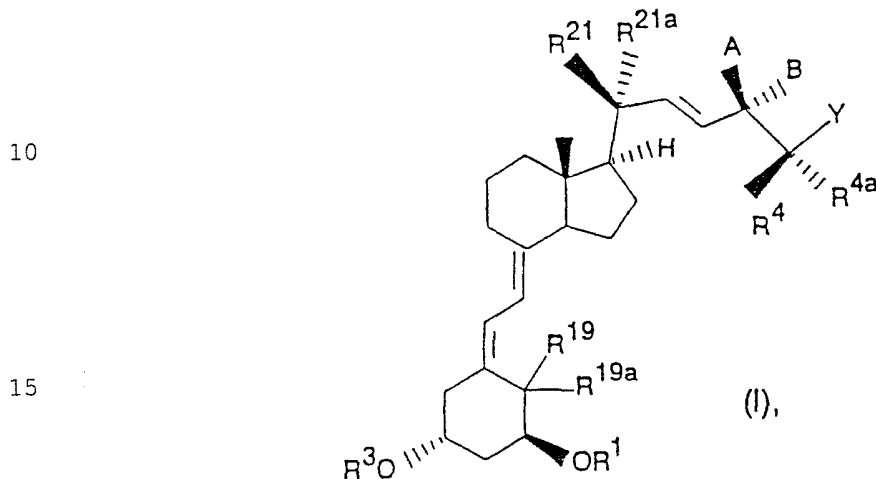


Uppfinningen avser de nya 25-karbonsyraderivatet med den allmänna formeln (I), vari R^{19} och R^{19a} envar betecknar en väteatom eller tillsammans en exocyklisk metylengrupp, R^{21} och R^{21a} är självständigt en väteatom, en klor- eller fluoratom, en alkylgrupp med 1 - 4 kolatomer, tillsammans en metylengrupp, tillsammans med den kvartära kolatomen 20 en 3 - 7-komponentig, mättad eller omättad karbocyklisk ring, Y är företrädesvis en deriverad karboxylrest, och de andra substituenterna har i patentbeskrivningen angivna betydelser ävensom förfaranden för framställning av dem. De nya föreningarna har D-vitaminaktivitet ävensom proliferationshämmande och celldifferentierande verkan och lämpar sig för framställning av läkemedel.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen D-vitamiini-sarjan 25-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi

Esillä olevan keksintö koskee menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisten 25-karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on I



jossa R^1 ja R^3 ovat toisistaan rippumatta vetyatomeja, suora- tai haaraketjuisia tyydyttyneitä C_{1-9} -alkanoyyliryhmiä tai aroyyliryhmiä,

R^{19} ja R^{19a} ovat kumpikin vetyatomeja tai muodostavat yhdessä eksosyklisen metyleeniryhmän,

A ja B ovat yhdessä ketohappiatomi tai A on ryhmä OR^{24} ja B on vetyatomi tai A on vetyatomi ja B on ryhmä OR^{24} , jossa R^{24} on vetyatomi tai suora- tai haaraketjuinen tyydyttynyt C_{1-9} -alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä,

R^{21} ja R^{21a} ovat toisistaan rippumatta vetyatomeja, kloori- tai fluoriatomeja, C_{1-4} -alkyyyliryhmiä tai yhdessä metyleeniryhmä, tai muodostavat yhdessä hiiliatomin 20 kanssa 3 - 7-jäsenisen tyydyttyneen tai tyydyttymättömän karbosyklisen renkaan,

R^4 ja R^{4a} ovat samanaikaisesti kumpikin vetyatomeja, kloori- tai fluoriatomeja, trifluorimetyyliryhmiä, suora- tai haa-

raketjuisia C_{1-4} -hiilivetytähteitä tai R^4 ja R^{4a} muodostavat yhdessä hiiliatomin 25 kanssa 3 - 7-jäsenisen tyydyttyneen tai tyydyttymättömän karbosyklisen renkaan, ja Y on jokin ryhmistä $-C(O)NR^5R^5R^5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)SR^6$, $-CN$, joissa R^5 ja R^5 toisistaan riippumatta ja R^6 tarkoittavat kukin vetyatomeja tai suora- tai haaraketjuista C_{1-8} -alkyyli-ryhmää ja R^6 lisäksi tyydyttymätöntä, suora- tai haaraketjuista C_{3-8} -hiilivetytähdettä tai ryhmää

$-(CH_2)_m-CH(CH_2)_n$, jossa $m = 0$ tai 1 ja $n = 2, 3, 4, 5$ tai 6 ja, kun $m = 1$, niin n voi olla 1 , sekä menetelmä niiden valmistamiseksi, tässä menetelmässä käytettävät välituotteet, näitä johdannaissisältävät farmaseuttiset valmisteet ja näiden johdannaisten käyttö lääkkeiden valmistukseen.

Edullisesti R^1 , R^3 ja R^{24} ovat kukin vetyatomeja. Mahdollisina alkanoyyliryhminä ollessaan R^1 , R^3 ja R^{24} on edullisesti johdettu tyydyttyneistä karboksyylihapoista, varsinkin etikkahaposta, propionihaposta, voihaposta, isovoihaposta, pivaliinihaposta tai valeriaanahaposta. Aroyyliryhmistä on lähinnä mainittava bentsoyyliryhmä.

Ryhmät R^4 ja R^{4a} ovat edullisesti metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyyl-, isopropyyli-, isobutyyl- tai tert-butyyliryhmiä. Myös vastaavat tyydyttymättömät kaksois- ja/tai kolmoissidoksia sisältävät ryhmät tulevat kysymykseen.

Ryhmistä R^{21} ja R^{21a} on toisella myös edullisesti jokin näistä merkityksistä toisen ollessa metyyli-ryhmä. Edullisesti R^{21} on myös vetyatomi ja R^{21a} metyyli-ryhmä; tässä tapauksessa on lisäksi edullista, että 24-asemassa on β -hydroksiryhmä. R^{21} ja R^{21a} ovat lisäksi edullisesti yhdessä metyleeniryhmä tai muodostavat yhdessä hiiliatomin 20 kanssa syklopropyylirenkaan.

Lisäksi edullisia ovat seuraavat substituutiomallit:

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappometyylieste-
ri,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-24-etikkahappometyyliesteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahaponitriili,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopropyylies-
teri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happometyyliesteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happoetyyliesteri,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happopropyyliesteri,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happobutyliesteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happo-2-metyylipropyliesteri,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happopentyliesteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happoheksyyliesteri,

35
40
45
50

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappodimetyyliamidi,
- 5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappodietyyliamidi,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappodietyyliamidi,
- 10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappo-n-butyliamidi,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappometyyliesteri,
- 15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappometyyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri,
- 20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri,
- 25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappopropyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappopropyliesteri,
- 30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri,

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihapo-1-metyylietyyliesteri,
- 5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihapobutyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihapobutyliesteri,
- 10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappometyyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappometyyliesteri,
- 15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri,
- 20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappopropyliesteri,
- 25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappopropyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri,
- 30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri,

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylihappobutyyli-
esteri,
- 5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylihappobutyyli-
esteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
lihappometyyliesteri,
- 10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
lihappometyyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
15 lihappoetyyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
lihappoetyyliesteri,
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
20 si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
lihappopropyyliesteri,
- ⋮
⋮
⋮
⋮
⋮
25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
lihappo-1-metyylietyyliesteri,
- ⋮
⋮
⋮
⋮
⋮
30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
lihappo-1-metyylietyyliesteri,
- ⋮
⋮
⋮
⋮
⋮
⋮ (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksy-
lihappobutyyliesteri,
- ⋮
⋮
⋮
⋮
⋮
⋮

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,
- 5 (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,
- 10 (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappopropyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappopropyyliesteri,
- 15 (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,
- 20 (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappobutyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappobutyyliesteri,
- 25 (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,
- 30 (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,

- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyli-
teri,
- 5 (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyylies-
teri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyylies-
teri,
- 10 (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyyli-
etyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyyli-
15 etyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyylies-
teri,
- (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-seko-
20 kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyylies-
teri,
- 25 (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappopropyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
30 kolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyy-
liesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappobutyyliesteri,
- (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
35 kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyli-
esteri,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyyliahappoetyylieste-
ri,

5 (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopropyylies-
teri,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo-1-metyyli-
etyyliesteri,

10 (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyyliahappobutyylies-
teri,

(7E,22E)-(1R,3R,20S,24R)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyyliahappo-
15 etyyliesteri,

(7E,22E)-(1R,3R,20S,24S)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyyliahappo-
etyyliesteri,

20 (7E,22E)-(1R,3R,20R,24R)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyyliahappo-
etyyliesteri,

(7E,22E)-(1R,3R,20R,24S)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyyliahappo-
etyyliesteri,

25 (7E,22E)-(1R,3R,20S,24R)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyyliahappo-1-
metyylietyyliesteri,

(7E,22E)-(1R,3R,20S,24S)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyyliahappo-1-
30 metyylietyyliesteri,

(7E,22E)-(1R,3R,20R,24R)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyyliahappo-1-
metyylietyyliesteri,

(7E,22E)-(1R,3R,20R,24S)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappobutyylisteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappobutyylisteri,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappo-2-metyyli-propyyliesteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappo-2-metyyli-propyyliesteri,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappopentyylisteri,

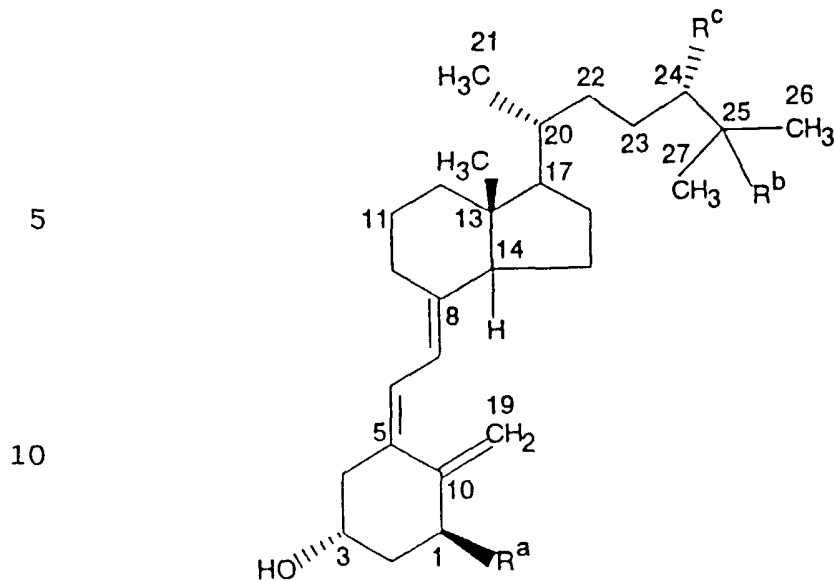
20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappopentyylisteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappometyylisteri,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyylisteri,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappopropyyliesteri,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappo-1-metyyli-etyyliesteri,



- 15 Ergokalsiferoli: $R^a=R^b=H$, $R^c=CH_3$ D₂-vitamiini
 Kaksoisidos C-22/23
- Kolekalsiferoli: $R^a=R^b=R^c=H$ D₃-vitamiini
 25-hydroksikolekalsiferoli: $R^a=R^c=H$, $R^b=OH$
 1 α -hydroksikolekalsiferoli: $R^a=OH$, $R^b=R^c=H$
 20 1 α -dihydroksikolekalsiferoli: $R^a=R^b=OH$, $R^c=H$ Kalsitrioli

25 Kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaan aiheuttaman
 selvän vaikutuksen lisäksi D₂- ja D₃-vitamiineilla ja nii-
 den synteettisillä johdannaisilla on myös uudiskasvuja eh-
 käisevää vaikutusta ja solujen erilaistumisvaikutusta
 (H.F. De Luca, The Metabolism and Function of Vitamin D in
 Biochemistry of Steroid Hormones, julk. H.L.J Makin, 2nd
 Edition, Blackwell Scientific Publications 1984, s. 71 -
 30 116).

D-vitamiinin käytössä voi kuitenkin esiintyä yli-
 nostusilmiöitä (hyperkalsemia).

35 24-asemassa hydroksyloituja 1 α -kolekalsiferoleja on
 aikaisemmin kuvattu julkaisussa DE-A-2 526 981; niiden
 myrkyllisyys on vähäisempi kuin vastaavan ei-hydroksyloi-
 dun 1 α -kolekalsiferolin myrkyllisyys. Hydroksyloiduille
 yhdisteille on ominaista kalsiumabsorption selektiivinen
 aktivoituminen suolistossa ja 1 α -kolekalsiferoliin verrat-

tuna heikompi absorboituminen luustossa. Kansainvälisessä patenttihakemuksessa WO 87/00 834 kuvattuja D-vitamiinin 24-hydroksianalogeja voidaan käyttää solujen epänormaalin uudiskasvun ja/tai soluerilaistumisen aiheuttamien
5 häiriöiden käsittelemiseen ihmisillä ja eläimillä.

De Luca on jo lyhyesti maininnut erilaisten 1,25-dihydroksi-homo-D-vitamiinijohdannaisten ominaisuuksien eroavuuksista koskien luustoabsorptiovaikutusta ja HL-60 soluerilaistumista. Luustoabsorptiovaikutus in vitro on
10 siten suorana mittana kalsiumin mobilisoitumisesta in vivo.

Lopuksi julkaisussa EP-A-O 421 561 on kuvattu 24-sykloalkyyylimetyyli-substituoituja D-vitamiinijohdannaisia, joiden vaikutusspektri on edullisempi kuin kalsitriolilla. Kun niiden vaikutukset kalsium- ja fosfaattiaineenvaihduntaan ovat kalsitrioliin verrattuna selvästi
15 heikommät, niin uudiskasvua ehkäisevä vaikutus ja soluerilaistumisvaikutus pysyvät lähes ennallaan.

Sen sijaan keksinnön mukaisella menetelmällä
20 valmistetuille D-vitamiinisarjan 25-karboksyylihappojohdannaisille on näihin rakenteellisesti läheisiin yhdisteisiin verrattuna ominaista, että niiden vaikutukset soluerilaistumiseen ja hyperkalsemiaan vielä vahvemmin eroavat toisistaan.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden D-vitamiiniaktiivisuus määritetään kalsitriolireseptori-kokeella. Se suoritetaan käyttäen nuorien sikojen suolesta saatua erityistä reseptoriproteiinia.
25

Reseptoripitoista sideproteiinia inkuboidaan koeputkessa 2 tuntia 4 °C:ssa ^3H -kalsitriolin (5×10^{-10} mol/l) kanssa reaktiivilavuutena 0,270 ml ilman koeainetta ja koeaineen kanssa. Vapaan ja reseptorisidotun kalsitriolin erottamiseksi suoritetaan hiili-dekstraani-absorptio (Charcoal-Dextran-Absorption). Sen suorittamiseksi lisätään jokaiseen koeputkeen 250 μl hiili-dekstraanisuspensiota ja koeputkia inkuboidaan 4 °C:ssa 20 minuuttia. Sit-
30
35

ten näytteitä lingoitaan 4 °C:ssa 10 000 g:ssä 5 minuuttia. Päällä oleva neste dekantoidaan ja 1 tunnin tasapainottumisen jälkeen Picofluor 15 TM:ssä näytteet mitataan β -laskimessa.

5 Verrattaessa koesubstanssin ja referenssisubstanssin (merkitsemätön kalsitrioli) erilaisilla konsentraatioilla vertailusubstanssin (3H-kalsitrioli) vakiokonsentraatiossa saatuja kompetitiokäyriä toisiinsa saadaan kompetitiokerroin (KF). Se määritellään sellaiseksi kulloinkin
10 kin käytetyn koesubstanssin ja referenssisubstanssin osamääräksi, joka tarvitaan 50-%:isen competition saamiseen:

Koesubstanssin konsentraatio 50-%:isessä

15 KF = kompetitiossa

Referenssisubstanssin konsentraatio

50-%:isessä kompetitiossa

20 Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetuille yhdisteille on yhteistä, että niillä kaikilla on huomattava affiniteetti kalsitriolireseptorin suhteen.

Erilaisten kalsitriolijohdannaisten akuutin hyperkalseemisen vaikutuksen määrittämiseksi suoritettiin seuraavassa kuvattu koe:

25 Kontrollin (liuotusperusaine), referenssisubstanssin (1,25(OH)₂-D₃ = kalsitrioli) ja koesubstanssin vaikutus testattiin antamalla niitä ihonalaisena ruiskeena 10 tavallisen urosrotan (140 - 170 g) ryhmille, jokaiselle kerran. Rottia pidetään koeaikana erityishäkeissä veden ja
30 mineraaliaineiden erittymisen mittaamiseksi. Virtsa kootaan kahtena eränä (0 - 16 tuntia ja 16 - 22 tuntia). Ajankohtana 16 tuntia annetaan suun kautta kalsiumannos (0,1 mM Ca 6,5-%:isessä α -hydroksipropyyliselluloosaliuoksessa, 5 ml/eläin) korvaamaan rehun poisjäämisen aiheuttama
35 kalsiumsaannin puuttuminen. Kokeen lopussa eläimet ta-

petaan katkaisemalla kaula ja niistä valutetaan veri seerumin kalsiumarvojen määrittämiseksi. Primaarinen seulontakoe suoritetaan in vivo yhdellä ainoalla standardiannoksella (200 µg/kg). Valituilla substansseilla tulos varmistetaan määrittämällä annos-vaikutus-suhde.

Hyperkalsemiavaikutus havaitaan kontrolliin verrattuna kohonneista seerumin kalsiumpeilin arvoista.

Substanssiryhmien ja kontrollien sekä koesubstanssin ja referenssisubstanssin välillä esiintyvien erojen merkitsevyys varmistetaan sopivilla tilastollisilla menetelmillä. Tulos ilmoitetaan annossuhteena DR (DR = koesubstanssiannos/referenssisubstanssiannoskerroin vaikutusten ollessa vertailukelpoisia).

Kalsitriolianalogien erilaistumista stimuloiva vaikutus saadaan myös kvantitatiivisesti. Kirjallisuudesta on tunnettua (Mangelsdorf, D.J. et al., J. Cell. Biol. 98: 391 - 398 (1984)), että käsittelemällä in vitro ihmisen leukemiasoluja (promyelosyyttilinja HL 60) kalsitriolilla saadaan solut erilaistumaan makrofageiksi.

HL 60 -soluja viljellään kudosisviljelyväliaineessa (RPMI - 10 % vasikansikiöseerumia) 37 °C:ssa 5 % CO₂ sisältävässä ilmassa.

Substanssin testaamiseksi solut erotetaan linkoamalla ja siirretään fenolipunaista sisältämättömään kudosisviljelyväliaineeseen, 2,0 x 10⁵ solua/ml. Koesubstanssit liuotetaan etanoliin ja laimennetaan fenolipunaista sisältämättömällä kudosisviljelyväliaineella haluttuun koncentraatioon. Laimennusasteet sekoitetaan solususpension kanssa suhteessa 1:10 ja tätä substanssipitoista solususpensiota pipetoidaan kutakin 100 µl 96-reikäisen levyn syvennyksiin. Kontrolliksi lisätään solususpensioon vastavasti liuotinta.

96 tunnin inkuboinnin jälkeen 37 °C:ssa 5 % CO₂ sisältävässä ilmassa jokaiseen 96-reikäisen levyn syvennyksen solususpensioon lisätään 100 µl NBT-TPA-liuosta (Nit-

roblautetratsolium (NBT), loppukonsentraatio suspensiossa 1 mg/ml, tetradekanoyyliforbolmyristaatti-13-asetatti (TPA), loppukonsentraatio suspensiossa 2×10^{-7} ml/l).

5 Inkuboimalla 2 tuntia 37 °C:ssa 5 % CO₂ sisältävässä ilmassa TPA:n stimuloiman solunsisäisen happiradikaalien vapautumisen seurauksena NBT pelkistyy liukenemattomaksi formatsaaniksi makrofageiksi erilaistuneissa soluissa.

Reaktion lopuksi 96-reikäisen levyn syvennyksistä imetään neste pois, syvennykseen takertuneet solut kiinnitetään lisäämällä metanolia ja kiinnityksen jälkeen kuivataan. Muodostuneiden solunsisäisten formatsaanikiteiden liuottamiseksi jokaiseen syvennykseen pipetoidaan 100 µl kaliumhydroksidia (2 val/l) ja 100 µl dimetyylisulfoksidia, jonka jälkeen ultraäänikäsitellään 1 minuutin ajan. 15 Formatsaanin konsentraatio määritetään spektrofotometrisesti 650 nm:ssä. Mittana HL 60 -solujen erilaistumisinduktiosta makrofageiksi on muodostuneen formatsaanin konsentraatio. Tulos ilmoitetaan myös annossuhteenä (DR = tekijä koesubstanssiannos/referenssisubstanssiannos vertailukelpoisille vaikutuksille).

20 Kalsitriolireseptorikokeen tulokset sekä tulokset HL 60 -solujen erilaistumisinduktion annossuhteen ja hyperkalsemian annossuhteen määrittämisistä ovat seuraavassa yhteenvetona:

25 Koe yhdisteet:

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri 10a

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri 13a

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyliesteri 19a

- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappodimetyyliamidi **31a**
- 5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri **46a**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyliesteri **48a**
- 10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyliesteri **48b**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri **50a**
- 15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri **64a**
- (7E,22E)-(1R,3R,20R,24S)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri **111**
- 20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri **125**
- 25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo **21a**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri **22a**
- 30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri **23a**
- (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyliesteri **24a**
- 35

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyyliesteri 25a

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-2-metyylipropyyliesteri 26a

Vertailuyhdiste: kalsitrioli

10	Yhdiste	Reseptorisidonnan kompetitiokerroin KF	Annossuhde HL 60 -solut	Annossuhde, hyperkalsemia
	6a	4,1	1,3	100
	10a	2,4	0,6	100
	13a	2,1	0,3	1500
	19a	1,8	0,2	100
15	31a	2,6	0,8	100
	46a	4,1	1,3	100
	48a	2,8	0,2	>100
	48b	16	1	100
	50a	2,4	0,6	>100
20	64a	2,7	2	>>100
	111	11	4	>100
	125	3,6	2	100
	21a	32	>1000	1000
	Kalsitrioli	1	1	1

25 Esitetyillä yhdisteillä on kalsitriolireseptorin suhteen kalsitriolin kaltainen affiniteetti, mutta osittain vahvempi agonistinen aktiivisuus in vitro (HL 60 -toimintakoe). Hyperkalsemia sen sijaan indusoituu in vivo vasta selvästi korkeammilla annoksilla kuin kalsitriolilla.

30 Vapaa karboksylihappo 21a, joka saattaisi olla koeyhdisteiden mahdollinen metaboliitti, sitoutuu kuitenkin huomattavasti huonommin reseptoriin in vitro ja on in vivo käytännöllisesti katsoen inaktiivinen.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden alentuneen hyperkalsemiariskin vuoksi yhdisteet sopivat erityisen hyvin sellaisten sairauksien hoitoon käytettävien lääkkeiden valmistukseen, joille on tunnusomaista liiallinen uudiskasvu (hyperproliferaatio),
5 esim. ihon hyperproliferaatio-*viset* sairaudet (psoriaasi) ja pahanlaatuiset kasvaimet (leukemia, paksusuolensyöpä, rintasyöpä) ja akne (J. Invest. Dermatol., vol. 92 nro 3, 1989). Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää
10 sellaisten häiriöiden käsittelemiseen ja ennaltaehkäisyyn, joille on tunnusomaista immuunisysteemin tasapainon häiriintyminen, esimerkiksi autoimmuunisairauksien, kuten diabetes mellitus -sairauden ja elinsiirtojen hylkimisreaktioiden käsitteelyyn (iulkaisu WO-A-91/00 855). Keksinnön
15 eräissä erityisen edullisessa suoritusmuodossa ennen käsitteelyä kohde-elimessä osoitetaan olevan kalsitriolireseptoreja.

Edelleen yllättäen havaittiin, että käsittelemällä paikallisesti hiirien, rottien ja marsujen ihoa ihon
20 punaisuus voidaan saada lisääntymään ja orvaskeden paksuus kasvamaan. Ihon punaisuuden lisääntyminen todetaan väri-
mittauslaitteella kvantitatiivisesti saatavan puna-arvon kohonneesta arvosta. Puna-arvo on 24 tunnin välein tehdyn kolmen substanssiapplikaation (annos 0,003 %) jälkeen
25 tyypillisesti kohonnut 1,5-kertaiseksi. Orvaskeden paksuuntuminen mitataan kvantitatiivisesti histologisesta preparaatista. Se on tyypillisesti kohonnut 2,5-kertaiseksi. Proliferoivien orvaskesisolujen (solusyklin S-vaiheessa olevat solut) lukumäärä saadaan läpivirtausytometrisesti ja se on tyypillisesti kohonnut. Nämä keksinnön
30 mukaisella menetelmällä valmistettujen D-vitamiinisarjan 25-karboksyylihappojohdan-naisten ominaisuudet näyttävät osoittavan yhdisteiden sopivan kuihtuneen (atrooppisen) ihon terapeuttiseen käsitteelyyn, kuten luonnollisen vanhenemisen aiheuttaman tai liiallisen valoaltistumisen johdosta ennenaikaisesti vanhentuneen ihon tai
35

lääkinnän, kuten glukokortikoidikäsittelyn aiheuttaman ihoatropian terapeuttiseen käsittelyyn.

Lisäksi voidaan olettaa, että paikallisesti käytettyinä uudet yhdisteet voivat edistää haavojen paranemista.

5 Yleisen kaavan I mukaiset keksinnön yhdisteet ovat myös vaikuttavia ihmisen lymfosyyttien uudiskasvun ja interleukiini (IL-2) -synteesin estoaineita. Johtuen lymfosyyttiuudiskasvun ja IL 2 -synteesin estymisestä keksinnön mukaisten yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden alhaisilla konsentraatioilla yhdisteet sopivat immuunisysteemin sairauksien hoitoon, esim. atooppisen tautiryhmän (atooppinen ihottuma, astma) sairauksien, autoimmuunisairauksien (mukaan liukien diabetes mellitus), elinsiirtojen hylkimisreaktioiden ja AIDS:in hoitoon. Kalsitriolia koskien havaittiin, että se reseptorivälitteisen mekanismin johdosta estää paitsi IL 2 -erityksen myös muiden tulehdusta edistävien sytokoiinien tuoton. Kun yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden sitoutuminen reseptoriin on suunnilleen yhtä hyvä kuin kalsitriolilla, niin ne sopivat tulehdustautien kuten nivel tulehduksen, haavaisen paksunsuolen tulehduksen ja Crohnin taudin hoitamiseen. Autoimmuunisairauksien, elinsiirtojen hylkimisreaktioiden ja AIDS:in käsittelyssä uusia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan edullisesti käyttää yhdessä muiden immuunisuppressiivisten aineiden, kuten syklosporiini A:n ja FK 506:n kanssa.

Lisäksi todettiin, että tietyt yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat HL 60 -soluissa yllättäen kalsitriolin vaikutuksen vastaisesti. 26,27-syklosarjaan ($R^4 + R^{4a} + C20 =$ syklopropyyli) kuuluvien karboksyylihappo-estereiden tähteessä Y olevan R^6 :n ketjunpituuden kasvaessa reseptoriaffiniteetin pysyessä samana D-vitamiiniaktiivisuus selvästi heikkenee in vitro ja in vivo. Agonismin muuttuminen antagonismiksi tapahtuu propyyli- ja butyyli-estereiden 24a ja 25a välillä. Siten 25a:n affiniteetti

reseptoriin on sama kuin kalsitriolilla, mutta sillä ei ole HL 60 -soluissa lainkaan erilaistumista stimuloivaa vaikutusta. Tämä kalsitrioliantagonistinen ominaisuus HL 60 -soluissa jatkuu tähteen R⁶ ketjunpituuden lisääntyessä. Kun kalsitriolia inkuboidaan kasvavina konsentraatioina samanaikaisesti yhdisteiden kanssa, joiden antagonismia HL 60 -soluissa testataan, niin kalsitriolin indusoiman NBT-pelkistyksen eston on havaittu olevan kalsitriolin erilaistumista stimuloivan vaikutuksen mittana, joka estovaikutus on täydellinen esimerkiksi yhdisteen 25a ylimäärän ollessa kalsitriolin suhteen 100-kertainen. Sama koskee myös yhdistettä 26a sekä korkeampia karboksyylihapoestereitä.

Seuraavassa on lueteltu joitakin koetuloksia, joista nähdään agonistisen vaikutuksen aleneminen R⁶:n ketjunpituuden kasvaessa:

Yhdiste	Reseptorisidonnan kompetitiokerroin KF	Annossuhde HL 60 -solut	Annossuhde, hyperkalsemia
Kalsitrioli	1	1	1
22a	4,0	2,2	>100
23a	2,8	2,9	>>100
24a	4,6	22	>>100
25a	1,0	>1000	>1000
26a	2,5	>1000	1000

Sellaisia yhdisteitä, jotka ovat kalsitriolin antagonisteja, voidaan käyttää hyperkalsemian terapiassa, kuten esim. D-vitamiinimyrkytyksessä tai kalsitriolin ja kalsitriolinkaltaisella tavalla vaikuttavien aineiden myrkytyksissä, tai jyväiskasvamataudeissa esiintyvän munuais-ten ulkopuolisen kohonneen kalsitriolisynteesin terapiassa. Myös paraneoplastisia hyperkalsemioita (esim. osteolyttisissä luumetastaaseissa) ja kilpirauhasen liikatoi-

minnassa esiintyvää hyperkalsemiaa voidaan käsitellä kalsitrioliantagonisteilla.

Edelleen kalsitrioliantagonisteja voidaan käyttää hedelmällisyysskontrolliin. Naaras- ja uroseläinten lisääntymiselinten alueella esiintyy D-vitamiinireseptoreja. On tunnettua, että D-vitamiinipuutteesta kärsivien naaras- ja uroseläinten hedelmällisyys on alentunut. Korvaamalla lyhytaikaisesti kalsitrioli voidaan lisääntymissuoritusta parantaa. Siten kalsitrioliantagonistit pystyvät vaikuttamaan sekä naaraiden että urosten hedelmällisyyteen.

Kun kalsitrioli tietyillä edellytyksillä vaikuttaa immuunisuppressiivisesti, niin kalsitriolireseptoriantagonistit ovat myös immuunistimulantteja, joita voidaan käyttää esim. infektion vastustuskyvyn ollessa heikko.

On tunnettua, että kalsitrioli voi moduloida karvankasvua. Kalsitrioliantagonisteilla voi siten olla terapeutista käyttöä käsiteltäessä ei-toivottua karvankasvua, esim. hirsutismia.

Esillä oleva keksintö koskee siten myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät ainakin yhtä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa.

Yhdisteet voidaan formuloida liuoksiksi farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimien kanssa tai sopiviin farmaseuttisiin liuottimiin tai kantaja-aineisiin valmistetuiksi emulsioiksi, suspensioiksi tai dispersioiksi tai pillereiksi, tableteiksi tai kapseleiksi, jotka sisältävät sinänsä tunnetulla tavalla kiinteitä kantaja-aineita. Paikalliseen käyttöön yhdisteet formuloidaan edullisesti voiteiksi tai salvoiksi tai muun sen kaltaisen paikalliseen käyttöön sopivan lääkevalmisteen muotoon. Jokainen tällainen koostumus voi sisältää myös muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä ja myrkyttömiä apuaineita, kuten esim. stabilisaattoreita, antioksidantteja, sideaineita, värejä, emulgointiaineita tai makua parantavia aineita. Yhdisteit

siryhmä ja toinen on vetyatomi (edellä määritelty silyyli-
suojarahmä, tetrahydrofuranyyli-, tetrahydropyranyyli-,
metoksimetyyli-, metoksietoksimetyyli- tai trimetyylisi-
lyylietoksimetyyliryhmä), R^{19} , R^{19a} , R^{21} , R^{21a} , R^4 ja R^{4a}
5 merkitsevät samaa kuin edellä yleisessä kaavassa I, ja
Y' tarkoittaa samoja tähteitä kuin Y yleisessä kaavassa I,
tai kun Y:n tulee kaavassa I olla $-C(O)OR^6$, jossa R^6 on ve-
ty, niin Y' on mahdollisesti 2-(trimetyylisilyyli)etyyli-
karboksyylihappoesteriryhmä,

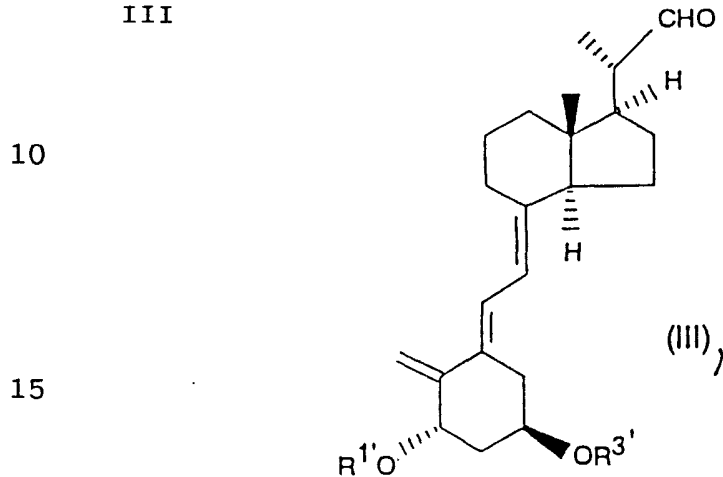
10 muutetaan yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi
samanaikaisesti tai peräkkäin lohkaisemalla siitä hydrok-
si- ja mahdollisesti karboksyylihapposuojarahmia ja mah-
dollisesti osittain, peräkkäin tai täydellisesti esteröi-
mällä vapaat hydroksiryhmät ja/tai, kun Y' on karboksyyli-
15 ryhmä $-COOH$, haluttaessa esteröimällä se tai muuttamalla
se amiditähteeksi $-C(O)NR^5R^{5a}$.

Silyylisuojarahmmien tai trimetyylisilyylietoksimet-
tyyliryhmän tapauksessa niiden lohkaisemiseen käytetään
tetrabutyyliammoniumfluoridia, fluorivetyhappoa tai fluo-
20 rivetyhappo/pyridiiniseosta; muiden eetteriryhmien tapauk-
sessa nämä lohkaistaan katalyyttisesti hapon, esimerkiksi
p-tolueenihapon, pyridinium-p-tolueenisulfonaatin, etikka-
hapon, kloorivetyhapon avulla tai happamen ioninvaihtajan
avulla.

25 Kun R^6 :n tulee yleisessä kaavassa I olla vety, niin
Y' on yleisessä kaavassa II edullisesti 2-(trimetyylisi-
lyyli)etyylikarboksyylihappoesteriryhmä, jonka lohkaisemi-
nen tapahtuu jollakin mainituista fluorireagensseista.
Syntynyt vapaa karboksyylihappo voidaan mahdollisesti ta-
vanomaisin menetelmin saattaa edelleen reagoimaan esterik-
30 si tai amiditähteeksi $-C(O)NR^5R^{5'}$ tai tioesteriksi $-C(O)SR^6$.

Yleisen kaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistus
tapahtuu erilaisista lähtöyhdisteistä kulloinkin riippuen
lopullisesti halutusta 10- ja 20-aseman substituutiomal-
35 lista.

Sellaisten yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R¹⁹ ja R^{19a} muodostavat yhdessä eksoasemassa olevan metyleeniryhmän, käytetään lähtöyhdisteenä M. Calverleyn et al. julkaisussa Tetrahedron 43,
 5 4609 (1987) tai patenttihakemuksessa WO 87/00 834 kuvaamia (20S)-formyylisekopregnatrieenejä, joiden yleinen kaava on III



jossa R^{1'} ja R^{3'} merkitsevät samaa kuin edellä.

20 Yhdisteen III muita kuin viitejulkaisuissa mainittuja suojaryhmiä saadaan analogisin menetelmin käyttäen vastaavasti modifioituja silyyliklorideja (esim. tert-butyylidifenyyylisilyylikloridia tert-butyylidimetyylisilyylikloridin sijasta).

25 Kun lopullisesti toivottujen yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistukseen tarvittavien yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden 20-asemassa tulee olla kalsitriolista poikkeava substituutiomalli, niin yleisen kaavan III mukaiset yhdisteet muutetaan uusilla menetelmillä 20-modifioiduiksi analogeiksi, joiden yleinen kaava on IV

30

35

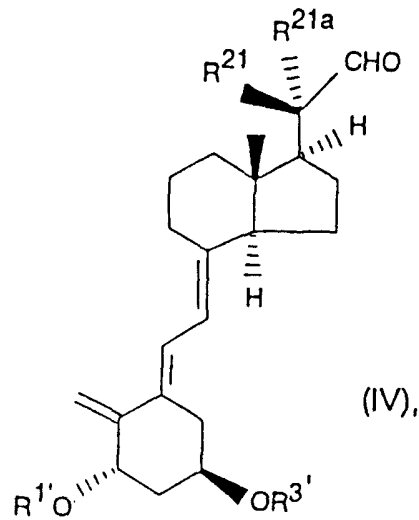
40

45

50

5

10



(IV),

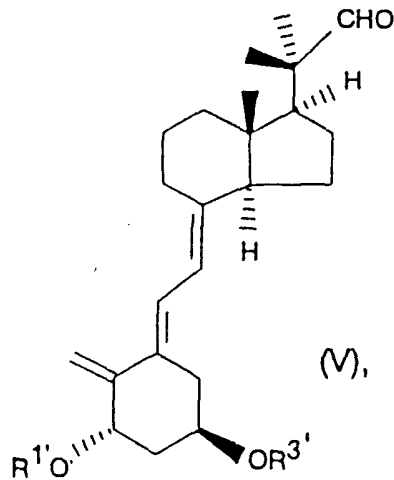
jossa R^{1'}, R^{3'}, R²¹ ja R^{21a} merkitsevät samaa kuin edellä.

15

Yleisen kaavan V mukaisten yhdisteiden

20

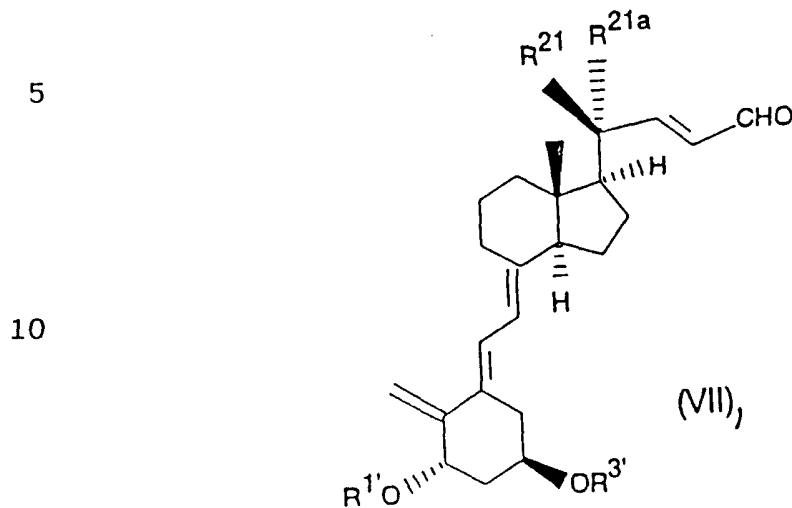
25
30



(V),

syntetisoimiseksi (kaava V vastaa kaavaa IV, jossa R²¹ ja R^{21a} ovat metyyliryhmiä) deprotonoidaan yleisen kaavan III mukainen yhdiste emäksen, kuten natriumhydridin, kaliumhydridin, litiumdi-isopropyylimidin tai kalium-tert-buta-nolaatin avulla ja saatetaan reagoimaan elektrofiilisen, metyyliryhmän luovuttavan reagenssin, kuten CH₃X:n (X = Cl, Br, I, tosylaatti, mesylaatti) kanssa.

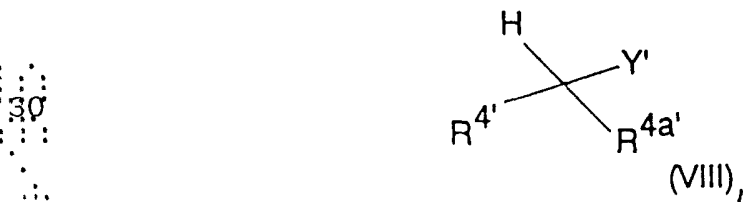
rissä alhaisessa lämpötilassa (-60 - -100 °C), jolloin saadaan homologinen aldehydi, jonka yleinen kaava on VII



15 Jos siinä $R^{21} = H$ ja $R^{21a} = CH_3$, niin kyseessä ovat jo julkaisusta WO-A-91/00 855 tunnetut yhdisteet.

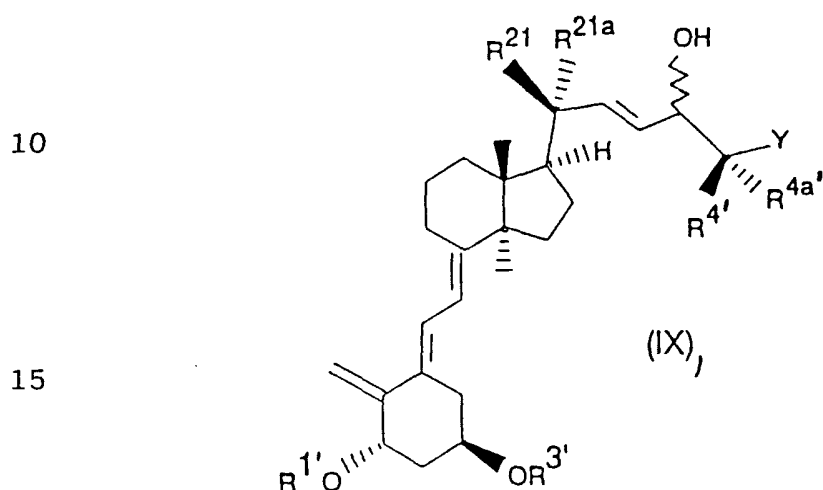
Sopivan nukleofiilisen komponentin additiolla aldehydin VII karbonyylifunktioon voidaan nyt rakentaa sellainen sivuketju, joka lopullisesti halutaan yleisen kaavan I mukaiseen 25-karboksyylihappojohdannaiseen. Jos kuitenkin R^4 :n ja R^{4a} :n tulee muodostaa syklopropyylirengas yhdessä hiiliatomin 25 kanssa, niin on käytettävä reaktiotietä, joka on kuvattu sivun 32 riviltä 1 alkaen.

25 Vahvan emäksen, kuten esim. litiumdi-isopropyyliamidin, litiumdietyyliamidin, litium-, natrium- tai káliumheksametyylidisilatsidin vaikutuksella deprotonoidaan ensin yhdiste, jonka yleinen kaava on VIII



35 jossa R^4 ja R^{4a} merkitsevät samaa kuin edellä yleisessä kaavassa II R^4 ja R^{4a} ja Y' merkitsee samaa kuin edellä yleisessä kaavassa II sillä poikkeuksella, että R^4 ja R^{4a}

eivät voi muodostaa syklopropyylirengasta yhdessä keskushiiliatomin kanssa, liuottimessa, kuten tetrahydrofuuraanissa tai muussa eetterissä lämpötila-alueella -60 -
 5 -90 °C ja sen jälkeen saatu yhdiste liitetään additioreaktiolla yleisen kaavan VII mukaiseen yhdisteeseen, jolloin saadaan yhdiste, jonka yleinen kaava on IX



jossa

20 $R^{1'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{4a'}$ ja Y' merkitsevät samaa kuin edellä.

Tällöin saadaan sekä 24 α - että 24 β -hydroksi-isomeereja, jotka voidaan erottaa kromatografisesti tässä tai myöhemmässä vaiheessa. Seuraaviin reaktioihin voidaan sitten käyttää haluttaessa joko erotettuja diastereomeereja tai niiden seosta. Siinä tapauksessa, että $R^{21} = H$ ja $R^{21a} = CH_3$ ja R^{19} ja R^{19a} ovat yhdessä metyleeniryhmä (ns. "normaalisarja"), yleisen kaavan I mukaisten 24 β -hydroksiyhdisteiden affiniteetti kalsitriolireseptorin suhteen on korkeampi kuin 24 α -yhdisteiden affiniteetti (alhaisemmat reseptoriarvot KF).

30

Kun lopullisissa yleisen kaavan I mukaisissa yhdisteissä A:n ja B:n halutaan tarkoittavan yhdessä ketohappiatomia, niin yleisen kaavan IX mukainen 24-hydroksiyhdiste hapetetaan tässä tai myöhemmässä vaiheessa mangaanidioksidilla, pyridiniumkloorikromaatilla, bariummanganaatilla

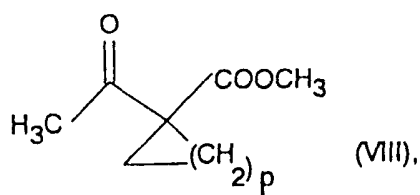
35

tai oksalylikloridi/dimetyylisulfoksidilla 24-ketoyhdisteeksi.

Yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen muuttaminen vastaavaksi yleisen kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuu esimerkiksi säteilyttämällä UV-valolla ns. "triplettisensibilaattorin" läsnä ollessa. Keksinön puitteissa tähän käytetään antraseenia. Pilkkomalla 5,6-kaksoissidoksen π -sidoksella, kääntämällä A-rengas yksinkertaisen 5,6-sidoksen ympäri 180° ja muodostamalla uudelleen 5,6-kaksoissidos saadaan stereoisomeria käännettyä vastakkaiseksi 5,6-kaksoissidoksen kohdalla. Sen jälkeen mahdollisesti läsnä oleva 24-hydroksiryhmä varustetaan mahdollisesti suojaryhmällä (tetrahydrofuranyyli-, tetrahydropyranyyli-, metoksimetyyli-, metoksietoksimetyyli- tai trimetyylisilylietoksimetyyliryhmä) alalla tunnetuissa tavanomaisissa olosuhteissa. Tällä menettelytavalla tehdään mahdolliseksi silyliiryhmien R^1 ja R^3 puhdas lohkaaminen erityisesti silloin, kun R^1 ja R^3 molemmat ovat tert-butyylidifenyyli-silylisuojaryhmiä. Lopuksi mahdollisesti läsnä oleva 24-hydroksisuoja-ryhmä viimeisessä vaiheessa poistetaan jälleen katalyyttisesti happamen agenssin (pyridinium-p-tolueenisulfonaatti [PPTS], p-tolueenisulfonihappo, etikkahappo, kloorivetyhappo, hapan ioninvaihtaja) avulla ja vapaat hydroksiryhmät saatetaan mahdollisesti edelleen reagoimaan siten kuin edellä kuvattiin. Kun R^1 ja R^3 ovat kumpikin tert-butyylidimetyylisilyli- tai tri-isopropyylisilylisuojaryhmiä, niin suojaryhmien poistaminen voidaan suorittaa suoraan, so. ilman 24-hydroksiryhmän väliaikaista suojaamista, happamalla ioninvaihtajilla (p-tolueenisulfonihappo, etikkahappo, kloorivetyhappo, pyridinium-p-tolueenisulfonaatti) tai antamalla tetrabutyyliammoniumfluoridin (trihydraatti) tai fluorivedyn tai fluorivety/pyridiinikompleksin vaikuttaa yhdisteeseen lämpötilassa 30°C .

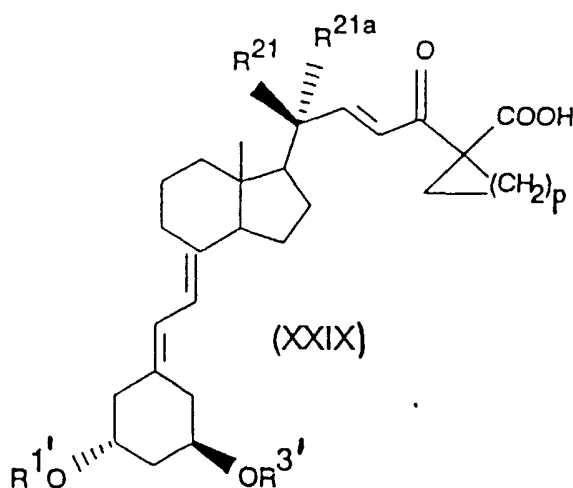
Kun haluttujen lopullisten aktiivisten yhdisteiden yleisessä kaavassa I R^4 ja R^{4a} muodostavat yhdessä hiiliatomin 25 kanssa 3- tai 4-jäsenisen sykloalkyyliiryhmän, niin tarvittavien yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistuksessa on käytettävä (syklopropyylin tapauksessa) tai voidaan käyttää (syklobutyylin tapauksessa) toista reaktiotietä:

Lähtöyhdisteenä käytetään jälleen yleisen kaavan III mukaista yhdistettä, jonka karbonyyliiryhmään lisätään sivuketjunpidennykseksi vahvan emäksen, kuten esimerkiksi litiumdi-isopropyyliamidin avulla, C-H-hapan yhdiste, jonka yleinen kaava on XXVIII (D.F. Taber et al., J. Org. Chem. (1992) 57, 436)



(XXVIII),

jossa p on 1 tai 2. Tällöin esterin lohjetessa saadaan vapaa 25-karboksyylihappo, jonka yleinen kaava on XXIX



jossa R^1 , R^3 ja p merkitsevät samaa kuin edellä.

Kun Y ei lopputuotteessa ole substituimaton karboksyyliiryhmä, niin seuraava reaktiovaihe koskee johdantaisen muodostamista.

Karboksyyliiryhmä voidaan lievissä olosuhteissa (Synth. Commun. 12, 727 - 731 (1982)) -20 - -30 °C:ssa aktivoida saattamalla yleisen kaavan IX mukainen yhdiste reagoimaan metaanisulfonyylikloridin ja trietyyliamiinin kanssa ja käsittelemällä välituotteena saatua seka-anhydridiä alkoholilla, jonka yleinen kaava on XXX

10

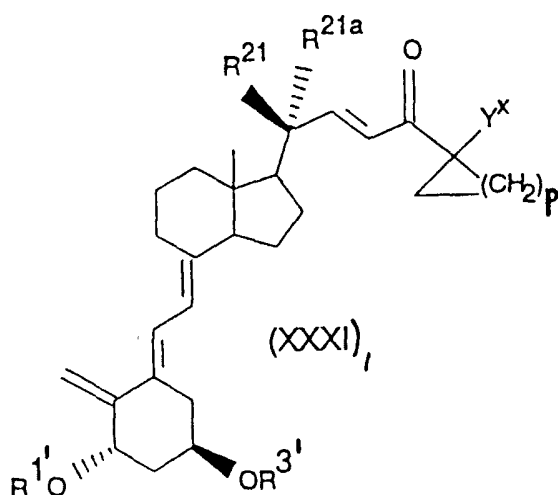


jossa R^6 merkitsee samaa kuin R^6 kaavassa I, muuttaa se vastaavaksi esteriksi, jonka yleinen kaava on XXXI

15

20

25



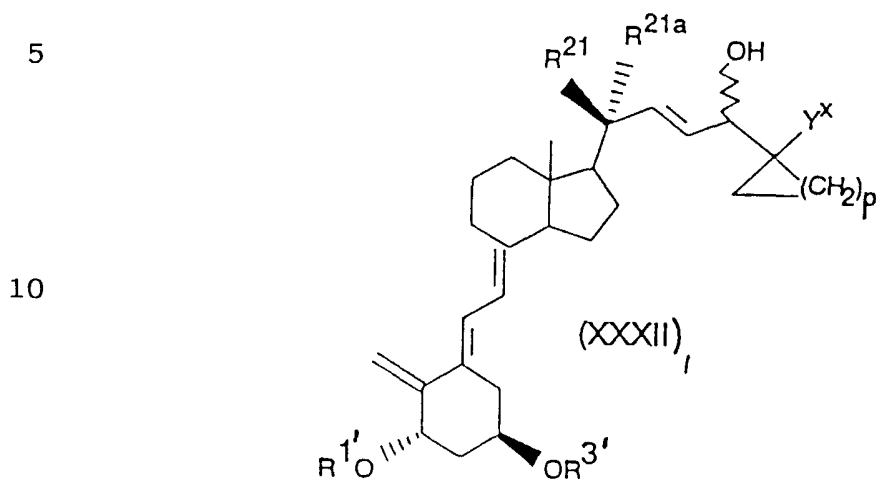
30

35

jossa $R^{1'}$, $R^{3'}$ ja p merkitsevät samaa kuin edellä ja Y^x on karboksyyliesteriryhmä $-C(O)OR^6$, jossa R^6 merkitsee samaa kuin edellä. Yleisen kaavan XXIX mukainen karboksyylihapo voidaan myös tunnetuin menetelmin muuttaa yleisen kaavan XXXI mukaisen yhdisteen kanssa analogiseksi yhdisteeksi, jossa Y^x on amidiryhmä $-C(O)NR^5R^{5a}$ tai syaaniryhmä.

Tämän jälkeen 24-ketoryhmä pelkistetään 24-hydroksiryhmäksi natriumboorihydridillä. Tällöin saadaan samoin kuin yleisen kaavan VI mukaisen yhdisteen nukleofiilises-

sä additioreaktiossa yleisen kaavan IV mukaisen aldehydin kanssa molemmat mahdolliset 24-hydroksi-isomeerit, joiden yleinen kaava on XXXII



jossa on 24 α - tai 24 β -hydroksiryhmä ja muut substituentit ja p merkitsevät samaa kuin edellä.

Koskien isomeereja ja niiden jatkoreaktioita pätee edellä yleisen kaavan IX mukaisten yhdisteiden yhteydessä esitettyä. Täysin analogisesti yleisen kaavan IX mukaisen yhdisteen säteilytyksen kanssa tämän muuttamiseksi yleisen kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi muutetaan yleisen kaavan XXXII mukainen yhdiste (tai vastaavien 24-hydroksi-isomeerien seos) vastaavaksi yleisen kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi.

Haluttujen yleisen kaavan I mukaisten lopputuotteiden valmistamiseksi tämän jälkeen läsnä olevat hydroksisuojarahmät poistetaan ja haluttaessa vapaat hydroksiryhmät tavanomaisilla menetelmillä osittain, peräkkäin tai täydellisesti esteröidään vastaavalla karboksyylihappohalogenidilla (halogenidi = kloridi, bromidi) tai karboksyylihappoanhydridillä.

Kun yleisen kaavan I mukaisessa yhdisteessä Y on vapaa karboksyyliiryhmä, niin myös tämä voidaan loppuvai-

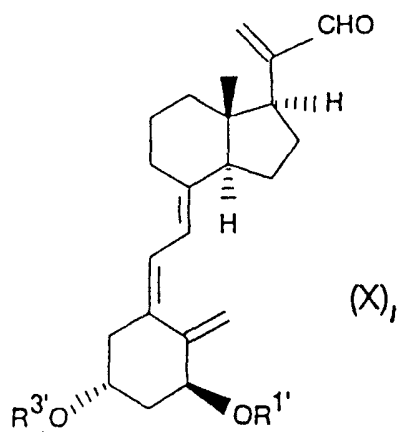
heessa esteröidä tavanomaisin menetelmin reagenssilla, joka tuottaa ryhmän $-OR^6$.

Vapaiden hydroksiryhmien suojaryhmien poistaminen onnistuu yleensä käsittelemällä vastaavaa yleisen kaavan II mukaista yhdistettä tetrabutyyliammoniumfluoridilla (trihydraatti) poolisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, mahdollisesti lisäten vähän jääetikkahappoa. Mahdollisesti läsnä oleva 25-karboksyylihapon suojana oleva 2-(trimetyylisilyyli)etyyliryhmä poistuu tällöin samalla.

Hydroksisuojaryhmät voidaan silloin, kun R^4 , R^{4a} ja hiiliatomi 25 eivät muodosta yhdessä syklopropyylirengasta, poistaa myös käsittelemällä vastaavaa yleisen kaavan II mukaista yhdistettä happamalla ioninvaihtajalla kuten esimerkiksi "Dowex 50X8":lla liuottimessa kuten metanoli/metyleenikloridiseoksessa.

Vapaiden hydroksiryhmien osittainen, peräkkäinen tai täydellinen, kuitenkin erilainen, substituutio voidaan saada ottaen huomioon niiden erilaiset reaktiivisuudet ja käyttäen esteröintireagenssin vastaavia moolimääriä.

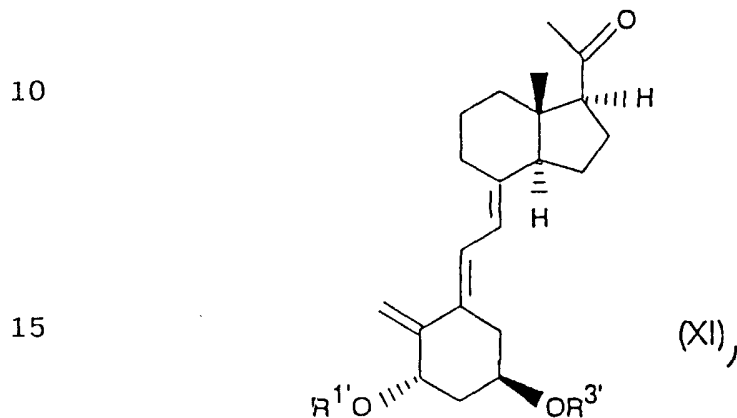
Edelleen muun C-20-modifikaation ($R^{21} + R^{21a} =$ metyleeni) saamiseksi valmistetaan yhdiste, jonka yleinen kaava on X



jossa R^1 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, joka yhdiste on johdettu yleisen kaavan IV mukaisesta yhdisteestä, jos-

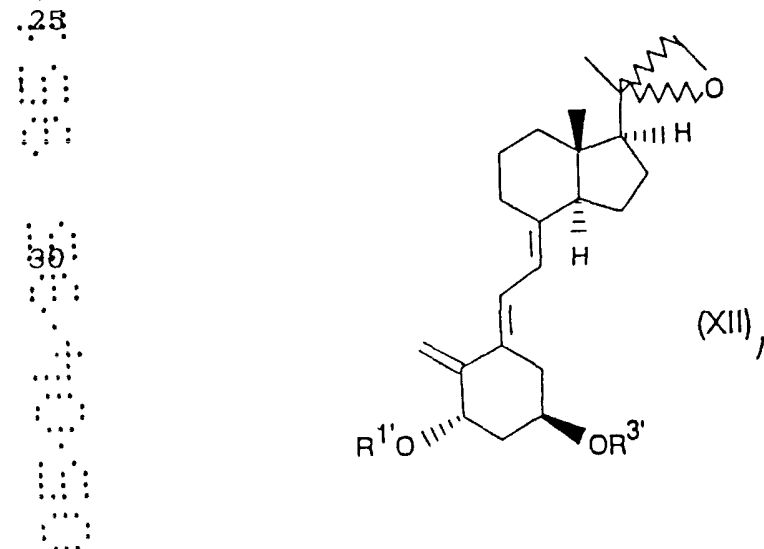
sa R^{21} ja R^{21a} muodostavat yhdessä metyleeniryhmän ja jonka trieenisysteemin isomerointi on jo suoritettu.

Tällöin yleisen kaavan III mukainen yhdiste muutetaan analogisesti julkaisussa WO-90/09 991 kuvatun menetelmän kanssa (esillä olevassa tapauksessa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ ovat edullisesti tert-butyylidifenyyylisilyyliryhmiä) yhdisteeksi, jonka yleinen kaava on XI



jossa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä.

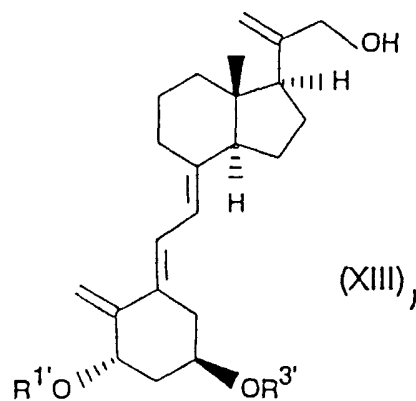
20 Saattamalla sellainen yleisen kaavan XI mukainen 17 β -asetyyliyhdiste reagoimaan rikkiylideenin kanssa, joka tuotetaan tyyppiä $Me_3S^+I^-$ tai $Me_3S^+(O)I^-$ olevista reagensseista deprotonoimalla emäksen kuten kalium-tert-butanolaitin, natriumhydridin tai kaliumhydridin avulla, saadaan yhdiste, jonka yleinen kaava on XII



jossa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä ja jonka stereokemia C-20:ssa ei välttämättä ole yhtenäinen.

Saattamalla yleisen kaavan XII mukaiset epoksidit toisiintumaan emäksen, kuten esim. litiumdi-isopropyyliamidin, litiumdietyyliamidin tai aluminiumisopropylaatin avulla saadaan allyylialkoholeja, joiden yleinen kaava on XIII

10

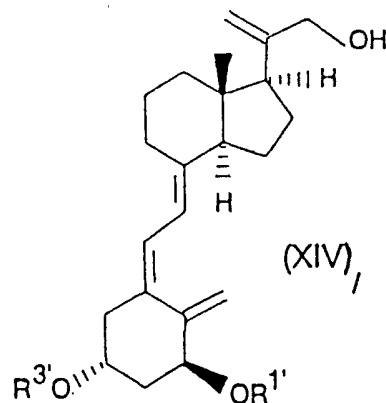


15

jossa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä, ja jotka muutetaan analogisesti aikaisemmin kuvatulla tavalla fotokemiallisesti trieenisysteemin isomeroinnilla yhdisteeksi, jonka yleinen kaava on XIV

20

25



30

35

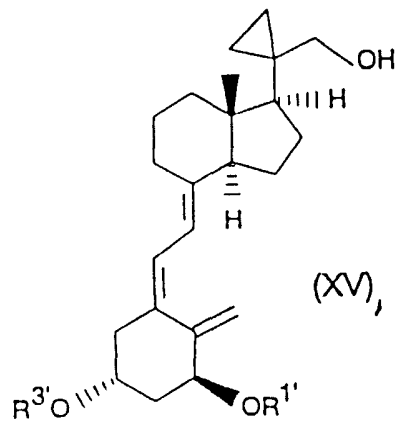
jossa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä. Tämän muuttaminen yleisen kaavan X mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuu sitten hapettamalla tunnetulla tavalla hapetusaineella, kuten esim. mangaanidioksidilla, pyridiniumkloorikromaa-

tilla, pyridiniumdikromaatilla, bariummanganaatilla tai oksalyylidikloridi/DMSO:lla.

Edelleen eräs C-20-modifikaatio ($R^{21} + R^{21a} + C_{20} =$ syklopropyyli) valmistetaan saattamalla yleisen kaavan XIV mukainen yhdiste reagoimaan tyyppiä $I-CH_2-Zn-I$ olevan metalliorganisen yhdisteen kanssa, joka on muodostettu Zn/Cu:sta, Zn/Ag:stä tai Et_2Zn :stä ja CH_2I_2 :sta (Simmons-Smith-reaktio), jolloin saadaan yhdiste, jonka yleisen kaavan on XV

10

15



20

jossa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä.

Yleisen kaavan XV mukaisen yhdisteen alkoholifunktio saatetaan nyt reagoimaan hapetusaineen, kuten esim. pyridiniumkloorikromaatin, pyridiniumdikromaatin tai oksalyylidikloridi/DMSO:n kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on XVI

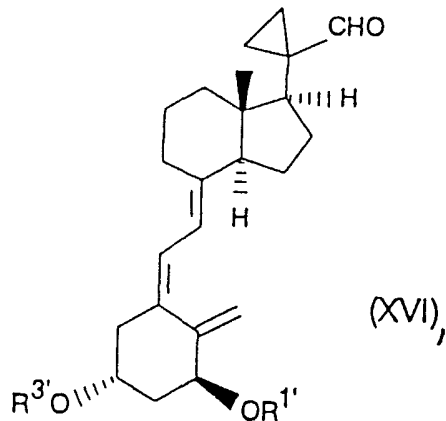
25

30

30

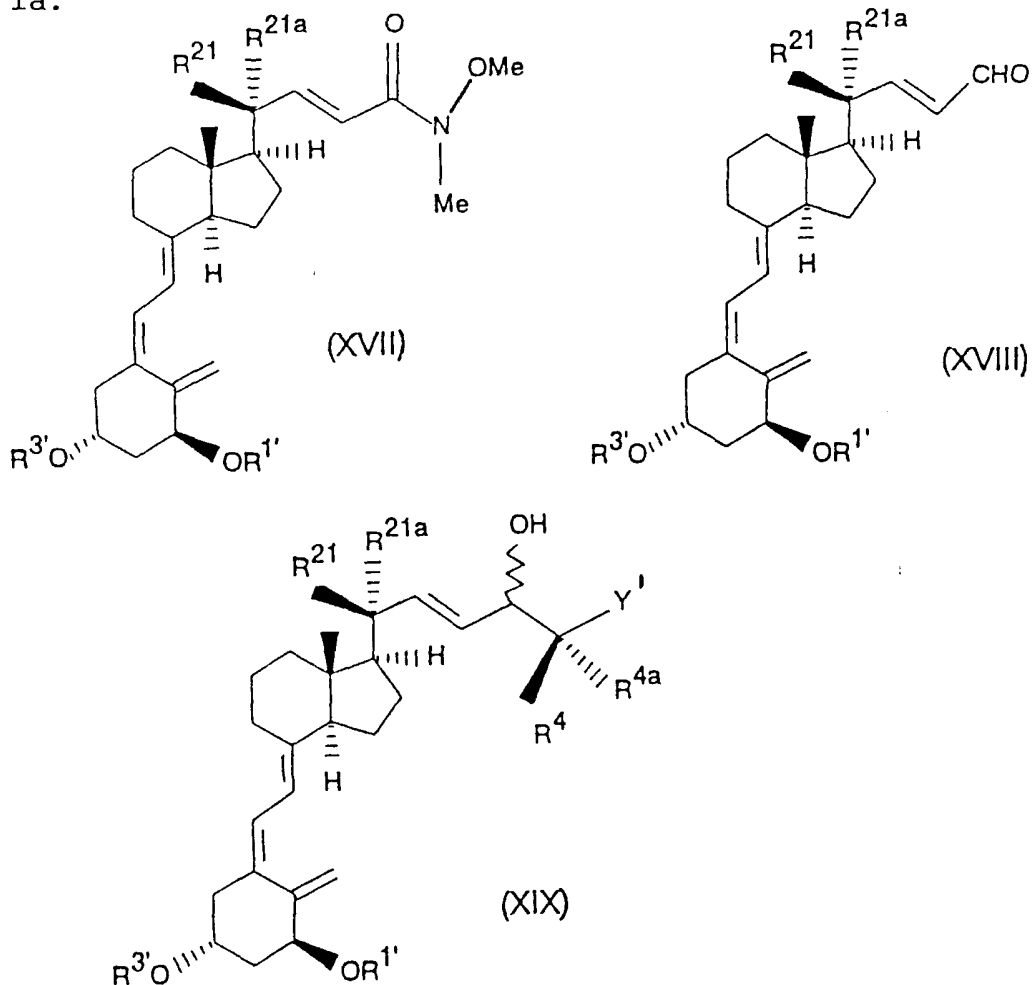
35

40



jossa $R^{1'}$ ja $R^{3'}$ merkitsevät samaa kuin edellä, ja joka eroaa yleisen kaavan IV mukaisista yhdisteistä siinä, että R^{21} ja R^{21a} muodostavat yhdessä kvartereisen hiiliatomin C-20 kanssa syklopropyyliinrenkaan ja trieenisysteemi on jo isomeroitu.

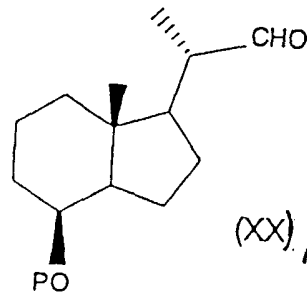
Sivuketjujen liittäminen yleisten kaavojen X tai XVI mukaisiin yhdisteisiin tapahtuu sitten täysin analogisesti sen kanssa, mitä yleisen kaavan III mukaista yhdistettä koskien kuvattiin, yleisten kaavojen XVII, XVIII ja XIX mukaisten välituotteiden välityksellä, jolloin lopuksi saadaan yleisen kaavan II mukainen yhdiste, jossa R^{19} ja R^{19a} molemmissa tapauksissa muodostavat yhdessä metyleeniryhmän ja R^{21} ja R^{21a} samoin muodostavat yhdessä metyleeniryhmän tai muodostavat yhdessä C20:n kanssa syklopropyyliinrenkaan. $R^{1'}$, $R^{3'}$, R^4 , R^{4a} ja Y' merkitsevät samaa kuin edellä.



Diastereomeerierotukset tai hydroksiryhmien suoja-ryhmien poistaminen ja johdannaisten muodostaminen suoritetaan jo edellä kuvatulla tavalla. Haluttaessa voidaan ennen suojarahmien poistamista jälleen 24-hydroksiryhmä hapettaa edellä jo kuvatulla tavalla ketofunktioksi.

Sellaisten yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden syntetisoimiseen, joissa R^{19} ja R^{19a} ovat kumpikin vetyatomeja ("19-nor-sarja") käytetään kirjallisuudesta tunnettua aldehydiä, jonka kaava on XX

10



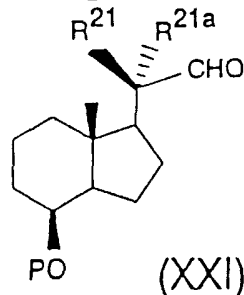
15

(H.H. Inhoffen et al., Chem. Ber. 91, 780 (1958), Chem. Ber. 92, 1772 (1959); W.G. Dauben et al., Tetrahedron Lett. 30, 677 (1989)), jossa P on asyyli-, alkyyli- tai alkyyli-substituoitu silyyli- tai tetrahydropyranyyli-, tetrahydrofuranyyli- tai metoksimetyylisuojarahmä tai jokin muu alkoholisuojarahmä.

20

Hiiliatomissa 20 tapahtuvat rakennemodifikaatiot voidaan suorittaa analogisesti edellä kuvattujen D-vitaamiinjohdannaisia koskevien menetelmien kanssa, jolloin saadaan yhdisteitä, joiden yleinen kaava on XXI

25



30

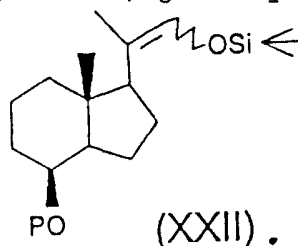
jossa P merkitsee samaa kuin edellä ja R^{21} ja R^{21a} ovat kumpikin metyyliiryhmiä tai tarkoittavat yhdessä metyleeniryhmää tai yhdessä hiiliatomin 20 kanssa syklopropyylirengasta. Lisäksi R^{21} voi olla fluoriatomi ja R^{21a} metyyliiryhmä, tai R^{21} metyyliiryhmä ja R^{21a} fluoriatomi.

35

Tämä substituutiomalli voidaan rakentaa seuraavasti:

Yleisen kaavan XXI mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan emäksen kuten di-isopropyylietyyliamiinin, trietyyliamiinin tai 2,5-di-tert-butyylipyridiinin ja silylointireagenssin kuten trimetyylisilyylikloridin tai trimetyylisilyylitrifluorisulfonaatin kanssa, jolloin saadaan silylenolieetterien E,Z-seos, jonka yleisen kaavan on XXII

10



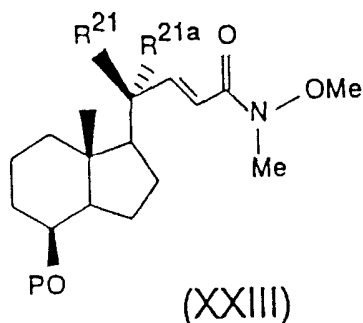
15

Reaktiolla elektrofiilisen fluorausreagenssin (esim. N-fluoridifenyyliisulfonimidi tms.) (E. Differding, H. Ofner, Synlett 187 (1991)) kanssa saadaan edellä määritelty yleisen kaavan XXI mukainen α -fluorialdehydi. Mahdollisesti esiintyvät diastereomeerit voidaan erottaa kromatografisesti ja saattaa erillisinä jatkoreaktioihin.

20

Edellä kuvattuja sellaisia 20-asemassa modifioituja yhdisteitä, mutta myös yleisen kaavan XXI mukaisia yhdisteitä, joissa R^{21} = vety ja R^{21a} = metyyli (normaalikonfiguraatio) tai R^{21} = metyyli ja R^{21a} = vety ("20-epi-sarja"), muutetaan siten kuin edellä koskien D-vitamiinijohdannaisia kuvattiin (analogisesti reaktion III \rightarrow VI kanssa) yhdisteiksi, joiden yleinen kaava on XXIII

25



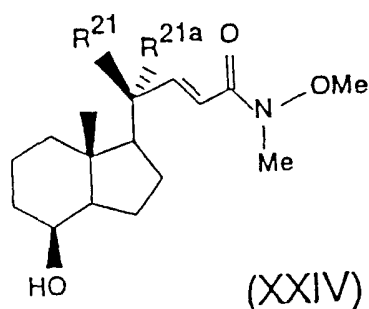
30

35

Yleisen kaavan XXIV mukaisen yhdisteen suojaryhmä poistetaan sitten standardiolosuhteissa:

Silyylieristerisuojarahmiin poistamiseen käytetään tetrabutyyliammoniumfluoridia (TBAF), fluorivetyä tai fluorivety-pyridiinikompleksia; tetrahydropyranyyli-, metoksimetyyli- tai metoksietoksimetyyliesterien poistamiseen käytetään happamia reaktio-olosuhteita (pyridinium-p-tolueenisulfonaatti, p-tolueenisulfonihappo, etikkahappo, kloorivetyhappo, happamet ioninvaihtajat), jolloin saadaan yhdiste, jonka yleinen kaava on XXIV

10

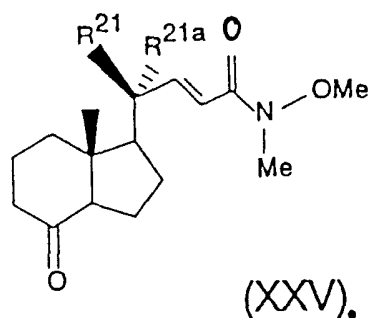


15

20

Vapaa hydroksyyli-ryhmä hapetetaan hapetusaineella (pyridiniumkloorikromaatti, pyridiniumdikromaatti, bariummanganaatti, oksalyyliklorididi tai dimetyylisulfoksidi) ketoniksi (yleisen kaavan XXV mukainen yhdiste)

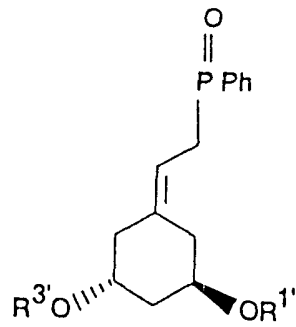
25



30

Yleisen kaavan XXV mukainen yhdiste saatetaan siten reagoimaan anionin kanssa, joka on tuotettu emäksen kuten n-butyylilitiumin tai litiumdi-isopropyyliamiinin avulla kirjallisuudessa tunnetusta yleisen kaavan XXVI mukaisesta fosfiinioksidista (H.F. DeLuca et al., Tetrahedron Lett. 32 7663 (1991))

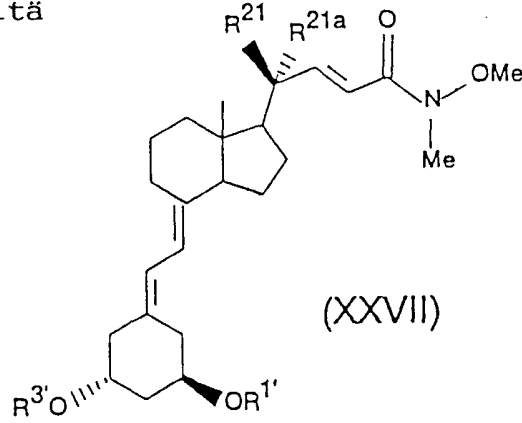
5



(XXVI),

(jossa R^{1'} ja R^{3'} merkitsevät samaa kuin edellä kaavassa II: alkyyli- tai aryyli- tai alkyyliaryylisubstituoituja silylliryhmiä) tuotetun anionin kanssa (Horner-Wittig-reaktio), jolloin saadaan vastaavia yleisen kaavan XXVII mukaisia yhdisteitä

15

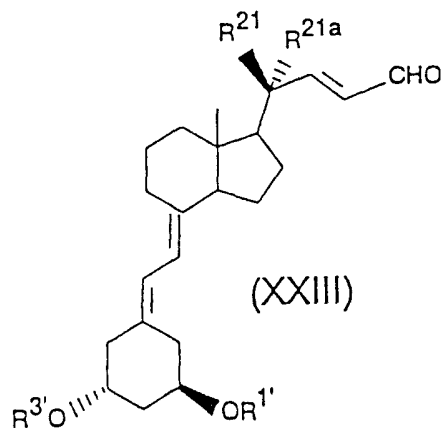


(XXVII)

20

Analogisesti "normaalisarjan" valmistuksen kanssa saadaan yleisen kaavan XXIII mukaisesta välituotteesta

25



(XXIII)

30

35

vastaava yleisen kaavan II mukainen yhdiste, jossa R¹⁹ ja R^{19a} ovat molemmat vetyatomeja, ja tästä sitten edellä kuvatulla tavalla yleisen kaavan I mukainen yhdiste.

Seuraavat esimerkit valaisevat lähemmin keksintöä.

Normaalisarjan lähtöyhdisteiden valmistus

1) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-N-metoksi-N-metyyli-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetraeeni-24-amidi (2)

5 Aldehydiä 1 (17,65 g) (Calverley, Tetrahedron 43 4609 (1987)) ja N-metoksi-N-metyyli-2-(trifenyylylifosforanylideni)asetamidia (26,97 g) (D.A. Evans et al., J. Am. Chem. Soc. 112 7001 (1990)) sekoitetaan 6 tuntia 105 °C:ssa DMSO:ssa (101 ml). Jäähdytynyt reaktioseos sekoitetaan NaCl-liuokseen, uutetaan etyyliasetaatilla, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla. Saadaan 10 14,9 g yhdistettä 2 värittömänä kiteytyneenä öljynä.

15 ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 0,05 ppm (s,12H); 0,57 (s,3H); 0,84 (s,9H); 0,87 (s,9H); 1,10 (d,7Hz,3H); 3,24 (s,3H); 3,72 (s,3H); 4,23 (m,1H); 4,53 (m,1H); 4,94 (br.s,1H); 4,99 (br.s,1H); 5,83 (d, J=11Hz,1H); 6,33 (d,J=15Hz,1H); 6,45 (d,J=11Hz,1H); 6,85 (dd,J=15Hz, J=9Hz,1H).

20 2) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetraen-24-aali (3)

Yhdisteeseen 2 (10,7 g) lisätään tipoittain tetrahydrofuraanissa (54ml) -78 °C:ssa typpikehässä di-isobutyylialuminiumhydriä (68,2 ml, 1,2 M tolueenissa) ja sekoittamista jatketaan -78 °C:ssa vielä 70 minuuttia. Seokseen lisätään tipoittain -78 °C:ssa 3,66 ml metanolia ja reaktioseos sekoitetaan jään ja kalium-natriumtartraattiliuoksen seokseen (1 l). Sitten lisätään 700 ml eetteriä ja sekoitetaan 1,5 tuntia, seos uutetaan eetterillä, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan silikageelillä etyyliasetaatilla/heksaaniseoksella, jolloin saadaan 8,86 g yhdistettä 3 vaaleankeltaisena massana.

3) (5E,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri (4a)

5 4,6 ml butyylilitiumia (1,6 M heksaanissa) tiputetaan tyypikehässä jäällä jäähdyttäen di-isopropyylimiinin (1,13 ml) liuokseen tetrahydrofuraanissa (51,6 ml) ja seosta sekoitetaan vielä 15 minuuttia. Sitten seokseen tiputetaan -78 °C:ssa 0,99 ml isovoihappoetyyliesteriä ja
10 sekoittamista jatketaan 75 minuuttia. Sen jälkeen tiputetaan samassa lämpötilassa 2,0 g yhdistettä 3 tetrahydrofuraanissa (6,0 ml) ja sekoitetaan -78 °C:ssa 75 minuuttia. Reaktioseokseen lisätään -78 °C:ssa kyllästettyä NH₄Cl-liuosta, seos laimennetaan -10 °C:ssa jääkylmällä NaCl-
15 liuoksella ja uutetaan eetterillä, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kromatografoimalla öljymäinen jäännös silikageelillä etyyliasetaatti/heksaaniseoksella saadaan eluointijärjestyksessä 730 mg (5E,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteriä (4b) kiteytyneenä
20 öljynä ja 520 mg otsikon yhdistettä 4a värittömänä öljynä. Seuraavissa reaktioissa kuvataan yhtä poikkeusta lukuunottamatta vain yhdisteen 4a jatkoreaktioita.

25 4) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri (5a)

30 520 mg yhdistettä 4a liuotetaan tolueeniin (68 ml), liuokseen lisätään antraseenia (80 mg) ja 1 tippa trietyylimiinia ja reaktioseosta säteilytetään 13 minuuttia tyypikehässä elohopeasuurpainelampulla (Heraeus TQ 150) Pyrex-lasin lävitse. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös (600 mg) - yhdisteen 5a ja antraseenin seos - viedään suoraan seuraavaan silyylieetterin lohkaisuvaiheeseen.
35

5) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokoleta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (5b)

5 730 mg yhdistettä 4b (vrt. ohje 3) liuotetaan tolueneeniin (95 ml), liuokseen lisätään antraseenia (80 mg) ja 1 tippa trietyyliamiinia ja reaktioseosta säteilytetään 15 minuuttia tyypikehässä elohopeasuurpainelampulla (Heraeus TQ 150) Pyrex-lasin lävitse. Reaktioseos haihdutetaan ja
10 jäännös (845 mg) - yhdisteen 5b ja antraseenin seos - vietään suoraan seuraavaan silyylieetterin lohkaisuvaiheeseen.

6) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-26,27-syklo-9,10-sekokoleta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo (6)

15 38,8 ml butyylilitiumia (1,6 M heksaanissa) tiputetaan jäällä jäähdyttäen tyypikehässä di-isopropyliamiiniin (9,5 ml) tetrahydrofuraanissa (607 ml) ja sekoittamista jatketaan vielä 15 minuuttia. Sitten seokseen tiputetaan -78 °C:ssa 8,83 g 1-asetyyliisyklopropanikarboksyylihappometyyliesteriä (D.F. Taber et al., J. Org. Chem. (1992) 57, 436) ja seosta sekoitetaan tunnin ajan. Sitten reaktioseokseen tiputetaan -78 °C:ssa aldehydiä 1 (Calverley, Tetrahedron 43 4609 (1987)) tetrahydrofuraanissa
20 (18,4 ml) ja seosta sekoitetaan 1,5 tuntia. Reaktioseoksen annetaan sitten lämmitä 0 °C:seen 1,5 tunnin kuluessa ja sekoittamista jatketaan tässä lämpötilassa vielä 15 minuuttia. Seokseen lisätään -20 °C:ssa kyllästettyä NH₄Cl-liuosta, seos laimennetaan kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja uutetaan etyyliasetaatilla lisäten 5-%:ista oksaalihappoa, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saatu raakatuote (11,90 g keltaista öljyä) esteröidään seuraavassa vaiheessa ilman enempää puhdistamista.

30 Puhdistamalla ohutkerroskromatografisesti (silikaageeli, etyyliasetaatti/heksaani) saadaan NMR-näyte.
35

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,05 ppm (s,12H); 0,57 (s,3H); 0,84 (s,9H); 0,87 (s,9H); 1,10 (d,J=7Hz,3H); 1,73 (m,2H); 2,03(m,2H); 4,23 (m,1H); 4,53 (m,1H); 4,94 (br.s,1H); 4,97 (br.s,1H); 5,82 (d,J=11Hz,1H); 5,85 (d,J=15Hz,1H); 6,43 (d,J=11Hz,1H); 7,13 (dd,J=15Hz, J=9Hz,1H).

5 7) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dime-
tyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-26,27-syklo-9,10-seko-
kolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyy-
liesteri (7)

Yhdisteeseen 6 (11,90 g) lisätään tipoittain mety-
leenikloridissa (119 ml) -30 °C:ssa peräkkäin 7,28 ml tri-
etyyliamiinia ja 2,06 ml mesyylikloridia ja seosta sekoit-
tetaan tunnin ajan. Sitten lisätään -30 °C:ssa peräkkäin
3,53 ml metanolia ja 0,43 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä.
1,25 tunnin kuluttua -10 °C:ssa reaktioseos kaadetaan jää/
15 NaHCO₃-liuokseen. Sitten seos laimennetaan NaCl-liuoksella,
uutetaan etyyliasetaatilla, uute kuivataan natriumsulfaa-
tilla ja haihdutetaan. Kromatografoimalla öljymäinen jään-
nös silikageelillä etyyliasetaatilla/heksaaniseoksella saa-
daan 4,10 g yhdistettä 7 värittömänä massana.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 0,05 ppm (s,12H); 0,57 (s,3H); 0,85 (s,9H); 0,89 (s,9H);
1,10 (d,J=7Hz,3H); 1,45 (m,4H); 3,73 (s,3H); 4,21 (m,1H); 4,53 (m,1H); 4,93 (br.s,1H); 4,95
(br.s,1H); 5,82 (d,J=11Hz,1H); 6,40 (d,J=15Hz,1H); 6,44 (d,J=11Hz,1H); 6,75 (dd,J=15Hz,
J=9Hz,1H).

25 8) (5E,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-
dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happometyyliesteri (8a)

Yhdisteen 7 (2,0 g), tetrahydrofuraanin (4,8 ml) ja
metanolin (5,8 ml) seokseen lisätään 11,2 ml cerium(III)-
30 kloridi-heptahydraatin 0,4 M metanoliliuosta. Sitten lisä-
tään tyypikehässä jäillä jäähdyttäen annoksittain 310 mg
natriumboorihydridiä. Jäillä jäähdytettyä reaktioseosta
sekoitetaan vielä 45 minuuttia, sitten siihen lisätään
jää/vesiseosta. Seos uutetaan etyyliasetaatilla, uute kui-
vataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kromatografoi-
35

5 malla jäännös silikageelillä etyyliasettaatti/heksaaniseok-
sella saadaan eluointijärjestyksessä 610 mg (5E,7E,22E)-
(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyy-
li]oksi]-24-hydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10-
5 (19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteriä (8b)
ja 370 mg otsikon yhdistettä 8a kiteytyneenä öljynä.

Seuraavissa reaktioissa on kuvattu ainoastaan yh-
disteen 8a jatkoreaktioita.

10 9) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-
dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happometyyliesteri (9a)

15 370 mg yhdistettä 8a liuotetaan tolueniin (53 ml),
liuokseen lisätään antraseenia (61 mg) ja 1 tippa trietyy-
liamiinia ja reaktioseosta säteilytetään 5 minuuttia typ-
pikessä elohopeasuurpainelampulla (Heraeus TQ 150) Py-
rex-lasin lävitse. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös
(435 mg) - yhdisteen 9a ja antraseenin seos - viedään suo-
raan seuraavaan silylietterin lohkaisuvaiheeseen.

20 **Esimerkki 1**

10) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi9,10-
...: sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-
...: etyyliesteri (10a)

...: Yhdisteen 5a valmistuksessa saatua haihdutusjään-
...: nöstä (600 mg) sekoitetaan huoneenlämpötilassa Dowex
...: 50WX8:n (9,23 g) kanssa metanoli/metyleenikloridiseoksessa
...: (9:1) (22,5 ml) 25 tuntia. Suspensio suodatetaan, suodos
...: haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä
...: etyyliasettaatti/heksaaniseoksella. Saadaan 210 mg yhdis-
...: tettä 10a vaahtona.

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,58 ppm (s,3H); 1,05 (d,J=7Hz,3H); 1,17 (s,6H); 1,28
...: (t,J=7Hz,3H); 2,60 (m,2H); 4,08 (br.t,1H); 4,15 (q,J=7Hz,2H); 5,00 (br.s,1H); 5,32 (br.s,1H);
...: 5,36 (dd,J=15Hz, J=7,5Hz,1H); 5,55 (dd,J=15Hz, J=9Hz,1H); 6,02 (d,J=11Hz,1H); 6,48
...: (d,J=11Hz,1H).

Esimerkki 2

11) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylimetyyliesteri (10b)

5 Yhdisteen 5b valmistuksessa saatua haihdutusjäännöstä (845 mg) sekoitetaan huoneenlämpötilassa Dowex 50WX8:n (12,95 g) kanssa metanoli/metyleenikloridiseoksessa (9:1) (31,6 ml) 25 tuntia. Suspensio suodatetaan, suodos haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetatti/heksaaniseoksella. Saadaan eristettyä 251 mg otsikon yhdistettä, sp. 133 - 134 °C.

Esimerkki 3

12) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-26,27-dimetyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylimetyyliesteri (11a)

15 Lähtien aldehydistä 3 ja 2-etyylivoihappometyyliesteristä saadaan analogisesti yhdisteen 10a synteesisarjan kanssa yhdisteestä 4a otsikon yhdiste 11a vaahtona.

20 ¹H-NMR(300 MHz,CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s,3H); 0,82 (t,J=7,5Hz,3H); 0,88 (t,J=7,5Hz,3H); 1,05 (d,J=7Hz,3H); 1,72 (q,J=7,5Hz); 2,95 (d,J=6,5Hz,1H); 3,72 (s,3H); 4,15 (br.t,1H); 4,23 (m,1H); 4,42 (m,1H); 5,00 (br.s,1H); 5,32 (br.s,1H); 5,37 (dd,J=15Hz, J=7,5Hz,1H); 5,55 (dd, J=15Hz, J=9Hz, 1H); 6,02 (d,J=11Hz,1H); 6,39 (d,,J=11Hz,1H).

Esimerkki 4

13) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylimetyylietyyliesteri (13a)

30 Lähtien aldehydistä 3 (1,82 g) ja isovoihappoisopropyyliesteristä saadaan analogisesti yhdisteen 4a ja 5a synteesin kanssa 580 mg (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis-[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylimetyylietyyliesteriä 12a, jossa on epäpuhtautena antraseenia.

35 Silyylieetterin lohkaisemiseksi lisätään 20 ml tetrahydrofuraania ja 1,06 g tetrabutyyliammoniumfluoridi-

trihydraattia. Reaktioseosta sekoitetaan 50 minuuttia 60 °C:ssa ja seoksen jäädyttyä se kaadetaan jää/NaHCO₃-liuokseen. Sitten uutetaan etyyliasetaatilla, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kromatografoimalla silikageelillä etyyliasetaatti/heksaaniseoksella saadaan 68 mg yhdistettä 13a vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃); δ = 0,57 ppm (s, 3H); 1,05 (d, J=7Hz, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,27 (d, J=7Hz, 6H); 2,70 (br.d, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 5,05 (m, 2H); 5,31 (br.s, 1H); 5,36 (dd, J=15Hz, J=7,5Hz, 1H); 5,51 (dd, J=15Hz, J=9Hz, 1H); 6,02 (d, J=11Hz, 1H); 6,38 (d, J=11Hz, 1H).

Esimerkki 5

14) (5Z, 7E, 22E)-(1S, 3R, 24R)-1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksyylimappometyyliesteri (15a)

Lähtien aldehydistä 3 (1,82 g) ja isovoihappometyyliesteristä saadaan analogisesti yhdisteen 4a ja 5a synteesin kanssa (5Z, 7E, 22E)-(1S, 3R, 24R)-1, 3-bis[[dimetyyli(1, 1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksyylimappometyyliesteri yhdiste 14a, jossa on epäpuhtautena antraseenia. Silyyलिएetterin lohkaisemiseksi se liuotetaan tetrahydrofuraaniin (5 ml) ja jääetikahappoon (0,098 ml). Liuosta käsitellään tetrabutyyliammoniumfluoridi-tetrahydraatilla (865 mg) 3 kertaa seuraavasti: 2 tuntia 40 °C:ssa; 1,5 tuntia 40 °C:ssa ja 12 tuntia huoneenlämpötilassa; 5 tuntia 60 °C:ssa, jolloin tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen (vrt. 13a) saadaan 110 mg otsikon yhdistettä, sp. 145 °C.

Esimerkki 6

15) (5Z, 7E, 22E)-(1S, 3R, 24S)-1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokola-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-etikkahappometyyliesteri (16a)

Lähtien aldehydistä 3 ja 2-etikkahappometyyliesteristä saadaan yhdisteen 15a synteesisarjan kanssa analogisesti otsikon yhdiste 16a vaahtona.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,57 ppm (s,3H); 1,05 (d,J=7Hz,3H); 2,54 (d,J=5Hz,2H); 2,70 (br.d,1H); 3,71 (s,3H); 4,23 (m,1H); 4,47 (m,2H); 5,00 (br.s,1H); 5,32 (br.s,1H); 5,40 (dd,J=15Hz, J=7,5Hz,1H); 5,56 (dd,J=15Hz, J=9Hz,1H); 6,01 (d,J=11Hz,1H); 6,38 (d,J=11Hz,1H).

5 **Esimerkki 7**

16) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahaponitriili (17a)

10 Lähtien aldehydistä 3 ja isovoihaponitriilistä saadaan analogisesti yhdisteen 6 synteesisarjan kanssa yhdisteestä 4a otsikon yhdiste 17a kiteytyneenä öljynä, sp. 138 °C.

Esimerkki 8

15 17) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopropyliesteri (19a)

20 Lähtien aldehydistä 3 ja isovoihappopropyliesteristä saadaan analogisesti yhdisteen 6a synteesisarjan kanssa yhdisteestä 4a välituote (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopropyliesteri (18a) ja siitä otsikon yhdiste 19a kiinteänä aineena, sp. 123 °C.

Esimerkki 9

25 18) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo (21a)

30 Lähtien aldehydistä 3 (3,10 g) ja isovoihappo-2-(trimetyylisilyyli)etyyliesteristä - valmistettu isovoihaposta ja 2-(trimetyylisilyyli)etanolista N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin ja 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnä ollessa (vrt. Tetrahedron Lett. (1978) 4475 - saadaan yhdisteen 4a ja 5a synteesin kanssa analogisesti (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo-2-(trimetyylisilyyli-

35

li)etyyliesteri (20a), jossa on epäpuhtautena antraseenia. Silyylieetterin ja esterin lohkaisemiseksi yhdisteen 20a (100 mg) annetaan seistä 5 päivää huoneenlämpötilassa tetrahydrofuraanissa (3,7 ml), joka sisältää tetrabutyyliammoniumfluoridi-trihydraattia (196 mg). Reaktioseos kaadetaan jää/ammoniumkloridiliuokseen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan ja väritön, kiinteä jäännös sekoitetaan etyyliasetaattiin. Suodattamalla suspensio saadaan 23 mg otsikon yhdistettä 21a, sp. 208 °C (hajoaa).

Esimerkki 10

19) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri (22a)

435 mg yhdisteen 9a haihdutusjäännöstä saa seistä yön yli huoneenlämpötilassa 15,4 ml:ssa tetrahydrofuraania, joka sisältää 815 mg tetrabutyyliammoniumfluoriditrihydraattia. Reaktioseos kaadetaan jää/natriumvetykarbonaattiliuokseen ja siihen lisätään natriumkloridiliuosta. Sitten uutetaan etyyliasetaatilla, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kromatografoimalla jäännös silikageelillä etyyliasetaatti/heksaaniseoksella saadaan 130 mg vaaleanruskeata massaa. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti/sykloheksaaniseoksesta saadaan 45 mg yhdistettä 22a, sp. 100 - 101 °C.

Esimerkki 11

20) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri (23a)

Lähtien karboksyylihaposta 6 ja etanolista saadaan analogisesti yhdisteen 22a syntesisarjan kanssa yhdisteestä 7 otsikon yhdiste 23a vaahtona.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,57$ ppm (s,3H); 0,86 (m,1H); 0,95 (m,1H); 1,05 (d,J=7Hz,3H); 1,25 (t,J=7Hz,5H); 3,17 (d,J=6,5Hz,1H); 3,97 (br.t,1H); 4,15 (q,J=7Hz,2H); 4,22 (m,1H); 4,43 (m,1H); 4,99 (br.s,1H); 5,33(br.s,1H); 5,41 (dd,J=15Hz, J=7,5Hz,1H); 5,52 (dd,J=15Hz, J=9Hz,1H); 6,01 (d,J=11Hz,1H); 6,38 (d,J=11Hz,1H).

Esimerkki 12

21) (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-
26, 27-syklo-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-
karboksyylihappopropyliesteri (24a)

5 Lähtien karboksyylihaposta 6 ja propanolista saa-
daan analogisesti yhdisteen 22a synteesisarjan kanssa yh-
disteestä 7 otsikon yhdiste 24a vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,86 (m, 1H); 0,95 (t, J=7Hz, 4H); 1,05
(d, J=7Hz, 3H); 1,23 (m, 2H); 3,19 (d, J=6,5Hz, 1H); 3,96 (br.t, 1H); 4,04 (t, J=7Hz, 2H); 4,22
10 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,99 (br.s, 1H); 5,32 (br.s, 1H); 5,41 (dd, J=15Hz, J=7,5Hz, 1H); 5,52
(dd, J=15Hz, J=9Hz, 1H); 6,01 (d, J=11Hz, 1H); 6,38 (d, J=11Hz, 1H).

Esimerkki 13

22) (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-
26, 27-syklo-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-
15 karboksyylihappobutyliesteri (25a)

Lähtien karboksyylihaposta 6 ja etanolista saadaan
analogisesti yhdisteen 22a synteesisarjan kanssa yhdistees-
tä 7 otsikon yhdiste 25a vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,86 (m, 1H); 0,93 (t, J=7Hz, 4H); 1,05
20 (d, J=7Hz, 3H); 1,25 (m, 2H); 3,19 (d, J=6,5Hz, 1H); 3,97 (br.t, 1H); 4,10 (t, J=7Hz, 2H); 4,24
(m, 1H); 4,43 (m, 1H); 5,00 (br.s, 1H); 5,32 (br.s, 1H); 5,41 (dd, J=15Hz, J=7,5Hz, 1H); 5,52
(dd, J=15Hz, J=9Hz, 1H); 6,01 (d, J=11Hz, 1H); 6,38 (d, J=11Hz, 1H).

Esimerkki 14

23) (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-
26, 27-syklo-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-
25 karboksyylihappo-2-metyylipropyliesteri (26a)

Lähtien karboksyylihaposta 6 ja 2-metyyli-1-propa-
nolista saadaan analogisesti yhdisteen 22a synteesisarjan
kanssa yhdisteestä 7 otsikon yhdiste 26a vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,86 (m, 1H); 0,92 (d, J=7Hz, 7H); 1,05
30 (d, J=7Hz, 3H); 1,25 (m, 2H); 3,20 (d, J=6,5Hz, 1H); 3,87 (d, J=7Hz, 2H); 3,98 (br.t, 1H); 4,25
(m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,99 (br.s, 1H); 5,32 (br.s, 1H); 5,41 (dd, J=15Hz, J=7,5Hz, 1H); 5,52
(dd, J=15Hz, J=9Hz, 1H); 6,01 (d, J=11Hz, 1H); 6,38 (d, J=11Hz, 1H).

Esimerkki 15

24) (5Z, 7E, 22E)-(1S, 3R, 24R)-1, 3, 24-trihydroksi-
26, 27-syklo-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-
karboksyylihappo-n-pentyyliesteri (27a)

5 Lähtien karboksyylihaposta 6 ja pentanolista saa-
daan analogisesti yhdisteen 22a synteesisarjan kanssa yh-
disteestä 7 otsikon yhdiste 27a vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,90 (m, 5H); 1,05 (d, J=7Hz, 3H);
3,20 (br, s, 1H); 3,98 (br, d, 1H); 4,08 (t, J=7Hz, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,42 (m, 1H);
10 5,00 (br, s, 1H); 5,32 (br, s, 1H); 5,41 (dd, J=15Hz, J=7,5Hz, 1H); 5,52 (dd, J=15Hz, J=9Hz, 1H);
6,00 (d, J=11Hz, 1H); 6,38 (d, J=11Hz, 1H).

Esimerkki 16

25) (5Z, 7E, 22E)-(1S, 3R, 24R)-1, 3, 24-trihydroksi-
26, 27-syklo-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-
15 karboksyylihappo-n-heksyyliesteri (28a)

Lähtien karboksyylihaposta 6 ja heksanolista saa-
daan analogisesti yhdisteen 22a synteesisarjan kanssa yh-
disteestä 7 otsikon yhdiste 28a vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s, 3H); 0,90 (m, 5H); 1,05 (d, J=7Hz, 3H);
20 3,2 (br, s, 1H); 3,98 (br, d, 1H); 4,08 (t, J=7Hz, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,42 (m, 1H);
5,00 (br, s, 1H); 5,32 (br, s, 1H); 5,41 (dd, J=15Hz, J=7,5Hz, 1H); 5,52 (dd, J=15Hz, J=9Hz, 1H);
6,00 (d, J=11Hz, 1H); 6,38 (d, J=11Hz, 1H).

25-karboksyylihappoamidien (normaalisarja) lähtöai-
neet ja esimerkit

25 26) (5E, 7E, 22E)-(1S, 3R, 24R)-1, 3-bis[[dimetyyli(1, 1-
dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9, 10-sekokoles-
ta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksyylihappodimetyyli-
amidi (29a)

3,0 g aldehydiä 3 ja 1,32 g aktivoitua sinkkiä
[E.A. Hallinau et al. Tetrahedron Lett. 25 2301 (1984)]
kuumennetaan palautusjäähdyttäen tetrahydrofuraanissa
(40 ml) tyypikehässä 5 minuuttia. Sitten lisätään 3,92 g
α-bromi-isovoihappodimetyyliamidia [Lauceill et al., C.R.
248 3311 (1959)] ja reaktioseosta keitetään palautusjääh-
dyttäen vielä tunnin ajan. Jäähdytetty reaktioseos lisä-
35 tään jää/KHSO₄-liuokseen, uutetaan etyyliasetaatilla, uute

kuivataan ja haihdutetaan. Kromatografoimalla öljymäinen jäännös silikageelillä etyyliasettaatti/heksaaniseoksel- la saadaan eluointijärjestyksessä 1,01 g (5E,7E,22E)- (1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetra-
 5 eeni-25-karboksyylihappodimetyyliamidia (29b) ja 0,49 g otsikon yhdistettä 29a kiteytyneenä massana.

Seuraavissa reaktioissa kuvataan nyt yhdisteen 29a jatkoreaktioita.

10 27) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokoles- ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappodimetyyli- amidi (30a)

0,48 g yhdistettä 29a liuotetaan tolueeniin (68
 15 ml), liuokseen lisätään antraseenia (74 mg) ja 1 tippa trietyyliamiinia ja reaktioseosta säteilytetään 30 minuut- tia tyypikehässä elohopeasuurpainelampulla (Heraeus TQ 150) Pyrex-lasin lävitse. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös (0,56 g) - yhdisteen 30a ja antraseenin seos -
 20 viedään suoraan seuraavaan silyylieetterin lohkaisuvaihee- seen.

Esimerkki 17

25 28) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi- 9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli- happodimetyyliamidi (31a)

Yhdisteen 30a valmistuksessa saatua haihdutusjään- nöstä (0,56 g) sekoitetaan huoneenlämpötilassa Dowex 50WX8:n (8,5 g) kanssa metanoli/metyleenikloridiseoksessa (9:1) (20,8 ml) 30 tuntia. Suspensio suodatetaan ja suodos
 30 haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä etyyliasettaatti/heksaaniseoksella. Saadaan 242 mg yhdis- tettä 31a kiteytyneenä öljynä.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (s,3H); 1,06 (d, J = 7Hz, 3H); 1,28 (s,6H);
 3,05 (s, 6H); 4,05 (br, t, 1H); 4,23 (m, 1H); 4,43 (br, d, 2H); 4,99 (br, s, 1H);
 35 5,30 (br, s, 1H); 5,50 (br, t, 1H); 6,00 (d, J = 11 Hz, 1H); 6,38 (d, J = 11Hz, 1H).

Esimerkki 18

29) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylimidi (32a)

5 Lähtien aldehydistä 3 ja α -bromi-isovoihappodietyyliamidista [Neemau, J. Chem. Soc. 2525 (1055)] saadaan analogisesti esimerkkien 29a - 31a reaktiosarjan kanssa otsikon yhdiste 32a vaahtona.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 0,57 ppm (S,3H); 1,05 (d, J = 7Hz, 3H); 1,15 (br, t, 6H); 1,22 (S, 3H); 1,23 (S, 3H); 3,38 (m,1H); 4,00 (br,t,1H); 4,20 (m,1H); 4,40 (m,1H); 4,58 (br,d,1H); 4,98 (br,S,1H); 5,30 (br,S,1H); 5,48 (m,2H); 6,00 (d, J = 11Hz,1H); 6,38 (d, J = 11Hz,1H)

15 30) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappodietyyliamididi (33)

20 Raakatuotteena saadun karboksylihapon 6 (8,31 g) ja N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin (2,51 g) seokseen metyleenikloridissa (25,1 ml) lisätään jäällä jäähdyttäen
 25 1,40 g N-hydroksisukkinimidiä ja edelleen 30 minuutin kulluttua 976 mg dietyyliamiinia. Reaktioseosta sekoitetaan vielä 40 minuuttia jäällä jäähdyttäen ja seisotetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Sitten uutetaan kyllästetyn NaCl-liuoksen ja etyyliasetaatin seoksella, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kromatografoimalla jäännös silikageelillä etyyliasetaatti/heksaani-seoksella saadaan 2,94 g yhdistettä 33 öljynä.

30 31) (5E,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26,27-syklo9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappodietyyliamididi (34a)

35 Yhdisteen 33 (3,60 g), tetrahydrofuraanin (8,2 ml) ja metanolin (18,9 ml) seokseen lisätään 18,9 ml 0,4 M cerium(III)kloridi-heptahydraattiliuosta. Sitten lisätään tyypikehässä jäällä jäähdyttäen annoksittain 520 mg nat-

riumboorihydridiä. Jäillä jäädytettyä reaktioseosta sekoitetaan vielä 90 minuuttia, sitten siihen lisätään jää/vesiseosta. Seos uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Kromatografoimalla jäännös silikageelillä etyyliasetaatti/hekseeniseoksella saadaan eluointijärjestyksessä 760 mg (5E,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyyli-etyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappodietyyliamidia (34b) ja 300 mg otsikon yhdistettä 34a kiteytyneenä öljynä.

Seuraavissa reaktioissa on kuvattu ainoastaan yhdisteen 34a jatkoreaktioita.

32) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappodietyyliamidi (35a)

290 mg yhdistettä 34a ja 42 mg antraseenia säteilytetään toluenissa trietyyliamiinin (1 tippa) läsnä ollessa 5 minuuttia tyypikehässä elohopeasuurpainelampulla. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös (330 mg) - yhdisteen 35a ja antraseenin seos - viedään suoraan seuraavaan silylietterin lohkaisuvaiheeseen.

Esimerkki 19

33) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappodietyyliamidi (36a)

Yhdisteen 35a valmistuksessa saatua haihdutusjäännöstä (330 mg) sekoitetaan huoneenlämpötilassa tetrabutyyliammoniumfluoridi-trihydraatin (605 mg) kanssa tetrahydrofuraanissa (11,4 ml) ja seisotetaan sitten yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan jää/natriumvetykarbonaattiliuokseen ja siihen lisätään natriumkloridiliuosta. Sitten uutetaan etyyliasetaatilla, uute kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoi-

daan silikageelillä etyyliasetaatti/heksaaniseoksella, jolloin saadaan 100 mg otsikon yhdistettä 36a vaahtona.

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 0,55 ppm (s,3H); 0,85 (m,4H); 1,02 (d, J=7Hz,3H); 1,14 (br,t,6H); 2,76 (br,d,1H); 3,4 (m,4H); 3,95 (br,t,1H); 4,23 (m,1H); 4,43 (m,1H); 5,00 (br,s,1H); 5,30 (dd, J=1sHz, J=7,5Hz,1H); 5,32 (br,s,1H); 5,56 (dd, J=15Hz, J=9Hz,1H); 6,02 (d, J=11Hz,1H); 6,48 (d, J=11Hz,1H).

34) (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]formyyli-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trieeni (37)

1,0 g aldehydiä 1 ja 192 mg antraseenia säteilytetään trietyyliamiinin (3 tippaa) läsnä ollessa 15 minuuttia tyypikehässä elohopeasuurpainelampulla. Tämä toistetaan vielä 2 kertaa. Yhdistetyt reaktioseokset haihdutetaan ja jäännös (3,6 g) viedään suoraan seuraavaan reaktiovaiheeseen.

35) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-26,27-syklo-9,10-sekolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksyylihappo (38)

19,4 ml butyyllitiumia (1,6 M heksaanissa) tiputetaan tyypikehässä jäillä jäähdyttäen di-isopropyliamiinin (4,79 ml) ja tetrahydrofuraanin (304 ml) seokseen ja sekoittamista jatketaan 15 minuuttia. Sitten reaktioseokseen tiputetaan -78 °C:ssa 4,42 g asetyyliisyklopropanikarboksyylihappometyyliesteriä [D.F.Taber et al., J. Org. Chem. 57 436 (1992)] ja seosta sekoitetaan tunnin ajan. Sitten seokseen tiputetaan -78 °C:ssa aldehydi 37 9,2 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sekoitetaan edelleen -78 °C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseoksen annetaan lämmitä 100 minuutissa -10 °C:seen ja sitten siihen lisätään kyllästetty ammoniumkloridiliuos. Reaktioseos laimennetaan NaCl-liuoksella ja uutetaan etyyliasetaatilla 5-%:isen oksaalihapon läsnä ollessa. Orgaaninen faasi pestään NaCl-liuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan 7,7 g raakatuotetta öljynä.

36) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-n-butyylimidi (39)

5 7,70 g yhdistettä 38 ja 1,30 g N-hydroksisukkinimidiä liuotetaan metyleenikloridiin (15 ml) ja liuokseen lisätään 0 °C:ssa 2,33 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä. 40 minuutin kuluttua lisätään 1,12 ml n-butyylimiinia ja sekoitetaan 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Yön yli seisot-

10 tamisen jälkeen reaktioseos laimennetaan jää/natriumkloridiliuoksella. Sitten seos uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Saadaan 1,84 g epäpuhdasta otsikon yhdistettä 39 öljynä.

15 Esimerkki 20

37) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi]-24-okso-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-n-butyylimidi (40)

20 Yhdiste 39 (970 mg) liuotetaan 38 ml:aan metyleenikloridi/metanoliseosta (1:9) ja liuosta sekoitetaan Dowex 50WX8:n kanssa 26 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan, jäännös kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatti/heksaaniseoksella. Saadaan 340 mg yhdistettä 40 vaahtona.

25 ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 0,58 ppm (s,3H); 0,93 (t,J=7,5Hz,3H);

1,08 (d, J=7Hz,3H); 1,50 (m,4H); 3,30 (J=5Hz,2H); 4,24 (m,1H); 4,45 (m,1H);

4,98 (br,s,1H); 5,22 (br,s,1H); 5,85 (d,J=15Hz,1H), 6,00 (d,J=11Hz,1H);

6,38 (d,J=11Hz,1H); 6,91 (dd,J=15Hz, J=9Hz,1H); 8,95 (br,t,1H).

30 20-metyylisarjan lähtöaineet (tert-butyylidifenyyli-silyyli-suojaryhmät)

38) (5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli-(difenyylisilyyli)oksi]-20-formyyli-20-metyyli-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trieeni (42)

35 Reaktioastiaan lisätään 140 mg (4,5 mmol) natriumhydridiä (80-%:inen) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, happi

poistetaan imemällä vakuumi useita kertoja ja huuhtomalla argonilla. Sitten lisätään tiptoittain 0 °C:ssa 2,5 g (3,0 mmol)(5E,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyyli)silyyli]oksi]-20-formyyli-9,10-sekopregna-5,7,10-

5 (19)-trieeniä (41) (M. Calverley Tetrahedron 43, 4609 (1987), julkaisu WO-87/00 834, tert-butyyliidimetyylisilyyli-suojaryhmät) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania ja sen jälkeen 1,87 g (13,5 mmol) metyylijodidia. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, seos kaadetaan sit-

10 ten natriumkloridiliuokseen, uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin poistetaan ja raakatuote puhdistetaan kromatografoimalla käyttäen eluenttina heksaani/etyyliasetattiseosta, jolloin saadaan 2,0 g otsikon

15 yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,52 ppm (s, 3H, H-18); 0,96 ja 0,98 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,13 ja 1,15 (2x s, kukin 3H, H-21 ja C-20-Me); 4,29 (m, 1H, H-3); 4,64 (m, 1H, H-1); 4,73 ja 4,90 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,62 ja 6,38

20 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 7,22 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyyli); 9,68 (s, 1H, H-22).

(Käytetään yleensä steroidien numerointisysteemiä)

39) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyyli)silyyli]oksi]-20,N-dimetyyli-N-metoksi-9,10-se-

25 kokola-5,7,10(19),22-tetraeni-24-amidi (43)

20 g (2,44 mmol) yhdistettä 42 ja 5,2 g (14,6 mmol) N-metoksi-N-metyyli-2-(trifenyylifosforanylideeni)asetamidia [D.A. Evans et al., J. Am. Chem. Soc. 112, 7001 (1990)] sekoitetaan 100 ml:ssa tolueenia argonkehässä

30 80 °C:ssa 48 tuntia. Liuoksen annetaan jäähtyä, se haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetattiseoksella, jolloin lähtöaineen (905 mg) lisäksi saadaan 880 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,53 ppm (s, 3H, H-18); 0,99 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,16 ja 1,18 (2x s, kukin 3H, H-21 ja C-20-Me); 3,27 (s, 3H, N-Me); 3,70 (s, 3H, N-OMe); 4,29 (m, 1H, H-3); 4,60 (m, 1H, H-1); 4,68 ja 4,88 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,60 ja 6,38 (d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,30 (d, J=16 Hz, 1H, H-23); 7,19 (d, J=16 Hz, 1H, H-22); 7,23 - 7,70 (m, 20H, Si-fenyyli).

40) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyyli)silyyli]oksi]-20-metyyli-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetraen-24-aali (44)

880 mg (096 mmol) yhdistettä 43 liuotetaan argonkehässä tetrahydrofuraaniin (15 ml), liuos jäädytetään -78 °C:seen ja siihen tiputetaan 4,2 ml (5 mmol) DIBAL-liuosta (1,2 M tolueenissa). 2 tunnin kuluttua -78 °C:ssa lisätään 0,3 ml metanolia ja sekoitetaan tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten sakka suodatetaan pois, suodos haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti, jolloin saadaan 690 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,51 ppm (s, 3H, H-18); 0,98 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,16 ja 1,20 (2x s, kukin 3H, H-21 ja C-20-Me); 4,30 (m, 1H, H-3); 4,61 (m, 1H, H-1); 4,70 ja 4,88 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,61 ja 6,37 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,07 (dd, J=16, 8 Hz, 1H, H-23); 7,04 (d, J=16 Hz, 1H, H-22); 7,22 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyyli); 9,57 (d, J=8 Hz, 1H, H-24).

Esimerkki 21

41) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-20-metyyli-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksylihappoetyyliesteri (45)

Di-isopropyliamiinista (180 mg, 1,8 mmol) ja 1,1 ml:sta (1,7 mmol) n-butyylilitiumia (1,6 M heksaanissa) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania valmistetaan argonkehässä LDA, se jäädytetään -78 °C:seen. Siihen lisätään sitten

-78 °C:ssa 200 mg (1,7 mmol) isovoihappoetyyliesteriä ja 30 minuutin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa lisätään 590 mg (0,68 mmol) yhdistettä 44 3 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sekoittamista jatketaan 2 tuntia -78 °C:ssa, sitten seos kaadetaan natriumkloridiliuokseen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan kromatografoimalla, jolloin saadaan 480 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,53 ppm (s, 3H, H-18); 0,95 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,05/1,07, 1,10/1,12, 1,17, 1,18 (4x s, kukin 3H, H-21), C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,28 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,57 (d, J=5 Hz, 1H, OH); 4,15 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,18 (m, 1H, H-24); 4,28 (m, 1H, H-3); 4,63 (m, 1H, H-1); 4,72 ja 4,90 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,32 (dd, J=15,5, 7,5 Hz, H-23); 5,89/5,90 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22); 5,60 ja 6,38 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 7,20 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyyli).

42) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (46a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (46b)

Yhdistettä 45 (480 mg, 0,5 mmol) sekoitetaan argonkehässä huoneenlämpötilassa dihydropyraanin (65 mg, 0,77 mmol) ja pyridinium-p-tolueenisulfonaatin (spaattelinkärsjellinen) kanssa 5 ml:ssa metyleenikloridia 24 tuntia. Orgaaninen faasi pestään natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatiseoksella, jolloin saadaan 480 mg diastereomeeriseosta värittömänä vaahtona. Tämä tuote liuotetaan tolueeniin (80 ml) ja liuosta säteilytetään antraseenin (100 mg, 0,55 mmol) ja trietyyliamiinin (0,1 ml) läsnäollessa Pyrex-upporeak-

torissa elohopeasuorpainelampulla (Philips HPK 125) typpi-
kehässä 15 minuuttia. Liuotin poistetaan ja raakatuotetta
sekoitetaan tetrabutyyliammoniumfluoridin (708 mg, 2,25
mmol) kanssa tetrahydrofuraanissa (10 ml) argonkehässä
5 60 °C:ssa tunnin ajan. Seos kaadetaan sitten natriumklori-
diliuokseen, uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään nat-
riumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja
liuotin poistetaan. Jäännös liuotetaan 5 ml:aan metanoli/
metyleenikloridiseosta (9:1) ja liuosta sekoitetaan argon-
10 kehässä aktivoituneen Amberliten (500 mg) kanssa 24 tuntia.
Seos suodatetaan, suodos pestään natriumvetykarbonaatti-
liuoksella ja sitten natriumkloridiliuoksella, kuivataan
natriumsulfaatilla, liuotin poistetaan ja jäännös puhdis-
tetaan kromatografisesti. Diastereomeerien erotus suorite-
15 taan HPLC:llä (käänteisfaasiolosuhteet, asetonitriili/ve-
si-liuotin), jolloin saadaan peräkkäin 5 mg yhdistettä **46b**
ja 6 mg yhdistettä **46a** värittöminä vaahtoina.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **46a**: δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 1,03,
1,07, 1,18 (3x s, 3H, 3H, 6H, H-21, C-20-Me, H-26 ja
20 H-27); 1,27 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 4,10 (m, 1H, H-24);
4,12 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m,
1H, H-1); 4,97 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,31 (dd,
J=15,5, 7 Hz, 1H, H-23); 5,86 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22);
5,99 ja 6,35 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7).

46b: δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 1,01, 1,09, 1,12 (3x s,
3H, 3H, 6H, H-21, C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,27 (t, J=7 Hz,
3H, COOEt); 4,10 (m, 1H, H-24); 4,11 (q, J=7 Hz, 2H,
COOEt); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,30
(2x s, kukin 1H, H-19); 5,30 (dd, J=15,5, 7 Hz, 1H, H-23);
30 5,88 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22); 5,99 ja 6,35 (2x d, J=11
Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7).

Esimerkki 22

43) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyylisiilyyli)oksi]-24-hydroksi-20-metyyli-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyyliesteri (47)

Analogisesti 41):n kanssa yhdiste 44 (690 mg, 0,8 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (2 mmol) ja isovoihappopropyyliesterin (256 mg, 2 mmol) kanssa, jolloin saadaan 550 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,53 ppm (s, 3H, H-18); 0,95 (t, J=7 Hz, 3H, COOPr); 0,97 ja 0,98 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,07/1,08, 1,10/1,12, 1,18 ja 1,19 (4x s, kukin 3H, H-21), C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,68 (hex, J=7 Hz, 2H, COOPr); 2,53 (d, J=7 Hz, 1H, OH); 4,08 (q, J=7 Hz, 2H, COOPr); 4,15 (m, 1H, H-24); 4,28 (m, 1H, H-3); 4,62 (m, 1H, H-1); 4,72 ja 4,89 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,33 (dd, J=15,5, 7 Hz, H-23); 5,90/5,91 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22); 5,60 ja 6,39 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 7,22 - 7,65 (m, 20H, Si-fenyylit).

44) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyyliesteri (48a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyyliesteri (48b)

Yhdiste 47 (540 mg, 0,55 mmol) saatetaan reagoimaan analogisissa olosuhteissa 42):ssa käytettyjen kanssa, jolloin saadaan 34 mg yhdistettä 48b ja 24 mg yhdistettä 48a värittöminä vaahtoina.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 48a: δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 0,95 (t, J=7 Hz, 3H, COOPr); 1,04, 1,08, 1,22 (3x s, 3H, 3H, 6H, H-21, C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,67 (hex, J=7 Hz, 3H, COOPr); 4,02 (t, J=7 Hz, 2H, COOPr); 4,10 (m, 1H, H-24); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,31 (dd, J=15,5, 7 Hz, 1H, H-23); 5,86

(d, $J=15,5$ Hz, 1H, H-22); 6,00 ja 6,36 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7).

48b: $\delta = 0,58$ ppm (s, 3H, H-18); 0,95 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOPr); 1,00, 1,09, 1,22 (3x s, 3H, 3H, 6H, H-21, C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,68 (hex, $J=7$ Hz, 3H, COOPr); 4,02 (t, $J=7$ Hz, 2H, COOPr); 4,10 (m, 1H, H-24); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,32 (dd, $J=15,5, 7$ Hz, 1H, H-23); 5,89 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, H-22); 6,00 ja 6,36 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7).

10 **Esimerkki 23**

45) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyylisilyyli]oksi]-24-hydroksi-20-metyyli-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri (49)

15 Analogiasesti 41):n kanssa yhdiste 44 (440 mg, 0,51 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (1,7 mmol) ja isovoihapoisopropyyliesterin (221 mg, 1,7 mmol) kanssa, jolloin saadaan 390 mg otsikon yhdistettä värittömänä vahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,53$ ppm (s, 3H, H-18); 0,95 ja 0,97 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,05/1,07, 1,09/1,11, 1,17 ja 1,18 (4x s, kukin 3H, H-21, C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,28 (d, $J=7$ Hz, 6H, COOPr); 4,12 (m, 1H, H-24); 4,28 (m, 1H, H-3); 4,64 (m, 1H, H-1); 4,72 ja 4,90 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,24 (hept, $J=7$ Hz, 1H, COOPr); 5,33 (dd, $J=15,5, 7$ Hz, H-23); 5,90/5,91 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, H-22); 5,61 ja 6,38 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 7,22 - 7,65 (m, 20H, Si-fenylyli).

30 46) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri (50a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri (50b)

35 Yhdiste 49 (385 mg, 0,39 mmol) saatetaan reagoimaan 42):ssa kuvattujen olosuhteiden kanssa analogisissa olo-

suhteissa, jolloin saadaan 12 mg yhdistettä 50b ja 11 mg yhdistettä 50a värittöminä vaahtoina.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 50a: δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 1,03, 1,06, 1,18 (3x s, 3H, 3H, 6H, H-21, C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,28 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 4,09 (m, 1H, H-24); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,98 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,31 (dd, J=15,5, 7 Hz, H-23); 5,85 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22); 5,99 ja 6,36 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 50b: δ = 0,59 ppm (s, 3H, H-18); 1,02, 1,11, 1,18 (3x s, 3H, 3H, 6H, H-21, C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,27 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 4,09 (m, 1H, H-24); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,99 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,31 (dd, J=15,5, 7 Hz, H-23); 5,88 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22); 6,00 ja 6,36 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7).

20-metyylisarjan lähtöaineet (tert-butyylidimetyylisilyylisuojarahmät)

47) (5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-formyyli-20-metyyli-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trieeni (51)

(5E,7Z)-(1S,3R,20S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-formyyli-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trieeni (1) (M. Calverley Tetrahedron 43, 4609 (1987), julkaisu WO-87/00 834) (4,0 g, 7 mmol) saatetaan reagoimaan natriumhydridin (314 mg, 10,5 mmol) ja metyylijodidin (3,87 g, 28 mmol) kanssa analogisesti 38):n mukaisesti, jolloin saadaan 3,1 g otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,80 ja 0,85 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyylili); 1,06 ja 1,08 (2x s, kukin 3H, H-21 ja C-20-Me); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,48 (m, 1H, H-1); 4,89 ja 4,92 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,76 ja 6,38 (2x d, J=11 Hz, H-6 ja H-7); 9,59 (s, 1H, H-22).

48) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20,N-dimetyyli-N-metoksi-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetraeni (52)

5 Yhdiste 51 (3,1 g, 5,3 mmol) saatetaan reagoimaan N-metoksi-N-metyyli-2-(trifenyylifosforanylideeni)asetamidin (15,4 g, 42,4 mmol) kanssa analogisesti 39):n kanssa, jolloin saadaan 1,3 g otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona ja 1,1 g lähtöainetta.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,81 ja 0,84 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,07 ja 1,10 (2x s, kukin 3H, H-21 ja C-20-Me); 3,19 (s, 3H, N-Me); 3,64 (s, 3H, N-OMe); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,48 (m, 1H, H-1); 4,88 ja 4,92 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,73 ja 6,39 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,23 (d, J=16 Hz, 1H, H-23); 7,11 (d, J=16 Hz, 1H, H-22).

49) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-metyyli-N-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetraen-24-aali (53)

20 Yhdiste 52 (1,3 g, 1,9 mmol) saatetaan reagoimaan DIBAH-liuoksen (9,5 mmol) kanssa tolueenissa analogisesti 40):n kanssa. jolloin saadaan 840 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,83 ja 0,87 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,09 ja 1,14 (2x s, kukin 3H, H-21 ja C-20-Me); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,48 (m, 1H, H-1); 4,88 ja 4,92 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,74 ja 6,38 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 5,99 (dd, J=15, 8 Hz, 1H, H-23); 6,98 (d, J=15 Hz, 1H, H-22); 9,48 (d, J=8 Hz, H-24).

Esimerkki 24

50) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-20-metyyli-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (54)

5 Analogisesti 41):n kanssa yhdiste 53 (210 mg, 0,34 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (1,4 mmol) ja isovoihappoetyyliesterin (165 mg, 1,4 mmol) kanssa, jolloin saadaan 180 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,51 (s, 3H, H-18); 0,80 ja 0,83 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 0,98/1,00, 1,02/1,06, 1,09, 1,10 (4x s, kukin 3H, H-21, C-20-Me, H-26 ja H-27); 1,23 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOEt); 4,07 (m, 15 1H, H-24); 4,10 (q, $J=7$ Hz, 2H, COOEt); 4,15 (m, 1H, H-3); 4,48 (m, 1H, H-1); 4,88 ja 4,92 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,27 (dd, $J=15,7$ Hz, 1H, H-23); 5,82/5,83 (2x d, $J=15$ Hz, 1H, H-22); 5,73 ja 6,39 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7).

20 51) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-20-metyyli-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (55)

210 mg (029 mmol) yhdistettä 54 liuotetaan tolueniin (80 ml), liuokseen lisätään antraseenia (80 mg, 0,44 mmol) ja 3 tippaa trietyyliamiinia ja seosta säteilytetään Pyrex-upporeaktorissa elohopeasuurpainelampulla (Philips HPK 125) tyypikehässä 15 minuuttia. Liuotin poistetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä heksaani/etyyliasetatiseoksella, jolloin saadaan 200 mg isomeroitua tuotetta värittömänä vaahtona. Tämä materiaali liuotetaan metyleenikloridiin (1 ml) ja liuos tiputetaan -50 °C:ssa oksalyylidikloridin (0,1 ml, 1 mmol) ja DMSO:n (0,15 ml, 2 mmol) liuokseen metyleenikloridissa (10 ml). Sekoittamista jatketaan 15 minuuttia, sitten seokseen lisätään 0,65 ml (5 mmol) trietyyliamiinia. Seoksen lämmet-

tyä huoneenlämpötilaan se laimennetaan natriumkloridiliuoksella ja uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Raakatuote kromatografoidaan sitten
 5 silikageelillä, jolloin jäännöksenä saadaan 103 mg hapestustuotetta, jota sekoitetaan 5 ml:ssa metyleenikloridi/metanoliseosta (1:9) aktivoituneen Dowexin (500 mg) kanssa 3 päivää huoneenlämpötilassa. Sitten ioninvaihtaja suodatetaan pois, suodos haihdutetaan ja puhdistetaan kromatografisesti, jolloin saadaan 38 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,50 ppm (s, 3H, H-18); 1,04 ja 1,10 (2x s, kukin 3H, H-21 ja C-20-Me); 1,20 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 1,33 (s, 6H, H-26 ja H-27); 4,12 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,15 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,93 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,98 ja 6,32 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,10 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 7,13 (d, J=15 Hz, 1H, H-22).

20-metyleenisarjan lähtöaineet

20 52) (5E,7E)-(1S,3R,20R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenylyli)silyyli]oksi]-20,21-epoksi-20-metyyli-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trieneni (57)

3,1 g (3,84 mmol) (5E,7E)-(1S,3R)-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenylyli)silyyli]oksi]-9,10-sekopregna-5,7,10(19)-trien-20-onia (yhdiste 56, bis-TBDMS-eetteri, katso julkaisu WO-90/09 991, Leo Pharmaceutical Products) liuotetaan dimetyyliformamidiin (70 ml) argonkehässä, ja liuokseen lisätään 1,06 g (5,2 mmol) trimetyylisulfoniumjodidia. 0 °C:seen jäädytettyyn seokseen lisätään annoksittain 0,51 g (5,2 mmol) kalium-tert-butanolaattia. 15 minuutin kuluttua 0 °C:ssa lisätään kyllästettyä natriumkloridiliuosta, uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi pestään useita kertoja natriumkloridiliuoksella. Uute kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin poistetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä
 35

heksaani/etyyliasetatiseoksella, jolloin saadaan 2,2 g
otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 0,89 ja 0,94
(2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,32 (s, 3H, H-21); 2,31
5 ja 2,50 (2x d, J=5 Hz, kukin 1H, H-22); 4,19 (m, 1H, H-3);
4,59 (t, J=5,5 Hz, 1H); H-1); 4,70 ja 4,82 (2x s, kukin
1H, H-19); 5,57 ja 6,31 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja
H-7); 7,12 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyyli).

53) (5E,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli-
10 (difenyyli)silyyli]oksi]-20-metyyleeni-9,10-sekopregna-
5,7,10(19)-trien-21-oli (58)

0,28 g (3,8 mmol) dietyyliamiinia liuotetaan argon-
kehässä dietyylieetteriin (35 ml), ja liuokseen lisätään
0 °C:ssa 2,4 ml (3,8 mmol) n-butyylilitiumliuosta (1,6 M
15 heksaanissa). 30 minuutin kuluttua tässä lämpötilassa
seokseen tiputetaan 0,72 g (0,88 mmol) yhdistettä 57
5 ml:ssa dietyylieetteriä ja seosta sekoitetaan tunnin
ajan 0 °C:ssa ja sitten tunnin ajan huoneenlämpötilassa.
Seos laimennetaan sitten natriumkloridiliuoksella, uute-
20 taan etyyliasetatilla ja orgaaninen faasi pestään nat-
riumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja
haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä
heksaani/etyyliasetatiseoksella, jolloin saadaan 360 mg
otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona ja 280 mg lähtöai-
netta.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,45 ppm (s, 3H, H-18); 0,99 ja 1,00
(2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 4,08 ja 4,17 (2x d, J=14,5
Hz, kukin 1H, H-22); 4,29 (m, 1H, H-3); 4,65 (m, 1H, H-1);
30 4,75 ja 4,90 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,03 ja 5,23 (2x s,
kuukin 1H, H-21); 5,67 ja 6,39 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H,
H-6 ja H-7); 7,20 - 7,62 (m, 20H, Si-fenyyli).

54) (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli-
(difenyyli)silyyli]oksi]-20-metyyleeni-9,10-sekopregna-
5,7,10(19)-trien-21-oli (59)

35 500 mg (0,61 mmol) yhdistettä 58 liuotetaan 80
ml:aan tolueenia, liuokseen lisätään 80 mg (0,44 mmol)

antraseenia ja 15 µl trietyyliamiinia ja seosta säteilytetään 18 minuuttia 42):ssa kuvatussa laitteistossa. Reaktioseoksen jatkokäsittelyn ja tuotteen puhdistamisen jälkeen saadaan 450 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

5

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,43 ppm (s, 3H, H-18); 0,95 ja 1,00 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 4,05 ja 4,15 (2x d, J=14,5 Hz, kukin 1H, H-22); 4,25 (m, 1H, H-3); 4,55 (m, 1H, H-1); 4,83 ja 5,08 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,00 ja 5,21 (2x s, kukin 1H, H-21); 6,02 ja 6,10 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 7,15 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyyli).

10

55) (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli-(difenyyli)silyyli]oksi]-20-formyyli-9,10-sekopregna-5,7,10(19),20-tetraeeni (60)

15

2,8 g (3,36 mmol) yhdistettä 59 liuotetaan metyleenikloridiin (100 ml) ja liuokseen lisätään 11,6 g (133 mmol) mangaanidioksidia. Seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja sitten suodatetaan celitellä. Liuotin poistetaan, jolloin saadan 2,5 g otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,35 ppm (s, 3H, H-18); 0,92 ja 0,99 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 4,23 (m, 1H, H-3); 4,55 (m, 1H, H-1); 4,83 ja 5,10 (2x s, kukin 1H, H-19); 6,02 ja 6,09 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,11 ja 6,32 (2x s, kukin 1H, H-21); 7,23 - 7,69 (m, 20H, Si-fenyyli); 9,58 (s, 1H, H-22).

25

56) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-bis[[1,1-dimetyylietyyli-(difenyyli)silyyli]oksi]-N-metoksi-N-metyyli-9,10-sekoko-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-24-amidi (61)

30

1,2 g (1,4 mmol) yhdistettä 60 saatetaan reagoimaan N-metoksi-N-metyyli-2-(trifenyylifosforanyldeeni)asetamidin (3,75 g, 9 mmol) kanssa analogisesti 39):n kanssa, jolloin saadaan 1,07 g otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,39 ppm (s, 3H, H-18); 0,93 ja 0,99 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 3,28 (s, 3H, N-Me); 3,75 (s, 3H, N-OMe); 4,25 (m, 1H, H-3); 4,55 (m, 1H, H-1); 4,84 ja 5,10 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,32 ja 5,57 (2x s, kukin 1H, H-21); 6,04 ja 6,10 (d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,65 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 7,23 - 7,70 (m, 21H, Si-fenyyli ja H-22).

57) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyyli)silyyli]oksi]-9,10-sekokola-5,7,10(19),20,22-pentaen-24-aali (62)

750 mg (0,8 mmol) yhdistettä 61 saatetaan reagoimaan DIBAH-liuoksen (4 mmol) kanssa analogisesti 40):n kanssa, jolloin saadaan 500 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

δ = 0,40 ppm (s, 3H, H-18); 0,92 ja 1,00 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 4,22 (m, 1H, H-3); 4,56 (m, 1H, H-1); 4,82 ja 5,10 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,51 ja 5,68 (2x s, kukin 1H, H-21); 6,02 ja 6,10 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,36 (dd, J=16, 8 Hz, 1H, H-23); 7,18 (d, J=16 Hz, 1H, H-22); 7,22 - 7,68 (m, 20H, Si-fenyyli); 9,60 (d, J=8 Hz, 1H, H-24).

Esimerkki 25

58) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri (63a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[1,1-dimetyylietyyli(difenyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri (63b)

Di-isopropyyliamiinista (385 mg, 3,8 mmol) ja 2,2 ml:sta (3,4 mmol) n-butyylilitiumia (1,6 M heksaanissa) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania valmistetaan argonkehässä LDA ja jäädytetään -78 °C:seen. Siihen lisätään sitten 442 mg (3,4 mmol) isovoihappoisopropyyliesteriä ja seosta sekoi-tetaan 30 minuuttia -78 °C:ssa, sitten lisätään 650 mg

(0,76 mmol) yhdistettä **62** tetrahydrofuraanissa (5 ml).
3 tunnin sekoittamisen jälkeen -78 °C:ssa seos kaadetaan
natriumkloridiliuokseen, uutetaan etyyliasetaatilla ja
orgaaninen faasi pestään natriumkloridiliuoksella, kuiva-
taan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännök-
sestä erotetaan kromatografisesti peräkkäin yhdiste **63b**
(207 mg) ja **63a** (160 mg) värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **63a**: δ = 0,37 ppm (s, 3H, H-18); 0,94 ja
0,96 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,13 ja 1,14 (2x s,
kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,22 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr);
4,14 (m, 1H, H-24); 4,24 (m, 1H, H-3); 4,54 (m, 1H, H-1);
4,81 ja 5,17 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,98 (hept, J=7 Hz,
1H, COOiPr); 4,99 ja 5,07 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,78
(dd, J=15,5, 6Hz, H-23); 6,02 ja 6,12 (2x d, J=11 Hz, ku-
kin 1H, H-6 ja H-7); 6,24 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22); 7,22 -
7,65 (m, 20H, Si-fenyyli).

¹H-NMR (CD₂Cl₂): **63b**: δ = 0,37 ppm (s, 3H, H-18); 0,94 ja
0,96 (2x s, kukin 9H, si-t-butyyli); 1,15 ja 1,18 (2x s,
kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,23 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr);
4,14 (m, 1H, H-24); 4,24 (m, 1H, H-3); 4,54 (m, 1H, H-1);
4,82 ja 5,19 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,99 (hept, J=7 Hz,
1H, COOiPr); 5,00 ja 5,08 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,80
(dd, J=15,5, 6 Hz, H-23); 6,02 ja 6,12 (2x d, J=11 Hz,
kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,28 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22);
7,22 - 7,65 (m, 20 H, Si-fenyyli).

59 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksy-
lihappo-1-metyylietyyliesteri (**64a**)

Yhdistettä **63a** (160 mg, 0,16 mmol) sekoitetaan di-
hydropyraanin (162 mg, 1,6 mmol) ja pyridinium-p-tolueeni-
sulfonaatin (spaattelinkärjellinen) kanssa metyleeniklo-
ridissa (5 ml) argonkehässä 24 tuntia huoneenlämpötilassa.
Reaktioseos pestään natriumkloridiliuoksella, kuivataan
natriumsulfaatilla, liuotin poistetaan ja jäännös puhdis-
tetaan kromatografisesti. Näin saatu diastereomeeriseos

liuotetaan tetrahydrofuraaniin (20 ml) ja liuosta sekoitetaan tetrabutyyliammoniumfluoridin (408 mg, 1,3 ml) kanssa 60 °C:ssa argonkehässä. Seos kaadetaan natriumkloridiliuokseen, uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään natriumkloridiliuoksella ja haihdutetaan. Jäännöstä sekoitetaan huoneenlämpötilassa aktivoituneen Amberliten (420 mg) kanssa 5 ml:ssa metanoli/metyleenikloridiseosta (9:1). Sitten seos suodatetaan ja suodos pestään natriumvetykarbonaattiliuoksella ja natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä heksaani/etyyliasetaatiseoksella, jolloin saadaan 23 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,42 ppm (s, 3H, H-18); 1,11 ja 1,12 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,22 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 4,15 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,37 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,97 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,00 ja 5,17 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,78 (dd, J=15,5, 6 Hz, H-23); 6,03 ja 6,34 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,22 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22).

60) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri (64b)

207 mg (0,21 mmol) yhdistettä 63b saatetaan reagoimaan analogisesti 59):n kanssa, jolloin saadaan 28 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,42 ppm (s, 3H, H-18); 1,12 ja 1,15 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,22 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 4,14 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,36 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,96 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 4,98 ja 5,16 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,80 (dd, J=15,5, 6 Hz, H-23); 6,03 ja 6,34 (2x d, J= 11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,25 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22).

Esimerkki 26

61) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-[[1,1-dimetyyli-
 etyyli(difenyylisiilyyli)oksi]-24-hydroksi-9,10-sekoko-
 5 lesta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappo-metyyli-
 esterin (65a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-[[1,1-dimetyy-
 liettyyli(difenyylisiilyyli)oksi]-24-hydroksi-9,10-sekoko-
 lesta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappo-me-
 tyyliesteri (65b)

400 mg (0,47 mmol) yhdistettä 62 saatetaan reagoi-
 10 maan LDA:n (1,2 mmol) ja isovoihappometyyliesterin (0,18
 ml, 1,18 mmol) kanssa analogisesti 58):n kanssa ja diaste-
 reomeerit erotetaan HPLC:llä (normaalifaasi, metyleeniklo-
 ridi/metanoli), jolloin saadaan 134 mg yhdistettä 65a ja
 128 mg yhdistettä 65b värittöminä vaahtoina.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 65a: δ = 0,36 ppm (s, 3H, H-18); 0,92 ja
 0,95 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,14 (s, 6H, H-26 ja
 H-27); 2,48 (d, J = 5 Hz, 1H, OH); 3,66 (s, 3H, COOMe);
 4,16 (dd, J =6,5 Hz, 1H, H-24); 4,24 (m, 1H, H-3); 4,53 (m,
 1H, H-1); 4,81 ja 5,18 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,99 ja
 20 5,06 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,77 (dd, J =15,5, 6 Hz, 1H,
 H-23); 6,02 ja 6,12 (2x d, J =11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7);
 6,24 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H-22); 7,21 - 7,66 (m, 20H, Si-
 fenyyli)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 65b: δ = 0,36 ppm (s, 3H, H-18); 0,93 ja
 0,96 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,15 (s, 6H, H-26 ja
 H-27); 2,48 (d, J =5 Hz, 1H, OH); 3,65 (s, 3H, COOMe); 4,17
 (dd, J =6,5 Hz, 1H, H-24); 4,24 (m, 1H, H-3); 4,53 (m, 1H,
 H-1); 4,82 ja 5,18 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,99 ja 5,06
 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,79 (dd, J =15,5, 6 Hz, 1H, H-23);
 30 6,02 ja 6,12 (2x d, J =11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,27
 (d, J =15,5 Hz, 1H, H-22); 7,23 - 7,70 (m, 20H, Si-
 fenyyli)

62) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylilihappometyyliesteri (66a)

5 Yhdiste 65a (134 mg, 0,14 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 59):n kanssa, jolloin saadaan 15 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,43 ppm (s, 3H, H-18); 1,17 (s, 6H, H-26 ja H-27); 2,52 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 3,68 (s, 3H, COOMe); 4,17 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,17 (m, 1H, H-3); 10 4,38 (m, 1H, H-1); 4,97 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,01 ja 5,20 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,77 (dd, J=15,5, 6 Hz, 1H, H-23); 6,03 ja 6,36 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,25 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22)

15 63) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylilihappometyyliesteri (66b)

Yhdiste 65b (128 mg, 0,13 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 59):n kanssa, jolloin saadaan 19 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

20 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,44 ppm (s, 3H, H-18); 1,15 ja 1,16 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,48 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 3,66 (s, 3H, COOMe); 4,18 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,37 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,31 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,00 ja 5,18 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,79 (dd, J=15,5, 6 Hz, 1H, H-23); 6,04 ja 6,36 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,28 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22)

Esimerkki 27

30 64) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-[[1,1-dimetyylietyyli(difenyylisilyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylilihappoetyyliesteri (67a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-[[1,1-dimetyylietyyli(difenyylisilyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylilihappoetyyliesteri (67b)

35 400 mg (0,47 mmol) yhdistettä 62 saatetaan reagoimaan LDA:n (1,2 mmol) ja isovoihappoetyyliesterin (0,16

ml, 1,18 mmol) kanssa analogisesti 58):n kanssa ja diastereomeerit erotetaan HPLC:llä (normaalifaasi, metyleenikloridi/metanoli), jolloin saadaan 105 mg yhdistettä 67a ja 90 mg yhdistettä 67b värittöminä vaahtoina.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 67a: $\delta = 0,38$ ppm (s, 3H, H-18); 0,95 ja 1,00 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,20 (s, 6H, H-26 ja H-27); 1,29 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOEt); 4,18 (q, $J=7$ Hz, 2H, COOEt); 4,20 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,54 (m, 1H, H-1); 4,83 ja 5,20 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,01 ja 5,09 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,80 (dd, $J=15,5, 6$ Hz, 1H, H-23); 6,02 ja 6,09 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,29 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, H-22); 7,20 - 7,65 (m, 20H, Si-fenyylili)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 67b: $\delta = 0,39$ ppm (s, 3H, H-18); 0,94 ja 1,00 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,18 ja 1,22 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,28 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOEt); 4,18 (q, $J=7$ Hz, 2H, COOEt); 4,21 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,54 (m, 1H, H-1); 4,83 ja 5,20 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,00 ja 5,08 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,82 (dd, $J=15,5, 6$ Hz, 1H, H-23); 6,02 ja 6,10 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,30 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, H-22); 7,20 - 7,65 (m, 20H, Si-fenyylili)

65) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylilihapoetyyliesteri (68a)

15 Yhdiste 67a (100 mg, 0,11 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 59):n kanssa, jolloin saadaan 15 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 0,43$ ppm (s, 3H, H-18); 1,15 (s, 6H, H-26 ja H-27); 1,22 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOEt); 4,10 (q, $J=7$ Hz, 2H, COOEt); 4,18 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,39 (m, 1H, H-1); 4,98 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,01 ja 5,20 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,78 (dd, $J=15,5, 6$ Hz, 1H, H-23); 6,03 ja 6,37 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,25 (d, $J=15,5$ Hz, 1H, H-22)

66) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (68b)

5 Yhdiste 67b (89 mg, 0,11 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 59):n kanssa, jolloin saadaan 13 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,43 ppm (s, 3H, H-18); 1,17 ja 1,18 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,23 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 4,11 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,18 (m, 2H, H-3 ja 10 H-24); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,97 ja 5,30 (2x s, kukin 1H, H-19); 4,99 ja 5,20 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,80 (dd, J=15,5, 6 Hz, 1H, H-23); 6,04 ja 6,35 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,28 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-22)

15 19-nor-sarjan 20-asemassa normaalikonfiguraation omaavien yhdisteiden lähtöaineet

67) [1R-[1α[R*(E)],3aβ,4α,7aα]]-N-metoksi-4-[4-(metoksimetoksi)-7a-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli]-N-metyyli-2-penteeniamidi (70)

20 10,0 g (39,3 mmol) [1R-[1α(S*),3aβ,4α,7aα]]-α,7a-dimetyyli-4-(metoksimetoksi)oktahydro-1H-indeeni-1-asetaldehydiä 69 [H.H. Inhoffen et al. Chem. Ber. 91, 780 (1958), Chem. Ber. 92 1772 (1959), W.G. Dauben et al. Tetrahedron Lett. 30, 677 (1989)] saatetaan reagoimaan N-metoksi-N-metyyli-(2-trifenyylifosforanylideeni)asetamidin (41,9 g, 117,8 mmol) kanssa analogisesti 39):n kanssa, jolloin saadaan 10,6 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 ppm (s, 3H, H-18); 1,03 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 3,19 (s, 3H, N-Me); 3,30 (s, 3H, OMe); 3,65 (s, 3H, N-OMe); 3,80 (m, 1H, H-8); 4,48 ja 4,60 (2x d, J=6 Hz, kukin 1H, OCH₂O); 6,28 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,78 (d, 30 J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

68) [1R-[1 α [R*-(E)],3 α ,4 α ,7 α]]-4-(4-hydroksi-7a-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli)-N-metoksi-N-metyyli-2-penteeniamidi (71)

5 Yhdisteeseen 70 (5,3 g, 15,6 mmol) THF:ssä (250 ml) lisätään 4,45 g (23,5 mmol) p-tolueenisulfonihappoa ja seosta sekoitetaan yön yli 70 °C:ssa. Jäähtynyt seos laimennetaan natriumkloridiliuoksella ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään natriumvetykarbonaattiliuoksella ja natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetattiseoksella, jolloin saadaan 3,08 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (s, 3H, H-18); 1,08 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 3,22 (s, 3H, N-Me); 3,70 (s, 3H, N-OMe); 4,08 (m, 1H, H-8); 6,30 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,81 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

15 69) 1R-[1 α [R*-(E)],3 α ,7 α]]-N-metoksi-N-metyyli-4-(7a-metyyli-4-okso-oktahydro-4H-inden-1-yyli)-2-penteeniamidi (72)

20 Yhdistettä 71 (3,08 g, 10,5 mmol) sekoitetaan 150 ml:ssa metyleenikloridia pyridiniumkloorikromaatin (3,16 g, 14,7 mmol) kanssa 2 tuntia. Seos laimennetaan dietyylieetterillä, suodatetaan celitellä, liuotin poistetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetattiseoksella, jolloin saadaan 2,07 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,69 ppm (s, 3H, H-18); 1,13 (s, 3H, H-21); 2,48 (dd, J=10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14); 3,23 (s, 3H, N-Me); 3,70 (s, 3H, N-OMe); 6,33 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,81 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

30 70) (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-N-metoksi-N-metyyli-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trieeni-24-amidi (73)

35 1,5 g (2,63 mmol) (3-trans)-[2-[3,5-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]sykloheksylideeni]etyy-

li]difenyylifosfiinioksidia [H.F. DeLuca et al. Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991)] liuotetaan 15 ml:aan THF:a ja liuos jäädytetään argonkehässä -70 °C:seen. Siihen tiputetaan sitten 1,94 ml (3,16 mmol) n-butyylilitiumliuosta (1,6 M heksaanissa). 5 minuutin kuluttua siihen tiputetaan 696 mg (2,39 mmol) yhdistettä 72 THF:ssa (15 ml) ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia tässä lämpötilassa. Sitten hydrolysoidaan kalium-natriumtartraatti/kaliumvetykarbonaattiliuoksella, uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan, jolloin saadaan 390 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 ja 0,06 ppm (2x s, kukin 6H, SiMe); 0,58 (s, 3H, H-18); 0,86 ja 0,87 (2x s, kukin 3H, Si-t-butylyli); 1,13 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 3,23 (s, 3H, N-Me); 3,70 (s, 3H, N-OMe); 4,08 (m, 2H, H-1 ja H-3); 5,81 ja 6,17 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,32 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,85 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

71) (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trien-24-aali (74)

380 mg (0,59 mmol) yhdistettä 73 saatetaan reagoimaan DIBAH-liuoksen (1,48 mmol) kanssa analogisesti 40):n kanssa, jolloin saadaan 305 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 ja 0,06 ppm (2x s, kukin 6H, SiMe); 0,60 (s, 3H, H-18); 0,87 ja 0,88 (2x s, kukin 3H, Si-t-butylyli); 1,17 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 4,08 (m, 2H, H-1 ja H-3); 5,82 ja 6,17 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,07 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 6,72 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 9,49 (d, J=7 Hz, 1H, H-24)

Esimerkki 28

72) (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri (75a) ja (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri (75b)

Analogisesti 41):n kanssa yhdiste 74 (305 mg, 0,52 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (2,1 mmol) ja isovoihapoisopropyyliesterin (0,28 ml, 2,07 mmol) kanssa, jolloin puhdistamalla raakatuote HPLC:llä (normaalifaasi, liuotin: metyleenikloridi/metanoli) saadaan 62 mg yhdistettä 75a ja 115 mg yhdistettä 75b värittöminä vaahtoina.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): 75a: δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,51 (s, 3H, H-18); 0,82 ja 0,83 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,01 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,08 ja 1,09 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,20 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 2,45 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,02 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,96 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,31 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,48 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 5,78 ja 6,12 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): 75b: δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,82 ja 0,83 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,00 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,07 ja 1,08 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,19 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 4,02 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,93 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,33 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 5,78 ja 6,13 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

73) (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri (76a)

59 mg (0,082 mmol) yhdistettä 75a sekoitetaan Doxexin (600 mg) kanssa 6 ml:ssa metanoli/metyleenikloridiseosta (9:1) 3 päivää. Reaktioseos suodatetaan, liuotin poistetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä

heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 22 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 1,03 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,11 ja 1,12 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,22 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 2,51 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,02 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,98 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,35 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,51 (dd, J=15 Hz, 1H, H-22); 5,84 ja 6,28 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

10 74) (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri (76b)

112 mg (0,156 mmol) yhdistettä 75b saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 81 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,57 ppm (s, 3H, H-18); 1,03 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,12 ja 1,13 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,22 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 2,50 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,02 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,98 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,38 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,57 (dd, J=15 Hz, 1H, H-22); 5,84 ja 6,28 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

Esimerkki 29

25 75) (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (77a) ja (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (77b)

30 Analogisesti 41):n kanssa yhdiste 74 (280 mg, 0,48 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (2 mmol) ja isovoihappoetyyliesterin (0,26 ml, 1,9 mmol) kanssa, jolloin puhdistamalla raakatuote analogisesti 72):n kanssa saadaan 58 mg yhdistettä 77a ja 86 mg yhdistettä 77b värittöminä vaahtona.

35

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 77a: δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,51 (s, 3H, H-18); 0,82 ja 0,84 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,02 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,08 ja 1,09 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,27 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,46 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,02 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,05 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 5,32 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,49 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 5,78 ja 6,12 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 77b: δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,51 (s, 3H, H-18); 0,82 ja 0,83 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,01 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,07 ja 1,08 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,28 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 4,02 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,05 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 5,34 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,54 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 5,78 ja 6,13 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

76) (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyli-esteri (78a)

Yhdiste 77a (58 mg, 0,082 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 20 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,57 ppm (s, 3H, H-18); 1,04 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,11 ja 1,12 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,29 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,53 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,03 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,07 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 5,36 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52 (dd, J=15 Hz, 1H, H-22); 5,85 ja 6,28 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

77) (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyli-esteri (78b)

Yhdiste 77b (72 mg, 0,102 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 51 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 1,04 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,12 ja 1,13 (2x s, kukin 3H, H-26 ja

H-27); 1,28 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,52 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,03 (m, 3H, H-1, H-3 ja H-24); 4,06 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 5,39 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,58 (dd, J=15 Hz, 1H, H-22); 5,85 ja 6,28 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

Esimerkki 30

78) (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (79)

0,04 ml (0,4 mmol) oksalylikloridia liuotetaan -50 °C:ssa metyleenikloridiin (5 ml), liuokseen tiputetaan 0,06 ml (0,8 mmol) DMSO:ta 1 ml:ssa metyleenikloridia ja sitten sekoitetaan 2 minuuttia. Seokseen lisätään sitten 80 mg (0,11 mmol) 75a/75b-seosta 1 ml:ssa metyleenikloridia. 15 minuutin kuluttua -50 °C:ssa lisätään 0,26 ml trietyyliamiinia ja reaktioseoksen annetaan lämmitä huoneenlämpötilaan. Seos hydrolysoidaan natriumkloridiliuoksella, uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 51 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,01 ja 0,05 ppm (2x s, kukin 6H, SiMe); 0,51 (s, 3H H-18); 0,83 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,05 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,18 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 1,29 (s, 6H, H-26 ja H-27); 4,05 (m, 2H, H-1 ja H-3); 4,98 (hept J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,78 ja 6,11 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,10 (J=15 Hz, 1H, H-23); 6,77 (dd, J=15, 9,5 Hz, 1H, H-22)

79) (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri (80)

Yhdiste 79 (48 mg, 0,067 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 19 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,51 ppm (s, 3H, H-18); 1,08 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,20 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 1,31 (s, 6H,

H-26 ja H-27); 3,98 ja 4,08 (2x m, kukin 1H, H-1 ja H-3); 5,00 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,83 ja 6,28 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,15 (J=15 Hz, 1H, H-23); 6,80 (dd, J=15, 9,5 Hz, 1H, H-22)

5 19-nor-sarjan 20-asemassa modifioitujen yhdisteiden lähtöaineet

80) [1S-(1 α ,3 α B,4 α ,7 α)]-1-[4-(metoksimetoksi)-7a-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli]-1-etanoni (81)

12,2 g (47,9 mmol) [1R-[1 α (S*),3 α B,4 α ,7 α]]- α ,7a-dimetyyli-4-(metoksimetoksi)oktahydro-1H-indeeni-1-asetaldehydiä 69 [H.H. Inhoffen et al. Chem. Ber. 91, 780 (1958), Chem. Ber. 92 1772 (1959), W.G. Dauben et al. Tetrahedron Lett. 30, 677 (1989)] sekoitetaan DMF:ssä (600 ml) DABCO:n (4,78 g, 41,9 mmol), kupari(II)asetatatin (720 mg, 3,6 mmol) ja bipyridyylin (574 mg, 3,6 mmol) kanssa 70 °C:ssa 24 tuntia samalla johtaen ilmaa reaktioseokseen. Jäähtynyt seos laimennetaan natriumkloridiliuoksella, uutetaan etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi, pestään perusteellisesti natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin poistetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 7,1 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 ppm (s, 3H, H-18); 2,10 (s, 3H, H-21); 2,49 (t, J=9 Hz, 1H, H-17); 3,34 (s, 3H, OMe); 4,52 ja 4,63 (2x d, J=6 Hz, kukin 1H, OCH₂O)

81) [1S-[1 α (R)*,3 α B,4 α ,7 α]]-1-[4-(metoksimetoksi)-7a-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli]-1-metyylioksiraani (82)

Yhdiste 81 (6,1 g, 25,38 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 52):n kanssa, jolloin saadaan 6,4 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 ppm (s, 3H, H-18); 1,38 (s, 3H, H-21); 2,31 ja 2,50 (2x d, J=5 Hz, kukin 1H, H-22); 3,35 (s, 3H, OMe); 3,85(m, 1H, H-8); 4,54 ja 4,64 (2x d, J=6 Hz, kukin 1H, OCH₂O)

82) [1S-(1 α ,3 α B,4 α ,7 α)]-(4-(metoksimetoksi)-7a-metyyli- β -metyleenioktahydro-1H-indeeni-1-etanoli (83)

12,1 g (47 mmol) yhdistettä 82 ja 19,03 g (94 mmol) aluminiumisopropylaattia liuotetaan tolueeniin (400 ml) ja liuosta kuumennetaan kiehuvana 3 tuntia. Jäähtynyttä liuosta sekoitetaan isopropanoli/vesiseoksen kanssa ja sitten saostuneet aluminiumsuolet suodatetaan pois. Liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä heksaani/etyyliasetatiseoksella, jolloin saadaan 11,5 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80 ppm (s, 3H, H-18); 3,37 (s, 3H, OMe); 3,89 (m, 1H, H-8); 4,00 ja 4,10 (dbr, J=14 Hz, kukin 1H, H-22); 4,56 ja 4,65 (2x d, J=6 Hz, kukin 1H, OCH₂O); 4,94 ja 5,21 (2x s, kukin 1H, H-21)

83) [1S-(1 α ,3 α B,4 α ,7 α)]-2-[4-(metoksimetoksi)-7a-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli]-2-propenaali (84)

Yhdiste 83 (12,0 g, 47 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 55):n kanssa, jolloin saadaan 7,87 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,76 ppm (s, 3H, H-18); 2,78 (t, J=9,5 Hz, H-17); 3,37 (s, 3H, OMe); 3,90 (m, 1H, H-8); 4,55 ja 4,66 (2x d, J=6 Hz, kukin 1H, OCH₂O); 6,12 ja 6,28 (2x s, kukin 1H, H-21); 9,54 (s, 1H, H-22)

84) [1R-[1 α (E),3 α B,4 α ,7 α]]-N-metoksi-[4-(metoksimetoksi)-7a-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli]-N-metyyli-2,4-pentadienamidi (85)

Yhdiste 84 (6,6 g, 31,06 mmol) saatetaan reagoimaan N-metoksi-N-metyyli-(2-trifenyyylifosforanylideeni)asetamidin kanssa analogisesti 39):n kanssa, jolloin saadaan 6,8 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,70 ppm (s, 3H, H-18); 2,41 (t, J=10 Hz, 1H, H-17); 3,20 (s, 3H, N-Me); 3,30 (s, 3H, OMe); 3,64 (s, 3H, N-OMe); 3,84 (m, 1H, H-8); 4,49 ja 4,60 (2x d, J=6 Hz, kukin 1H, OCH₂O); 5,22 ja 5,51 (2x s, kukin 1H, H-21); 6,53 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 7,30 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

85) [1R-[1 α (E),3 α β ,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-4-(4-hydroksi-7 α -metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli)-N-metoksi-N-metyyli-2,4-pentadienamidi (86)

5 Yhdiste 85 (1,75 g, 5,19 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 68):n kanssa, jolloin saadaan 806 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,75 ppm (s, 3H, H-18); 2,42 (t, J=10 Hz, 1H, H-17); 3,20 (s, 3H, N-Me); 3,65 (s, 3H, N-OMe); 4,05 (m, 1H, H-8); 5,20 ja 5,52 (s, kukin 1H, H-21); 6,53
10 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 7,30 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

86) [1R-[1 α (E),3 α β ,7 $\alpha\alpha$]]-N-metoksi-N-metyyli-4-(7 α -metyyli-4-okso-oktahydro-4H-inden-1-yyli)-2,4-pentadienamidi (87)

15 Yhdiste 86 (800 mg) saatetaan reagoimaan analogisesti 69):n kanssa, jolloin saadaan 640 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,52 ppm (s, 3H, H-18); 2,67 (dd, J=10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14); 2,80 (t, J=10,5 Hz, 1H, H-17); 3,29 (s, 3H, N-Me); 3,74 (s, 3H, N-OMe); 5,32 ja 5,60 (2x
20 s, kukin 1H, H-21); 6,65 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 7,38 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

87) (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-N-metyyli-N-metoksi-19-nor-9,10-sekokola-5,7,20,22-tetraeeni-24-amidi (88)

25 Yhdiste 87 (640 mg, 2,2 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 70):n kanssa, jolloin saadaan 275 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 ppm (s, 12H, SiMe); 0,43 (s, 3H, H-18); 0,88 ja 0,89 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 3,28
30 (s, 3H, N-Me); 3,73 (s, 3H, N-OMe); 4,08 (m, 2H, H-1 ja H-3); 5,33 ja 5,55 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,85 ja 6,18 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,63 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 7,39 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

88) (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-19-nor-9,10-sekokola-5,7,20,22-tetraen-24-aali (89)

5 Yhdiste 88 (265 mg, 0,41 mmol) saatetaan reagoimaan DIBAH-liuoksen (1,03 mmol) kanssa analogisesti 40):n kanssa, jolloin saadaan 220 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 ppm (s, 12H, SiMe); 0,43 (s, 3H, H-18); 0,87 (s, 18H, Si-t-butyyli); 4,09 (m, 2H, H-1 ja 10 H-3); 5,51 ja 5,68 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,85 ja 6,15 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,34 (dd, J=15, 7,5 Hz, 1H, H-23); 7,18 (d, J=15 Hz, 1H, H-22); 9,58 (d, J=7,5 Hz, 1H, H-24)

Esimerkki 31

15 89) (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-meyylietyyliesteri (90a) ja (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19- 20 nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-meyylietyyliesteri (90b)

Analogisesti 41):n kanssa yhdiste 89 (305 mg, 0,52 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (2,1 mmol) ja isovoihap-
 poisopropyliesterin (0,28 ml, 2,07 mmol) kanssa, jolloin
 25 puhdistamalla raakatuote HPLC:llä (normaalifasi, liuotin: metyleenikloridi/metanoli) saadaan 64 mg yhdistettä 90a ja 67 mg yhdistettä 90b värittöminä vaahtoina.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 90a: δ = 0,05 ppm (s, 12H, SiMe); 0,41 (s, 3H, H-18); 0,85 ja 0,86 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,14 ja 1,15 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,22 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 2,61 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,07 (m, 2H, H-1 ja H-3); 4,13 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,98 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 5,01 ja 5,20 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,84 ja 6,16 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 5,76 30 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 6,21 (d, J=15 Hz, 1H, H-22) 35

Esimerkki 32

92) (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (92a) ja (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (92b)

Analogisesti 41):n kanssa yhdiste 89 (300 mg, 0,51 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (2 mmol) ja isovoihappoetyyliesterin (0,26 ml, 1,9 mmol) kanssa, jolloin puhdistamalla raakatuote HPLC:llä (normaalifaasi, liuotin: metyleenikloridi/metanoli) saadaan 68 mg yhdistettä 92a ja 85 mg yhdistettä 92b värittöminä vaahtoina.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 92a: δ = 0,04 ppm (s, 12H, SiMe); 0,40 (s, 3H, H-18); 0,84 ja 0,86 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 1,13 ja 1,14 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,27 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,59 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,05 (m, 2H, H-1 ja H-3); 4,11 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,12 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 5,01 ja 5,19 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,84 ja 6,16 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 5,75 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 6,20 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

¹H-NMR (CD₂Cl₂): 92b: δ = 0,04 ppm (s, 12H, SiMe); 0,40 (s, 3H, H-18); 0,85 (s, 18H, Si-t-butylyli); 1,13 ja 1,15 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,28 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,60 (d, J=7 Hz, 1H, OH); 4,06 (m, 2H, H-1 ja H-3); 4,12 (t, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,14 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,99 ja 5,18 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,84 ja 6,16 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 5,80 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 6,25 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

93) (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (93a)

Yhdiste 92a (65 mg, 0,093 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 23 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,41 ppm (s, 3H, H-18); 1,13 ja 1,15 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,26 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 3,98 ja 4,07 (2x m, kukin 1H, H-1 ja H-3); 4,14 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,15 (d, J=7 Hz, 1H, H-24); 5,00 ja 5,20 (2x, s, kukin 1H, H-21); 5,87 ja 6,28 (2x, d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 5,78 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 6,25 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

94) (7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-etyyliesteri (93b)

Yhdiste 92b (80 mg, 0,14 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 31 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,41 ppm (s, 3H, H-18); 1,14 ja 1,16 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,28 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 3,98 ja 4,06 (2x m, kukin 1H, H-1 ja H-3); 4,15 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,17 (t, J=7 Hz, 1H, H-24); 5,00 ja 5,19 (2x s, kukin 1H, H-21); 5,87 ja 6,28 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 5,80 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 6,28 (d, J=15 Hz, 1H, H-22)

20-fluori-19-nor-sarjan lähtöaineet

95) [1S-(1α,3αβ,4α,7αα)]-4-[[dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-7a-metyyli-1-[1-metyyli-2-[(trimetyylisilyyli)oksi]-1-etenyyli]oktahydro-1H-indeeni (95)

Trimetyylisilyylitrifluorimetaanisulfonaattiin (37,7 g, 170 mmol) 270 ml:ssa metyleenikloridia lisätään tiptoittain huoneenlämpötilassa 21,9 g (170 mmol) di-isopropylietyyliamiinia ja sitten 5 °C:ssa 9 g (27 mmol) [1R-[1α(S*),3αβ,4α,7αα]]-α,7a-dimetyyli-4-[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]oktahydro-1H-indeeni-1-asetaldehydiä 94 [H.H. Inhoffen et al. Chem. Ber. 91, 780 (1958), Chem. Ber. 92 1772 (1959), W.G. Dauben et al. Tetrahedron Lett. 30, 677 (1989)] 600 ml:ssa metyleenikloridia. Tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa liuotin poistetaan vakuuissa. Jäännös liuotetaan heksaaniin, suodatetaan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan

jälleen kuiviin, jolloin saadaan 13 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä (E/Z-seos noin 3:1).

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,00 ppm (s, 6H, SiMe); 0,13 (s, 9H, SiMe₃); 0,78 (s, 3H, H-18); 0,88 (s, 9H, Si-t-butyyli);
5 1,50/1,57 (sbr, 3H, H-21); 4,02 (m, 1H, H-8); 6,02/6,18 (m, 1H, H-22)

96) [1S-[1α(S*),3αβ,4α,7αα]]-α,7α-dimetyyli-4-[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-α-fluorioktahydro-1H-indeeni-1-asetaldehydi (96) ja [1S-[1α(R*),3αβ,4α,-
10 7αα]]-α,7α-dimetyyli-4-[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-α-fluorioktahydro-1H-indeeni-1-asetaldehydi (97)

15 g (37,81 mmol) yhdistettä 95 liuotetaan metyleenikloridiin (300 ml) ja liuokseen tiputetaan 5 °C:ssa 26 g
15 (82 mmol) N-fluoridifenyyylisulfonimidiä 250 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseos kaadetaan veteen, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 3,85 g yhdistettä 96 ja
20 2,08 g yhdistettä 97 värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): 96: δ = 0,00 ja 0,01 ppm (2x s, kukin 3H, SiMe); 0,88 (s, 9H, Si-t-butyyli); 1,02 (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 1,42 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 4,01 (m, 1H, H-8);
25 9,75 (d, J=7 Hz, 1H, H-22)

97: δ = 0,01 ppm (s, 6H, SiMe); 0,88 (s, 9H, Si-t-butyyli); 1,08 (d, J=4,5 Hz, 3H, H-18); 1,46 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 4,01 (m, 1H, H-8); 9,87 (d, J=6 Hz, 1H, H-22)

20-β-fluorisarjan lähtöaineet

97) [1S-(1α[R*-(E)],3αβ,4α,7αα)]-4-[4-[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-7α-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli]-4-fluori-N-metoksi-N-metyyli-2-pentenamidi (98)

Yhdiste 96 (342 mg, 1 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 39):n kanssa, jolloin saadaan 380 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00 ja 0,01 ppm (2x s, kukin 3H, SiMe); 0,88 (s, 9H, Si-t-butyyli); 1,05 (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 1,50 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 3,27 (s, 3H, N-Me); 3,70 (s, 3H, N-OMe); 4,01 (m, 1H, H-8); 6,55 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,93 (dd, J=21, 15,5 Hz, 1H, H-22)

98) [1S-(1α[R*-(E)],3αβ,4α,7α)]-4-fluori-4-(4-hydroksi-7a-metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli)-N-metoksi-N-metyyli-2-pentenamidi (99)

Yhdistettä 98 (100 mg, 0,23 mmol) sekoitetaan asetonitriilissä (1,9 ml) ja THF:ssä (1,5 ml) fluorivedyn (40-%:inen, 1,4 ml) kanssa 90 minuuttia. Reaktioseos kaadetaan natriumkloridiliuokseen, uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään natriumvetykarbonaattiliuoksella ja natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan kriomatografoimalla silikageelillä heksaani/etyyliasetatiseoksella, jolloin saadaan 53 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 ppm (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 1,50 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 3,25 (s, 3H, N-Me); 3,68 (s, 3H, N-OMe); 4,07 (m, 1H, H-8); 6,54 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,89 (dd, J=21, 15,5 Hz, 1H, H-22)

99) [1S-(1α[R*-(E)],3αβ,7α)]-4-fluori-N-metoksi-N-metyyli-4-(7a-metyyli-4-okso-oktahydro-4H-inden-1-yyli)-2-pentenamidi (100)

Yhdiste 99 (427 mg, 1,36 mmol) liuotetaan metyleenikloridiin (12 ml), liuokseen lisätään 63 mg (0,76 mmol) natriumasetaattia ja liuos jäädytetään 0 °C:seen. Sitten lisätään 414 mg (1,92 mmol) pyridiniumkloorikromaattia ja sekoitetaan huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Seos laimennetaan dietyylieetterillä suodatetaan celitellä, haihdutetaan ja kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyliasetatiseoksella, jolloin saadaan 357 mg otsikon yhdistettä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,77 ppm (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 1,53 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 2,46 (dd, J=10,5, 7,5 Hz, 1H,

H-14); 3,26 (s, 3H, N-Me); 3,72 (s, 3H, N-OMe); 6,56 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,93 (dd, J=21, 15,5 Hz, 1H, H-22)

100) (7E,22E)-(1R,3R,20S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-fluori-N-metoksi-N-metyyli-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trieeni-24-amidi (101)

5 Yhdiste 100 (350 mg, 1,15 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 70):n kanssa, jolloin saadaan 460 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 ppm (s, 12H, SiMe); 0,62 (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 0,81 ja 0,82 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,50 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 3,22 (s, 3H, N-Me); 3,68 (s, 3H, N-OMe); 4,03 (m, 2H, H-1 ja H-3); 5,77 ja 6,11 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,53 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,90 (dd, J=21, 15,5 Hz, 1H, H-22)

15 101) (7E,22E)-(1R,3R,20S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-fluori-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trien-24-aali (102)

20 Yhdiste 101 (440 mg, 0,66 mmol) saatetaan reagoimaan DIBAH-liuoksen (3,3 mmol) kanssa analogisesti 3):n kanssa, jolloin saadaan 340 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,62 (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 0,83 ja 0,84 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,52 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 4,03 (m, 2H, H-1 ja H-3); 5,78 ja 6,11 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,22 (dd, J=15,5, 8 Hz, 1H, H-23); 6,78 (dd, J=21, 15,5 Hz, 1H, H-22); 9,54 (dbr, J=8 Hz, 1H, H-24)

Esimerkki 33

30 102) (7E,22E)-(1R,3R,20S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-fluori-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (103)

35 Yhdiste 102 (700 mg, 1,15 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (7,8 mmol) ja isovoihappoetyyliesterin (1,2 ml, 7,8 mmol) kanssa analogisesti 41) kanssa, jolloin saa-

daan 200 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,62 (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 0,83 ja 0,84 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,12/1,16 ja 1,22 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,22 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 1,47 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 4,04 (m, 2H, H-1 ja H-3); 4,13 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,13 (m, 1H, H-24); 5,61 (dd, J=15,5, 7 Hz, 1H, H-23); 5,75/5,78 (dd, J=21, 15,5 Hz, 1H, H-22); 5,78 ja 6,12 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

103) (7E,22E)-(1R,3R,20S)-20-fluori-1,3,24-trihydroksi-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trieeni-25-karboksylihapoetyyliesteri (104)

Yhdistettä 103 (150 mg, 0,2 mmol) sekoitetaan THF:ssa (20 ml) tetrabutyyliammoniumfluoridin (630 mg, 2 mmol) kanssa huoneenlämpötilassa yön yli, sitten seosta kuumennetaan 30 minuuttia 40 °C:ssa. Jäähtynyt seos laimennetaan natriumkloridiliuoksella, uutetaan etyyliasetaatilla, uute pestään natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan useita kertoja silikageelillä heksaani/etyyliasetaatitiseoksella, jolloin saadaan 17,3 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,60 ppm (d, J=2 Hz, 3H, H-18); 1,07 ja 1,09/1,12 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 1,18 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 1,40 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 3,99 (m, 2H, H-1 ja H-3); 4,05 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,08 (m, 1H, H-24); 5,55/5,56 (dd, J=15,5, 7 Hz, 1H, H-23); 5,71/5,72 (dd, J=21, 15,5 Hz, 1H, H-22); 5,78 ja 6,20 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

20- α -fluorisarjan lähtöaineet

104) [1S-[1 α [S*-(E),3 α B,4 α ,7 α]]-4-[4-[[dimetyyli-(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-7 α -metyylioktahydro-H-inden-1-yyli]-4-fluori-N-metoksi-N-metyyli-2-pentenamidi (105)

Yhdiste 97 (2,03 mg, 5,9 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 39):n kanssa, jolloin saadaan 2,4 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 ppm (s, 6H, SiMe); 0,88 (s, 9H, Si-t-butyyli); 1,00 (d, J=4,5 Hz, 3H, H-18); 1,40 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 3,29 (s, 3H, N-Me); 3,72 (s, 3H, N-OMe); 4,01 (m, 1H, H-8); 6,62 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,99 (dd, J=25, 15,5 Hz, 1H, H-22)

105) [1S-[1 α [S*-(E),3 α B,4 α ,7 α]]-4-fluori-4-(4-hydroksi-7 α -metyylioktahydro-1H-inden-1-yyli)-N-metoksi-N-metyyli-2-pentenamidi (106)

Yhdiste 105 (2,4 mg, 5,6 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 98):n kanssa, jolloin saadaan 1 g otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 ppm (d, J=4,5 Hz, 3H, H-18); 1,40 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 3,25 (s, 3H, N-Me); 3,72 (s, 3H, N-OMe); 4,02 (m, 1H, H-8); 6,57 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,92 (dd, J=25, 15,5 Hz, 1H, H-22)

106) [1S-[1 α [S*-(E)],3 α B,7 α]]-4-fluori-N-metoksi-N-metyyli-4-(7 α -metyyli-4-okso-oktahydro-4H-inden-1-yyli)-2-pentenamidi (107)

Yhdiste 106 (1 g, 3,19 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 99):n kanssa, jolloin saadaan 800 mg otsikon yhdistettä värittömänä öljynä.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,70 ppm (d, J=4,5 Hz, 3H, H-18); 1,41 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 2,44 (dd, J=10,5, 7,5 Hz, 1H, H-14); 3,26 (s, 3H, N-Me); 3,73 (s, 3H, N-OMe); 6,62 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,98 (dd, J=25, 15,5 Hz, 1H, H-22)

107) (7E,22E)-(1R,3R,20R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-fluori-N-metoksi-N-metyyli-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trieeni-24-amidi (108)

5 Yhdiste 107 (600 mg, 2,5 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 70):n kanssa, jolloin saadaan 470 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 ppm (s, 12H, SiMe); 0,60 (d, J=4,5 Hz, 3H, H-18); 0,81 ja 0,82 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,45 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 3,24 (s, 3H, N-Me); 3,72
10 (s, 3H, N-OMe); 4,03 (m, 2H, H-1 ja H-3); 5,77 ja 6,12 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,57 (d, J=15,5 Hz, 1H, H-23); 6,98 (dd, J=25, 15,5 Hz, 1H, H-22)

15 108) (7E,22E)-(1R,3R,20R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-fluori-19-nor-9,10-sekokola-5,7,22-trien-24-aali (109)

Yhdiste 108 (440 mg, 0,66 mmol) saatetaan reagoimaan DIBAH-liuoksen (3,3 mmol) kanssa analogisesti 40):n kanssa, jolloin saadaan 294 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,58 (d, J=4,5 Hz, 3H, H-18); 0,82 ja 0,83 (2x s, kukin 9H, Si-t-butyyli); 1,45 (d, J=21 Hz, 3H, H-21); 4,03 (m, 2H, H-1 ja H-3); 5,78 ja 6,11 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7);
25 6,29 (dd, J=15,5, 8 Hz, 1H, H-23); 6,84 (dd, J=25, 15,5 Hz, 1H, H-22); 9,62 (dbr, J=8 Hz, 1H, H-24)

Esimerkki 34

30 109) (7E,22E)-(1R,3R,20R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-20-fluori-24-hydroksi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trieeni-25-karboksyylihap-poetyyliesteri (110)

Yhdiste 109 (240 mg, 0,39 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (3,9 mmol) ja isovoihappoetyyliesterin (0,52 ml, 3,9 mmol) kanssa analogisesti 41) kanssa, jolloin saadaan 160 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

35 ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,01 ppm (s, 12H, SiMe); 0,55 (d, J=4,5 Hz, 3H, H-18); 0,82 ja 0,83 (2x s, kukin 9H, Si-t-

J=7 Hz, 2H, COOBu); 4,09 (m, 1H, H-24); 4,19 (m, 1H, H-3);
 4,51 (m, 1H, H-1); 4,92 ja 4,97 (2x s, kukin 1H, H-19);
 5,36/5,38 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52/5,57 (dd, J=15,
 9 Hz, 1H, H-22); 5,80 ja 6,43 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H,
 5 H-6 ja H-7)

112) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli-
 (1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-seko-
 kolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappobuty-
 liesteri (113a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dime-
 10 tyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-
 sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappobu-
 tyliesteri (113b)

Yhdiste 112 (670 mg, 0,90 mmol) liuotetaan toluee-
 niin (80 ml) ja liuosta säteilytetään antraseenin (180 mg,
 15 0,96 mmol) ja trietyyliamiinin (0,1 ml) läsnä ollessa Py-
 rex-upporeaktorissa elohopeasuurpainelampulla (Philips HPK
 125) tyypikehässä 10 minuuttia. Liuotin poistetaan ja
 jäännös kromatografoidaan silikageelillä heksaani/etyyli-
 asetaattiseoksella, jolloin saadaan 102 mg yhdistettä 113a
 20 ja 158 mg yhdistettä 113b värittömänä vahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): 113a: δ = 0,06 ppm (s, 12H, SiMe); 0,54 (s,
 3H, H-18); 0,88 (s, 18H, Si-t-butyyli); 0,96 (t, J=7 Hz,
 3H, COOBu); 1,05 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,16 ja 1,17 (2x
 s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,60 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,06
 25 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,10 (t, J=7 Hz, 2H, COOBu);
 4,20 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,87 ja 5,18 (2x s,
 kukin 1H, H-19); 5,36 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52
 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,01 ja 6,23 (2x d, J=11 Hz,
 kukin 1H, H-6 ja H-7)

113b: δ = 0,06 ppm (s, 12H, SiMe); 0,53 (s, 3H, H-18);
 0,88 (s, 18H, Si-t-butyyli); 0,94 (t, J=7 Hz, 3H, COOBu);
 1,03 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,17 ja 1,18 (2x s, kukin 3H,
 H-26 ja H-27); 2,58 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,10 (dd, J=7, 6
 Hz, 1H, H-24); 4,10 (t, J=7 Hz, 2H, COOBu); 4,18 (m, 1H,
 35 H-3); 4,37 (m, 1H, H-1); 4,87 ja 5,18 (2x s, kukin 1H,
 H-19); 5,38 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,59 (dd, J=15,

9 Hz, 1H, H-22); 6,01 ja 6,23 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

113) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappobutyyliesteri (114a)

Yhdiste 113a (100 mg, 0,13 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 39 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,57 ppm (s, 3H, H-18); 0,93 (t, J=7 Hz, 3H, COOBu); 1,04 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,12 (s, 3H, H-26 ja H-27); 2,45 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,02 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,06 (t, J=7 Hz, 2H, COOBu); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,28 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,35 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,51 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,01 ja 6,36 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

114) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappobutyyliesteri (114b)

Yhdiste 113b (155 mg, 0,21 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 69 g ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,56 ppm (s, 3H, H-18); 0,94 (t, J=7 Hz, 3H, COOBu); 1,03 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,12 (s, 3H, H-26 ja H-27); 2,46 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,08 (m, 1H, H-24); 4,08 (t, J=7 Hz, 2H, COOBu); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,39 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,37 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,57 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,01 ja 6,36 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

Esimerkki 36

115) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo-2-metyylipropyliesteri (115)

(5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetra-

en-24-aali, yhdiste 3 (500 mg, 0,91 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (4,5 mmol) ja isovoihappoisobutyryyliesterin (0,76 ml, 4,5 mmol) kanssa analogisesti 41) kanssa, jolloin saadaan 400 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 ppm (s, 12H, SiMe); 0,57 (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 18H, Si-t-butyryli); 0,90 ja 0,92 (2x d, J=7 Hz, kukin 6H, COOiBu); 1,04/1,05 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,17 ja 1,18 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 3,88 (m, 2H, COOiBu); 4,10 (m, 1H, H-24); 4,23 (m, 1H, H-3); 4,53 (m, 1H, H-1); 4,94 ja 4,99 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,37/5,39 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,53/5,59 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-22); 5,81 ja 6,46 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

116) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksyliihappo-2-metyylipropyliesteri (116a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksyliihappo-2-metyylipropyliesteri (116b)

Yhdiste 115 (400 mg, 0,54 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 112):n kanssa, jolloin saadaan 102 mg yhdistettä 116a ja 200 mg yhdistettä 116b värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): 116a: δ = 0,05 ppm (s, 12H, SiMe); 0,55 (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 18H, Si-t-butyryli); 0,95 (d, J=7 Hz, 6H, COOiBu); 1,05 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,19 ja 1,20 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,60 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 3,89 (d, J=7 Hz, 2H, COOiBu); 4,08 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,19 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,87 ja 5,18 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,37 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,02 ja 6,23 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

116b: δ = 0,05 ppm (s, 12H, SiMe); 0,54 (s, 3H, H-18), 0,89 (s, 18H, Si-t-butyryli); 0,96 (d, J=7 Hz, 6H, COOiBu);

1,04 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,18 ja 1,19 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,59 (d, J=7 Hz, 1H, OH); 3,89 (d, J=7 Hz, 2H, COOiBu); 4,10 (t, J=7 Hz, 1H, H-24); 4,19 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,87 ja 5,18 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,39 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,59 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,02 ja 6,23 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

117) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-2-metyylipropyliesteri (117a)

Yhdiste 116a (98 mg, 0,13 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 48 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,57 ppm (s, 3H, H-18); 0,95 (d, J=7 Hz, 6H, COOiBu); 1,04 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,12 ja 1,13 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,44 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 3,85 (d, J=7 Hz, 2H, COOiBu); 4,04 (dd, J=7, 6 Hz, 1H, H-24); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,28 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,36 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,01 ja 6,37 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

118) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-2-metyylipropyliesteri (117b)

Yhdiste 116b (193 mg, 0,26 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 105 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,56 ppm (s, 3H, H-18); 0,95 (d, J=7 Hz, 6H, COOiBu); 1,03 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,14 (s, 6H, H-26 ja H-27); 2,46 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 3,84 (d, J=7 Hz, 2H, COOiBu); 4,08 (dd, J=7,6 Hz, 1H, H-24); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,96 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,38 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,58 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,00 ja 6,37 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

Esimerkki 37

119) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopentyyliesteri (118)

5
 (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetraen-24-aali, yhdiste 3 (500 mg, 0,91 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (4,5 mmol) ja isovoihappopentyyliesterin (0,76 ml, 4,5 mmol) kanssa analogisesti 41) kanssa, jolloin saadaan 550 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

10
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 ppm (s, 12H, SiMe); 0,52 (s, 3H, H-18); 0,88 (t, J=7 Hz, 3H, COOPent); 0,90 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,01/1,02 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,14 ja 1,15 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,51 (quint, J=7 Hz, 2H, COOPent); 4,02 (t, J=7 Hz, 2H, COOPent); 4,08 (m, 1H, H-24); 4,20 (m, 1H, H-3); 4,52 (m, 1H, H-1); 4,93 ja 4,98 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,35/5,39 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52/5,57 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-22); 5,80 ja 6,43 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

15
 120) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopentyyliesteri (119a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-2-metyylipentyyliesteri (119b)

20
 30
 Yhdiste 118 (550 mg, 0,71 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 112):n kanssa, jolloin saadaan 156 mg yhdistettä 119a ja 174 mg yhdistettä 119b värittömänä vaahtona.

35
¹H-NMR (CDCl₃): 119a: δ = 0,03 ppm (s, 12H, SiMe); 0,53 (s, 3H, H-18); 0,87 (s, 18H, Si-t-butyyli); 0,89 (t, J=7 Hz, 3H, COOPent); 1,02 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,17 ja 1,18 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,60 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,08

(m, 1H, H-24); 4,09 (t, J=7 Hz, 2H, COOPent); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,35 (m, 1H, H-1); 4,85 ja 5,16 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,36 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,53 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,00 ja 6,23 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

119b: δ = 0,03 ppm (s, 12H, SiMe); 0,52 (s, 3H, H-18); 0,86 (s, 18H, Si-t-butyyli); 0,88 (t, J=7 Hz, 3H, COOPent); 1,01 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,15 ja 1,16 (2x s, kukin 3H, H-26 ja H-27); 2,57 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,08 (m, 1H, H-24); 4,08 (t, J=7 Hz, 2H, COOPent); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,34 (m, 1H, H-1); 4,83 ja 5,14 (2 x s, kukin 1H, H-19); 5,37 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,56 (dd, J= 15, 9 Hz, 1H, H-22); 5,98 ja 6,22 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

121) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopentyliesteri (120a)

Yhdiste 119a (150 mg, 0,2 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 75 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,58 ppm (s, 3H, H-18); 0,90 (t, J=7 Hz, 3H, COOPent); 1,04 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 2,43 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,05 (t, J=7 Hz, 2H, COOPent); 4,08 (m, 1H; H-24); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,28 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,35 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,52 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,01 ja 6,37 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

122) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo-2-pentyliesteri (120b)

Yhdiste 119b (169 mg, 0,22 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 86 mg ot-sikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,57 ppm (s, 3H, H-18); 0,91 (t, J=7 Hz, 3H, COOPent); 1,02 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 2,44 (d, J=6 Hz, 1H, OH); 4,03 (t, J=7 Hz, 2H, COOPent); 4,06 (m, 1H,

H-24); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,38 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,56 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22); 6,01 ja 6,37 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

5 **Syklobutyylisarja**

Esimerkki 38

123) (5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri (121)

(5E,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-9,10-sekokola-5,7,10(19),22-tetraeen-24-aali, yhdiste 3 (400 mg, 0,72 mmol) saatetaan reagoimaan LDA:n (2,2 mmol) ja syklobutaanikarboksylihappoetyyliesterin (281 mg, 2,2 mmol) kanssa analogisesti 41) kanssa, jolloin saadaan 300 mg otsikon yhdistettä värittömänä vahtona (1:1 diastereomeerit C-24:n suhteen).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,83 ja 0,86 (2x s, kukin 9H, Si-t-butylyli); 0,98/0,99 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,25 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 4,17 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,18 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,49 (m, 1H, H-1); 4,89 ja 4,92 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,35/5,38 (dd, J=15, 6 Hz, 1H, H-23); 5,52 ja 5,57 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-22); 5,76 ja 6,40 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

124) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri (122a) ja (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-hydroksi-26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappoetyyliesteri (122b)

Yhdiste 121 (300 mg, 0,41 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 112):n kanssa, jolloin saadaan 43 mg

yhdistettä 122a ja 67 mg yhdistettä 122b värittömänä vaah-
tona.

¹H-NMR (CDCl₃): 122a: δ = 0,06 ppm (s, 12H, SiMe); 0,53 (s,
3H, H-18); 0,89 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,02 (d, J=7 Hz,
3H, H-21); 1,30 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,67 (d, J=6 Hz,
1H, OH); 4,19 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,20 (m, 2H, H-3 ja
H-24); 4,37 (m, 1H, H-1); 4,85 ja 5,18 (2x s, kukin 1H,
H-19); 5,38 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,58 (dd, J=15, 7
Hz, 1H, H-22); 6,00 ja 6,23 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6
ja H-7)

122b: δ = 0,06 ppm (s, 12H, SiMe); 0,53 (s, 3H, H-18);
0,89 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,02 (d, J=7 Hz, 3H, H-21);
1,30 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 2,64 (d, J=6 Hz, 1H, OH);
4,18 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,20 (m, 1H, H-3); 4,22 (m,
1H, H-24); 4,37 (m, 1H, H-1); 4,85 ja 5,18 (2x s, kukin
1H, H-19); 5,40 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,61 (dd,
J=15, 7 Hz, 1H, H-22); 6,00 ja 6,23 (2x d, J=11 Hz, kukin
1H, H-6 ja H-7)

125) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroksi-
26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tet-
raeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (123a)

Yhdiste 122a (43 mg, 0,059 mmol) saatetaan reagoi-
maan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 15 mg ot-
sikön yhdistettä värittömänä vahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,52 ppm (s, 3H, H-18); 1,01 (d, J=7
Hz, 3H, H-21); 1,23 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 4,13 (q, J=7
Hz, 2H, COOEt); 4,13 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,33 (m, 1H,
H-1); 4,91 ja 5,25 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,34 (dd, J=15,
7 Hz, 1H, H-23); 5,53 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-22); 5,96 ja
6,32 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

126) (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroksi-
26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tet-
raeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (123b)

Yhdiste 122b (43 mg, 0,059 mmol) saatetaan reagoi-
maan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 26 mg ot-
sikön yhdistettä värittömänä vahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,52 ppm (s, 3H, H-18); 1,00 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,24 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 4,12 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,13 (m, 2H, H-3 ja H-24); 4,34 (m, 1H, H-1); 4,92 ja 5,26 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,38 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-23); 5,57 (dd, J=15, 7 Hz, 1H, H-22); 5,97 ja 6,33 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7)

C-24-ketonit (normaalisarja)

Esimerkki 39

127) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri (124)

Yhdiste 14a (200 mg, 0,3 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 78):n kanssa, jolloin saadaan 135 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,82 (s, 18H, Si-t-butylyli); 1,02 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,33 (s, 6H, C-26 ja C-27); 3,64 (s, 3H, COOMe); 4,12 (m, 1H, H-3); 4,31 (m, 1H, H-1); 4,89 ja 5,12 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,95 ja 6,18 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,08 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,78 (dd, J=15, 9,5 Hz, 1H, H-22)

...: 128) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri (125)

25: Yhdiste 124 (130 mg, 0,19 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 31 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

30: ¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,55 ppm (s, 3H, H-18); 1,06 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,33 (s, 6H, C-26 ja C-27); 3,65 (s, 3H, COOMe); 4,14 (m, 1H, H-3); 4,35 (m, 1H, H-1); 4,93 ja 5,25 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,98 ja 6,34 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,13 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,76 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

Esimerkki 40

129) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,-10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (126)

5 Yhdiste 5a (420 mg, 0,59 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 78):n kanssa, jolloin saadaan 350 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,82 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,02 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,18 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 1,20 ja 1,30 (2x s, kukin 3H, C-26 ja C-27); 4,10 (q, J=7 Hz, 2H, COOEt); 4,12 (m, 1H, H-3); 4,30 (m, 1H, H-1); 4,89 ja 5,10 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,95 ja 6,18 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,08 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,78 (dd, J=15, 9,5 Hz, 1H, H-22)

130) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri (127)

20 Yhdiste 126 (50 mg, 0,07 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 23 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,55 ppm (s, 3H, H-18); 1,06 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,30 (t, J=7 Hz, 3H, COOEt); 1,32 (s, 6H, C-26 ja C-27); 4,13 (q, J=7 Hz, 3H, COOEt); 4,14 (m, 1H, H-3); 4,35 (m, 1H, H-1); 4,93 ja 5,27 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,98 ja 6,34 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,13 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,78 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

Esimerkki 41

30 131) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,-10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyliesteri (128)

35 Yhdiste 18a (EM 50741) (204 mg, 0,3 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 78):n kanssa, jolloin saadaan 155 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,83 (s, 18H, Si-t-butyyli); 0,84 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOPr); 1,02 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-21); 1,19 ja 1,30 (2x s, kukin 3H, C-26 ja C-27); 4,02 (m, Hz, 2H, COOPr); 4,13 (m, 1H, H-3); 4,30 (m, 1H, H-1); 4,90 ja 5,11 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,95 ja 6,19 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,08 (d, $J=15$ Hz, 1H, H-23); 6,77 (dd, $J=15, 9,5$ Hz, 1H, H-22)

132) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopropyliesteri (129)

Yhdiste 128 (145 mg, 0,2 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 56 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,55 ppm (s, 3H, H-18); 0,80 (t, $J=7$ Hz, 3H, COOPr); 1,08 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-21); 1,32 (s, 6H, C-26 ja C-27); 4,03 (t, $J=7$ Hz, 2H, COOPr); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 6,00 ja 6,35 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 20 6,15 (d, $J=15$ Hz, 1H, H-23); 6,79 (dd, $J=15, 9\text{Hz}$, 1H, H-22);

Esimerkki 42

133) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri (130)

Yhdiste 12a (800 mg, 1,14 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 78):n kanssa, jolloin saadaan 630 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,83 (s, 18H, Si-t-butyyli); 1,03 (d, $J=7$ Hz, 3H, H-21); 1,18 (d, $J=7$ Hz, 6H, COOPr); 1,31 (s, 6H, C-26 ja C-27); 4,13 (m, 1H, H-3); 4,32 (m, 1H, H-1); 4,95 (hept, $J=7$ Hz, 1H, COOPr); 4,89 ja 5,12 (2x s, kukin 1H, H-19); 35 5,95 ja 6,17 (2x d, $J=11$ Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,08 (d, $J=15$ Hz, 1H, H-23); 6,79 (dd, $J=15, 9,5$ Hz, 1H, H-22)

134) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri (131)

Yhdiste 130 (130 mg, 0,18 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 64 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,55 ppm (s, 3H, H-18); 1,06 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,22 (d, J=7 Hz, 6H, COOiPr); 1,31 (s, 6H, C-26 ja C-27); 4,14 (m, 1H, H-3); 4,36 (m, 1H, H-1); 4,99 (hept, J=7 Hz, 1H, COOiPr); 4,94 ja 5,28 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,99 ja 6,35 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,13 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,78 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

Esimerkki 43

135) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyyliesteri (132)

113a/113b (180 mg, 0,23 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 78):n kanssa, jolloin saadaan 100 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 ppm (s, 12H, SiMe); 0,53 (s, 3H, H-18); 0,89 (s, 18H, Si-t-butylyli); 0,90 (t, J=7 Hz, 3H, COOBu); 1,06 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,36 (s, 6H, C-26 ja C-27); 4,08 (t, J=7 Hz, 3H, COOBu); 4,18 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,85 ja 5,18 (2x s, kukin 1H, H-19); 6,00 ja 6,22 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,14 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,82 (dd, J=15, 9,5 Hz, 1H, H-22)

136) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyyliesteri (133)

Yhdiste 132 (95 mg, 0,13 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 35 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,56 ppm (s, 3H, H-18); 0,89 (t, J=7 Hz, 3H, COOBu); 1,08 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,32 (s, 6H, C-26 ja C-27); 4,08 (tbr, J=7 Hz, 2H, COOBu); 4,17 (m, 1H,

H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 6,00 ja 6,36 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,15 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,80 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

5 **Esimerkki 44**

137) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-bis[[dimetyyli(1,1-dimetyylietyyli)silyyli]oksi]-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,-10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-2-metyylipropyli-esteri (134)

10 116a/116b (205 mg, 0,28 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 78):n kanssa, jolloin saadaan 120 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 ppm (s, 12H, SiMe); 0,50 (s, 3H, H-18); 0,82 (s, 18H, Si-t-butyyli); 0,86 (d, J=7 Hz, 6H, COOiBu); 1,04 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,32 (s, 6H, C-26 ja C-27); 3,87 ja 3,90 (2x dd, J=10, 7 Hz, kukin 1H, COOiBu); 4,14 (m, 1H, H-3); 4,33 (m, 1H, H-1); 4,89 ja 5,11 (2x s, kukin 1H, H-19); 5,95 ja 6,17 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,09 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,78 (dd, J=15, 9,5 Hz, 1H, H-22)

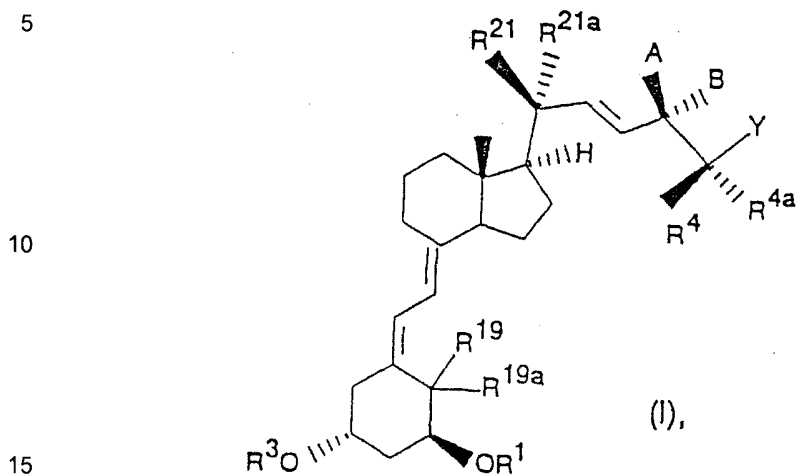
20 138) (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-2-metyylipropyli-esteri (135)

Yhdiste 134 (115 mg, 0,15 mmol) saatetaan reagoimaan analogisesti 73):n kanssa, jolloin saadaan 54 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona.

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ = 0,56 ppm (s, 3H, H-18); 0,89 (d, J=7 Hz, 6H, COOiBu); 1,08 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1,34 (s, 6H, C-26 ja C-27); 3,84 ja 3,89 (2x dd, J=10, 6 Hz, kukin 1H, COOiBu); 4,17 (m, 1H, H-3); 4,38 (m, 1H, H-1); 4,95 ja 5,29 (2x s, kukin 1H, H-19); 6,00 ja 6,35 (2x d, J=11 Hz, kukin 1H, H-6 ja H-7); 6,16 (d, J=15 Hz, 1H, H-23); 6,80 (dd, J=15, 9 Hz, 1H, H-22)

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 25-karboksyylihappojohdannaisten, joiden yleinen kaava on I



jossa R^1 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vetyatomeja, suora- tai haaraketjuisia tyydyttyneitä C_{1-9} -alkanoyyliryhmiä tai aroyyliryhmiä,

R^{19} ja R^{19a} ovat kumpikin vetyatomeja tai muodostavat yhdessä

20 eksosyklisen metyleeniryhmän,

A ja B ovat yhdessä ketohappiatomi tai A on ryhmä OR^{24} ja B on vetyatomi tai A on vetyatomi ja B on ryhmä OR^{24} , jossa R^{24} on vetyatomi tai suora- tai haaraketjuinen tyydyttynyt C_{1-9} -alkanoyyliryhmä tai aroyyliryhmä,

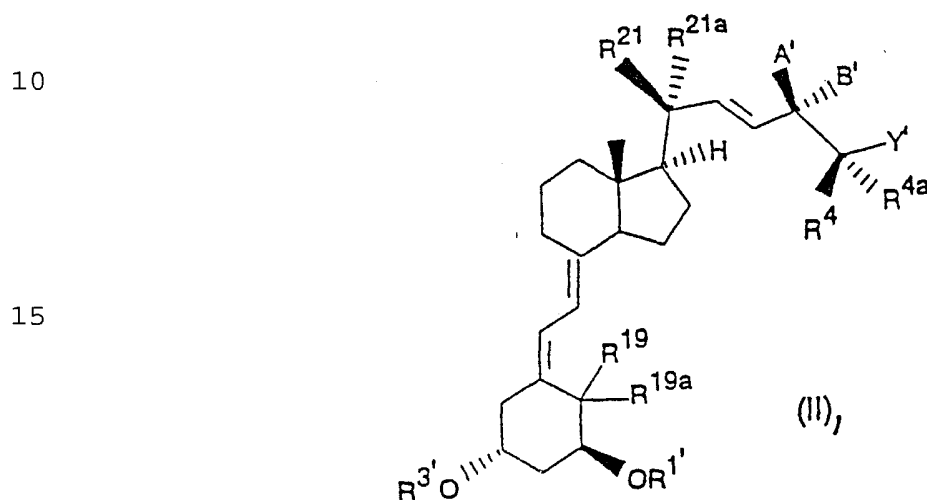
25 R^{21} ja R^{21a} ovat toisistaan riippumatta vetyatomeja, kloori- tai fluoriatomeja, C_{1-4} -alkyyyliryhmiä tai yhdessä metyleeniryhmä tai muodostavat yhdessähiiliatomin kanssa 3 - 7-jäsenisen tyydyttyneen tai tyydyttymättömän karbosyklisen renkaan,

30 R^4 ja R^{4a} ovat samanaikaisesti kumpikin vetyatomeja, kloori- tai fluoriatomeja, trifluorimetyyliryhmiä, suora- tai haaraketjuisia C_{1-4} -hiilivetytähteitä tai R^4 ja R^{4a} muodostavat yhdessä hiiliatomin 25 kanssa 3 - 7-jäsenisen tyydyttyneen tai tyydyttymättömän karbosyklisen renkaan, ja Y on jokin

35 ryhmistä $-C(O)NR^5R^5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)SR^6$, $-CN$, joissa R^5 ja $R^{5'}$ toisistaan riippumatta ja R^6 tarkoittavat kukin vetyato-

mia tai suora- tai haaraketjuista C_{1-8} -alkyyliiryhmää ja R^6 lisäksi tyydyttymätöntä, suora- tai haaraketjuista

C_{3-8} -hiilivetytähdettä tai ryhmää $-(CH_2)_m-\overset{\text{O}}{\text{C}}(CH_2)_n$, jossa
 5 $m = 0$ tai 1 ja $n = 2, 3, 4, 5$ tai 6 ja, kun $m = 1$, niin n voi lisäksi olla 1 , valmistamiseksi, t u n n e t t u s i i t ä, että yhdiste, jonka yleinen kaava on II



20

jossa

R^1 ja R^3 ovat alkyyli- tai aryyli-substituoituja, tai sekä alkyyli- että aryyli-ryhmillä substituoituja silyyli-ryhmiä,

25

A' ja B' ovat yhdessä ketoryhmä tai toinen näistä kahdesta substituentista on mahdollisesti suojattu hydroksiryhmä ja toinen vetyatomi, edellä määritelty silyylisuojarahmä, tetrahydrofuranyyli- tetrahydropyranyyli-, metoksimetyyli-, metoksietoksimetyyli- tai trimetyylisilyylietoksimetyyliryhmä, R^{19} , R^{19a} , R^{21} , R^{21a} , R^4 ja R^{4a} merkitsevät samaa kuin edellä yleisessä kaavassa I, ja Y' tarkoittaa samoja tähteitä kuin Y yleisessä kaavassa I, tai kun Y :n tulee kaavassa I olla $-C(O)OR^6$, jossa R^6 on vety, niin Y' on mahdollisesti 2-(trimetyylisilyyli)etyylikarboksyylihapoesteriryhmä,

30

35

muutetaan yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi samanaikaisesti tai peräkkäin lohkaisemalla siitä hydroksi- ja mahdollisesti karboksyylihapposuojaryhmiä ja

5 mahdollisesti osittain, peräkkäin tai täydellisesti esteröimällä vapaat hydroksiryhmät ja/tai,

kun Y' on karboksyyli-ryhmä -COOH, haluttaessa esteröimällä se tai muuttamalla se amiditähteeksi -C(O)NR⁵R^{5a}.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R¹, R³ ja R²⁴ tarkoittavat kukin vetyatomiä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R¹, R³ ja R²⁴ tarkoittavat kukin asetyyli-, propionyyli-, n-butyryyli-, isobutyryyli-, pivaloyyli- tai valeryyli-
15 tähdettä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R¹, R³ ja R²⁴ tarkoittavat kukin bentsoyylitähdettä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R⁴ ja R^{4a} tarkoittavat kumpikin metyyli-, etyyli-, n-propyyli-,
20 , n-butyli-, isopropyyli-, isobutyli- tai tert-butyli-ryhmää.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R²¹ on vetyatomi ja R^{21a} on metyyliryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I substituentti R²¹ tai R^{21a} on metyyli-, etyyli-, n-propyyli-,
30 , n-butyli-, isopropyyli-, isobutyli- tai tert-butyli-ryhmä ja toinen substituentti on metyyliryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R²¹ ja R^{21a} muodostavat yhdessä hiiliatomin 20 kanssa syklopropyylirenkaan.
35

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R^{21} ja R^{21a} tarkoittavat yhdessä metyleeniryhmää.

5 t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R^{21} on fluoriatomi ja R^{21a} on metyyli- tai R^{21} on metyyli- ja R^{21a} on fluoriatomi.

10 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R^4 ja R^{4a} tarkoittavat kumpikin metyyli- tai etyyli- tai muodostavat yhdessä tertiäärisen hiiliatomin 25 kanssa syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyli- tai sykloheksyyli- tai sykloheksyyli-

15 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R^5 , $R^{5'}$ ja/tai R^6 , $R^{6'}$ tarkoittavat metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyyli-, isopropyyli-, isobutyyli- tai tert-butyyli-

20 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R^{19} ja R^{19a} tarkoittavat kumpikin vetyatomia.

25 14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden kaavassa I R^{21} on vetyatomi ja R^{21a} on metyyli- tai metyyli-

30 15. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden R^{21} ja R^{21a} ovat yhdessä metyleeniryhmää.

35 16. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden kaavassa I R^{21} ja R^{21a} ovat kumpikin metyyli- tai metyyli-

17. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden kaavassa I R^{21} on vetyatomi ja R^{21a} on fluoriatomi tai päinvastoin.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden yleisessä kaavassa I R^{19} ja R^{19a} ovat yhdessä metyleeniryhmää.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden kaavassa I R²¹ on
vetyatomi ja R^{21a} on metyyliryhmä.

5 20. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden kaavassa I R²¹ ja
R^{21a} ovat yhdessä metyleeniryhmä.

21. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että yhdisteiden kaavassa I R²¹ ja
R^{21a} ovat kumpikin metyyliryhmiä.

10 22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä
t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan I mukaiset yh-
disteet ovat

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyylieste-
15 ri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -26,27-dimetyyli-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyy-
lihappometyyliesteri,

20 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyyli-
etyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyylieste-
ri,

25 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-24-etikkahappometyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihaponitriili,

30 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyylies-
teri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo,

35 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happometyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappoetyyliesteri,

5 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopropyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappobutyliesteri,

10 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo-2-metyylipropyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappopentyliesteri,

15 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappoheksyyliesteri,

20 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappodimetyyliamidi,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappodietyyliamidi,

25 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappodietyyliamidi,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R) -1,3-dihydroksi-24-okso-26,27-syklo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappo-n-butyliamidi,

30 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappometyyliesteri,

35 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyliahappometyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happoetyyliesteri,

5 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happoetyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happopropyliesteri,

10 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happopropyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
15 happo-1-metyylietyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happo-1-metyylietyyliesteri,

20 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happobutyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20-metyyli-1,3,24-trihydroksi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyyli-
happobutyliesteri,

25 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyyliahappometyyli-
esteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyyliahappometyyli-
30 esteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyyliahappoetyylies-
teri,

35 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeeni-25-karboksyyliahappoetyylies-
teri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappopropyli-
esteri,

5 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappopropyli-
esteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappo-1-metyy-
lietyyliesteri,

10 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappo-1-metyy-
lietyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappobutyli-
esteri,

15 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-9,10-sekokoles-
ta-5,7,10(19),20,22-pentaeni-25-karboksylihappobutyli-
esteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksy-
lihappometyyliesteri,

20 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksy-
lihappometyyliesteri,

25 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksy-
lihappoetyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksy-
lihappoetyyliesteri,

30 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksy-
lihappopropyliesteri,

35 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -20,21-metyyleeni-1,3,24-trihydrok-
si-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeni-25-karboksy-
lihappopropyliesteri,

- (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 20, 21-metyleeni-1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10 (19), 22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,
- 5 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24S) - 20, 21-metyleeni-1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10 (19), 22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,
- (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 20, 21-metyleeni-1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10 (19), 22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyliesteri,
- 10 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24S) - 20, 21-metyleeni-1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10 (19), 22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyliesteri,
- (7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,
- 15 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,
- (7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,
- (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,
- 20 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappopropyliesteri,
- (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappopropyliesteri,
- 25 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,
- (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,
- 30 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappobutyliesteri,
- (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappobutyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,

5 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,

10 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyliesteri,

15 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappopropyliesteri,

20 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyyli-
etyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyyli-
etyyliesteri,

25 (7E, 22E) - (1R, 3R, 24R) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 24S) -1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyliesteri,

30 (7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappometyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,

35 (7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksyylihappopropyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyy-
liesteri,

5 (7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappobutyylisteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeni-25-karboksylihappometyyliesteri,

10 (7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeni-25-karboksylihappoetyylieste-
ri,

(7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeni-25-karboksylihappopropyylies-
teri,

15 (7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeni-25-karboksylihappo-1-metyyli-
etyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R) -1, 3-dihydroksi-24-okso-19-nor-9, 10-seko-
kolesta-5, 7, 20, 22-tetraeni-25-karboksylihappobutyylies-
teri,

20 (7E, 22E) - (1R, 3R, 20S, 24R) -20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-
nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-
etyyliesteri,

25 (7E, 22E) - (1R, 3R, 20S, 24S) -20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-
nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-
etyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 20R, 24R) -20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-
nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-
etyyliesteri,

30 (7E, 22E) - (1R, 3R, 20R, 24S) -20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-
nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-
etyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 20S, 24R) -20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-
nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-1-
metyylietyyliesteri,

35

(7E, 22E) - (1R, 3R, 20S, 24S) - 20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri,

5 (7E, 22E) - (1R, 3R, 20R, 24R) - 20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri,

(7E, 22E) - (1R, 3R, 20R, 24S) - 20-fluori-1, 3, 24-trihydroksi-19-nor-9, 10-sekokolesta-5, 7, 22-trieeni-25-karboksylihappo-1-metyylietyyliesteri,

10 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappobutylyliesteri,

15 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappobutylyliesteri,

(5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappo-2-metyyli-propylyliesteri,

20 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappo-2-metyyli-propylyliesteri,

(5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24R) - 1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappopentylyliesteri,

25 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R, 24S) - 1, 3, 24-trihydroksi-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappopentylyliesteri,

(5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R) - 1, 3-dihydroksi-24-okso-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappometylyliesteri,

30 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R) - 1, 3-dihydroksi-24-okso-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappoetylyliesteri,

35 (5Z, 7E, 22E) - (1S, 3R) - 1, 3-dihydroksi-24-okso-9, 10-sekokolesta-5, 7, 10(19), 22-tetraeeni-25-karboksylihappopropylyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R) -1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,

5 (5Z,7E,22E) - (1S,3R) -1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappobutyylisteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R) -1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-2-metyyli-propyyliesteri,

10 (5Z,7E,22E) - (1S,3R) -1,3-dihydroksi-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappopentyyliesteri,

15 (5Z,7E,22E) - (1S,3R) -1,3-dihydroksi-20-metyyli-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R) -1,3-dihydroksi-20-metyyli-24-okso-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,

20 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappoetyyliesteri,

25 (5Z,7E,22E) - (1S,3R,24R) -1,3,24-trihydroksi-26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri,

(5Z,7E,22E) - (1S,3R,24S) -1,3,24-trihydroksi-26a,27-syklo-26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraeeni-25-karboksyylihappo-1-metyylietyyliesteri.

30 23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kaavassa II substituentit R¹
ja R³ ovat tert-butyylidimetyylisilyyli-, tert-butyylidi-
fenyylisilyyli- tai tri-iso-propyyllisilyyliryhmiä.

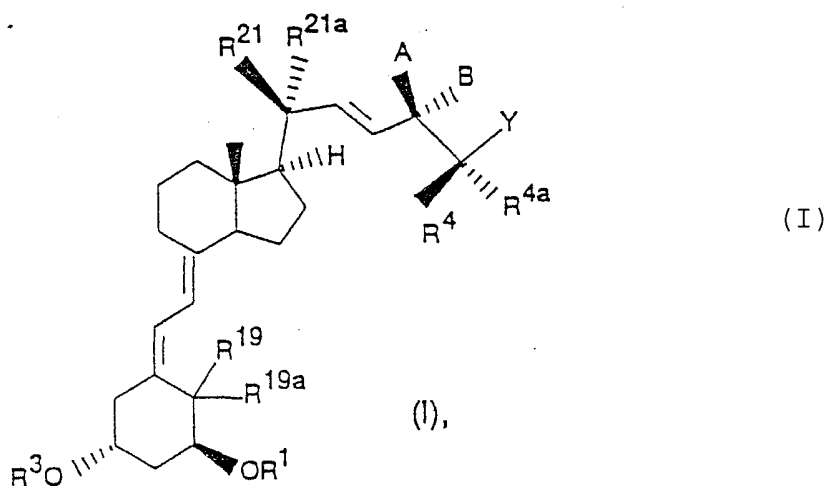
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 25-karbonsyraderivat med allmänna formeln I

5

10

15



vari R^1 och R^3 oberoende av varandra betecknar väteatomer, raka eller förgrenade mättade C_{1-9} -alkanoylgrupper eller aroylgrupper,

20

R^{19} och R^{19a} betecknar vardera väteatomer eller bildar tillsammans en exocyklisk metylengrupp.

A och B tillsammans betecknar en ketosyreatom eller A betecknar en grupp OR^{24} och B en grupp OR^{24} vari R^{24} är en väteatom eller en rak eller förgrenad mättad C_{1-9} -alkanoylgrupp eller aroylgrupp,

25

R^{21} och R^{21a} oberoende av varandra betecknar väteatomer, klor- eller fluoratomer, C_{1-4} -alkylgrupper eller tillsammans en metylengrupp, eller tillsammans med kolatomen 20 bildar en 3-7-ledad, mättad eller omättad karbocyklisk ring,

30

R^4 och R^{4a} samtidigt vardera betecknar väteatomer, klor- eller fluoratomer, trifluormetylgrupper, raka eller förgrenade, mättade C_{1-4} -kolväterester,

35

R^4 och R^{4a} tillsammans med kolatomen 25 bildar en 3-7-ledad, mättad eller omättad karbocyklisk ring och Y är

någon av grupperna $-C(O)NR^5R^{5'}$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)SR^6$, $-CN$,
 vari R^5 och $R^{5'}$ oberoende av varandra och R^6 vardera be-
 tecknar en väteatom eller en rak eller förgrenad C_{1-8} -
 alkylgrupp och R^6 dessutom en omättad, rak eller förgrenad

5

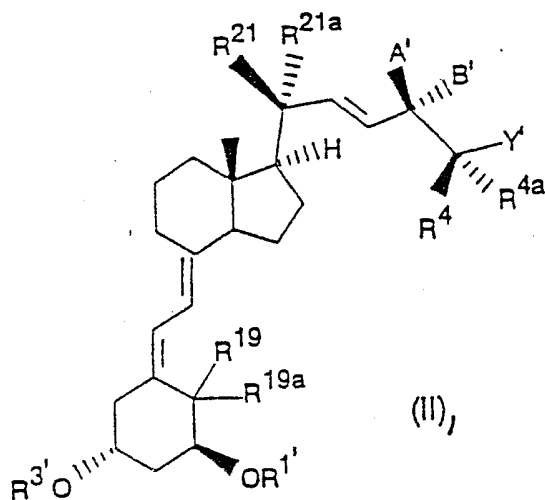
C_{3-8} -kolväterest eller gruppen $-(CH_2)_m-CH(CH_2)_n$

med $m=0$ eller 1 och $n=2, 3, 4, 5$ eller 6 och när $m=1$, så
 kan n dessutom vara 1, kännetecknat av att en före-
 ning med allmänna formeln II

10

15

20



25

R_1 och R_3 är alkyl eller arylsubstituerade, eller
 med både alkyl- och arylgrupper substituerade cilylgrup-
 per,

30

A' och B' är tillsammans en ketogrupp eller en av
 dessa två substituenten är eventuellt en skyddad hydro-
 xigrupp och den andra en väteatom, ovan definierade ci-
 lylskyddsgrupp; en tetrahydrofuranlyl-, tetrahydropyranlyl-,
 metoximetyl-, metoxietoximetyl- eller trimetylcilyletoxi-
 metylgrupp, R^{19} , R^{19a} , R^{21} , R^{21a} , R^4 och R^{4a} betecknar detsam-
 ma som ovan i allmänna formeln I, och Y' betecknar samma
 rester som Y i allmänna formeln I, eller när Y i formel I
 skall vara $-C(O)OR^6$, vari R^6 är väte, så är Y' eventuellt
 en 2-(trimetylcilyl)etylkarboxylsyraestergrupp omvandlas

35

till en förening enligt allmänna formeln I genom samtidigt eller succesiv avspjälkning av hydroxi- och eventuell karboxylsyraskyddsgupper och

eventuellt genom delvis, successiv eller fullständig förestring av de fria hydroxigrupperna och/eller,

när Y' är karboxylgruppen -COOH, om så önskas genom förestring eller omvandling därav till en amidrest -C(O)NR⁵R^{5a}.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R¹, R³ och R²⁴ vardera en väteatom.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R¹, R³ och R²⁴ vardera en acetyl-, propionyl-, n-butyryl-, iso-butyryl-, pivaloyl- eller valerylrest.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R¹, R³ och R²⁴ vardera en bensoylrest.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R⁴ och R^{4a} vardera en metyl-, etyl-, n-propyl-, n-butyl-, iso-propyl-, iso-butyl- eller tert-butylrest.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I är R²¹ en väteatom och R^{21a} metylgrupp.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I är substituenten R²¹ eller R^{21a} en metyl-, etyl-, n-propyl-, n-butyl-, iso-propyl-, iso-butyl- eller tert-butylrest och den andra substituenten är en metylgrupp.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I bildar R²¹ och R^{21a} tillsammans med kolatomen 20 en cyklopropylring.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R²¹ och R^{21a} tillsammans en metylengrupp.

10. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I är R^{21} en fluoratom och R^{21a} en metylgrupp eller R^{21} är metylgrupp och R^{21a} en fluoratom.

5 11. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R^4 och R^{4a} vardera en metyl- eller etylgrupp eller bildar tillsammans med den tertiära kolatomen 25 en cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl- eller cyklohexylring.

10 12. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R^5 , $R^{5'}$ och/eller R^6 , $R^{6'}$ en metyl-, etyl-, n-propyl-, n-butyl-, isopropyl-, isobutyl- eller tert-butylgrupp.

15 13. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas allmänna formel I betecknar R^{19} och R^{19a} vardera en väteatom.

14. Förfarande enligt patentkrav 13, kännetecknat av att i föreningarnas formel I är R^{21} en väteatom och R^{21a} en metylgrupp.

20 15. Förfarande enligt patentkrav 13, kännetecknat av att i föreningarnas R^{21} och R^{21a} gemensamt står för en metylengrupp.

25 16. Förfarande enligt patentkrav 13, kännetecknat av att i föreningarnas formel I är R^{21} och R^{21a} vardera en metylgrupp.

17. Förfarande enligt patentkrav 13, kännetecknat av att i föreningarnas formel I är R^{21} en väteatom och R^{21a} en fluoratom eller omvänt.

30 18. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningarnas formel I är R^{19} och R^{19a} tillsammans en metylengrupp.

19. Förfarande enligt patentkrav 18, kännetecknat av att i föreningarnas formel I är R^{21} en väteatom och R^{21a} en metylgrupp.

20. Förfarande enligt patentkrav 18, kännetecknat av att i föreningarnas formel I är R^{21} och R^{21a} tillsammans en metylengrupp.

21. Förfarande enligt patentkrav 18, kännetecknat av att i föreningarnas formel I är R^{21} och R^{21a} vardera en metylgrupp.

22. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att i föreningar med allmänna formeln I är

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekoko-
 10 lesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyraetylester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-26,27-dimetyl-1,3,24,-trihydroxi-
 9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrametyl-
 ester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekoko-
 15 lesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-1-metyletyl-
 ester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekolesta-
 5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrametylester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekoko-
 20 lesta-5,7,10(19),22-tetraen-24-ättiksyrametylester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekoko-
 lesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyranitril,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-
 sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-
 25 karbonsyrapropylester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekoko-
 lesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-
 9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrametyl-
 30 ester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-
 9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyraetyl-
 ester,
 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-
 35 9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-
 propylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyrabutyl-
ester,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyra-2-
metyl-propylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-
karbonyrapentylester,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyrahexyl-
ester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekoko-
lesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyradimetylamid,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekoko-
lesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyradietylamid,

(5Z,7E,22E)-1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26,27-cyklo-9,10-
sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyradietylamid,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-26,27-cyklo-9,10-
sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyra-n-
butylamid,

(5Z,7E,22E)-1S,3R,24R)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-
sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyrametyl-
ester,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-
sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyrametyylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-
sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyraetyylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-
sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyraetyylester,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-
sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyraoropyl-
ester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-
35 sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonyrapropyl-
ester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-1-metyletylester,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-1-metylestester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrabutylester,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20-metyl-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrabutylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyrametylestester,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyrametylestester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyraetylestester,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyraetylestester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyrapropylester,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyrapropylester

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyra-1-metyletylester,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyra-1-metyletylester

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyrabutylester,

35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),20,22-pentaen-25-karbonsyrabutylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrametyl-
ester,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrametyl-
ester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyraetyl-
ester,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyraetyl-
ester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrapro-
15 pylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrapro-
pylester,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-1-
metyletylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-1-
metyletylester,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrabutyl-
ester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-20,21-metylen-1,3,24-trihydroxi-
9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrabutyl-
30 ester,

(7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyrametyler,

(7E,22E)-(1R,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyrametyler,

35 (7E,22E)-(1R,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyraetyler,

- (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyraetylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyrapropylester,
 5 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyrapropylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyra-1-metyletylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
 10 sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyra-1-metyletylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyrabutylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyrabutylester,
 15 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyrametylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyrametylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
 20 sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyraetylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyraetylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
 sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyrapropylester,
 25 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyrapropylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyra-1-metyletylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
 30 sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyra-1-metyletylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24R) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyrabutylester,
 (7E,22E) - (1R,3R,24S) -1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-
 35 sekokolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonsyrabutylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trien-25-karbonyrametylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trien-25-karbonyraetylester,

5 (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trien-25-karbonyrapropylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,22-trien-25-karbonyra-1-metyletylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
10 kolesta-5,7,22-trien-25-karbonyrabutylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonyrametylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonyraetylester,

15 (7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonyrapropylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
kolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonyra-1-metyletylester,

(7E,22E)-(1R,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-19-nor-9,10-seko-
20 kolesta-5,7,20,22-tetraen-25-karbonyrabutylester,

(7E,22E)-(1R,3R,20S,24R)-20-fluor-1,3,24-trihydroxi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonyraetylester,

(7E,22E)-(1R,3R,20S,24S)-20-fluor-1,3,24-trihydroxi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonyraetylester,

25 (7E,22E)-(1R,3R,20R,24R)-20-fluor-1,3,24-trihydroxi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonyraetylester,

(7E,22E)-(1R,3R,20R,24S)-20-fluor-1,3,24-trihydroxi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonyraetylester,

(7E,22E)-(1R,3R,20S,24R)-20-fluor-1,3,24-trihydroxi-19-
30 nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonyra-1-metyl-
etyl-ester,

(7E,22E)-(1R,3R,20S,24S)-20-fluor-1,3,24-trihydroxi-19-
nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonyra-1-metyl-
etyl-ester, (7E,22E)-(1R,3R,20R,24R)-20-fluor-1,3,24-tri-

35 hydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbon-
syra-1-metyletyl-ester,

(7E,22E)-(1R,3R,20R,24S)-20-fluor-1,3,24-trihydroxi-19-nor-9,10-sekokolesta-5,7,22-trien-25-karbonsyra-1-metyletylester,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrabutylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrabutylester,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-2-metylpropylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-2-metylpropylester,

15 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrapentylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrapentylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrametylester,

20 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyraetylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrapropylester,

25 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-1-metyletylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrabutylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-2-metylpropylester,

30 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyrapentylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-20-metyl-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyraetylester,

35 (5Z,7E,22E)-(1S,3R)-1,3-dihydroxi-20-metyl-24-oxo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbonsyra-1-metyletylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26a,25-cyklo-
26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),2-tetraen-25-karbon-
syraetylester,

5 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24R)-1,3,24-trihydroxi-26a,27-cyklo-
26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbon-
syraetylester,

(5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-26a,27-cyklo-
26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbon-
syra-1-metyletylester,

10 (5Z,7E,22E)-(1S,3R,24S)-1,3,24-trihydroxi-26a,27-cyklo-
26a-homo-9,10-sekokolesta-5,7,10(19),22-tetraen-25-karbon-
syra-1-metyletylester.

23. Förfarande enligt patentkrav 1, känneteck-
nat av att substituenterna R^{1'} och R^{3'} i formel II är
15 tert-butyldimetylcilyl-, tert-butyldifenylcilyl- eller
tri-iso-propylcilylgrupper.

