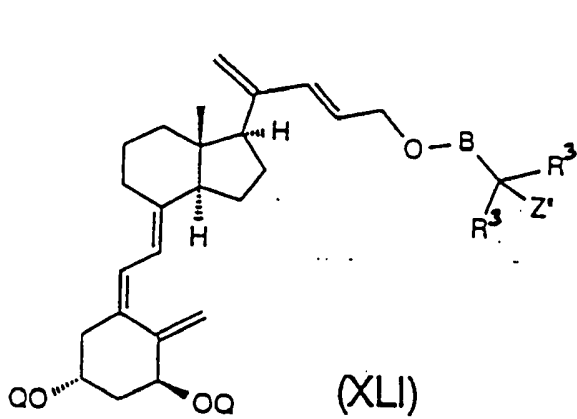
(XVIII)



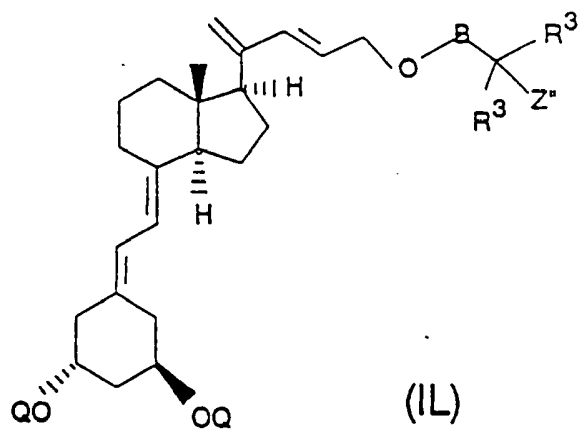
(XXVIII)



(XXXV)



(XLI)



(II)

v ktorých majú substituenty vyššie uvedený význam a

Q znamená alkylsubstituovanú, arylsubstituovanú alebo alkyl-/
arylsubstituovanú silylovú skupinu,

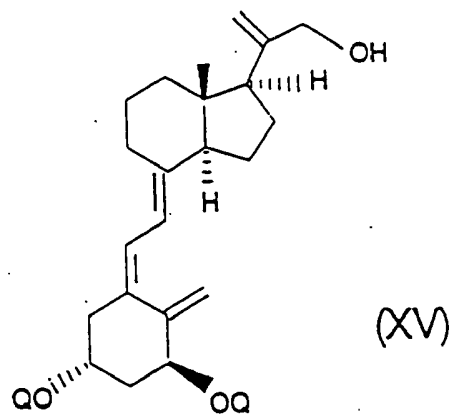
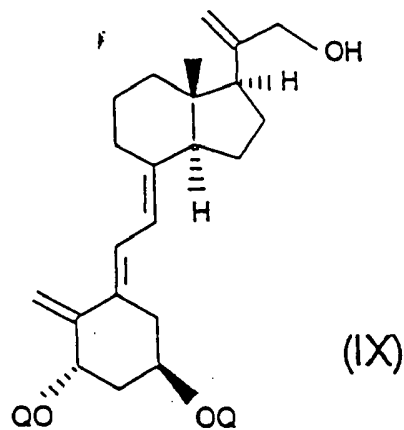
Z znamená hydroxyskupinu a

Z" znamená siloxyskupinu,

prevedú odštiepením ochranných skupín Q a prípadne Z" na zodpovedajúce voľné hydroxyzlúčeniny a tieto sa prípadne parciálne alebo úplne esterifikujú chloridom, bromidom alebo anhydridom alkánkarboxylovej kyseliny s 1 až 9 uhlíkovými atómami v alkanoylovom zvyšku alebo benzoylchloridom.

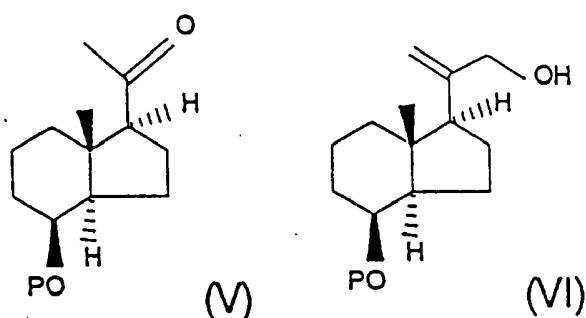
13. Spôsob podľa nároku 7, vyznačujúci sa tým, že sa ochranné skupiny odštiepia pomocou tetra-n-butylamóniumfluoridom.

14. Medziprodukty všeobecných vzorcov IX a XV



v ktorých má Q vyššie uvedený význam.

15. Medziprodukty všeobecných vzorcov V a VI



v ktorých

P znamená alkanoylovú skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atómami, tetrahydropyranylovú skupinu alebo tetrahydrofuranylovú skupinu alebo alkylsubstituovanú, arylsubstituovanú alebo alkyl-/arylsubstituovanú silylovú skupinu.

16. Zlúčeniny podľa nároku 9, ktorými sú

(5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20-metylen-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-21-ol a

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[(1,1-dimetyletyl)difenylsilyl]oxy]-20-metylen-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trién-21-ol.

17. Zlúčeniny podľa nároku 10, ktorými sú

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1-[4-acetyloxy]-7 α -metyloktahydro-1H-indén-1-yl]-etanón a

[1S-(1 α , 3 α , 4 α , 7 α)]-1-[[4-dimetyl-(1,1-dimetyl)silyl]oxy]-7 α -metyl- β -metylenoktahydro-1H-indén-1-etanol.

18. Farmaceutické preparáty, obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I, ako i farmaceuticky prijateľný

nosič.

19. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I na výrobu liečiv.