



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82307 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 3/00

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 35/00

C07C 33/00

C07C 69/608 (2006.01)

C07C 401/00

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 277/00

C07D 333/00

C07F 7/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) НОВІ ПОХІДНІ ВІТАМІНУ D З ЦИКЛІЧНИМИ СУБСТРУКТУРАМИ В БІЧНИХ ЛАНЦЮГАХ, СПОСІБ І ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ДЛЯ ЇХНЬОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ЇХНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) 2002021477

(22) 24.07.2000

(24) 10.04.2008

(86) PCT/EP00/07104, 24.07.2000

(31) 199 35 771.4

(32) 23.07.1999

(33) DE

(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 рік

(72) ШТЕЙНМЕЙЄР АНДРЕАС, ШВАРЦ КАТІКА,
ГІСЕН КЛАУДІЯ, ХАБЕРІ МАРТІН, ФЕНРІХ МАРІ-
АННЕ

(73) ШЕРІНГ АКЦІОНГЕЗЕЛЛЬШАФТ

(56) RU, 2223954, C2, 20.02.2004

WO, 9847866, A2, 29.10.1998

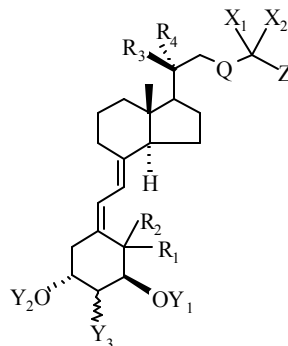
EP, 0927721, A1, 07.07.1999

EP, 0717034, A1, 19.06.1996

EP, 0854138, A2, 22.07.1998

Duraismy, M. & Walborsky, H.M.: "Circular Dichroism
of Isomeric 10-19-Dihydrovitamin D1", Journal of the
american chemical society, Bd.105, Nr.10, 11983,
Seiten 3270-3273.Hatakeyama, S. et al.: "A Novel Convergent Synthesis
of (+)-1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 Using a
Chromium (II)-Mediated Coupling Reaction", Journal
of organic chemistry, Bd.56, Nr.1, 1991, Seite 462,
Abbildung I, Beispiel 10Nemoto, H. et al.: "A Novel o-Quinodimethane Strategy
for an Active Metabolite of Vitamin D3. A Total
Synthesis of 25-Hydroxy Windaus-Grundmann
Ketone", Tetrahedron Letters, Bd. 31, Nr.43, 1990,
seite 6207, Abbildung 3, Beispiel 23.

(57) 1. Похідні вітаміну D загальної формули I



(I)

у якій

Y₁ і Y₂ кожен незалежно один від одного означає
атом водню або групу -C(O)R₅, аY₃ означає атом водню або гідроксигрупу, атом
галогену, групу -OC(O)R₅ або групу -OR₅,

де

R⁵ являє собою ароматичний радикал з 5-12 С-
атомами або аліфатичний, прямоланцюговий або
розгалужений, насичений або ненасичений C₁-
C₁₂алкільний радикал, необов'язково перерваний
1-2 атомами кисню, 1-2 атомами сірки і/або 1-2
NH-групами, і/або необов'язково заміщений 1-2
гідроксигрупами, 1-2 аміногрупами, 1-2 SH-
групами, 1-2 COOH-групами і/або 1-2 фенільними
групами,і група Y₃ може бути представлена як у 2α-, так і в
епімерній 2β-конфігурації,R₁ і R₂ кожен означає атом водню або обидва ра-
зом являють собою екзоциклічну метиленову гру-
пу,

(13) C2

(11) 82307

(19) UA

R₃ і R₄ кожен незалежно один від одного означає атом водню, атом фтору, хлору або бром, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, обидва разом являють собою метиленову групу або разом із четвертинним атомом вуглецю 20 утворюють 3-7-членне, насичене або ненасичене карбоциклічне кільце,

Q означає прямоланцюгову алкіленову групу з 1-5 атомами вуглецю,

X₁ і X₂ разом означають кетокисневий атом із подвійним зв'язком або незалежно один від одного означають атом водню, гідроксигрупу, -OC(O)R₅-групу, атом фтору, хлору або бром, при цьому X₁ і X₂ не повинні кожен одночасно означати гідроксигрупу або -OC(O)R₅-групу,

Z означає карбоциклічне або гетероциклічне, не обов'язково ароматичне або гетероароматичне кільце з 5 або 6 членами або конденсованою циклічною системою, що складається з 5- і 6-членного кільця або ж двох 6-членних кілець, які можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору, хлору, бром, йоду, однією або декількома гідроксигрупами, однією або декількома COOR₆-групами, однією або декількома C₁-C₆алкільними групами, які у свою чергу можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору, хлору, бром, йоду, C₁-C₆алкоксигрупами і/або COOR₆-групами, при цьому

R₆ являє собою C₁-C₆алкільну групу, бензильну групу або фенільну групу, а саме,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-19-

нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-19-

нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-

9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-

9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-

нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-

нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(тіазол-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-

9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-

9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(тіазол-2-іл)-

24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтіазол-2-

іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-

гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-

гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-

он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-

9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-

9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(тієн-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-

секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-

секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-

нор-9,10-секохола-5,7-трієн-1,2,3,24-тетрол,

(7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-

нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24-тетрол,

(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(тієн-2-іл)-1,2,3-тригідрокси-

24a-гомо-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-

19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-

19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтієн-2-іл)-

24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-

гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-

гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтієн-2-

іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-24a-

он,

(7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24-

тетрол,

(7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24-

тетрол,

(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-1,2,3-

тригідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-

дієн-24a-он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(5-етилтієн-2-іл)-24a-гомо-

19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(5-етилтієн-2-іл)-24a-гомо-

19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-[5-(2-гідроксіетил)-4-

метилтіазол-2-іл]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-

5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-[5-(2-гідроксіетил)-4-

метилтіазол-2-іл]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-

5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-[5-(2-гідроксіетил)-

4-метилтіазол-2-іл]-24a-гомо-19-нор-9,10-

секохола-5,7-дієн-24a-он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(бензотіазол-2-іл)-24a-гомо-

19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(бензотіазол-2-іл)-24a-гомо-

19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-24a-(бензотіазол-2-іл)-1,3-дигідрокси-

24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(бензофуран-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(бензофуран-2-іл)-24a-гомо-

19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-24a-(бензофуран-2-іл)-1,3-дигідрокси-

24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(бензотіофен-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(бензотіофен-2-іл)-24a-

гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он,
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24а-он,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
 (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24а-фтор-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3-діол,
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24а-фтор-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3-діол,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24а-фтор-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3-діол,
 (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24а-фтор-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3-діол,
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(ацетилокси)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол,
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24а-(ацетилокси)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол,
 (7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(2,2-диметилпропаноїлокси)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол,
 (7E)-(1R,3R,24aS)-24а-(2,2-диметилпропаноїлокси)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол,
 (7E)-(1R,3R)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол,
 а також усі можливі епімери або діастереомери та їхні суміші.

2. Похідні вітаміну D загальної формули I за п. 1, у якій

R₃ або R₄ означає водень,

X₁ і X₂ обидва разом означають карбонільну групу або X₁ означає гідроксильну групу або атом фтору, а X₂ означає атом водню, або X₁ означає атом водню, а X₂ означає гідроксильну групу або атом фтору, або X₁ означає -OC(O)R₅-групу, а X₂ означає атом водню, або X₁ означає атом водню, а X₂ означає -OC(O)R₅-групу і

Z являє собою ароматичну циклічну систему.

3. Похідні вітаміну D загальної формули I за п. 1, у якій

R₃ або R₄ означає водень,

X₁ і X₂ обидва разом означають карбонільну групу або X₁ означає гідроксильну групу або атом фтору, а X₂ означає атом водню, або X₁ означає атом водню, а X₂ означає гідроксильну групу або атом фтору, або X₁ означає -OC(O)R₅-групу, а X₂ означає атом водню, або X₁ означає атом водню, а X₂ означає -OC(O)R₅-групу і

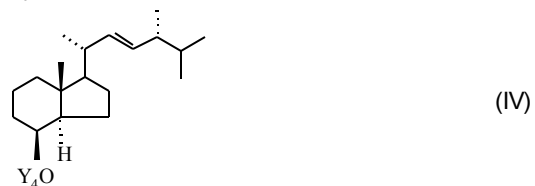
Z являє собою гетероароматичну циклічну систему.

4. Похідні вітаміну D загальної формули I за п. 1, де стереохімія в положенні 20 представлена в неприродній 20-епіконфігурації.

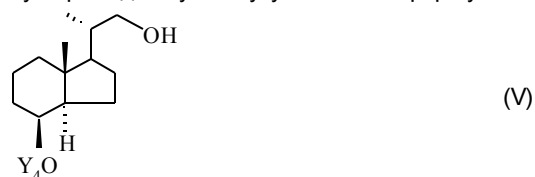
5. Спосіб одержання сполук загальної формули I за п. 1, де Q означає C₂-C₅алкіл, який **відрізняється** тим, що сполуку формули III



введенням захисної групи Y₄ переводять у сполуку формули IV



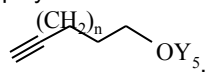
в якій Y₄ означає триалкілсилільну захисну групу, силільну захисну групу зі змішаним арилалкілним заміщенням, тетрагідропіранільну або тетрагідрофуранільну захисну групу, шляхом оксидативного розщеплення подвійного зв'язку переводять у сполуку загальної формули V



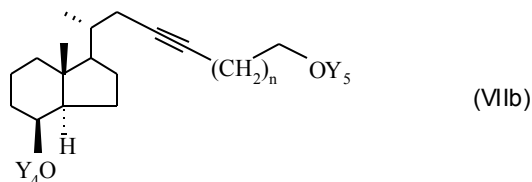
спирт за рахунок введення будь-якої відхідної групи L переводять у сполуку загальної формули VI



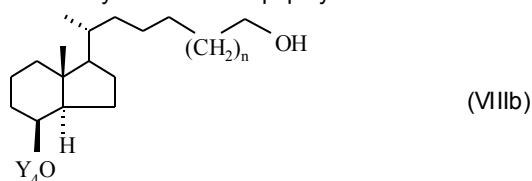
у якій L означає будь-яку відхідну групу, а Y₄ означає триалкілсилільну захисну групу, силільну захисну групу зі змішаним арилалкілним заміщенням, тетрагідропіранільну або тетрагідрофуранільну захисну групу, піддають взаємодії з алкінолом формули



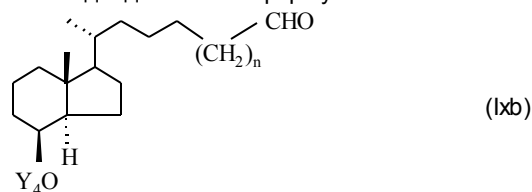
у якій Y_5 являє собою тетрагідропіранільну групу або бензильну групу, а n означає 0, 1, 2, 3, депротонуваним за допомогою відповідної основи, такої як гідрид натрію, гідрид калію, бутиллітій або амід натрію, з одержанням сполуки загальної формули VIIb



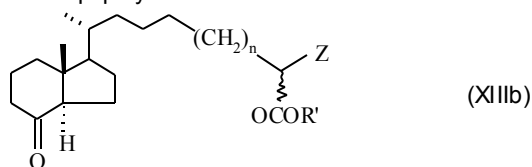
у якій Y_5 має зазначені вище значення, далі в будь-якій послідовності підрують потрійний зв'язок, і необов'язково наявну ще захисну групу Y_5 звичайним шляхом відщеплюють з метою одержання сполуки загальної формули VIIIb



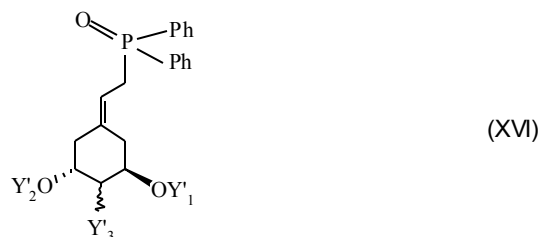
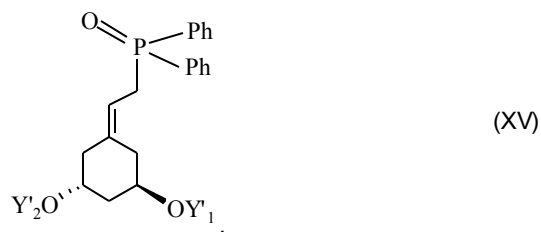
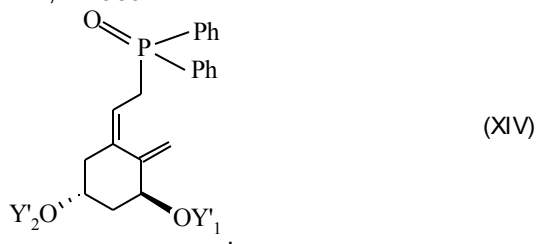
вільну гідроксигрупу якої за допомогою відповідних окислювачів, таких як хлорхромат піридинію, дихромат піридинію, окислюванням згідно зі Сверном або окислюванням згідно з Колінзом переводять потім в альдегід загальної формули IXb



який взаємодією з нуклеофілом Z' , що являє собою будь-яку нуклеофільну форму радикалів із числа зазначених для Z , переведенням вільної гідроксигрупи в групу $OCOR'$, де R' означає C_1 - C_5 алкіл, відщипленням захисної групи Y_4 і окислюванням вільної гідроксигрупи переводять у кетон загальної формули XIIb

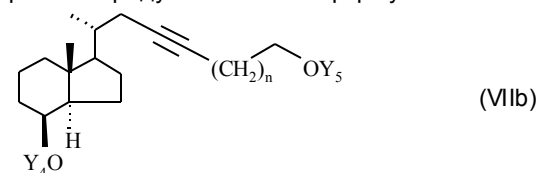


який потім звичайним шляхом за реакцією Віттіга з використанням одного з відомих фосфонатів формул XIV, XV або XVI

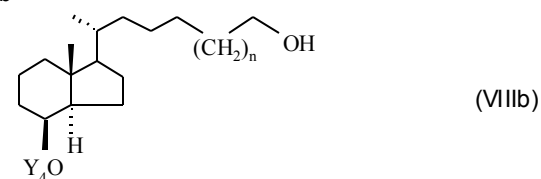


після відщиплення захисних груп переводять у сполуки загальної формули I.

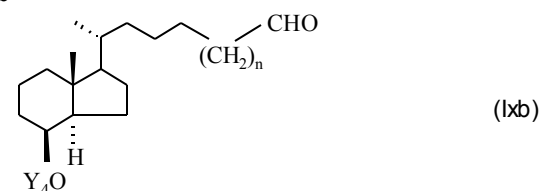
6. Проміжні продукти загальних формул VIIb



VIIIb



i IXb



відповідно до способу за п. 5, при цьому Y_4 , Y_5 і n мають значення, зазначені в п. 5.

7. Фармацевтичні препарати, які містять у своєму складі принаймні одну сполуку за п. 1 разом із фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами й носіями.

8. Застосування похідних вітаміну D загальної формули I за п. 1 для одержання відповідних лікарських засобів.

9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для лікування захворювань, які характеризуються гіперпроліферацією і відсутністю диференціювання клітин (наприклад, гіперпроліферативних захворювань шкіри: псоріазу, лишая Pituriasis subia pilasis, вугнів та іхтіозу; шкірної сверблячки; пухлинних захворювань і передраку: пухлин шлунково-кишкового тракту, раку молочної залози, пухлин легенів, раку передміхурової залози, лейкозів, лімфоми Т-клітин, меланоми, бета-клітинного раку, лускатого

раку, актинічного кератозу, шийної дисплазії, пухлин будь-якого типу, які дають метастази).

10. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для лікування й профілактики захворювань, які характеризуються порушенням рівноваги імунної системи (наприклад, екземи, atopічних захворювань і запальних захворювань: ревматоїдного артриту, захворювань дихальних шляхів, таких як астма, автоімунних захворювань, таких як розсіяний склероз, цукрового діабету типу I, важкої міастенії, червоного вовчаку, склеродермії, бульозних захворювань шкіри, таких як пемфігус, пемфігоїд, при реакціях відторгнення аутологічних, алогенних або гетерологічних трансплантатів, а також СНІДу).

11. Застосування за п. 9, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб включає і інші засоби, які мають імуносупресорну дію, такі як циклоспорин А, FK 506, рапаміцин і антитіла до CD4.

12. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для терапії вторинного гіперпаратиреозу і ниркової остеодистрофії, а також цукрового діабету типу II.

13. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для локального введення для прискореного загоєння ран, а також для лікування старіння шкіри або індукованої медикаментами атрофії шкіри.

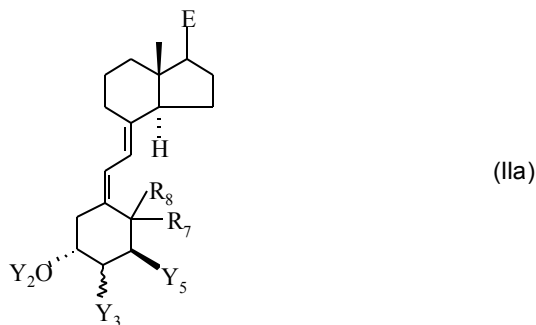
14. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для лікування захворювань, які супроводжуються порушенням росту волосся, з метою сприяння фізіологічному процесу росту волосся.

15. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для терапії та профілактики старечого остеопорозу, клімактеричного остеопорозу, індукованого стероїдами остеопорозу і для прискореного загоєння артропластики.

16. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для лікування дегенеративних захворювань периферичної й центральної нервової системи.

17. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для терапії й профілактики артерioskлерозу, для терапії гіперкальціємії, для контролю фертильності, при СНІДі, як імуностимуляторів, при прсрутизмі і гранулематозних захворюваннях.

18. Спосіб одержання сполук загальної формули IIa



в якій E означає будь-який бічний ланцюг, R₇ і R₈ кожен незалежно один від одного означає атом водню, метильну групу або обидва разом

утворюють екзоциклічну метиленову групу або циклопропільне кільце,

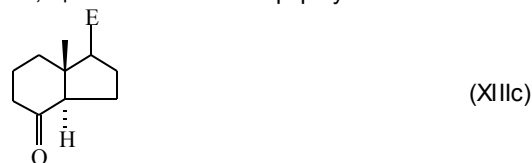
Y₂ означає атом водню або групу -(CO)R₅,

Y₃ означає атом водню, гідроксигрупу, атом галогену, групу -O(CO)R₅ або OR₅-групу, де

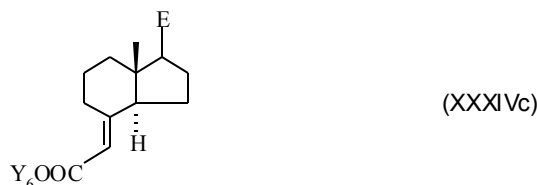
R₅ являє собою аліфатичний C₁-C₁₂алкільний радикал, необов'язково перерваний 1-2 атомами кисню, 1-2 атомами сірки і/або 1-2 NH-групами, і/або необов'язково заміщений 1-2 гідроксигрупами, 1-2 аміногрупами, 1-2 SH-групами, 1-2 COOH-групами і/або 1-2 фенільними групами, або являє собою ароматичний радикал з 5-12 C-атомами, Y₅ означає атом фтору, (CH₂)_n-OH-групу або (CH₂)_n-O(CO)R₅-групу,

де n означає 0-4,

і необов'язково наявні гідроксигрупи, представлені при потребі в захищеній формі, який **відрізняється** тим, що кетон загальної формули XIIc



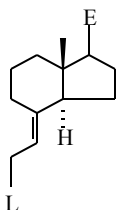
в якій E означає будь-який бічний ланцюг, а необов'язково наявні кетогрупи і/або гідроксигрупи представлені в захищеній формі, взаємодією з ефіром триметилсилілоцтової кислоти в присутності відповідної основи, наприклад, н-бутиллітію або алюмогідриду літію, або з відповідним реагентом Віттіга в апротонному розчинникові, такому як толуол, тетрагідрофуран, діетиловий ефір або діоксан, переводять у сполуку загальної формули XXXIVc



у якій Y₆ означає C₁-C₈алкільну групу, бензильну групу або фенільну групу, складноефірну групу за реакцією з відновником, таким як дізобутилалюмогідрид, алюмогідрид літію, диборан або червоний алюміній (RedAl), у гексані, толуолі, тетрагідрофурані, діетиловому ефірі або діоксані, переводять в аліловий спирт загальної формули XXXVc

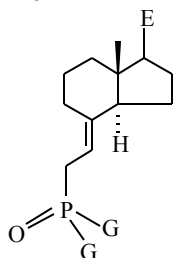


цей аліловий спирт відомим чином переводять у сполуку загальної формули XXXVd



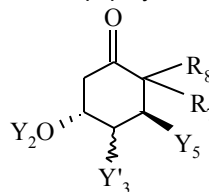
(XXXVd)

у якій L означає галоген, мезилат, тозилат, трифлат, нонафлат, зазначену сполуку виділяють або, при потребі, утворюють *in situ* і далі відразу ж перетворюють на реагент Віттіга загальної формули XXXVIc



(XXXVIc)

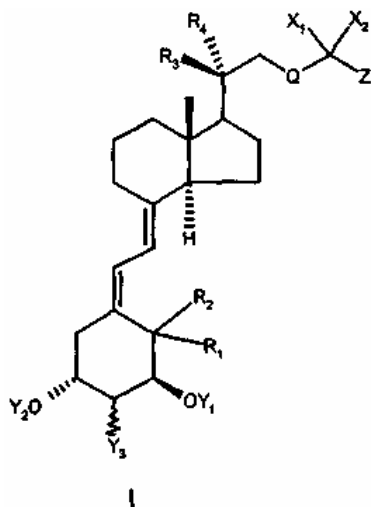
в якій G означає C₁-C₁₀алкілну групу, C₁-C₁₀алкоксигрупу, фенільну групу або феноксигрупу, потім зазначений реагент Віттіга при дотриманні відомих умов піддають взаємодії з кетоном загальної формули XXXIIIc



(XXXIIIc)

у якій Y₃ означає атом водню, атом галогену або захищену гідроксигрупу, групу -O(CO)R₅ або OR₅-групу, а Y₅, R₇ і R₈ мають зазначені вище значення, і при потребі захисні групи відщеплюють.

Даний винахід стосується нових похідних вітаміну D загальної формули I

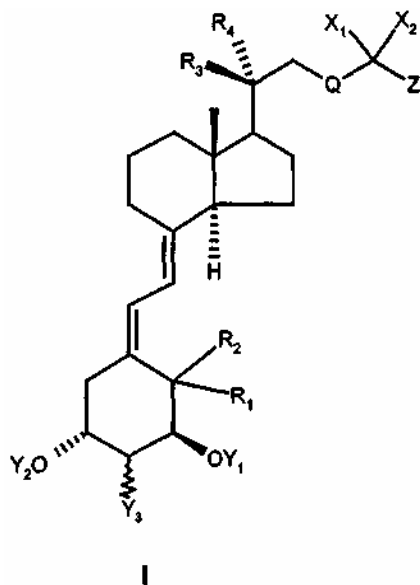


Варто послатися також на заявку WO 94/07853, де описуються гідроксильовані біля С-24 25-карбонокислотні похідні кальцитріолу, які мають більш позитивний спектр дії у порівнянні з кальцитріолом. Сказане справедливо також і у відношенні нових похідних вітаміну D з іншими замісниками біля С-25 [заявка WO 97/00242]. Хоча здатність провокувати гіперкальціємію в цих випадках помітно знижується, ефекти, які інгібують проліферацію і стимулюють диференціювання, зберігаються. Як правило, однак, введення 24-гідроксильної групи приводить до метаболічної дестабілізації похідних. З цієї причини зазначені сполуки придатні для системного застосування лише обмеженою мірою.

Таким чином, існує настійна потреба в нових похідних вітаміну D, які при збереженні приблизно такого ж позитивного або більш довершеного механізму дії, що й у сполук з рівня техніки [описаних, насамперед, у заявках WO 94/07853 і WO 97/00242], завдяки більш високій метаболічній стабільності могли б ефективніше застосовуватися для системного введення.

Ураховуючи вищевикладене, в основу даного винаходу була покладена задача одержати похідні вітаміну D зазначеного типу. Цю задачу вирішують за допомогою сполук, наведених у формулі винаходу.

Відповідно до цього даний винахід стосується похідних вітаміну D загальної формули I



у якій

Y_1 і Y_2 кожен незалежно один від одного означає атом водню або групу $-C(O)R_5$, а

Y_3 означає атом водню або гідроксигрупу, атом галогену, групу $-OC(O)R_5$ або групу $-OR_5$, де

R^5 являє собою ароматичний радикал з 5-12 С-атомами або аліфатичний, прямоланцюговий або розгалужений, насичений або ненасичений C_1 - C_{12} алкільний радикал, необов'язково перерваний 1-2 атомами кисню, 1-2 атомами сірки й/або 1-2 NH-групами й/або необов'язково заміщений 1-2 гідроксигрупами, 1-2 аміногрупами, 1-2 SH-

групами, 1-2 $COOH$ -групами й/або 1-2 фенільними групами,

і група Y_3 може бути представлена як у 2α -, так і в епімерній 2β -конфігурації,

R_1 і R_2 кожний означає атом водню або обидва разом являють собою екзоциклічну метиленову групу,

R_3 і R_4 кожен незалежно один від одного означає атом водню, атом фтору, хлору або броду, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю, обидва разом являють собою метиленову групу або разом з четвертинним атомом вуглецю 20 утворюють 3-7-членне, насичене або ненасичене карбоциклічне кільце,

Q означає прямоланцюгову алкільнову групу з 1-5 атомами вуглецю,

X_1 і X_2 разом означають атом кисню кетокислоти, з'єднаний подвійним зв'язком, або незалежно один від одного означають атом водню, гідроксигрупу, $-OC(O)R_5$ -групу, атом фтору, хлору або броду, при цьому X_1 і X_2 не мають кожен одночасно означати гідроксигрупу чи $-OC(O)R_5$ -групу,

Z означає карбоциклічне або гетероциклічне, необов'язково ароматичне або гетероароматичне кільце з 5 або 6 членами, або конденсовану циклічну систему, яка складається з 5- і 6-членного кільця або ж двох 6-членних кілець, які можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору, хлору, броду або йоду, однією або декількома гідроксигрупами, однією або декількома $COOR_6$ -групами, однією або декількома C_1 - C_5 алкільними групами, які, у свою чергу, можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору, хлору, броду або йоду, C_1 - C_6 алкоксигрупами й/або $COOR_6$ -групами, при цьому

R_6 являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, бензильну групу або фенільну групу, а також усіх можливих епімерів або діастереомерів і їхніх сумішей.

Винахід стосується далі способу одержання пропонованих сполук, проміжних продуктів способу, а також застосування пропонованих сполук для одержання відповідних лікарських засобів.

Особливо бажані варіанти здійснення винаходу є об'єктом залежних пунктів формули винаходу. Група $-C(O)R_5$, зазначена як значення радикалів Y_1 і Y_2 , може нести від 1 до 13 атомів вуглецю і являє собою похідне насамперед насичених карбонових кислот. Радикали при цьому можуть бути циклічними, ациклічними, прямоланцюговими або розгалуженими, насиченими або ненасиченими, карбоциклічними або гетероциклічними. Бажано дериватизувати радикали зі C_1 - C_9 карбонових кислот. Як приклади, можна назвати мурашину кислоту, октову кислоту, пропіонову кислоту, бутанову кислоту, пентанову кислоту і півалінову кислоту. Особливо бажаними значеннями Y_1 і Y_2 кожного незалежно один від одного, є відповідно атом водню або ацетильна, пропіонільна або півалоїльна група.

Наведене пояснення справедливе також стосовно групи $-OC(O)R_5$, зазначеної як значення радикалів Y_3 , X_1 і X_2 .

Y_3 може являти собою атом водню, атом фтору, хлору або броду, або гідроксигрупу, OR_5 -групу або $-OC(O)R_5$ -групу.

Зазначена для Y_3 алкоксигрупа може бути прямоланцюговою або розгалуженою, бажано незаміщеною і не перерваною гетероатомами, і може являти собою, наприклад, метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси- або трет-бутоксигрупу з бажаною довжиною ланцюга C_1-C_9 .

R_3 і R^4 незалежно один від одного можуть означати відповідно атом фтору, хлору або броду, алкільну групу з 1-4 атомами вуглецю (метильну, етильну, н-пропільну, ізопропільну, н-бутильну, ізобутильну або трет-бутильну групу), а обидва разом можуть являти собою метиленову групу або разом із четвертинним атомом вуглецю 20 можуть утворювати 3-7-членне, насичене або ненасичене карбоциклічне кільце.

Для R_3 і R_4 рекомендуються наступні бажані комбінації: $R_3 = H$, $R_4 =$ або метил $R_3 =$ метил, $R_4 = H$; $R_3 = R_4 =$ метил; R_3 і R_4 разом утворюють метиленову групу або разом із третинним атомом вуглецю 20 утворюють циклопропільне кільце.

Можливий радикал R_5 у зазначеній для Y_3 , X_1 і X_2 групі $-OC(O)R_5$ являє собою органічний радикал з 1-12 C-атомами, дериватизований із карбонових кислот відповідно з подовженням на один вуглецевий атом ланцюгом. Такі радикали можуть бути насиченими або ненасиченими, розгалуженими або нерозгалуженими, насиченими або ненасиченими, ациклічними, карбоциклічними або гетероциклічними. Як приклади радикала R_5 можна назвати метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл і феніл. Разом з тим, можливі також радикали амінокислот, які зустрічаються у природі.

Бажаний радикал R_5 являє собою похідне C_1-C_9 , насамперед C_2-C_5 алканкарбонових кислот, таких, наприклад, як оцтова кислота, пропіонова кислота, масляна кислота або півалоїнова кислота. З ароматичних груп бажаними є фенільна група і заміщені фенільні групи.

Зазначена як значення для R_6 алкільна група може бути прямоланцюговою або розгалуженою, насиченою або ненасиченою і може являти собою метил, етил, пропіл, бутіл, ізобутіл, тер-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил або гексил.

Зазначена як значення для R_6 бензильна група і фенільна група можуть бути незаміщеними або ж можуть бути заміщені одним або декількома атомами галогену, однією або декількома гідроксигрупами, C_1-C_4 алкоксигрупами, CF_3 -групами або аміногрупами. Бажані незаміщені бензильна й фенільна групи.

Q означає бажано метиленову, етиленову або пропіленову групу.

X_1 і X_2 обидва разом бажано утворюють карбонільну групу, або X_1 означає гідроксильну групу або атом фтору, а X_2 означає атом водню, або X_1 означає атом водню, а X_2 означає гідроксильну групу або атом фтору, або X_1 означає $-OC(O)R_6$ -групу, а X_2 означає атом водню, або X_1 означає атом водню, а X_2 означає $-OC(O)R_6$ -групу.

Обидва варіанти, у яких X_1 і X_2 означають OH або X_1 і X_2 означають $OC(O)R_6$, є виключенням, оскільки недоцільні з хімічної точки зору.

Z означає переважно фенільне кільце, заміщене в орто-, мета- або пара-положенні однією або декількома метокси-, етокси-, пропокси-, гідро-

ксигрупами, фтором, хлором, бромом, метильними, етильними, пропільними або трифторметильними групами, або Z являє собою бажано гетероциклічну систему, таку, наприклад, як фуранове, тіофенове, піразольне, пірольне, оксазольне, тіазольне або імідазольне кільце, яке в одному або декількох будь-яких положеннях може нести металні, етильні або пропільні групи, які, у свою чергу, можуть бути заміщені галогеном гідроксигруп, і яке кільце може бути зв'язане через будь-який C-атом з основною системою, або Z являє собою бажано гетероциклічну конденсовану систему, таку, наприклад, як бензофуранову, бензотіофенову, бензімідазольну, бензоксазольну, бензотіазольну або індолюну систему, що у будь-якому положенні може нести метильні, етильні або пропільні групи, які у свою чергу можуть бути заміщені галогеном гідроксигруп, і яка система може бути зв'язана через будь-який C-атом з основною системою.

При використанні поняття "галоген" стосовно зразка заміщення радикалів маєтись на увазі фтор, хлор, бром або йод, а як відхідна група в способі - бажано бром або йод.

До найбільш бажаних сполук загальної формули I за винаходом належать такі сполуки:

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-24a-он,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол,

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-24a-он,

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-24a-он,

(7E)-(1R,3R)-24a-(бензофуран-2-іл)-1,3-дигідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-он,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(бензотіофен-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(бензотіофен-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R)-24a-(бензотіофен-2-іл)-1,3-дигідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-он,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-он,
етилловий ефір (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-дигідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-іл)-3-[[4-метоксифеніл]метокси]-1H-піразол-4-карбонової кислоти,
етилловий ефір (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-дигідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-іл)-3-гідрокси-1H-піразол-4-карбонової кислоти,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-он,
(7E)-(1R,2R,3R,24aR)-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,2,3,24a-тетрол,
(7E)-(1R,RS,3R,24aS)-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,2,3,24a-тетрол,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-трифторметилфеніл)-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-трифторметилфеніл)-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-трифторметилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-он,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-метоксифеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-метоксифеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метоксифеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-он,
(7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24a-он,
(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохоло-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохоло-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохоло-5,7,10(19)-триєн-24a-он.

(52,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(52,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-он,
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
(7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он,
(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-он,
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
(5Z,7E)-(1S,3R24S)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол,
(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3-діол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3-діол,
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3-діол,
(5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3-діол,
(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(ацетилокси)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(ацетилокси)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(2,2-диметилпропаноїлокси)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(2,2-диметилпропаноїлокси)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол,
(7E)-(1R,3R)-2-бром-24a-(Тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-Нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол.

Пропоновані у винаході речовини мають помітно більш високу метаболічну стабільність у порівнянні зі спорідненими з ними за своєю структурою сполуками з рівня техніки, що дозволяє застосовувати їх для системного введення.

На відміну від структурно споріднених сполук з рівня техніки деякі з речовин за винаходом відрізняються, крім того, і тим, що впливають на диференціацію клітин, не впливаючи при цьому на баланс кальцію в бік його збільшення.

Ряд інших речовин за винаходом мають антагоністичний або частково антагоністичний механізм дії, що відкриває нові можливості для їхнього застосування.

Дослідження біологічної активності

Активність пропонованих речовин як похідних вітаміну D визначають у тесті на зв'язування кальцитріолу з рецептором. З цією метою використовують екстракт протеїну, взятого з кишечника молоді свині. Екстракт протеїну, який містить рецептор, інкубують у спеціальній трубці з ^3H -кальцитріолом (5×10^{-10} моль/л) у реакційному об'ємі 0,27 мл при відсутності й у присутності досліджуваних речовин протягом 2 год. при 4°C . Для розділення вільного й зв'язаного з рецептором кальцитріолу використовують метод абсорбції з деревним вугіллем і декстраном як абсорбентами. З цією метою до кожної трубки вводять по 250 мкл суспензії з деревного вугілля і декстрану і при 4°C інкубують протягом 20 хв. Потім зразки протягом 5 хв. при 4°C центрифугують при 10000g. Супернатант декантують і після одногодинного зрівноважування в Рісофлюор 15TM проводять виміри за допомогою бета-лічильника.

Криві конкурентного зв'язування, одержані для різних концентрацій досліджуваної речовини, а також порівняльної речовини (немічений кальцитріол) при постійній концентрації стандартної речовини (^3H -кальцитріол), співвідносять одну з одною і визначають коефіцієнт конкурентного зв'язування (KK3). Цей коефіцієнт являє собою частку від розподілу концентрацій відповідної досліджуваної і порівняльної речовин, необхідних для 50%-вого конкурентного зв'язування:

$$\text{KK3} = \frac{\text{концентрація досліджуваної речовини при 50\% - вому конкурентному зв'язуванні}}{\text{концентрація порівнюваної речовини при 50\% - вому конкурентному зв'язуванні}}$$

Для виявлення швидкості й ефективності дії різних похідних кальцитріолу стосовно гіперкальціємії проводять описане нижче дослідження. У цих цілях використовують контроль (основу розчину), порівняльну речовину (1,25-дигідроксивітамін D=кальцитріол) і досліджувану речовину, визначаючи їхню дію відповідно після одноразового

підшкірного введення здоровим самцям пацюків вагою 140-170г, об'єднаних у групи по десять особин у кожній. Під час дослідів тварин розміщують у спеціальних клітках для визначення екскреції води і мінеральних речовин. Сечу збирають двома фракціями (0-16 год. і 16-22 год). Нестачу надходження до організму кальцію до моменту збігу 16 год., обумовлену відсутністю корму, компенсують оральним уведенням кальцію (0,1 мМ розчин кальцію в 6,5%-вій α -гідроксипропілцелюлозі, 5 мл/тварину). Наприкінці дослідів тварин умертвляють шляхом декапітації і знекровлюють із метою визначення рівню кальцію в сироватці. Для первинного скринінгу *in vivo* використовують одну єдину стандартну дозу (200 мкг/кг). Для обраних речовин на підставі отриманих результатів будують криву залежності доза-дія. Гіперкальціємічна дія проявляється в підвищеному, в порівнянні з контролем, рівні кальцію в сироватці.

Значимість виявлених відмінностей між групами, обробленими досліджуваною й порівняльною речовинами, і контрольними групами, а також відмінністю між групами, обробленими досліджуваною речовиною й обробленими порівняльною речовиною, визначають методами статистичного аналізу. Одержаний результат виражають у вигляді співвідношення доз СД (СД являє собою коефіцієнт, що розраховується поділом дози досліджуваної речовини на дозу порівняльної речовини для порівнянних ефектів).

Дію аналогів кальцитріолу, яка стимулює диференціювання, визначають також у кількісному відношенні.

З літератури [D.J. Mangelsdorf та ін., *Jour. Cell. Biol.* 98, стор.391 (1984)] відомо, що обробка лейкоцитних клітин людини (промієлоцитні клітини лінії HL 60) *in vitro* кальцитріолом індукує диференціювання клітин до макрофагів. Клітини HL 60 культивують у тканинному культуральному середовищі (RPMI+10% фетальної телячої сироватки) при 37°C на повітрі в атмосфері з 5%-вим умістом CO_2 .

Для дослідження речовин клітини відокремлюють центрифугуванням і в кількості $2,0 \times 10^5$ клітин/мл поміщають у тканинне культуральне середовище, яке не містить фенолового червоного. Потім досліджувані речовини розчиняють в етанолі та за допомогою тканинного культурального середовища без фенолового червоного розводять до потрібної концентрації. Одержані розведення змішують із клітинною суспензією у співвідношенні 1:10 і по 100 мкл цієї, змішаної із речовиною, клітинної суспензії за допомогою піпетки вносять у лунки 96-лункового планшета. З метою контролю клітинну суспензію аналогічним чином змішують із розчином. Після інкубації протягом 96 год. при 37°C на повітрі в атмосфері з 5%-вим умістом CO_2 до кожної лунки 96-лункового планшета до клітинної суспензії за допомогою піпетки додають 100 мкл розчину ТНГ/ТФА (ТНГ=тетразолієвий нітроголубий, кінцева концентрація в суміші 1 мкг/мл; ТФА=тетрадеканоїлфорболмірестат-13-ацетат, кінцева концентрація в суміші 2×10^{-7} молів/л). У результаті 2-годинної інкубації при 37°C на повітрі в атмосфері з 5%-вим вмістом CO_2 завдяки внут-

рішньоклітинному вивільненню кисневих радикалів, стимульованому ТФА, у диференційованих до макрофагів клітинах ТНГ відновлюється до нерозчинного формагану. Для завершення реакції клітинну суспензію, яка знаходиться в лунках 96-лункового планшета, відфільтровують за допомогою вакуум-фільтра, і клітини за рахунок додавання метанолу фіксують на дні планшета, після чого проводять сушіння. З метою розчинення внутрішньоклітинних кристалів формагану, що утворилися, до кожної лунки планшета додають за допомогою піпетки 100мкл гідроксиду калію (2молі) і 100мкл диметилсульфоксиду і протягом 1хв. обробляють ультразвуком. Концентрацію формагану визначають методом спектрофотометрії при довжині хвилі 650нм. Мірою індукції диференціювання клітин HL 60 до макрофагів служить утворена концентрація формагану. Одержаний результат виражають у вигляді співвідношення доз СД (СД являє собою коефіцієнт, що розраховується поділом дози досліджуваної речовини на дозу порівняльної речовини для порівнянних 50%-вих максимальних ефектів).

Результати дослідження зі зв'язування кальцитріолу з рецептором, а також визначення співвідношення доз, що обумовлює відповідну індукцію диференціювання клітин HL 60, і співвідношення доз, що впливає тією чи іншою мірою на гіперкальціємію, наведено нижче в узагальненому вигляді.

Приклади використовуваних у дослідженні речовин:

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол(16a),
(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(оксазол-4-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол(20a),

(7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол(55b),

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он(57),

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24-(тіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24a-тріол(217a).

	ККЗ	СД (HL 60)	СД (Ca)
16a	5	5	>30
20a	3	2	>50
55b	5	8'	>100
57	12	2	>350
217a	7	100	>300
кальцитріол	1	1	1

Зазначені сполуки, поряд із вираженою спорідненістю до рецептора вітаміну D, виявляють помітну активність стосовно диференціювання клітин. Індукція ж гіперкальціємії спостерігається лише при значно більш високих дозах у порівнянні з кальцитріолом.

Завдяки зниженій здатності викликати гіперкальціємію, а також високій метаболічній стабільності речовини за даним винаходом можуть особливо успішно застосовуватися для одержання лікарських засобів, призначених для лікування захворювань, які характеризуються гіперпроліферацією й відсутністю диференціювання клітин. До таких

захворювань належать, серед інших, гіперпроліферативні захворювання шкіри (псоріаз, лишай (Pitiriasis subia pilasis), вугри, іхтіоз) і шкірна сверблячка, а також пухлинні захворювання і передрак (наприклад, пухлини шлунково-кишкового тракту, рак молочної залози, пухлини легень, рак передміхурової залози, лейкози, Т-клітинна лімфома, меланома, бета-клітинний рак, лускатий рак, актинічний кератоз, шийна дисплазія, пухлини будь-якого типу, які дають метастази).

Рівною мірою, пропоновані у винаході речовини придатні для лікування й профілактики захворювань, що характеризуються порушенням рівноваги імунної системи. До них належать екземи, atopічні захворювання і запальні захворювання (ревматоїдний артрит, захворювання дихальних шляхів, наприклад, астма), а також автоімунні захворювання, такі, наприклад, як розсіяний склероз, цукровий діабет типу I, важка міастенія, червоний вовчак, склеродермія, булезні захворювання шкіри (пемфігус, пемфігоїд), крім того, реакції відторгнення аутологічних, алогенних або гетерологічних трансплантатів, а також СНІД. При всіх перелічених захворюваннях нові сполуки загальної формули I можуть з успіхом застосовуватися також у поєднанні з іншими засобами, які мають імуносупресорну активність, такими як циклоспорин А, FK 506, рапаміцин і антитіла до CD4.

Субстанції за винаходом придатні також для терапії вторинного гіперпаратиреозу і ниркової остеодистрофії, обумовлених властивістю кальцитріолів знижувати синтез паратгормонів.

Присутність рецептора вітаміну D у клітинах підшлункової залози, які продукують інсулін, дозволяє застосовувати речовини за винаходом завдяки підвищенню секреції інсуліну для терапії цукрового діабету типу II.

Далі, несподіваним чином було встановлено, що внаслідок місцевого застосування пропонованих сполук на шкірі мишей, пацієнтів і морських свинок удається індукувати посилене почервоніння шкіри й збільшення товщини епідермісу. Посилене почервоніння шкіри визначають за підвищенням кількісного показника червоності, який виявляють за допомогою відповідного колориметра. Цей показник червоності після триразового введення речовин (доза 0,003%) за інтервали часу по 24год. звичайно зростає в 1,5 раза. Збільшення товщини епідермісу визначають на гістологічному препараті. Цей показник зростає звичайно в 2,5 рази. Кількість проліферуючих клітин епідермісу (клітини в S-фазі клітинного циклу) виявляють методом проточної цитометрії, і це число збільшується зазвичай у 6 разів.

Зазначені властивості пропонованих похідних із групи вітаміну D дозволяють із деякою мірою впевненості припустити можливість їхнього терапевтичного застосування при атрофічній шкірі, яка спостерігається при природному старінні шкіри внаслідок тривалого світлового впливу або індукованої медикаментами атрофії шкіри, зокрема, при лікуванні глюкокортикоїдами.

Ще одна перевага нових сполук полягає в можливості їхнього локального застосування з метою прискорення загоєння ран.

У клітинних популяціях волосяного фолікула, які відіграють вирішальну роль для росту волосся, відповідно для регуляції циклу життя волосся, вдалося знайти протейні рецептора вітаміну D₃ [W.E. Stumpf та ін., *Cell Tissue Res.* 238, стор.489 (1984); P. Milde та ін., *Journ. Invest. Dermatol.* 97, стор.230 (1991)]. Крім того, дані досліджень *in vitro* виділених кератиноцитів волосяного фолікула підтверджують, що 1,25-(OH)₂-D₃ спричиняє вплив, який інгібує проліферацію і стимулює диференціювання.

Клінічні спостереження, як відомо, показали, що стійкий до вітаміну D₃ рахіт часто супроводжується алопецією, яка проявляється в ранньому дитячому віці. Експериментальні дані підтверджують той факт, що місце зв'язування вітаміну D₃ із ВДР при таких захворюваннях зазнає змін, тобто є дефектним. [K. Kristjansson та ін., *Journ. Clin. Invest.* 92, стор.12 (1993)]. Кератиноцити, виділені з волосяних фолікул пацієнтів, не реагують *in vitro* на додавання 1,25-(OH)₂-D₃ [S. Arase та ін., *Journ. Dermatol. Science* 2, стор.353 (1991)].

Таким чином, дані, які є на сьогоднішній день, дозволяють зробити висновок про вирішальну роль 1,25-(OH)₂-D₃ при регуляції росту волосся. Згідно з цим, зазначені аналоги особливо придатні для одержання лікарських засобів, призначених для лікування захворювань, що супроводжуються порушенням росту волосся (андрогенетична алопеція, колоподібне облісіння/загальне випадіння волосся, алопеція, обумовлена хіміотерапією), або здатних додатково стимулювати фізіологічний процес росту волосся, не викликаючи при цьому побічних ефектів кальцитріолу (насамперед гіперкальціємію).

Старечий і клімактеричний остеопороз характеризується, як відомо, підвищеною зміною кісткової тканини, що призводить врешті до негативних наслідків. Атрофія кісткової тканини, насамперед трабекулярних кісток, є частою причиною переломів. Завдяки стимулюючій дії кальцитріолу як на кількість, так і на ефективність синтезу клітин, які утворюють нову кісткову тканину (остеобластів), пропонувані у винаході речовини можуть застосовуватися для терапії і профілактики старечого й клімактеричного остеопорозу [EP 0634173 A1], індукованого стероїдами остеопорозу, а також для прискореного загоєння артропластики, не викликаючи при цьому побічних ефектів кальцитріолу (насамперед гіперкальціємію). При терапії різних форм остеопорозу їх можна успішно застосовувати у сполученні з естрадіолом або іншими модифікаціями естрогенів.

Далі було встановлено, що кальцитріол підсилює синтез "ростової речовини" нервових клітин (фактор росту нервів) [M.S. Saporito й ін., *Brain Res.* 633, стор.189 (1994)]. Тому сполуки за даним винаходом придатні також для лікування дегенеративних захворювань периферичної й центральної нервової системи, таких як хвороба Альцгеймера і бічний аміотрофічний склероз.

Крім того, було встановлено, що деякі сполуки загальної формули I несподіваним чином діють у клітках HL 60 як антагоністи кальцитріолу. Такі сполуки можуть застосовуватися при терапії гіперкальціємії, наприклад, при гіпервітамінозі D або

інтоксикації, викликаній кальцитріолом або речовинами, які мають дію, подібну до кальцитріолу, або ж при підвищеному екстрауренальному синтезі кальцитріолу при гранулематозних захворюваннях (саркоїдозі, туберкульозі). Сюди ж зараховують випадки паранеопластичної гіперкальціємії (наприклад, при остеолітичних метастазах і пухлинах із підвищеним синтезом білка, спорідненого із паратгормоном), а також при парашитовидній гіперкальціємії.

Ще одна можливість застосування антагоністів кальцитріолу полягає в контролі репродуктивної здатності (фертильності). Рецептор вітаміну D експресується у репродуктивному тракті самок і самців тварин. Відомо, що в самок і самців тварин, що мають недолік вітаміну D, репродуктивна здатність знижена. За рахунок короткочасної заміни кальцитріолу цю здатність можна підвищити, тому антагоністи кальцитріолу здатні впливати на жіночу й чоловічу фертильність.

Оскільки кальцитріол за певних умов виявляє імуносупресорну ефективність, антагоністи рецептора кальцитріолу можуть застосовуватися також у якості імуностимуляторів, наприклад, при послабленій опірності інфекції і при СНІДі.

Про кальцитріол відомо, що він може модулювати ріст волосся, тому антагоністи кальцитріолу можуть знайти терапевтичне застосування при небажаному рості волосся, наприклад, при гірсутизмі.

З давнього часу відома стимулювальна роль вітаміну D, яку він відіграє при утворенні артеріосклеротичних бляшок. У таких уражених судинах виявляється підвищений уміст регульованого кальцитріолом протейну остеопонтину, якому приписують певну роль при звуженні судин [R. Eisenstein та ін., *Arch. Path.* 77, стор.27 (1964); L.A. Fitzpatrick та ін., *Journ. Clin. Invest.* 94, стор.1597 (1994)]. Відповідно до цього, антагоністи кальцитріолу придатні для застосування при терапії і профілактиці усіх форм прояву артеріосклерозу.

На закінчення необхідно назвати ще одну можливість застосування антагоністів кальцитріолу, обумовлену властивістю останнього підсилювати неспецифічні імунореакції моноцитарних клітин, а саме, для терапії запальних захворювань, насамперед, хронічного характеру, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Крона, виразковий коліт, і гранулематозних захворювань, таких як саркоїдоз, а також інших реакцій організму на чужорідні тіла.

Для всіх зазначених випадків терапевтичного застосування сполук за винаходом справедливо те, що при всіх названих картинах хвороб вони здатні забезпечити необхідний терапевтичний ефект, не викликаючи при цьому побічних дій кальцитріолу (насамперед гіперкальціємію).

Враховуючи вищевикладене, даний винахід стосується також фармацевтичних препаратів, які містять у своєму складі щонайменше одну сполуку загальної формули I разом із фармакологічно прийнятними носіями.

З пропонувананих сполук можна приготувувати розчини у фармацевтичних прийнятних розчинниках або емульсії, суспензії або дисперсії у відповідних фармацевтичних розчинниках або носіях, або

же з них можна виготовляти пігулки, таблетки і капсули, у яких містяться відомі тверді носії.

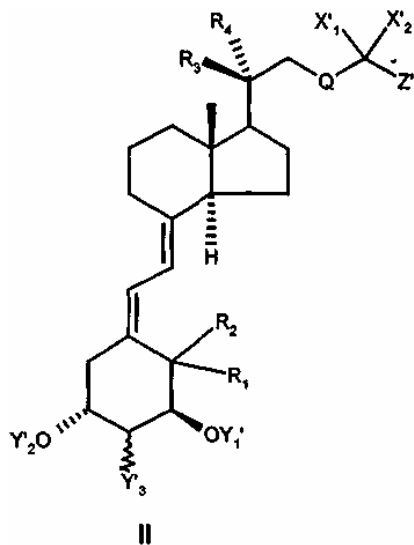
Для локального застосування зі сполук бажано приготувати креми або мазі або інші аналогічні лікарські форми, придатні для місцевого застосування. Будь-яка композиція такого типу може містити у своєму складі й інші фармацевтично прийнятні й нетоксичні допоміжні речовини, наприклад, стабілізатори, антиоксиданти, зв'язувальники, барвники, емульгатори або смакові добавки.

Сполуки бажано застосовувати для ін'єкції, внутрішньовенної інфузії у відповідних стерильних розчинах, вводити у вигляді аерозолів через бронхи й легені або пероральним шляхом у відповідному дозуванні через травний тракт або ж у вигляді кремів, мазей, лосьйонів або відповідних трансдермальних пластирів, призначених для локального застосування, як це описано в [заявці EP-A 0387077].

Добова доза складає від 0,1 до 1000мкг/пацієнт/день, бажано від 1,0 до 500мкг/пацієнт/день.

Спосіб одержання сполук за винаходом

Похідні вітаміну D загальної формули I одержують за даним винаходом зі сполуки загальної формули II



у якій Y_1 і Y_2 означають гідроксизахисні групи, а Y_3 являє собою атом водню, атом галогену або захищену гідроксигрупу.

X'_1 , X'_2 і Z' відрізняються від X_1 , X_2 і Z тим, що необов'язково наявні гідрокси- або кетогрупи можуть бути представлені в захищеній формі.

Під захищеними групами маються на увазі бажано алкільні, арильні силільні групи або такі зі змішаним алкіларильним заміщенням, наприклад триметилсиліл (ТМС), триетилсиліл (ТЕС), трет-бутилдиметилсиліл (ТБДМС), трет-бутилдіфенілсиліл (ТБДФС) або триізопропілсиліл (ТІПС), або інші зазвичай використовувані в цих цілях гідроксизахисні групи (триметилсилілетоксиметил, метоксиметил, метоксietоксиметил, етоксі-

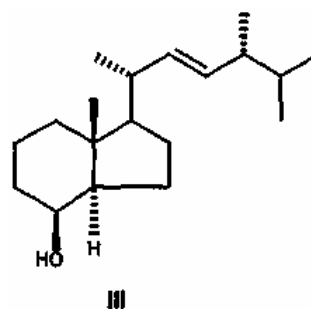
етил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл), а також ацетил, пропіоніл або півалоіл, у випадку кетогруп маються на увазі кеталі (1,3-діоксолани, 1,3-діоксани, діалкоксикеталі) [див. T.W. Greene, P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2-е видання, вид-во John Wiley & Sons, 1991].

За рахунок одночасного або послідовного відщеплення гідрокси- і кетозахисних груп і необов'язково за рахунок часткової, послідовної або повної етерифікації вільних гідроксильних груп з утворенням складного ефіру сполуку загальної формули II переводять у сполуку загальної формули I.

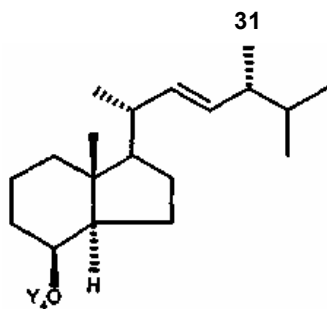
У випадку силільних захисних груп або триметилсилілетоксиметильної групи для їхнього відщеплення використовують фторид тетрабутиламонію, фтористоводневу кислоту або фтористоводневу кислоту/піридин або кислоти іонообмінники. У випадку груп простих ефірів (метоксиметильний, метоксietоксиметильний, етоксietильний, тетрагідропіраніловий ефір) і кеталей зазначені групи відщеплюють під каталітичною дією відповідної кислоти, такої, наприклад, як п-толуолсульфокислота, п-толуолсульфонат піридинію, оцтова кислота, соляна кислота, фосфорна кислота, або кислого іонообмінника. На відміну від цього, складноефірні групи гідролізують в основному середовищі (використовують карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідроксид калію у воді, етанолі, метанолі або сумішах цих розчинників.

Етерифікацію вільних гідроксигруп при потребі здійснюють звичайними методами за допомогою хлорангідридів, бромангідридів або ангідридів карбонової кислоти.

Вихідні сполуки для загальної формули II, в яких Q означає принаймні етиленову групу, залежно, у кінцевому підсумку, від потрібного зразка заміщення в положенні 20, одержують, виходячи з різних вихідних сполук. Для сполук із природною конфігурацією біля C-20 як вихідний матеріал використовують відомий CD-фрагмент формули III [H.H. Inhoffen, G. Quinkert, S. Schiitz, G. Friedrich, E. Tober, Chem. Ber. 91, стор.781-791 (1958)].

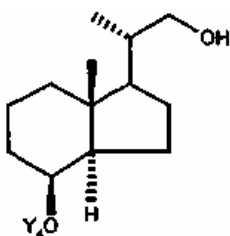


Введенням захисної групи одержують сполуку загальної формули IV



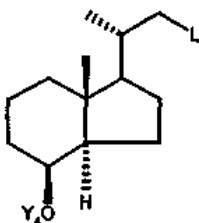
IV

де Y_4 може означати, зокрема, триалкілзаміщену силільну групу або таку зі змішаним арилалкілним заміщенням, або тетрапіранільну чи тетрафуранільну групу. Внаслідок озонолітичного розщеплення подвійного зв'язку в бічному ланцюзі і наступною відновлювальною переробкою (наприклад, борогідридом натрію) одержують сполуку загальної формули V



V

Вільну гідроксигрупу можна потім переводити у відхідну групу з утворенням при цьому сполуки загальної формули VI



VI

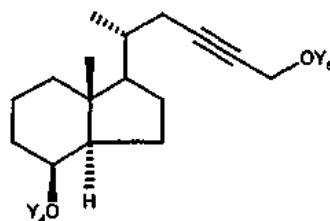
у якій L може являти собою будь-яку відхідну групу, насамперед атом галогену (фтор, хлор, бром, йод) або мезилат, тозилат, трифлат або нафлат.

Сполука формули VI через стадії описаного нижче пропаргілового спирту формули VII і його переводу в спирт формули VIII, і окислювання останнього до альдегіду формули IX відкриває не відому дотепер можливість одержання описаного нижче кетону формули XIII, який є важливим вихідним матеріалом для синтезу похідних вітаміну D згідно ДеЛюку [H.F. DeLuca й ін., *Tetrahedron Lett.* 32, стор.7663 (1991); H.F. DeLuca й ін., *Journ. Med. Chem.* 37, стор.3730 (1994)].

Відповідно до цього, даний винахід стосується способу одержання кетону формули XII, здійснюваного через стадії проміжних продуктів формул VII, VIII і IX. Цей шлях синтезу можна реалізувати

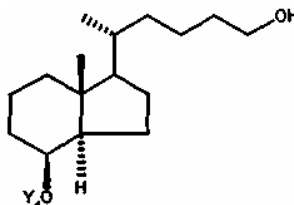
на вибір для будь-якої іншої довжини ланцюга за рахунок використання відповідного захищеного алкінолу. Як приклад, нижче описується синтез сполуки, у якій Q являє собою етиленову групу.

Взаємодією сполуки загальної формули VI із захищеним пропаргіловим спиртом, попередньо депротонуваним за допомогою відповідної основи (наприклад, гідриду натрію, гідриду калію, бутиллітію або амідю натрію), одержують сполуку загальної формули VII

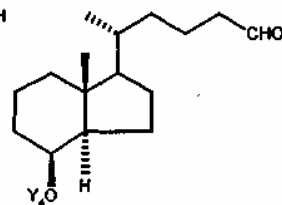


VII

у якій Y_5 має являти собою тетрагідропіранільну, бензильну або іншу аналогічну захисну групу. Шляхом підрування потрібного зв'язку і бензильового ефіру або, при потребі, наступним розщепленням тетрагідропіранілового ефіру під дією кислоти (п-толуолсульфокислоти, п-толуолсульфонату піридинію, оцтової кислоти, хлориду диметилалюмінію, дихлориду метилалюмінію і т.п.) одержують сполуку загальної формули VIII, вільну гідроксигрупу якої за допомогою відповідного окислювача (хлорхромату піридинію, дихромату піридинію, в умовах за Сверном, в умовах за Колінзом) переводять в альдегід загальної формули IX

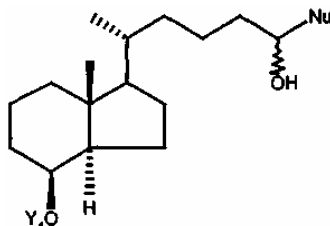


VIII



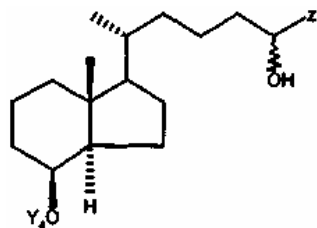
IX

Взаємодією з доволіно підібраним нуклеофілом Nu, який можна вводити в реакцію з альдегідом, наприклад, із використанням аніонів, які необов'язково містять атоми кисню або сірки органічних радикалів, за певних умов заміщених, необов'язково захищених у сприйнятливих функціональних груп, реактивів Грин'єра або літєвих сполук, які можуть бути одержані відомими з літератури методами, одержують сполуку загальної формули Xa у вигляді діастереомерних спиртів:



Xa

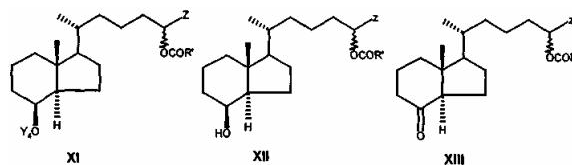
При синтезі сполук за винаходом взаємодією з нуклеофільною формою радикала Z, що позначається як Z', бажано з металюваною ароматичною або гетероароматичною сполукою, одержують сполуку загальної формули X



X

Z' може являти собою будь-який із зазначених для Z радикалів, бажано фуран, тіофен, оксазол, тіазол, імідазол, піразол, пірол, бензофуран, бензотіофен, бензоксазол, бензотіазол, бензімідазол, індол або феніл, при цьому кільця можуть нести один або декілька замісників у будь-яких положеннях. Як замісники можна розглядати атоми фтору, хлору, бромово або йоду, одну або декілька гідроксигруп, одну або декілька COOR₆-груп, одну або декілька C₁-C₅алкільних груп, що у свою чергу можуть бути заміщені одним або декількома атомами фтору, хлору, бромово або йоду, C₁-C₆алкоксигрупами й/або COOR₆-групами (R₆ означає C₁-C₆алкільну групу, бензильну групу або фенільну групу). Ароматичні сполуки за рахунок обміну водень-літій, ортометалювання, обміну галоген-літій (з використанням н-бутиллітію, втор-бутиллітію, трет-бутиллітію, метиллітію) або взаємодією галогеносполук із магнієм або цинком переводять у металювані похідні. Приєднання до CD-фрагмента здійснюють у всіх випадках біля положення металювання, за винятком оксазольних кілець, які у результаті перегрупування і рециркулювання виявляють активність стосовно положення 4 [G. Boche й ін., Chem. Ber./Receuil 130, стор.1213 (1997)].

Переведення вільної гідроксигрупи в ацетатні (R'=Me), пропіонатні (R' означає Et) або півалоатні (R' означає трет-Bu) групування дозволяє одержувати сполуки загальної формули XI, які за рахунок відщиплення циклогексанольних захисних груп Y₄ переводять у сполуки загальної формули XII. Якщо Y₄ означає силільну групу, то відщиплювати цю групу можна, наприклад, із використанням фториду тетрабутиламонію, фтористого водню, комплексу фтористий водень/піридин, якщо ж Y₄ означає тетрагідропіранільну або тетрагідрофуранільну групу, то таку групу можна відщиплювати у кислих умовах. Шляхом наступного окислювання вільної гідроксигрупи окислювачем (хлорхроматом піридинію, дихроматом піридинію, в умовах згідно Сверну або в умовах згідно Колінзу) одержують сполуку загальної формули XIII

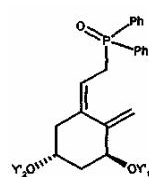


XI

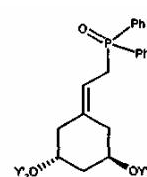
XII

XIII

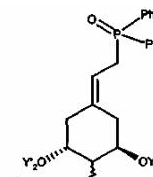
Взаємодією кетону загальної формули XIII з одним із відомих фосфіноксидів формул XIV, XV або XVI [XIV: M.R. Uskokovic та ін., Tetrahedron Lett. 33, стор.7701 (1991), A. Mourino й ін., Tetrahedron Lett. 38, стор.4713 (1997); XV: H.F. DeLuca й ін., Tetrahedron Lett. 32, стор.7663 (1991); XVI: H.F. DeLuca й ін., Journ. Med. Chem. 37, стор.3730 (1994)]



XIV

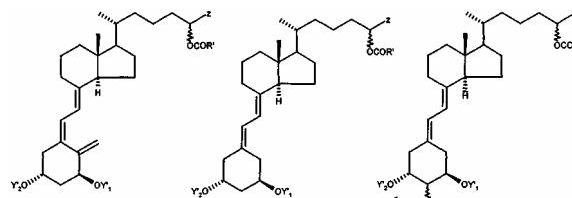


XV



XVI

де Y'₁ і Y'₂ являють собою алкільні силільні групи або такі групи зі змішаним арилалкільним заміщенням (бажано трет-бутилдиметилсилільні, трет-бутилдифенілсилільні, триметилсилільні, триетилсилільні або триізопропілсилільні групи), а Y'₃ означає відповідне силілоксигрупування, одержують вітамін D-системи загальних формул XVII, XVIII і XIX



XVII

XVIII

XIX

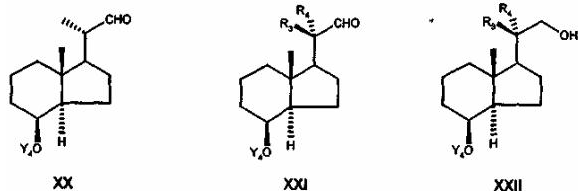
Сполуки загальних формул XVII, XVIII і XIX являють собою особливі випадки сполук загальної формули II, і їх переводять описаним вище шляхом у сполуки загальної формули I.

Насамперед, гідроксигрупу можна вивільняти в положенні C-24 і за допомогою окислювача (наприклад, хлорхромату піридинію, дихромату піридинію, реагенту Колінза, в умовах згідно Сверну або діоксиду марганцю) переводити у відповідний кетон, що являє собою також особливий випадок сполуки загальної формули II. C-24-спирти, відповідно C-24-кетон при дотриманні відомих умов можна переводити в галогеніди або дигалогеніди. Крім того, існує можливість видаляти гідрокси-, кето- або галофрагменти шляхом відновлення.

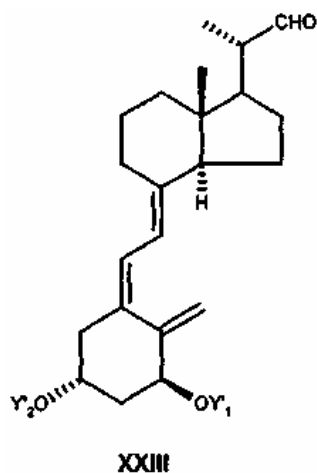
Усі операції з функціональними групами в бічному ланцюзі можна проводити і на більш ранніх стадіях.

Для одержання сполук загальної формули II із зміненим зразком заміщення біля C-20 спирт загальної формули V відповідним окислювачем (наприклад, хлорхроматом піридинію, дихроматом піридинію, реагентом Колінза, в умовах згідно

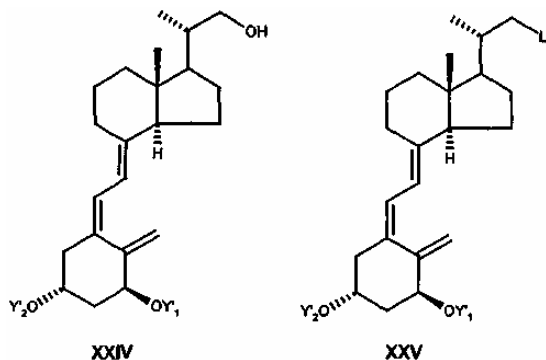
Сверну, в умовах за Дессом-Мартином) окислюють до альдегіду загальної формули XX. Цей альдегід за описаною у [DE 4220757, 20-епі: M.J. Calverley, Bioorg. Med. Chem. Lett. 3, стор.1845 (1993)] технологією можна переводити у сполуку загальної формули XXI, у якій R_3 і R_4 мають зазначені вище значення. Потім цю сполуку за допомогою відновника (наприклад, борогідриду натрію, алюмогідриду літію або діізобутилалюмогідриду) відновлюють до спирту загальної формули XXII, який далі піддають описаній вище обмінній реакції.



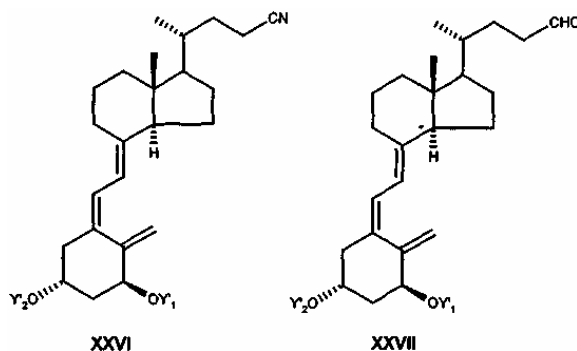
При одержанні сполук загальної формули II, де Q являє собою метиленову групу, виходять із відомого альдегіду вітаміну D формули XXIII, який, як описано вище (DE 19619036), може бути модифікований у положенні 20. Як приклад розглядається наступне перетворення альдегіду з природною конфігурацією біля C-20.



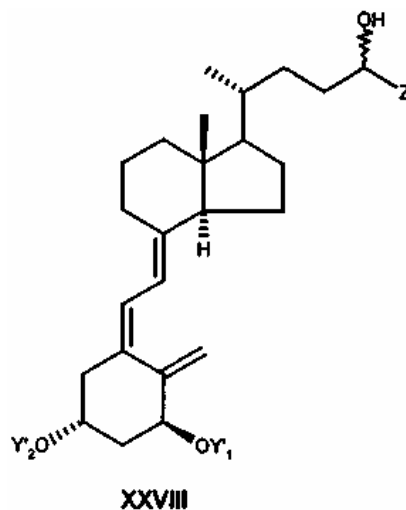
За допомогою відновника (наприклад, борогідриду натрію, алюмогідриду літію або діізобутилалюмогідриду) одержують спирт загальної формули XXIV, який описаним вище чином переводять у відхідну групу, одержуючи в результаті сполуку загальної формули XXV



Реакцією цієї сполуки загальної формули XXV із депротонованим за допомогою відповідної основи (наприклад, діізопропіламіду літію, гексаметилдисилазиду натрію, гексаметилдисилазиду калію) ацетонітрилом одержують сполуку загальної формули XXVI, яку шляхом відновлення з використанням відповідного відновника (наприклад, діізобутилалюмогідриду) переводять у сполуку загальної формули XXVII



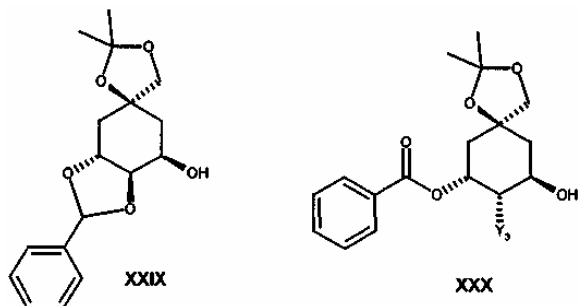
Взаємодією цієї сполуки з нуклеофілом карбоциклічної, гетероциклічної, бажано металюваної ароматичної або гетероароматичної сполуки зазначеним вище чином одержують сполуки загальної формули XXVIII



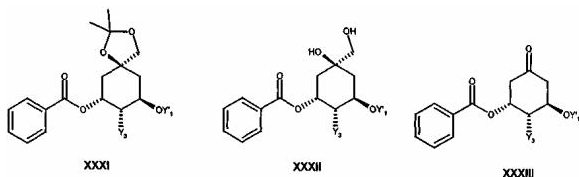
які варто розглядати як особливий випадок сполук загальної формули II і які описаним вище шляхом переводять у сполуки загальної формули I. Насамперед, гідроксигрупу в положенні C-24 можна переводити за допомогою окислювача (наприклад, хлорхромату піридинію, дихромату піридинію, реагенту Колінза, в умовах згідно Сверну або діоксиду марганцю) у відповідний кетон, що являє собою особливий випадок сполуки загальної формули II. C-24-спирти, відповідно C-24-кетон при дотриманні відомих умов можна переводити в галогеніди або дигалогеніди. Крім того, існує можливість видалення гідрокси-, кето- або галофрагментів шляхом відновлення.

Якщо передбачається генерування сполук загальної формули I, у якій U_3 являє собою атом

галогену (наприклад, фтору, хлору або броду), то А-ланку загальної формули XXX, де Y_3 має вище-вказане значення, необхідно синтезувати з відомого з літератури похідного циклогексану формули XXIX [J.-L. Montchamp, J.W. Frost, Journ. Am. Chem. Soc. 113, стор.6296 (1991)] за реакцією Ханесіана (Hanessian).



Завдяки введенню захисної групи для вільної гідроксигрупи одержують сполуку загальної формули XXXI, яку переводять спочатку в кислому середовищі звичайним чином у діол формули XXXII, а наступним розщепленням діолу (із використанням періодату натрію або періодної кислоти) - у кетон формули XXXIII (значення Y_1 і Y_3 уже указувалися вище).



Для синтезу системи вітаміну D при Y_3 , що означає галоген, пропонується новий шлях його здійснення, який разом із тим прийнятний і при всіх можливих замісниках Y_3 (у тому числі і при Y_3 =атом водню), так само, як і у випадку інших зразків заміщення біля А-кільця (наприклад, замість OY_1 у положенні 1-галоген, $(CH_2)_n-OH$ або $(CH_2)_n-O(CO)R_5$, де R_5 означає аліфатичний C_{1-12} алкільний радикал, необов'язково перерваний 1-2 атомами кисню, 1-2 атомами сірки й/або 1-2 NH-групами й/або необов'язково заміщений 1-2 гідроксигрупами, 1-2 аміногрупами, 1-2 SH-групами, 1-2 $COOH$ -групами й/або 1-2 фенільними групами, де $n=0-4$, або означає ароматичний радикал з 5-12 C-атомами), а також при будь-яких бічних ланцюгах у положенні 17 з необов'язково наявними в захищеній формі гідроксигрупами й/або кетогрупами.

Такі реакції описуються нижче на прикладі кетону загальної формули XIII, разом із тим, вони застосовні і для інших варіантів бічних ланцюгів.

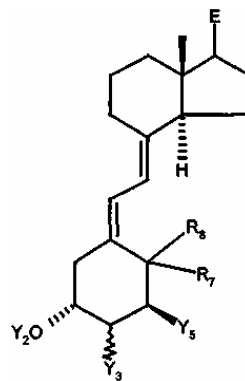
Олефінуванням за Петерсоном (взаємодія з ефіром триметилсилілоцтової кислоти в присутності відповідної основи, такої, наприклад, як н-бутиллітій або дізопропіламід літію) із кетону формули XIII одержують сполуку загальної формули XXXTV, складноефірну групу якої відновленням за допомогою відповідного відновника (наприклад, діізобутилалюмогідриду або алюмогідриду літію) переводять у спирт загальної формули XXXV.

Трансформацію гідроксигрупи в похідне дифеніл-фосфіноксиду загальної формули XXXVI здійснюють у стандартних умовах через алілгалогенід (хлорид, бромід) або через проміжний тозилат або мезилат.



Внаслідок зв'язування з кетоном загальної формули XXXIII одержують систему вітаміну D загальної формули II із зазначеними вище значеннями Y_3 . Переведення у сполуку загальної формули I здійснюють описаним раніше шляхом за рахунок відщиплення захисних груп.

Відповідно до цього, об'єктом даного винаходу є також новий спосіб одержання похідних вітаміну D загальної формули IIa



IIa

в якій

E означає будь-який бічний ланцюг,

R_7 і R_8 кожен незалежно один від одного означає атом водню,

метальну групу або обоє разом утворюють екзоциклічну метиленову групу або циклопропільне кільце,

Y_2 означає атом водню або групу $-(CO)R_5$,

Y_3 означає атом водню, гідроксигрупу, атом галогену, групу $-O(CO)R_5$ або OR_5 -групу, де

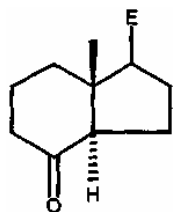
R_5 являє собою аліфатичний C_{1-12} алкільний радикал, необов'язково перерваний 1-2 атомами кисню, 1-2 атомами сірки й/або 1-2 NH-групами й/або необов'язково заміщений 1-2 гідроксигрупами, 1-2 аміногрупами, 1-2 SH-групами, 1-2 $COOH$ -групами й/або 1-2 фенільними групами, або являє собою ароматичний радикал з 5-12 C-атомами,

Y_5 означає атом фтору, $(CH_2)_n-OH$ групу або $(CH_2)_n-O(CO)R_5$ -групу,

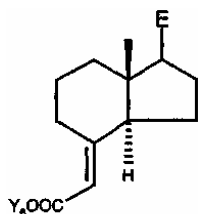
де n означає 0-4,

і необов'язково наявні гідроксигрупи представлені при потребі в захищеній формі.

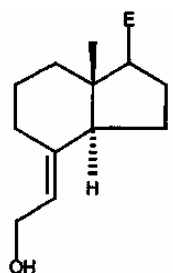
Зазначений спосіб відрізняється тим, що кетон загальної формули XIIIc

**XIIIc**

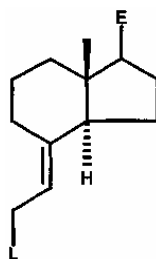
в якій Е означає будь-який бічний ланцюг, а не обов'язково наявні кетогрупи й/або гідроксигрупи представлені в захищеній формі, взаємодією з ефіром триметилсилілоцтової кислоти в присутності відповідної основи, наприклад, н-бутиллітію або алюмогідриду літію, або з відповідним реагентом Віттига в апротонному розчиннику, такому як толуол, тетрагідрофуран, діетиловий ефір або діоксан, переводять у сполуку загальної формули XXXIVc

**XXXIVc**

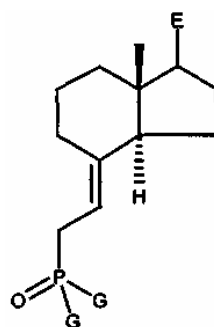
в якій Y₆ означає C₁-C₆алкілну групу, бензилну групу або фенільну групу, складноефірну групу за реакцією з відновником, таким як діізобутилалюмогідрид, алюмогідрид літію, диборан або червоний алюміній (RedAl), у гексані, толуолі, тетрагідрофурані, діетиловому ефірі або діоксані, переводять в аліловий спирт загальної формули XXXVc

**XXXVc**

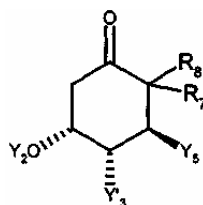
цей аліловий спирт відомим чином переводять у сполуку загальної формули XXXVd

**XXXVc**

в якій L означає будь-яку відхідну групу (галоген, мезилат, тозилат, трифлат, нонафлат), зазначену сполуку виділяють або, при необхідності, утворюють *in situ* і далі відразу ж перетворюють на реагент Віттига загальної формули XXXVlc

**XXXVlc**

в якій G означає C₁-C₁₀алкілну групу, C₁-C₁₀алкоксигрупу, фенільну групу або феноксигрупу, потім зазначений реагент Віттига з дотриманням відомих умов піддають взаємодії з кетоном загальної формули XXXIIIc

**XXXIIIc**

в якій Y₃ означає атом водню, атом галогену або захищену гідроксигрупу, групу -O(CO)R₅ або OR₅-групу, а Y₅, R₇ і R₈ мають зазначені вище значення, і при необхідності захисні групи відщеплюють.

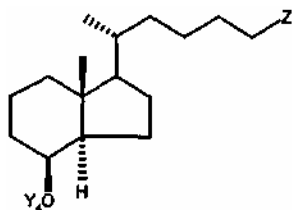
Сполуки загальної формули IIa можна переводити, як описано вище, за рахунок відщиплення захисних груп у необхідні похідні вітаміну D.

Пропонований у винаході спосіб особливо придатний для одержання похідних вітаміну D, у яких Y₃ означає атом галогену, однак спосіб не обмежений тільки цією можливістю застосування.

Індекс "a", використовуваний у формулах (наприклад, XXXIVa), служить для пояснення того, що радикали в принципі мають ті ж значення, що й у формулах без індексу "a", з тією, однак, відмінніс-

тю, що сприйнятливі до реакції групи представлені в захищеній формі.

В іншому, альтернативному, варіанті синтезу сполук загальної формули II, де X_1 і X_2 означають атоми водню, а Q являє собою етиленову групу, виходять зі спирту загальної формули VIII, гідроксигрупу якого переводять у відповідну відхідну групу (наприклад, у хлорид, бромід, йодид, тозилат або мезилат) і піддають взаємодії з металюваними ароматичними або гетероароматичними сполуками, одержуючи в результаті сполуки загальної формули XXXVII,



XXXVII

подальше перетворення яких може здійснюватися аналогічно до описаних вище сполук.

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах.

Приклади

Синтез вихідних сполук (CD-альдегід)

1. $[1R-[1\alpha(1R^*,4S^*-(E)),3\alpha\beta,4a,7a\alpha]]$ -октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1-(1,4,5-триметил-2-гексеніл)-1H-інден 2

12,95г $[1R-[1\alpha(1R^*,4S^*-(E)),3\alpha\beta,4a,7a\alpha]]$ -октагідро-7a-метил-1-(1,4,5-триметил-2-гексеніл)-1H-інден-4-олу 1 поміщають у 220мл диметилформаміду [Н.Н. Inhoffen та ін., Chem. Ber. 91, 781 (1958)], додають 5,33г імідазолу і 10,78мл хлортриетилсилану і протягом 24 год. перемішують при кімнатній температурі. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, органічну фазу промивають розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 14,6г зазначеної у заголовку сполуки 2 у вигляді безбарвної олії.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ = 0,58 част./млн (q, 6H); 0,82 (d, 3H); 0,84 (d, 3H); 0,93 (t, 9H); 0,96 (d, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,98 (d, 3H); 4,05 (m, 1H); 5,19 (m, 2H)

2. $[1R-[1\alpha(S^*),3\alpha\beta,4a,7a\alpha]]$ -2-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-пропанол 3

14,6г силілового ефіру розчиняють у 300мл дихлорметану і 150мл метанолу, додають 14,8мл піридину і охолоджують до $-78^\circ C$. При цій температурі пропускають озон, який генерується озонатором, доти, доки колір розчину не стане блакитним. Надлишкову кількість озону видаляють за допомогою потоку кисню, а потім додають 1,61г боронітриду натрію. Після цього реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і потім зливають у дихлорметан. Органічну фазу промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають шля-

хом хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 10,1г зазначеної у заголовку сполуки 3 у вигляді безбарвної олії.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ = 0,57 част./млн (q, 6H); 0,92 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 1,02 (d, 3H); 3,38 (dd, 1H); 3,63 (d, 1H); 4,05 (m, 1H)

3. $[1R-[1\alpha(S^*),3\alpha\beta,4a,7a\alpha]]$ -2-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пропіл-(4-метилбензенсульфонат) 4

9,1г спирту 3 розчиняють у 135мл піридину, охолоджують до $0^\circ C$, а потім додають 7,8г толуолсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при $0^\circ C$, після чого обережно переривають реакцію за допомогою розчину гідрокарбонату натрію. Далі екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник під вакуумом. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 13,3г зазначеної у заголовку сполуки 4 у вигляді безбарвної олії.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,87 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 0,97 (d, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,80 (dd, 1H); 3,97 (d, 1H); 4,01 (m, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

4. $[1R-[1\alpha(R^*),3\alpha\beta,4a,7a\alpha]]$ -октагідро-7a-метил-1-[5-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]-1-метил-3-пентиніл-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден 5

15,4г пропаргіл-ТГП-ефіру поміщають у 350мл діоксану і при $10-15^\circ C$ обережно краплями додають 43,8мл н-бутиллітію (2,5M в гексані). Через одну годину краплями додають 13,3г тозилату 4 у 100мл діоксану і протягом 48 год. нагрівають до кипіння. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після видалення розчинника залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 12,1г зазначеної у заголовку сполуки 5 у вигляді безбарвної олії.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ = 0,57 част./млн (q, 6H); 0,92 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 1,06 (d, 3H); 3,56 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,29 (d, 2H); 4,83 (m, 1H)

5. $[1R-[1\alpha(R^*),3\alpha\beta,4a,7a\alpha]]$ -октагідро-7a-метил-1-[5-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]-1-метилпентил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден 6

12,6г алкіну 5 розчиняють у 250мл оцтового ефіру, додають 2,2г паладію на активованому вугіллі (10%) і 5,06г гідрокарбонату натрію і піддають гідруванню в гідраторі при нормальному тискові. Реакцію проводять доти, доки не припиниться поглинання водню, після чого суміш фільтрують через броунмілерит і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 9,9г зазначеної у заголовку сполуки 6 у вигляді безбарвної олії.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 0,97 (d, 3H); 3,38 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,02 (d, 2H); 4,59 (m, 1H)

6. [1R-[1 α (R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-гексанол 7

11,4г ТГП-ефіру 6 поміщають у 500мл дихлорметану і краплями додають 50мл розчину диметилалюмохлориду. Через 2год. при кімнатній температурі припиняють реакцію за допомогою суміші ізопропанол/вода (15:85), краплями додають толуол і перемішують протягом ночі. Потім фільтрують через броунмилерит за допомогою вакуум-фільтра і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 6,2г зазначеної у заголовку сполуки 7 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 0,96 (d, 3H); 3,64 (m, 2H); 4,02 (m, 2H)

7. [1R-[1 α (R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]гексанол 8

8,0г спирту 7 розчиняють у 300мл дихлорметану, після чого додають 6,5г піридиніхлорхромату. Далі суміш перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Потім додають діетиловий ефір, фільтрують через броунмилерит і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 6,2г зазначеної у заголовку сполуки 8 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,57част./млн (q, 6H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 0,96 (d, 3H); 4,02 (m, 1H); 9,75 (t, 1H)

Приклад 1

(7E)-(1R,3R,24a)-24a-(оксазол-4-іл)-24-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 16a і (7E)-(1R,3R,24a)-24a-(оксазол-4-іл)-24-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 16b

8. 939мг оксазолу поміщають у 20мл тетрагідрофурану й охолоджують до -78°C. Після цього краплями додають 5,44мл н-бутиллітію (2,5М в гексані), перемішують протягом 20хв., а потім додають 500мг альдегіду 8 у 5мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш далі перемішують протягом ночі, при цьому суміш нагрівається до кімнатної температури, потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію. Після цього екстрагують оцтовим ефіром, органічну фазу промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 234мг [1R-[1 α (R*),3 α ,4 α ,7 α]]-а-[4-октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]оксазол-4-метанолу 9 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,57част./млн (q, 6H); 0,86 (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 0,99 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,90 (s, 1H)

9. 361мг спирту 9 поміщають у 8мл дихлорметану, додають 0,17мл триетиламіну, 0,12мл ангідриду оцтової кислоти і диметиламінопіридин на кінчику шпателя і протягом ночі перемішують при кімнатній температурі. Потім додають розчин хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, органі-

чну фазу промивають розчином гідрокарбонату натрію, а також розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 296г [1R-[1 α (R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-(оксазол-4-іл)гексилацетату 10 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,57част./млн (q, 6H); 0,86/87 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,98 (t, 9H); 2,09 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,80 (t, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,86 (s, 1H)

10. 281мг ацетату 10 поміщають у 10мл тетрагідрофурану, додають 1мл комплексу фтороводень-піридин і протягом ночі перемішують при кімнатній температурі. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 193мг [1R-[1 α (R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(оксазол-4-іл)пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-олу 11 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,88/0,89част./млн (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,09 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 5,80 (t, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,85 (s, 1H)

11. 193мг спирту 11 поміщають у 8мл дихлорметану, додають 160мг піридиніхлорхромату і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Потім суміш розбавляють простим діетиловим ефіром, фільтрують через броунмилерит і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 160мг [1R-[1 α (R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(оксазол-4-іл)пентил]октагідро-7 α -метил-4H-інден-4-ону 12 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,61част./млн (s, 3H); 0,91/0,92 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 5,80 (t, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,85 (s, 1H)

12. 461мг [2-[(3R-транс)-3,5-біс[[1,1-диметиле-

тил]диметилсиліл]окси]циклогексиліден]етил]дифенілфосфіноксиду 13 [H.F. DeLuca й ін., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991), A. Mourino й ін., Tetrahedron Lett. 38, 4713 (1997)] поміщають у 8мл тетрагідрофурану й охолоджують до -78°C. Далі при цій температурі додають 0,39мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані) і протягом 10хв. перемішують при -30°C. Після цього краплями додають 146мг кетону 12 у 4мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 180мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(оксазол-4-

іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 14 у вигляді безбарвної піної речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,06 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,09 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,80 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,87 (s, 1H)

13. 180мг ацетату 14 поміщають у 8 мл метанолу, додають 140мг карбонату калію і протягом 1 год. перемішують при кімнатній температурі. Після цього змішують із розчином хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 144мг (7Е)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-оксазол-4-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 15 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,06 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,91/0,92 (d, 3H); 4,07 (m, 2H); 4,62 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,82 (s, 1H)

14. 144мг спирту 15 поміщають у 10мл тетрагідрофурану, додають 467мг фториду тетрабутиламонію (гідрат) і протягом 2 год. перемішують при кімнатній температурі. Потім додають розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтова кислота/гексан, а потім розділяють діастереомери за допомогою РХВР (відносно С-24а), одержуючи при цьому 25мг зазначеної у заголовку сполуки 16а й 34мг зазначеної в заголовку сполуки 16b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

16а: δ = 0,52 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,84 (s, 1H)

16b: δ = 0,52 част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,83 (s, 1H)

Приклад 2

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24а-(оксазол-4-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24а-тріол 20а і (5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24а-(оксазол-4-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24а-тріол 20b

15. 257мг [2-[[3S-(1Z,3α,5β)]-3,5-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-2-метилєнєиклогєксилідєн]дифєнілфосфіноксиду 17 [M.R. Uskokovic та ін., Tetrahedron Let 33, 7701 (1992)] поміщають у 6мл тетрагідрофурану і охолоджують до -78°C. При цій температурі додають 0,21мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані) і при -30°C перемішують протягом 10хв. Після цього краплями додають 80мг кетону 12 у 4мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 2 год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії

на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 140мг (5Z,7E)-(1S,3R)-24а-(аєетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(оксазол-4-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієну 18 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,06 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,09 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 5,81 (t, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,87 (s, 1H)

16. 140мг ацетату 18 піддають переробці аналогічно до 13 і одержують 120мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(оксазол-4-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-24а-олу 19 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,81 (t, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,88 (s, 1H)

17. 120мг спирту 19 піддають переробці аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно С-24) за допомогою РХВР одержують 14мг зазначеної у заголовку сполуки 20а й 18мг зазначеної у заголовку сполуки 20b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

20а: δ = 0,53 част./млн (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,84 (s, 1H)

20b: δ = 0,53 част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,85 (s, 1H)

Приклад 3

(7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 27а і (7E)-(1R,3R,24aS)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 27b

18. 3,1мл 2-бромтіазолу поміщають у 40мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 13,8мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 2,52г альдегіду 8 у 10мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, органічну фазу промивають розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 2,6г [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[октагідро-7а-метил-4-[(триєтилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]пєнтил]тіазол-2-метанолу 21 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,57 част./млн (q, 6H); 0,88 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

19. 948мг спирту 21 піддають переробці аналогічно 9 і одержують при цьому 824мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[октагідро-7а-метил-4-[(триєтилсиліл]окси-1H-інден-1-іл]-1-(тіазол-2-іл)гєксилаєетату 22 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,14 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

20. 824мг ацетату 22 піддають переробці аналогічно 10 і одержують при цьому 583мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1H-інден-4-олу 23 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,88/0,89 част./млн (d, 3H); 0,93 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

21. 583мг спирту 23 піддають переробці аналогічно до 11 і одержують при цьому 514мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1H-інден-4-олу 24 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56 част./млн (s, 3H); 0,91/0,92 (d, 3H); 2,12 (s, 3H); 6,10 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

22. 1,39г фосфіноксиду, депротонованого за допомогою 1,16мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), піддають взаємодії з 460мг кетону 24 аналогічно 12 і одержують при цьому 672мг (7E)-(1R,3R)-24а-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 25 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

23. 672мг ацетату 25 піддають взаємодії аналогічно до 13 і одержують при цьому 526мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 26 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 4,07 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,70 (d, 1H)

24. 426мг спирту 26 піддають переробці аналогічно 14 і після розділення діастереомерів (відносно С-24а) за допомогою РХВР одержують 134мг зазначеної у заголовку сполуки 27а й 149мг зазначеної у заголовку сполуки 27б у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

27а: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,67 (d, 1H)

27б: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,67 (d, 1H)

Приклад 4

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он 29

25. 100мг спирту 26 поміщають у 6мл дихлорметану і додають 378мг діоксиду марганцю. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі, потім фільтрують через броунмілерит, видаляють розчинник і залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, одержуючи при цьому 78мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-

диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 28 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 4,05 (m, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

26. 78мг кетону 28 поміщають у 7мл суміші метанол/дихлорметан (9:1), додають 780мг активованого іоніту Dowex і перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Потім фільтрують через броунмілерит, ретельно промивають дихлорметаном, видаляють розчинник і очищають залишок за допомогою хроматографії на силікагелі, одержуючи при цьому 43мг зазначеної у заголовку сполуки 29 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂C₂): δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

Приклад 5

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол 32а і (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол 32б

27. 309мг фосфіноксиду 17, депротонованого за допомогою 0,25мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), піддають взаємодії з 100мг кетону 24 аналогічно 15 і одержують при цьому 170мг (5Z,7E)-(1S,3R)-24а-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєну 30 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,83 (d, 1H)

28. 170мг ацетату 30 піддають взаємодії аналогічно до 13 і одержують при цьому 149мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24а-олу 31 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,02 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,74 (d, 1H)

29. 101мг спирту 31 піддають переробці аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно С-24) за допомогою РХВР одержують 24мг зазначеної у заголовку сполуки 32а й 29мг зазначеної у заголовку сполуки 32б у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂C₂/CD₃OD):

32а: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

32б: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

Приклад 6

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24а-он 34

30. 149мг спирту 31 піддають переробці аналогічно до 25 і одержують при цьому 127мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24а-ону 33 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,00 (d, 1H)

31. 21мг кетону 33 піддають переробці аналогічно до 8 і одержують при цьому 8мг зазначеної у заголовку сполуки 34 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2): δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,94 (d, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,90 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

Приклад 7

(7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(4-метилтіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 41а і (7E)-(1R,3R,24aS)-24а-(4-метилтіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 41b

32. 1,3мл 4-метилтіазолу поміщають у 25мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 5,78мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 1,06г альдегіду 8 у 5мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після цього видаляють розчинник, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 601мг $[1\text{R}-[1\alpha(\text{R}^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ -4-[4-октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1Н-інден-1-іл]пентил]-4-метилтіазол-2-метанолу 35 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 2,41 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,94 (m, 1H); 6,82 (s, 1H)

33. 601мг спирту 35 піддають переробці аналогічно до 9 і одержують при цьому 589мг $[1\text{R}-[1\alpha(\text{R}^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ -5-[октагідро-7а-метил-4[(триетилсиліл)окси]-1Н-інден-1-іл]-1-(4-метилтіазол-2-іл)гексилацетату 36 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,85/0,86 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,14 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,02 (t, 1H); 6,81 (s, 1H)

34. 589мг ацетату 36 піддають переробці аналогічно до 10 і одержують при цьому 366мг $[1\alpha(1\text{R}^*),3\alpha\beta,4\alpha,7\alpha\alpha]]$ -1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-метилтіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інден-4-олу 37 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,87/0,88част./млн (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,03 (t, 1H); 6,81 (s, 1H)

35. 360мг спирту 37 піддають переробці аналогічно до 11 і одержують при цьому 340мг $[1\alpha(1\text{R}^*),3\alpha\beta,7\alpha\alpha]]$ -1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(2-метилтіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-4Н-інден-4-олу 38 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,61част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 6,05 (t, 1H); 6,82 (s, 1H)

36. 329мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,28мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), піддають взаємодії з 113мг кетону 38 аналогічно до 12 і одержують при цьому 98мг (7E)-(1R,3R)-24а-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(4-метилтіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 39 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,04 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

37. 93мг ацетату 39 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 72мг (7E)-(R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(4-метилтіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 40 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 3H); 0,53(s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,82 (s, 1H)

38. 72мг спирту 40 піддають переробці аналогічно до 14 і після розділення діастереоізомерів (відносно 24а) за допомогою РХВР одержують 15мг зазначеної у заголовку сполуки 41а й 21мг зазначеної у заголовку сполуки 41b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2):

41а: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,88 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,82 (s, 1H)

41b: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

Приклад 8

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24а-(4-метилтіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он 43

39. 53мг спирту 40 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 42мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-

диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(4-метилтіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 42 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 2,54 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,23 (s, 1H)

40. 42мг кетону 42 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 13мг зазначеної в заголовку сполуки 43 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD): δ = 0,52 част./млн (s, 3H); 0,93 (d, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,23 (s, 1H)

Приклад 9

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол 46a і (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол 46b

41. 337мг фосфіноксиду 17, депротонованого за допомогою 0,28мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 113мг кетону 38 аналогічно до 15 і одержують при цьому 170мг (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєну 44 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,03 (m, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

42. 170мг ацетату 44 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 109мг (5Z,7E)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-олу 45 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

43. 105мг спирту 45 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 30мг зазначеної в заголовку сполуки 46a і 29мг зазначеної в заголовку сполуки 46b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

46a: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,88 (dd, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H); 6,81 (s, 1H)

46b: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (dd, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,81 (s, 1H)

Приклад 10

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-он 48

44. 48мг спирту 45 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 40мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилтіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-ону 47 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 2,52 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,21 (s, 1H)

45. 39мг кетону 47 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 11мг за-

значеної в заголовку сполуки 48 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,53 част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,45 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,24 (s, 1H)

Приклад 11

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-Нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 55a і (7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 55b

46. 0,65мг тіофену поміщають у 20мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 3,27мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 600мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1год. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Потім відганяють розчинник і залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 673мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[октагідро-7a-метил-4-[триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]пентил]тіофен-2-метанол 49 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 4,03 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,27 (m, 1H)

47. 673мг спирту 49 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 712мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[октагідро-7a-метил-4-[триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]-1-(тієн-2-іл)гексилацетату 50 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 2,08 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,05 (t, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,27 (m, 1H)

48. 704мг ацетату 50 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 412мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(тієн-2-іл)пентил]октагідро-7a-метил-1H-інден-4-олу 51 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,87/0,88 част./млн (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,03 (t, 1H); 6,97 (m, 1H); 7,07 (m, 1H); 7,28 (m, 1H)

49. 407мг спирту 51 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 373мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(тієн-2-іл)пентил]октагідро-7a-метил-4H-інден-4-ону 52 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62 част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,08 (s, 3H); 6,04 (t, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,28 (m, 1H)

50. 329мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,28мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 109мг кетону 52 аналогічно до 12 і одержують при цьому 183мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(тієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 53 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,07 (s, 3H);

4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,04 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 7,29 (m, 1H)

51. 178мг ацетату 53 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 138мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 54 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,94 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,28 (m, 1H)

52. 97мг спирту 54 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24а) за допомогою РХВД одержують 19мг зазначеної в заголовку сполуки 55а і 24мг зазначеної в заголовку сполуки 55b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

55а: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,87 (dd, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,23 (m, 1H)

55b: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,86 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,22 (m, 1H)

Приклад 12

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он 57

53. 40мг спирту 54 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 28мг (7E)-(1R,3R)-1,63-біс[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-ону 56 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,14 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

54. 27мг кетону 42 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 13мг зазначеної в заголовку сполуки 57 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,67 (d, 1H)

Приклад 13

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24а-тріол 60а і (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-1,3,24а-тріол 60b

55. 350мг фосфіноксиду, депротонованого за допомогою 0,29мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 113мг кетону 52 аналогічно до 15 і одержують при цьому 93мг (5Z,7E)-(1S,3R)-24а-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієну 58 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,02 (t, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 7,28 (m, 1H)

56. 92мг ацетату 58 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 79мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[диметил(1,1-

диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тієн-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-трієн-24а-олу 59 у вигляді безбарвної пінистої сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,28 (m, 1H)

57. 78мг спирту 59 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24а) за допомогою РХВД одержують 21мг зазначеної в заголовку сполуки 60а і 24мг зазначеної в заголовку сполуки 60b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

60а: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 4,86 (dd, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,20 (m, 1H)

60b: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 4,83 (t, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,20 (m, 1H)

Приклад 14

(7E)-(1R,2S,24aR)-24а-тієн-2-іл-24а-гомо-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24-тетрол 64а і (7E)-(1R,2S,24aS)-24а-тієн-2-іл-24а-гомо-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24-тетрол 64b

58. 405мг [2-[[3R-(3R,4S,5R)-3,4,5-трис[[1,1-

диметилетил)диметилсиліл]окси]циклогексиліден]етил]дифе нілфосфіноксиду 61а [H.F. DeLuca та ін., J. Med. Chem. 37,3730 (1994)] поміщають у 6мл тетрагідрофурану і краплями при -78°С додають 0,28мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 10хв. при -30°С додають 109мг кетону 52 і перемішують протягом години при цій температурі. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 206мг (7E)-(1R,2S,3R)-24а-(ацетилокси)-24а-(тієн-2-іл)-1,2,3-трис[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 62 у вигляді безбарвної пінистої сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,02-0,07част./млн (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 3,64 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,03 (t, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,05 (m, 1H)

59. 205мг ацетату 62 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 180мг (7E)-(1R,2S,3R)-(тієн-2-іл)-1,2,3-трис[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 63 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,02-0,07част./млн (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,28 (m, 1H)

60. 134мг спирту 63 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24а) за допомогою РХВД одержують

18мг зазначеної в заголовку сполуки 64a і 25мг зазначеної в заголовку сполуки 64b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

64a: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,44 (dd, 1H); 3,72 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,87 (dd, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,22 (m, 1H)

64b: δ = 0,53част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,46 (dd, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,87 (t, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,22 (m, 1H)

Приклад 15

(7E)-(1R,2S,3R)-24a-тієн-2-іл-1,2,3-тригідрокси-24a-гомо-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 66

61. 45мг спирту 63 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 38мг (7E)-(1R,2S,3R)-24a-тієн-2-іл-1,2,3-трис[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 65 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,02-0,07част./млн (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,90 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 3,62 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,06 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,61 (d, 2H); 7,70 (d, 1H)

62. 38мг кетону 65 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 13мг зазначеної в заголовку сполуки 66 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,53част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,48 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,69 (d, 1H)

Приклад 16

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 73a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 73b

63. 0,79мг 3-метилтіофену поміщають у 20мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 3,27мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 600мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурані і перемішують протягом години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 681мг [1R-[1α(R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]-4-метилтіофен-2-метанолу 67 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55част./млн (q, 6H); 0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,23 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,82 (s, 1H)

64. 671мг спирту 67 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 692мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-(4-метилтієн-2-іл)гексил ацетату 68 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,08 (s,

3H); 2,25 (s, 3H); 4,03 (m, 1H); 5,98 (t, 1H); 6,83. (s, 1H); 6,85 (s, 1H)

65. 682мг ацетату 68 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 425мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-метилтієн-2-іл)пентил]октагідро-7a-метил-1H-інден-4-олу 69 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,87/0,88част./млн (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 5,98 (t, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,85 (s, 1H)

66. 415мг спирту 69 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 352мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-метилтієн-2-іл)пентил]октагідро-7a-метил-4H-інден-4-ону 70 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 5,97 (t, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,84 (s, 1H)

67. 306мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,26мл розчину н-бутиллітію, вводять у взаємодію з 105мг кетону (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 70 аналогічно до 12 і одержують при цьому 166мг 71 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,82(s, 1H); 6,84 (s, 1H)

68. 165мг ацетату 71 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 128мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[диметил(1,1-диметилетил)силіл]окси]-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 72 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,25 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,85 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,82 (s, 1H)

69. 91мг спирту 72 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (щодо C-24a) за допомогою РХВД одержують 16мг зазначеної в заголовку сполуки 73a і 19мг зазначеної в заголовку сполуки 73b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

73a: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,76 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 2H)

73b: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (s, 2H)

Приклад 17

(7E)-(1R,3R)-1,3 -дигідрокси-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 75

70. 36мг спирту 72 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 30мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[диметил(1,1-диметилетил)силіл]окси]-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 74 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 2,30 (s, 3H);

4,09 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,52 (s, 1H)

71. 29мг кетону 74 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 13мг зазначеної в заголовку сполуки 75 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2): δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,94 (d, 3H); 2,27 (s, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,48 (s, 1H)

Приклад 18

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол 78a і (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-(4-MemnrrieH метилтієн -2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24a-тріол 78b

72. 316мг фосфіноксиду 17, депротонованого за допомогою 0,26мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 106мг кетону 77 аналогічно до 15 і одержують при цьому 177мг (5Z,7E)-(1S,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєну 76 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,98 (t, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,85 (s, 1H)

73. 176мг ацетату 76 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 149мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-олу 77 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,23 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,95 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,82 (s, 1H)

74. 103мг спирту 77 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 26мг зазначеної в заголовку сполуки 78a і 27мг зазначеної в заголовку сполуки 78b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

^1H -ЯМР ($\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$):

78a: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,17 (s, 3H); 4,09 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,76 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,84 (s, 1H)

78b: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,17 (s, 3H); 4,09 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,84 (s, 1H)

Приклад 19

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-он 80

75. 45мг спирту 77 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 20мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24a-ону 79 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,06част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 2,29 (s, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,96 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,52 (s, 1H)

76. 19мг кетону 79 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 9мг зазначеної в заголовку сполуки 80 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2): δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,94 (d, 3H); 2,27 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,98 (d, 1H); 6,36 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,48 (s, 1H)

Приклад 20

(7E)-(1R,2S,3R,24aR)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24-тетрол 83a і (7E)-(1R,2S,3R,24aS)-24a-(4-MerairrieH-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24-тетрол 83b

77. 377мг фосфіноксиду 61a поміщають у 6мл тетрагідрофурану і при -78°C краплями додають 0,26мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 10хв. при -30°C додають 105мг кетону 70 і перемішують протягом години при цій температурі. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 174мг (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(ацетилокси)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-1,2,3-трис[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 81 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,02-0,07част./млн (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,05 (d, 1H); 6,82 (s, 2H); 6,84 (s, 1H)

78. 173мг ацетату 81 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 146мг (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-металтієн-2-іл)-1,2,3-трис[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 82 у вигляді безбарвної пінистої сполуки.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,02-0,07част./млн (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,22 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,80 (s, 1H)

79. 99мг спирту 82 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 19мг зазначеної в заголовку сполуки 83a і 23мг зазначеної в заголовку сполуки 83b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2):

83a: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,88 (s, 1H)

83b: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,18 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,80 (t, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,28 (d, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,89 (s, 1H)

Приклад 21

(7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-1,2,3-тригідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 85

80. 46мг спирту 82 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 41мг (7E)-(1R,2S,3R)-24a-(4-метилтієн-2-іл)-1,2,3-трис[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 84 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0,02\text{--}0,07$ част./млн (4 x s, 18H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 0,89 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,05 (d, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,51 (s, 1H)

81. 40мг кетону 84 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 18мг зазначеної в заголовку сполуки 85 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2): $\delta = 0,53$ част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,47 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,50 (s, 1H)

Приклад 22

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(5-етилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 92a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(5-етилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 92b

82. 1,19мл 2-етилтіофену поміщають у 20мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 4,2мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 770мг альдегіду 8 у 5мл тетрагідрофурану і перемішують протягом години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 773мг [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-етил- α -[4-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]тіофен-2-метанолу 86 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0,56$ част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 1,31 (t, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,81 (m, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,80 (d, 1H)

83. 763мг спирту 86 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 745мг [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-(5-етилтієн-2-іл)-5-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]гексилацетату 87 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0,55$ част./млн (q, 6H); 0,87/0,88 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 1,30 (t, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,03 (m, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,87 (d, 1H)

84. 682мг ацетату 87 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 287мг [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(ацетилокси)-5-(5-етилтієн-2-іл)-1-метилпентил]октагідро-7a-метил-1H-інден-4-олу 88 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0,87/0,88$ част./млн (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 1,31 (t, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,07 (m, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,85 (d, 1H)

85. 142мг спирту 88 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 123мг [1R-[1 α (1R*),3 α ,7 α]]-1-[5-(ацетилокси)-5-(5-етилтієн-2-іл)-1-метилпентил]октагідро-7a-метил-4H-інден-1-ону 89 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0,62$ част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 5,97 (t, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,86 (d, 1H)

86. 347мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,3мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 123мг кетону 89 аналогічно до 12 і одержують при цьому 129мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(5-етилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 90 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0,07$ част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,09 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 5,96 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,86 (d, 1H)

87. 129мг ацетату 90 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 98мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(5-етилтієн-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 91 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0,07$ част./млн (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 2,82 (q, 2H); 4,10 (m, 2H); 4,84 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,63 (d, 1H); 6,80 (d, 1H)

88. 98мг спирту 91 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереоізомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 18мг зазначеної в заголовку сполуки 92a і 19мг 92b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

^1H -ЯМР ($\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$):

92a: $\delta = 0,51$ част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 1,27 (t, 3H); 2,78 (q, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,75 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,59 (d, 1H); 6,71 (d, 1H)

92b: $\delta = 0,51$ част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,27 (t, 3H); 2,78 (q, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,76 (t, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,59 (d, 1H); 6,71 (d, 1H)

Приклад 23

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-[5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-2-іл]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 102a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-[5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазол-2-іл]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 102b

89. 2,09мл 5-(2-гідроксіетил)-4-метилтіазолу 93 поміщають у 150мл дихлорметану, додають 7,8мл дигідропірану і 400мг п-толуолсульфонату піридинію і перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі. Після цього додають розчин хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином гідрокарбонату натрію і розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 3,8мг 5-[2-[(тетрагідро-2H-піран-2-

іл)окси]етил]-4-метилтіазолу 94 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 1,48-1,90 част./млн (m, 6H); 2,41 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,56 (dt, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,93 (dt, 1H); 4,61 (m, 1H); 8,54 (s, 1H)

90. 2,78г тіазолу 94 поміщують у 25мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 4,9мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 900мг альдегіду 8 у 5мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 1,12г [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-4-[октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]-5-[2-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]етил]-4-метилтіазол-2-метанолу 95 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,32 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,58 (dt, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 4,87 (m, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,80 (d, 1H)

91. 1,12г спирту 95 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 104мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-5-[октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-[5-[2-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]етил]-4-метилтіазол-2-іл]гексилацетату 96 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55 част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,11 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,53 (dt, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,97 (t, 1H)

92. 1,04мг ацетату 96 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 540мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(ацетилокси)-5-[2-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]етил]-4-метилтіазол-2-іл]-1-метилпентил]октагідро-7а-метил-1H-інден-4-олу 97 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,88/0,89 част./млн (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,55 (dt, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,97 (t, 1H)

93. 540мг спирту 97 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 498мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(ацетилокси)-5-[2-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]етил]-4-метилтіазол-2-іл]-1-метилпентил]октагідро-7а-метил-4H-інден-4-олу 98 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62 част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,54 (dt, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,97 (t, 1H)

94. 656мг фосфіноксиду I3, депротонованого за допомогою 0,55мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 300мг кетону 98 аналогічно до 12 і одержують при цьому 310мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[(1,1-

диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-[5-[2-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]етил]-4-метилтіазол-2-іл]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-іацетату 99 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,12 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,56 (dt, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,90 (dt, 1H); 4,09 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (d, 1H)

95. 151мг ацетату 99 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 104мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-[5-[2-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]етил]-4-метилтіазол-2-іл]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 100 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,95 (t, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,50 (dt, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,82 (dt, 1H); 4,07 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,17 (d, 1H)

96. 170мг ТГП-ефіру 100 поміщують у 20мл дихлорметану, додають при -25°C 0,41мл розчину хлориду диметилалюмінію і перемішують протягом 1 години, при цьому суміш нагрівається до 0°C. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник під вакуумом. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 153мг (7E)-(1R,3R)-біс[(1,1-діштилетил)диметилсиліл]окси]-24а-[5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-2-іл]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 101 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,92 (t, 2H); 3,26 (t, 2H); 4,08 (m, 2H); 4,80 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,17 (d, 1H)

97. 113мг спирту 101 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно С-24а) за допомогою РХВД одержують 21мг зазначеної в заголовку сполуки 102а і 24мг зазначеної в заголовку сполуки 102b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂C₂/CD₃OD):

102а: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,88 (t, 2H); 3,68 (d, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,74 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

102b: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,88 (t, 2H); 3,68 (d, 2H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,75 (dd, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H)

Приклад 24

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24а-[5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-2-іл]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он 104

98. 70мг спирту 100 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 40мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-[5-(2-гідроксietил)-4-метилтіазол-2-іл]-24а-гомо-19-нор-

9,10-секохола-5,7-дієн-24а-ону 103 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,53 (dt, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,89 (dt, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H)

99. 40мг кетону 103 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 12мг зазначеної в заголовку сполуки 104 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,41 (s, 3H); 3,01 (t, 2H); 3,80 (t, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

Приклад 25

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(бензотіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 111a і (7E)-(1R,3R,24aRS)-24a-(бензотіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 111b

100. 0,85мг бензотіазолу поміщають у 20мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 3,1мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 574мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 751мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-α-[4-октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]бензотіазол-2-метанолу 105 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,00 (d, 1H)

101. 751мг спирту 105 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 764мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-(бензотіазол-2-іл)-5-[октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]гексилцетату 106 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,20 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,15 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 8,03 (d, 1H)

102. 764мг ацетату 106 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 310мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(ацетилокси)-5-(бензотіазол-2-іл)-1-метилпентил]октагідро-7а-метил-1H-інден-4-олу 107 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): α = 0,88/0,89част./млн (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,17 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,03 (d, 1H)

103. 310мг спирту 107 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 277мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(ацетилокси)-5-(бензотіазол-2-іл)-1-метилпентил]октагідро-7а-метил-4H-інден-4-ону 108 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,19 (s, 3H); 6,17 (t, 1H); 7,40 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,89 (d, 1H); 8,02 (d, 1H)

104. 756мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,62мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 277мг кетону 108 аналогічно до 12 і одержують при цьому 193мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-24а-(2-бензотіазол-2-іл)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 109 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,19 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,18 (m, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,49 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,02 (d, 1H)

105. 193мг ацетату 109 піддають переробленню аналогічно до 13 і одержують при цьому 177мг (7E)-(1R,3R)-24a-(2-бензотіазол-2-іл)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 110 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 4,06 (m, 2H); 5,04 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,33 (t, 1H); 7,43 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,92 (d, 1H)

106. 124мг спирту 110 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (щодо 24а) за допомогою РХВД одержують 23мг зазначеної в заголовку сполуки 111a і 22мг зазначеної в заголовку сполуки 111b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):
111a: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 5,07 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,93 (d, 1H)

11b: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 5,06 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,93 (d, 1H)

Приклад 26

(7E)-(1R,3R)-24a-(бензотіазол-2-іл)-1,3-дигідрокси-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он 113

107. 53мг спирту 110 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 39мг (7E)-(1R,3R)-24a-(бензотіазол-2-іл)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-ону 112 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,96 (d, 3H); 4,06 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,59 (t, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,15 (d, 1H)

108. 39мг кетону 112 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 20мг зазначеної в заголовку сполуки 113 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,53част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,94 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,98 (d, 1H); 8,13 (d, 1H)

Приклад 27

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(бензофуран-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 120a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(бензофуран-2-іл)-

24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 120b

109. 1,44мл 2,3-бензофурану поміщають у 20мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 5,2мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 960мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 1,06мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-α-[4-[октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]бензофуран-2-метанолу 114 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 4,83 (m, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,57 (d, 1H)

110. 1,06г спирту 114 поміщають у 18мл дихлорметану і додають 0,83мл 2,3-дигідропірану, а також 48мг п-толуолсульфонату піридинію. Потім протягом 1год. суміш перемішують при кімнатній температурі, після чого додають розчин хлориду натрію. Далі екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 1,11г [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(бензофуран-2-іл)-1-метил-5-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]пентил]октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-індену 115 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 3,40 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,77 (t, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,54 (d, 1H)

111. 1,11г силілового ефіру 115 поміщають у 50мл тетрагідрофурану, додають 1,81г фториду тетрабутиламонію і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім додають розчин хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 760мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(бензофуран-2-іл)-1-метил-5-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]пентил]октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-4-олу 116 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,88/0,89част./млн (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 3,40 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,78 (t, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

112. 750мг спирту 116 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 669мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(бензофуран-2-іл)-1-метил-5-[(тетрагідро-2H-піран-2-

іл)окси]пентил]октагідро-7а-метил-4H-інден-4-олу 117 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 3,40 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,80 (t, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

113. 314мг ТГП-ефіру 117 поміщають у 10мл метанолу і додають 244мг п-толуолсульфонату піридинію. Потім перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі, після чого обробляють розчином хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином гідрокарбонату натрію і розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 760мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(бензофуран-2-іл)-5-гідрокси-1-метилпентил]октагідро-7а-метил-4H-інден-4-олу 118 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 4,81 (m, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,54 (d, 1H)

114. 180мг спирту 118 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 169мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-5-(бензофуран-2-іл)-1-метилпентил]октагідро-7а-метил-4H-інден-4-олу 119 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 5,97 (m, 1H); 6,69 (s, 1H); 7,23 (t, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

115. 444мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,37мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 160мг кетону 119 аналогічно до 12 і одержують при цьому 189мг (7E)-(1R,3R)-24а-(ацетилокси)-24а-(2-бензофуран-2-іл)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 120 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 3H); 5,81 (d, 1H); 5,97 (t, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,22(t, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

116. 142мг ацетату 120 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 134мг (7E)-(1R,3R)-24а-(бензотіазол-2-іл)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 121 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,83 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,22 (t, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,55 (d, 1H)

117. 134мг спирту 121 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно С-24а) за допомогою РХВД одержують 26мг зазначеної в заголовку сполуки 122а і 26мг зазначеної в заголовку сполуки 122b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂C₂/CD₃OD):

122а: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,71 (t, 1H); 5,81 (d, 1H);

6,22 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,52 (d, 1H)

122b: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,72 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 7,18 (t, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,53 (d, 1H)

Приклад 28

(7E)-(1R,3R)-24a-(бензофуран-2-іл)-1,3-дигідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 124

118. 49мг спирту 121 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 39мг (7E)-(1R,3R)-24a-(бензофуран-2-іл)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 123 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,06 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,29 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

119. 39мг кетону 123 піддають переробленню аналогічно до 12 і одержують при цьому 12мг зазначеної в заголовку сполуки 124 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2): δ = 0,53 част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

Приклад 29

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(бензотіофен-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 131a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(бензотіофен-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 131b

120. 0,79мл 1-бензотіофену поміщують у 12мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 2,72мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 500мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 679мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-а-[4-октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]бензотіофен-2-метанолу 125 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 4,03 (m, 1H); 5,02 (m, 1H); 7,36 (m, 3H); 7,45 (d, 1H); 7,88 (d, 2H)

121. 670мг спирту 125 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 699мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-(бензотіофен-2-іл)-5-октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл)гексилацетату 126 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,55 част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,10 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,75 (d, 1H); 7,81 (d, 1H)

122. 336мг ацетату 126 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 221мг

[1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(ацетилокси)-5-(бензотіофен-2-іл)-1-метилпентил]октагідро-7a-метил-1H-інден-4-олу 127 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,88/0,89 част./млн (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,74 (d, 1H); 7,81 (d, 1H)

123. 215мг спирту 127 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 195мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(ацетилокси)-5-(бензотіофен-2-іл)-1-метилпентил]октагідро-7a-метил-4H-інден-4-ону 128 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,62 част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 6,10 (t, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,73 (d, 1H); 7,82 (d, 1H)

124. 480мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,4мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 180мг кетону 128 аналогічно до 12 і одержують при цьому 266мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-24a-(2-бензотіофен-2-іл)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 129 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,18 (m, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,22(d, 1H); 7,82 (d, 1H)

125. 260мг ацетату 129 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 228мг (7E)-(1R,3R)-24a-(бензотіофен-2-іл)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 130 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,00 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,19 (d, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,73 (d, 1H); 7,83 (d, 1H)

126. 172мг спирту 130 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 22мг зазначеної в заголовку сполуки 131a і 24мг зазначеної в заголовку сполуки 131b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

^1H -ЯМР ($\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$):

131a: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,28 (t, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,77 (d, 1H)

131b: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,91 (t, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,26 (t, 1H); 7,27 (t, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,77 (d, 1H)

Приклад 30

(7E)-(1R,3R)-24a-бензотіофен-2-іл)-1,3-дигідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 133

127. 50мг спирту 130 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 38мг (7E)-(1R,3R)-24a-(бензотіофен-2-іл)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 132 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2) δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,96 (d, 3H); 4,05 (m, 2H);

5,82 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,95 (d, 1H)

128. 38мг кетону 132 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 21мг зазначеної в заголовку сполуки 133 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂) δ = 0,53част./млн (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,39 (t, 1H); 7,46 (t, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,97 (s, 1H)

Приклад 31

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 140a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 140b

129. 899мг 1-метилбензімідазолу поміщають у 12мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 2,72мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 500мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 487мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-а-[4-[октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]-1-метилбензімідазол-2-метанолу 134 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 3,78 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,93 (m, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,71 (d, 1H)

130. 480мг спирту 134 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 382мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-5-[октагідро-7а-метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-(1-метилбензімідазол-2-іл)гексилацетату 135 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,11 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,02 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,80 (d, 1H)

131. 375мг ацетату 135 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 259мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(1-метилбензімідазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1H-інден-4-олу 136 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,88/0,89част./млн (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,03 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,79 (d, 1H)

132. 250мг спирту 136 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 118мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(1-метилбензімідазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-4H-інден-4-олу 137 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62/0,63част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,14 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,03 (t, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,80 (d, 1H)

133. 317мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,27мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 118мг кетону 137 аналогічно до 12 і одержують при цьому 208мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 138 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,02 (t, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,33 (m, 3H); 7,78(d, 1H)

134. 218мг ацетату 138 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 167мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 139 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04част./млн (s, 12H); 0,50 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 3,73 (s, 3H); 4,06 (m, 2H); 4,89 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,22 (m, 3H); 7,60 (d, 1H)

135. 115мг спирту 139 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 23мг зазначеної в заголовку сполуки 140a і 22мг зазначеної в заголовку сполуки 140b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

140a: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,88 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,23 (m, 3H); 7,62 (d, 1H)

140b: δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,89 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,23 (m, 3H); 7,62 (d, 1H)

Приклад 32

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 142

136. 45мг спирту 139 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 26мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(1-метилбензімідазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 141 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,07 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,16 (d, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,80 (d, 1H)

137. 26мг кетону 141 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 8мг зазначеної в заголовку сполуки 142 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,53част./млн (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,05 (s, 3H); 5,84 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,80 (d, 1H)

Приклад 33

Етиловий ефір (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-дигідрокси-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-іл)-3-[[4-метоксифеніл]метокси]-1H-піразол-4-карбонової кислоти 153

138. 10,1мг діетилового ефіру етоксиметилена-малонової кислоти 143 і 3,3мл гідразину поміщають у 100мл етанолу і протягом 1год. нагрівають до кипіння. Після охолодження суміші до неї додають розчин хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 11,2г гідразиду етилового ефіру етоксиметилена-малонової кислоти 144 у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 1,25част./млн (t, 3H); 1,29 (t, 3H); 3,78 (шир. s, 1H); 4,12 (q, 2H); 4,23 (q, 2H); 8,18 (s, 1H)

139. 11,2г гідразиду 144 обробляють 30мл водного розчину гідроксиду натрію (25%) і протягом 1год. перемішують при кімнатній температурі. Потім нейтралізують за допомогою розведеної соляної кислоти, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі й одержують при цьому 2,6г етилового ефіру 3-гідроксипіразол-4-карбонової кислоти 145 у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 1,25част./млн (t, 3H); 4,20 (q, 2H); 4,25 (шир. s, 1H); 7,63 (s, 1H)

140. 516мг гідриду натрію (80%-ва суспензія) поміщають у 10мл суміші тетрагідрофуран/диметилформамід (1:1) і краплями додають піразол 145 в 1мл суміші тетрагідрофуран/диметилформамід (1:1). Після цього перемішують протягом 10хв. і потім додають 2,3мл бромиду п-метоксибензилу. Далі протягом 4год. нагрівають до кипіння, а потім після охолодження додають розчин хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 1,6г ефіру 3-гідрокси-1-[(4-метилфеніл)метил]піразол-4-карбонової кислоти 146, а також 600мг етилового ефіру 3-[[метоксифеніл]метил]окси]піразол-4-карбонової кислоти 147 у вигляді безбарвних олій.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

146: δ = 1,27част./млн (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,22 (q, 2H); 5,04 (s, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,41 (d, 2H); 7,60 (s, 1H)

147: δ = 1,30част./млн (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,28 (q, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,89 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,88 (s, 1H)

141. 540мг спирту 7 поміщають у 30мл дихлорметану і при 0°C додають 0,4мл триетиламіну і 0,24мл метансульфонілхлориду. Потім перемішують протягом 1 години при 0°C, додають розчин хлориду натрію, екстрагують дихлорметаном, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник, одержуючи при цьому 510мг [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]гексил-(метилсульфонату) 148 у вигляді жовтої олії, яку в

сировому вигляді піддають подальшому перетворенню.

142. 36мг гідриду натрію (80%-ва суспензія) поміщають у 10мл диметилформаміду і при 0°C додають 240мг мезилату 148 і 88мг йодиду натрію. Через 30хв. додають бензиловий ефір 147 у 2мл диметилформаміду і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 580мг етилового ефіру [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]гексил]-3-[(4-метоксифеніл)метокси]-1H-піразол-4-карбонової кислоти 149 у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,55част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 1,33 (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,92 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,24 (q, 2H); 5,22 (s, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,69 (s, 1H)

143. 500мг силілового ефіру 149 поміщають у 50мл тетрагідрофурану і додають 262мг фториду тетрабутиламонію (гідрат). Потім перемішують протягом 24год. при кімнатній температурі, після чого розбавляють розчином хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 183мг етилового ефіру [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-[октагідро-4-гідрокси-7 α -метил-1H-інден-1-іл]гексил]-3-[(4-метоксифеніл)метокси]-1H-піразол-4-карбонової кислоти 150 у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,88част./млн (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,90 (t, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,22 (q, 2H); 5,18 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,67 (s, 1H)

144. 180мг спирту 150 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 110мг етилового ефіру [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(октагідро-7 α -метил-4-оксо-1H-інден-1-іл]гексил]-3-[(4-метоксифеніл)метокси]-1H-піразол-4-карбонової кислоти 151 у вигляді безбарвної олії.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,62част./млн (s, 3H); 0,97 (d, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,91 (t, 2H); 4,18 (q, 2H); 5,20 (s, 2H); 6,88 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,69 (s, 1H)

145. 137мг фосфінокаси 13, депротонованого за допомогою 0,12мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 60мг кетону 151 аналогічно до 12 і одержують при цьому 76мг ефіру (7E)-(1R,3R)-1-[1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24 α -гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-24 α -іл]-3-[(4-метоксифеніл)метокси]-1H-піразол-4-карбонової кислоти 152 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,04част./млн (s, 12H); 0,50 (s, 3H); 0,85 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 1,28 (t, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,88 (t, 2H); 4,04 (m, 2H); 4,18 (q, 2H);

5,17 (s, 2H); 5,79 (d, 1H); 6,14 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,65 (s, 1H)

146. 20мг силілового ефіру 152 піддають перетворенню аналогічно до 14 і після очищення за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан одержують 8мг зазначеної в заголовку сполуки 153 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,24 (t, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,88 (t, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,18 (q, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,86 (d, 2H); 7,358 (d, 2H); 7,64 (s, 1H)

Приклад 34

Етиловий ефір (7E)-(1R,3R)-1-(1,3-дигідрокси-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-іл)-3-гідрокси-1Н-піразол-4-карбонової кислоти 157

147. 110мг кетону 151 поміщають у 5мл етанолу, додають 40мг паладію на активованому вугіллі і підрують доти, доки водень не перестане розчинятися в реакційній суміші. Потім відфільтровують каталізатор, після чого видаляють органічну фазу і залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 90мг етилового ефіру [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(октагідро-7а-метил-4-оксо-1Н-інден-1-іл)гексил]-3-гідрокси-1Н-піразол-4-карбонової кислоти 154 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,58част./млн (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,30 (t, 3H); 3,90 (t, 2H); 4,28 (q, 2H); 7,57 (s, 1H)

148. 90мг спирту 154 поміщають у 3мл диметилформаміду, додають 0,06мл триетиламіну і 0,42мл хлориду трет.-бутилдиметилсилілу (1М в гексані) і перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі, а потім розбавляють розчином хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 111мг етилового ефіру [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(октагідро-7а-метил-4-оксо-1Н-інден-1-іл)гексил]-3-[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-1Н-піразол-4-карбонової кислоти 155 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,23част./млн (s, 6H); 0,56 (s, 3H); 0,90 (d, 3H); 0,99 (s, 9H); 1,26 (t, 3H); 3,84 (t, 2H); 4,20 (q, 2H); 7,64 (s, 1H)

149. 171мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,15мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 77мг кетону 155 аналогічно до 12 і одержують при цьому 41мг етилового ефіру (7E)-(1R,3R)-1-[1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-іл)-3-[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-1Н-піразол-4-карбонової кислоти 156 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,29 (s, 6H); 0,53 (s, 3H); 0,91 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 1,02 (s, 9H); 1,32 (t, 3H); 3,90 (t, 2H); 4,09 (m, 2H); 4,27 (q, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,65 (s, 1H)

150. 41мг силілового ефіру 156 піддають перетворенню аналогічно до 14 і після очищення за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан одержують 19мг зазначеної в заголовку сполуки 157 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD): δ = 0,50част./млн (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 1,27 (t, 3H); 3,83 (t, 2H); 3,92 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,23 (q, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,21 (d, 1H); 7,57 (s, 1H)

Приклад 35

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-(4-)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 164a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 164b

151. 0,84мл 4-бромтолуолу поміщають у 18мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 2,72мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 500мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 381мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-а-[4-[октагідро-7а-метил-4-[[триетилсиліл]окси]-1Н-інден-1-іл]пентил]-4-метилфенілметанолу 158 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,33 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,23 (d, 2H)

152. 315мг спирту 158 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 302мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-5-[октагідро-7а-метил-4-[[триетилсиліл]окси]-1Н-інден-1-іл]-1-(4-метилфеніл)гексилацетату 159 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,05 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,70 (m, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

153. 300мг ацетату 159 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 228мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-метилфеніл)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інден-4-олу 160 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,87/0,88част./млн (d, 3H); 0,90/0,91 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,70 (m, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

154. 227мг спирту 160 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 185мг 1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-метилфеніл)пентил]октагідро-7а-метил-4Н-інден-4-олу 161 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62/0,63част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,05 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 5,69 (m, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,21 (d, 2H)

155. 267мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,23мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 90мг кетону 161 аналогічно до 12 і одержують при цьому 163мг

(7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 162 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,70 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

156. 162мг ацетату 162 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 147мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 163 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (d, 3H); 2,25 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 4,63 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,25 (d, 2H)

157. 115мг спирту 163 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 27мг зазначеної в заголовку сполуки 164a і 30мг зазначеної в заголовку сполуки 164b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

164a: δ = 0,48 част./млн (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,51 (t, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,21 (d, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,17 (d, 2H)

164b: δ = 0,49 част./млн (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 2,28 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,52 (t, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,17 (d, 2H)

Приклад 36

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 166

158. 31мг спирту 163 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 19мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 166 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 4,06 (m, 2H); 5,80 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

159. 18мг кетону 165 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 9мг зазначеної в заголовку сполуки 166 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,53 част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,84 (d, 2H)

Приклад 37

(7E)-(1R,2R,24aR)-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24a-тетрол 169a і (7E)-(1R,2R,24aS)-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,2,3,24a-тетрол 169b

160. 327мг [2-[[3S-(3R,4S,5R)]-3,4,5-трис[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]циклогексиліден]етил]дифосфіноксиду 61b [H.F. DeLuca та ін., J. Med. Chem. 37, 3730 (1994)], депротонованого за допомогою 0,22мл розчину н-бутиллітію, вводять у взаємодію з 90мг кетону 161 аналогічно до 58 і одер-

жують при цьому 118мг (7E)-(1R,2R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,2,3-трис[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 167 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,03-0,08 част./млн (4 x s, 18H); 0,52 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 5,69 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,22 (d, 2H)

161. 117мг (7E)-(1R,2R,3R)-1,2,3-трис[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24a-(4-метилфеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 167 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 109мг 168 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,03-0,08 част./млн (4 x s, 18H); 0,52 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,84 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,17 (d, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,24 (d, 2H)

162. 108мг спирту 168 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 12мг зазначеної в заголовку сполуки 169a і 16мг зазначеної в заголовку сполуки 169b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

169a: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,20 (d, 2H)

169b: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,45 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,11 (d, 2H); 7,20 (d, 2H)

Приклад 38

(7E)-(1R,2R,24aR)-24a-(4-трифторметилфеніл)-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 176a і (7E)-(1R,2R,24aS)-24a-(4-трифторметилфеніл)-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 176b

163. 1,39мл 4-трифторметилбромбензолу поміщають у 20мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 3,96мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 762мг альдегіду 8 у 3мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 587мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-а-[4-[октагідро-7α-метил-4-[[триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]пентил]-4-(трифторметилфеніл)метанолу 170 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,33 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 7,48 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

164. 580мг спирту 170 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 566мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7α]]-5-[октагідро-7α-метил-4-[[триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]-1-(4-

трифторметилфеніл)гексилацетату 171 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90/0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,10 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,74 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

165. 556мг ацетату 171 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 208мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-трифторметилфеніл)октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-олу 172 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,88/0,89част./млн (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,75 (m, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

166. 160мг спирту 172 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 138мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-трифторметилфеніл)октагідро-7 α -метил-4H-інден-4-олу 173 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,61/0,62част./млн (s, 3H); 0,92/0,93 (d, 3H); 2,09 (s, 3H); 5,75 (m, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

167. 348мг фосфіноksиду 13, депротонованого за допомогою 0,29мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 134мг кетону 173 аналогічно до 12 і одержують при цьому 173мг (7E)-(1R,3R)-24а-(ацетилокси)-1,3-біс[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(4-трифторметилфеніл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 174 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,73 (m, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

168. 173мг ацетату 174 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 147мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(4-трифторметилфеніл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу 175 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,05част./млн (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,76 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,48 (d, 2H); 7,61 (d, 2H)

169. 113мг спирту 175 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно С-24а) за допомогою РХВД одержують 21мг зазначеної в заголовку сполуки 176а і 19мг зазначеної в заголовку сполуки 176b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2):

176а: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,73 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,60 (d, 2H)

176b: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,74 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,60 (d, 2H)

Приклад 39

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24а-(4-трифторметилфеніл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он 178

170. 33мг спирту 175 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 18мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(4-трифторметилфеніл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-ону 177 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,98 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,73 (d, 2H); 8,08 (d, 2H)

171. 18мг кетону 177 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 9мг зазначеної в заголовку сполуки 178 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^1H -ЯМР (CD_2Cl_2): δ = 0,54част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,73 (d, 2H); 8,05 (d, 2H)

Приклад 40

(7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(4-метоксифеніл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 185а і (7E)-(1R,3R,24aS)-24а-(4-метоксифеніл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 185b

172. 0,85мл 4-броманізола поміщують у 18мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 2,72мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 500мг альдегіду 8 у 4мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 497мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-а-[4-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]-4-(метоксифеніл)метанолу 179 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,54част./млн (q, 6H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,94 (t, 9H); 3,80 (s, 3H); 4,01 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

173. 490мг спирту 179 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 509мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-(4-метоксифеніл)гексилацетату 180 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,88/0,89 (d, 3H); 0,90/0,91 (s, 3H); 0,95 (t, 9H); 2,06 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 5,69 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

174. 504мг ацетату 180 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 280мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-метоксифеніл)пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-олу 181 у вигляді безбарвної олії.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ = 0,87/0,88част./млн (d, 3H); 0,91/0,92 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,68 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

175. 275мг спирту 181 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 252мг [1R-[1 α (1R*),3 $\alpha\beta$,4 α ,7 $\alpha\alpha$]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(4-метоксифеніл)пентил]октагідро-7 α -

метил-4Н-інден-4-ону 182 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,61/0,62 част./млн (s, 3H); 0,91/0,92 (d, 3H); 2,07 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,68 (m, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

176. 370мг фосфіноксида 13, депротонowanego за допомогою 0,30мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 130мг кетону 182 аналогічно до 12 і одержують при цьому 206мг (7E)-(1R,3R)-24a-(ацетилокси)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-(4-метоксифеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 183 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,90 (s, 18H); 0,91 (d, 3H); 2,03 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,69 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,28 (d, 2H)

177. 200мг ацетату 183 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 175мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-(4-метоксифеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-олу 184 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52/0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,09 (m, 2H); 4,63 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 7,30 (d, 2H)

178. 130мг спирту 184 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 26мг зазначеної в заголовку сполуки 185a і 22мг зазначеної в заголовку сполуки 185b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

185a: δ = 0,52 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,59 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,25 (d, 2H)

185b: δ = 0,52 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 4,60 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,25 (d, 2H)

Приклад 41

(7E)-(1R,3R)-1,3-дигідрокси-24a-(4-метоксифеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-он 187

179. 44мг спирту 184 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 27мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-(4-метоксифеніл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24a-ону 186 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 6,91 (d, 2H); 7,90 (d, 2H)

180. 27мг кетону 186 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 16мг зазначеної в заголовку сполуки 187 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,96 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 6,92 (d, 2H); 7,91 (d, 2H)

Приклад 42

(7E)-(1R,3R,20S,24aR)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 202a і (7E)-(1R,3R,20S,24aS)-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24a-тріол 202b

181. 3,89г спирту 3 поміщають у 250мл дихлорметану і додають 7,74г хлорхромату піридинію. Потім протягом 3 год. перемішують при кімнатній температурі, після чого розбавляють простим діетиловим ефіром, відфільтровують через броунмілерит за допомогою вакуум-фільтра і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 3,19г [1R-[1α(1S*),3αβ,4α,7αα]]-2-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]пропанолу 188 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,93 (s, 3H); 0,94 (t, 9H); 1,10 (t, 9H); 4,07 (m, 1H); 9,58 (s, 1H)

182. 6,23г альдегіду 188 поміщають у суміш з 60мл толуолу і 60мл метанолу, додають 4мл діазабіциклоундекану і перемішують протягом 4 год. при кімнатній температурі. Потім сировий продукт концентрують і очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 5,63г суміші діастереоізомерів [1R-[1α(1S*),3αβ,4α,7αα]]-2-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]пропанолу 188 і [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-2-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]пропанолу 189 у вигляді безбарвних олій.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 189: δ = 0,56 част./млн (q, 6H); 0,93 (d, 3H); 0,94 (t, 9H); 1,02 (d, 3H); 4,07 (m, 1H); 9,53 (s, 1H)

183. 5,63г епімерної суміші альдегідів 188/189 поміщають у суміш із 100мл етанолу і 10мл тетрагідрофурану і порціями додають 377мг боргідриду натрію. Після цього суміш перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі, а потім обережно припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду амонію. Далі екстрагують дихлорметаном, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 2,61г [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-2-[октагідро-7a-метил-4-[(триетилсиліл]окси]-1H-інден-1-іл]-1-пропанолу 190 і, крім того, 2,10г сполуки 3 з нормальною конфігурацією у положенні 20 у вигляді безбарвних олій.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55 част./млн (q, 6H); 0,92 (a, 3H); 0,94 (t, 9H); 0,98 (d, 3H); 3,46 (dd, 1H); 3,72 (dd, 1H); 4,03 (m, 1H)

184. 2,61г спирту 190 поміщають у 80мл піридину, охолоджують до 0°C і додають 3,04г п-толуолсульфонілхлориду. Потім протягом 5 год. перемішують при цій температурі, після чого реакційну суміш зливають у розчин гідрокарбонату натрію. Далі екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи

при цьому 3,19г [1R-[1 α (1R*),3 α ,4 α ,7 α]]-2-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пропіл-(4-метилбензенсульфонату) 191 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,54част./млн (q, 6H); 0,81 (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 0,94 (t, 9H); 2,47 (s, 3H); 3,78 (dd, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,12 (dd, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,79 (d, 1H)

185. 4,5мл композиції пропаргіл-ТГП-ефір поміщають у 100мл діоксану і краплями додають 12,8мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 1год. додають краплями 3,18г тозилату 191 у 20мл діоксану. Потім нагрівають до кипіння з витримкою протягом 2 днів. Після охолодження припиняють реакцію за допомогою розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан, одержуючи при цьому 2,62г [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]октагідро-7 α -метил-1-[5-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]-1-метил-3-пентиніл]-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-індену 192 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55част./млн (q, 6H); 0,89 (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 0,94 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 4,28 (m, 2H); 4,94 (m, 1H)

186. 2,62г алкіну 192 поміщають у 50мл оцтового ефіру, додають 465мг - паладію на активованому вугіллі (10%) і 1,06г гідрокарбонату натрію і гідрують при нормальному тискові. Потім реакційну суміш фільтрують через броунмілерит і концентрують. Сировий продукт (2,08г) [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]октагідро-7 α -метил-1-[5-[(тетрагідро-2H-піран-2-л)окси]-1-метилпентил]-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден 193 - безпосередньо піддають подальшому перетворенню.

187. 2,08г ТГП-ефіру 193 поміщають у 100мл дихлорметану і краплями додають 9,2мл розчину хлориду діетилалюмінію (1,8М в толуолі). Через 2год. при кімнатній температурі припиняють реакцію за допомогою суміші ізопропанол/вода (15:85), додають толуол і перемішують протягом ночі. Після цього відфільтровують через броунмілерит за допомогою вакуум-фільтра і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 1,02г [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-гексанолу 194 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,82 (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 3,64 (t, 2H); 4,02 (m, 1H)

188. 1,02г спирту 194 розчиняють у 40мл дихлорметану, після чого додають 835мг хлорхромату піридинію. Далі перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі, потім додають діетиловий ефір, відфільтровують через броунмілерит за допомогою вакуум-фільтра і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 810мг [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-

[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-гексанолу 195 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,83 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,40 (t, 2H); 4,02 (m, 1H); 9,78 (шир. s, 1H)

189. 0,99мл 2-бромтіазолу поміщають у 20мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 4,42мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 810мг альдегіду 195 у 5мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 години. Після цього припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Розчинник видаляють, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 878мг [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]- α -[4-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]пентил]тіазол-2-метанолу 196 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,57част./млн (q, 6H); 0,80 (d, 3H); 0,90 (s, 3H); 0,97 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

190. 878мг спирту 196 піддають переробленню аналогічно до 9 і одержують при цьому 709мг [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-5-[октагідро-7 α -метил-4-[(триетилсиліл)окси]-1H-інден-1-іл]-1-(тіазол-2-іл)гексилацетату 197 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,56част./млн (q, 6H); 0,78/0,79 (d, 3H); 0,89 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 2,14 (s, 3H); 4,02 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

191. 704мг ацетату 197 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 490мг [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-олу 198 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,78/0,79част./млн (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 6,10 (t, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

192. 485мг спирту 198 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 480мг [1R-[1 α (1S*),3 α ,4 α ,7 α]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7 α -метил-4H-інден-4-ону 199 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,60част./млн (s, 3H); 0,81/0,82 (d, 3H); 2,13 (s, 3H); 6,10 (t, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

193. 665мг фосфіноксиду 13, депротонованого за допомогою 0,56мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 220мг кетону 199 аналогічно до 12 і одержують при цьому 299мг (7E)-(1R,3R,20S)-24а-(ацетилокси)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 200 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 2,18 (s, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,82 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

194. 299мг ацетату 200 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 240мг (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-

24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу
201 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,53 (з, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,89 (s, 18H); 4,07 (m, 2H); 5,01 (m, 1H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

195. 192мг спирту 201 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереоізомерів (відносно С-24а) за допомогою РХВД одержують 41мг зазначеної в заголовку сполуки 202а і 49мг зазначеної в заголовку сполуки 202b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

202а: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,80 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

202b: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,80 (d, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,91 (t, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

Приклад 43

(7E)-(1R,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-он 204

196. 43мг спирту 201 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 32мг (7E)-(1R,3R,20S)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-ону 203 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,88 (s, 18H); 0,89 (d, 3H); 4,08 (m, 2H); 5,81 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,00 (d, 12H)

197. 31мг кетону 203 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 12мг зазначеної в заголовку сполуки 204 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

Приклад 44

(5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aR)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол 205а і (5Z,7E)-(1S,3R,20S,24aS)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24а-тріол 205b

198. 740мг фосфіноksиду 17, депротонованого за допомогою 0,61мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 240мг кетону 199 аналогічно до 15 і одержують при цьому 392мг (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-24а-(ацетилокси)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєну 205 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 2,16 (s, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,10 (t, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,78 (d, 1H)

199. 392мг ацетату 205 піддають перетворенню аналогічно до 13 і одержують при цьому 274мг (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24а-олу 206 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,83 (d, 3H); 0,90 (s, 18H); 4,19 (m, 1H);

4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,01 (m, 1H); 5,18 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

200. 218мг спирту 206 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів за допомогою РХВД одержують 40мг зазначеної в заголовку сполуки 207а і 39мг зазначеної в заголовку сполуки 207b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

207а: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,79 (d, 3H); 4,13 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,69 (d, 1H)

207b: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,80 (d, 3H); 4,13 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,91 (t, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,69 (d, 1H)

Приклад 45

(5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-дигідрокси-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24а-он 209

201. 51мг спирту 206 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 42мг (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24а-ону 208 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,90 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,24 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,00 (d, 1H)

202. 41мг кетону 208 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 14мг зазначеної в заголовку сполуки 209 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,86 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,96 (d, 1H)

Приклад 46

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(тіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 207а і (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(тіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 207b

203. 21г (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-20-метил-9,10-секопрегна-5,7,10(19)-триєн-21-алю 210 [Schering AG, WO 97/41096] розчиняють у 70мл тетрагідрофурану і 140мл етанолу і при 0°C додають 715мг борогидриду натрію. Потім перемішують протягом 1год. при 0°C, після чого припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду амонію. Далі екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 20,54г 211 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,56 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,08 (d, 3H); 3,40 (dd, 1H); 3,67 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

204. 14,54г спирту 211 розчиняють у 233мл піридину, додають 11,14г п-толуолсульфонілхлориду і перемішують протягом

4 год. при кімнатній температурі. Потім обережно припиняють реакцію за допомогою розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 14,73г (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-20-метил-9,10-секопрегна-5,7,10(19)-триєн-21-(4-метилбензенсульфонату) 212 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,00 (d, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,71 (dd, 1H); 3,99 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,87 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,37 (d, 2H); 7,80 (d, 2H)

205. 14,73г тизлату 212 розчиняють у 295мл дихлорметану і 295мл ацетонітрилу, додають 16,9г броміду літію і 700мг 1,8-біс(диметиламіно)нафталіну і перемішують протягом ночі при 60°C. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують дихлорметаном, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 9,70г (5Z,7E)-(1S,3R,20S)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-21-бром-20-метил-9,10-секопрегна-5,7,10(19)-триєну 213 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,58 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 1,11 (d, 3H); 3,38 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,25 (d, 1H)

206. Із 15,5мл діізопропіламіну і 49мл н-бутиллітію (2,5М в гексані) у 150мл тетрагідрофурану одержують діізопропіламід літію, охолоджують до -78°C і краплями додають 6,34мл ацетонітрилу. Через 30хв. додають 7,8г броміду 213 у 20мл тетрагідрофурану. Після цього дають суміші нагрітися до кімнатної температури, перемішують протягом 2 год. і потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію. Далі екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 5,9г (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-нітрилу 214 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,57 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,02 (d, 1H); 6,23 (d, 1H)

207. 3,2г нітрилу 214 розчиняють у 50мл тетрагідрофурану і охолоджують до 0°C. Потім при цій температурі краплями додають 16,8мл діізобутилалюмогідриду (1,2М в толуолі) і перемішують протягом 2 год. Після цього додають розчин хлориду амонію, відфільтровують осад за допомогою вакуум-фільтра й екстрагують оцтовим ефіром. Органічну фазу промивають розчином хлориду

натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 2,5г (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-алу 215 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 9,79 (шир. s, 1H)

208. 285мг тіазолу поміщають у 5мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 1,34мл розчину н-бутиллітію. Через 30хв. при цій температурі додають 400мг альдегіду 215 у 2мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1 год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром. Органічну фазу промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і видаляють розчинник. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 311мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24-(тіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-олу 216 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 4,19 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,88 (s, 1H); 4,98 (m, 1H); 5,19 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

209. 130мг спирту 216 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 19мг зазначеної в заголовку сполуки 217a і 16мг зазначеної в заголовку сполуки 217b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂/CD₃OD):

217a: δ = 0,50 част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,64 (d, 1H)

217b: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,86 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,65 (d, 1H)

Приклад 47

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(тіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он 219

210. 40мг спирту 216 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 24мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[[1,1-диметилетил]диметилсиліл]окси]-24-(тіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-ону 218 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04 част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,97 (d, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,97 (d, 1H)

211. 24мг кетону 218 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 14мг зазначеної в заголовку сполуки 219 у вигляді пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,55 част./млн (s, 3H); 0,99 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,93 (s, 1H);

5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,98 (d, 1H)

Приклад 48

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 221a і (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 221b

212. 991мг 4-метилтіазолу поміщають у 15мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 4мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 1,2мг альдегіду 215 у 8мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після цього видаляють розчинник, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтового ефір/гексан і одержують при цьому 1,03г (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-олу 220 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,06част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,87 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,83 (s, 1H)

213. 250мг спирту 220 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (щодо C-24) за допомогою РХВД одержують 57мг зазначеної в заголовку сполуки 221a і 63мг зазначеної в заголовку сполуки 221b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

221a: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,93 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,81 (s, 1H)

221b: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,93 (d, 3H); 2,36 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,82 (s, 1H)

Приклад 49

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он 223

214. 70мг спирту 220 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 56мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24-(4-метилтіазол-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-ону 222 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,04част./млн (s, 12H); 0,51 (s, 3H); 0,82 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 2,44 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,82 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,18 (s, 1H)

215. 56мг кетону 222 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 25мг зазначеної в заголовку сполуки 223 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,54част./млн (s, 3H); 0,99 (d, 3H); 2,49 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,94 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H); 7,24 (s, 1H)

Приклад 50

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 225a і (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 225b

216. 450мг тіофену поміщають у 10мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 2мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 600мг альдегіду 215 у 4мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після цього видаляють розчинник, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 398мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-олу 224 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,06част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,86 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,24 (m, 1H)

217. 92мг спирту 224 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (щодо C-24) за допомогою РХВД одержують 21мг зазначеної в заголовку сполуки 225a і 19мг зазначеної в заголовку сполуки 225b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

225a: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,14 (m, 1H); 4,34 (m, 1H); 4,83 (dd, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,22 (dd, 1H)

225b: δ = 0,51част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,84 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,92 (m, 1H); 7,21 (dd, 1H)

Приклад 51

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он 227

218. 70мг спирту 224 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 28мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24-(тієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-ону 226 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,05част./млн (s, 12H); 0,52 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,95 (d, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,13 (t, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,70 (d, 1H)

219. 28мг кетону 226 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 11мг зазначеної в заголовку сполуки 227 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,54част./млн (s, 3H); 0,99 (d, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

Приклад 52

(5Z,7E)-(1S,3R,24S)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 229a і (5Z,7E)-(1S,3R,24R)-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3,24-тріол 229b

220. 500мг 4-метилтіофену поміщують у 10мл тетрагідрофурану і при -78°C додають 2мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані). Через 30хв. при цій температурі краплями додають 600мг альдегіду 215 у 4мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 1год. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після цього видаляють розчинник, а залишок очищують за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 402мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-олу 228 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,06част./млн (s, 12H); 0,55 (s, 3H); 0,86 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 2,21 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,36 (m, 1H); 4,84 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 5,16 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 6,74 (m, 1H); 7,78 (m, 1H)

221. 98мг спирту 228 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (щодо C-24) за допомогою РХВД одержують 22мг зазначеної в заголовку сполуки 229a і 17мг зазначеної в заголовку сполуки 229b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

229a: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 2,21 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,86 (dd, 1H); 4,93 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,99 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,84 (m, 1H); 6,89 (m, 1H)

229b: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 2,22 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,85 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,33 (d, 1H); 6,84 (m, 1H); 6,88 (m, 1H)

Приклад 53

(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-дигідрокси-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-он 231

222. 65мг спирту 228 піддають переробленню аналогічно до 25 і одержують при цьому 34мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24-(4-метилтієн-2-іл)-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-24-ону 230 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,05част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,84 (s, 18H); 0,94 (d, 3H); 2,33 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 5,15 (s, 1H); 6,01 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,70 (s, 1H)

223. 34мг кетону 230 піддають переробленню аналогічно до 26 і одержують при цьому 13мг зазначеної в заголовку сполуки 231 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,54част./млн (s, 3H); 0,98 (d, 3H); 2,32 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 4,37 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,34 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,71 (s, 1H)

Приклад 54

(7E)-(1R,3R,24aR)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3-діол 236a і (7E)-(1R,3R,24aS)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3-діол 236b

224. 1,0г спирту 21 поміщують при -78°C в 80мл дихлорметану, додають 0,044мл розчину діетиламіносультрифториду (ДАСТ) і перемішу-

ють протягом 15хв. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують дихлорметаном і сушать над сульфатом натрію. Після концентрування й очищення за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан одержують 765мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-фтор-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7a-метил-4-[[триетилсиліл]окси]-1H-індену 232 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,55част./млн (q, 6H); 0,90 (d, 3H); 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, 9H); 4,02 (m, 1H); 5,24 (dbr, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

225. 765мг сполуки 232 піддають переробленню аналогічно до 10 і одержують при цьому 505мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-фтор-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7a-метил-1H-інден-4-олу 233 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,90част./млн (d, 3H); 0,92 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 5,75 (dbr, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

226. 505мг спирту 233 піддають переробленню аналогічно до 11 і одержують при цьому 468мг [1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-фтор-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7a-метил-4H-інден-4-ону 234 у вигляді безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,62част./млн (s, 3H); 0,98 (d, 3H); 2,45 (dd, 1H); 5,75 (dbr, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

227. 676мг фосфіноксиду 17, депротонованого за допомогою 0,57мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 200мг кетону 234 аналогічно до 12 і одержують при цьому 341мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 235 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,06част./млн (s, 12H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,93 (d, 3H); 4,09 (m, 2H); 5,75 (dbr, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,18 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

228. 331мг фториду 235 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно C-24a) за допомогою РХВД одержують 67мг зазначеної в заголовку сполуки 236a і 69мг зазначеної в заголовку сполуки 236b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

236a: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,73 (dbr, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,78 (t, 1H)

236b: δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,04 (m, 1H); 5,74 (dbr, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,27 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,78 (t, 1H)

Приклад 55

(5Z,7E)-(1S,3R,24aR)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3-діол і 238a і (5Z,7E)-(1S,3R,24aS)-24a-фтор-24a-(тіазол-2-іл)-24a-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєн-1,3-діол 238b

229. 517мг фосфіноксиду 17, депротонованого за допомогою 0,42мл розчину н-бутиллітію (2,5М в гексані), вводять у взаємодію з 150мг кетону 234 аналогічно до 15 і одержують при цьому 293мг (5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-біс[[[(1,1-

диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-фтор-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-9,10-секохола-5,7,10(19)-триєну 237 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,07 част./млн (s, 12H); 0,54 (s, 3H); 0,92 (s, 18H); 0,96 (d, 3H); 4,20 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 4,89 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 5,77 (dbr, 1H); 6,05 (d, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

230. 283мг фториду 237 піддають переробленню аналогічно до 14 і після розділення діастереомерів (відносно С-24а) за допомогою РХВД одержують 67мг зазначеної в заголовку сполуки 238а і 59мг зазначеної в заголовку сполуки 238b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

238а: δ = 0,52 част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 4,95 (s, 1H); 5,28 (s, 1H); 5,72 (dbr, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,36 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,80 (t, 1H)

238b: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 4,90 (t, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,68 (d, 1H)

Приклад 56

(7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(ацетилокси)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 239а і (7E)-(1R,3R,24aS)-24а-(ацетилокси)-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 239b

231. 117мг ацетату 25 поміщають у 6мл тетрагідрофурану, додають 0,9мл комплексу фтороводень-піридин і перемішують протягом 4год. при 25°С. Потім до суміші додають розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром і промивають органічну фазу водою. Після сушіння над сульфатом натрію видаляють розчинник, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 72мг зазначених у заголовку сполук 239а і 239b у вигляді безбарвної олії. Після розділення діастереомерів за допомогою РХВД одержують 31мг зазначеної в заголовку сполуки 239а і 26мг зазначеної в заголовку сполуки 239b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

239а: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,04 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

239b: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 2,12 (s, 3H); 3,98 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,05 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

Приклад 57

(7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(2,2-диметил-1-оксопропіл)окси-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 241а і (7E)-(1R,3R,24aR)-24а-(2,2-диметил-1-оксопропіл)окси-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол 241b

232. 200мг спирту 26 поміщають у 6мл піридину і перемішують протягом 5год. при 25°С. Потім припиняють реакцію за допомогою розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром і промивають органічну фазу водою. Після сушіння над сульфатом натрію видаляють розчинник, а залишок очищають за допомогою хроматографії

на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 1120мг (7E)-(1R,3R)1,3-біс[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-24а-(2,2-диметил-1-оксопропіл)окси-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну 240 у вигляді безбарвної пінистої речовини.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂): δ = 0,07 част./млн (s, 3H); 0,53 (s, 3H); 0,89 (s, 18H); 0,92 (d, 3H); 1,23 (s, 9H); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,03 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,71 (d, 1H)

233. 120мг півалату 240 поміщають у 7мл тетрагідрофурану, додають 0,4мл комплексу фтороводень-піридин і перемішують протягом 4год. при 25°С. Потім реакційну суміш змішують з розчином гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром і промивають органічну фазу розчином хлориду натрію. Після сушіння над сульфатом натрію видаляють розчинник, а залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/вода й одержують при цьому 74мг зазначених у заголовку сполук 241а і 241b у вигляді безбарвної олії. Після розділення діастереоізомерів за допомогою РХВД одержують 28мг зазначеної в заголовку сполуки 241а і 27мг зазначеної в заголовку сполуки 241b у вигляді безбарвних пінистих речовин.

¹H-ЯМР (CD₂Cl₂):

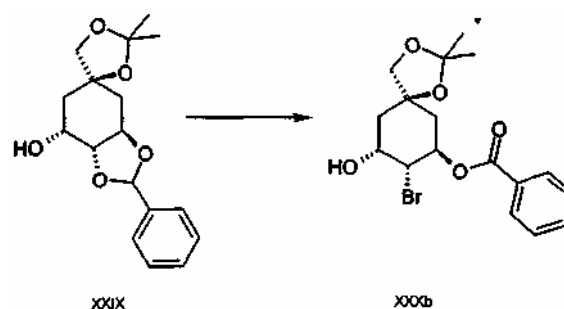
241а: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,24 (s, 9H); 3,98 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,05 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

241b: δ = 0,51 част./млн (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,23 (s, 9H); 3,98 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,05 (dd, 1H); 6,37 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,72 (d, 1H)

Приклад 58

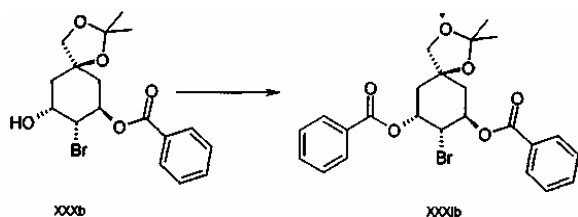
(3R,5R)-3,5-біс(бензоїлокси)-4-бромциклогексан-2-он

234.



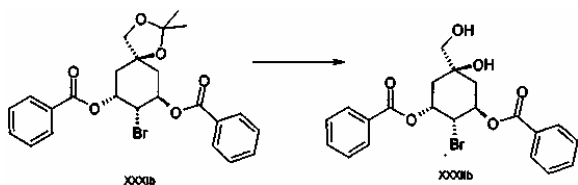
17,9г вихідної сполуки XXIX [синтезована згідно з J.-L. Montchamp, J.W. Frost, J. Am. Chem. Soc. 113, стор.6296 (1991)] розчиняють у 500мл бензолу. Після цього додають 11,26г н-бромсукциніміду та АІБН (азобіс(ізобутиронітрил), взятого на кінчику шпателя, і перемішують протягом 1,5год. Практично знебарвлений розчин екстрагують оцтовим ефіром, промивають спочатку розчином Na₂S₂O₃, а потім розчином хлориду натрію, сушать і концентрують. Після проведення колонкової хроматографії з використанням суміші гексан/оцтовий ефір одержують 14,7г бромованого продукту XXXb.

235.



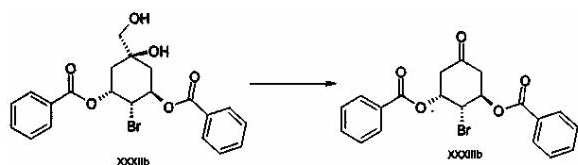
14,7г спирту XXXb поміщують у 350мл піридину і змішують з 12,8мл бензоїлхлориду і ДМАП (4-диметиламінопіридин), взятого на кінчику шпателя, і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Далі до реакційної суміші обережно додають гідрокарбонат натрію, перемішують протягом 30хв., екстрагують метиленхлоридом, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Після проведення колонкової хроматографії з використанням суміші оцтовий ефір/гексан (1:9) одержують 15,4г складного діефіру XXXIb.

236.



15,4г складного діефіру XXXIb, отриманого згідно з п.235, розчиняють у 300мл метанолу і змішують з 5,9г п-толуолсульфонові кислоти. Потім суміш перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Після додавання 1л оцтового ефіру чотири рази промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Після проведення колонкової хроматографії з використанням суміші гексан/оцтовий ефір одержують 9,2г діолу XXXIIb.

237.



5г діолу XXXIIb, отриманого згідно з п.236, поміщують у 200мл метанолу. Потім краплями додають 8,31г періодату натрію в 60мл води, після чого перемішують протягом 1год. при 0°C. Далі припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, сушать і концентрують. У результаті одержують 4,68г сирового продукту XXXIIIb, який без наступного очищення використовують у реакції Віттига (приклад 59, п.243 і приклад 60, п.249)

Приклад 59

(7E)-(1R,3R)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохоло-5,7-дієн-1,3,24а-тріол

238. [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(гідрокси)-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-4Н-інден-4-он

500мг 1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(ацетилокси)-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-

4Н-інден-4-ону 12, отриманого згідно з прикладом 1, поміщують у 30мл метанолу і змішують з 800мг карбонату калію. Після перемішування протягом 24год. при кімнатній температурі суміш змішують з метиленхлоридом і промивають розчином хлориду натрію. Після проведення хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан одержують 440мг [1R-[1((1R*),3((,7α))]-1-[5-(гідрокси)-1-метил-5-(оксазол-4-іл)пентил]октагідро-7а-метил-4Н-інден-4-ону.

239. [1R-[1((1R*),3((,7α))]-октагідро-7а-метил-1-[1-метил-5-(тіазол-2-іл)-5-[(триетилсиліл)окси]пентил]-4-інден-4-он

435мг [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-(гідрокси)-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-4Н-інден-4-ону змішують у 7мл ДМФ із 0,31мл хлортриетилсилану і 151мл імідазолу і протягом трьох днів перемішують при кімнатній температурі. Після екстрагування оцтовим ефіром, промивання розчином хлориду натрію і сушіння проводять хроматографічне очищення з використанням суміші оцтовий ефір/гексан. У такий спосіб одержують 584мг [1R-[1((1R*),3((,7α))]-октагідро-7а-метил-1-[1-метил-5-(тіазол-2-іл)-5-[(триетилсиліл)окси]пентил]-4-інден-4-ону.

240. Етиловий ефір [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інден-4-іліден]оцтової кислоти

Із 0,7мл діізопропіламіну і 2мл н-бутиллітію (2,5М в гексані) у 14мл тетрагідрофурану одержують діізопропіламід літію, охолоджують до -78°C і краплями додають 0,95мл етилового ефіру триметилоцтової кислоти в 1мл тетрагідрофурану. Після перемішування протягом 20хв. при -78°C додають 584мг [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-октагідро-7а-метил-1-[1-метил-5-(тіазол-2-іл)-5-[(триетилсиліл)окси]пентил]-4-інден-4-ону в 2мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують при -78°C до завершення реакції згідно з ТХ (тонкошарова хроматографія з використанням суміші оцтовий ефір/гексан у співвідношенні 2:8). Після нагрівання до кімнатної температури припиняють реакцію з використанням розчину хлориду натрію й екстрагують оцтовим ефіром, а потім промивають органічну фазу розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Залишок очищають за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші оцтовий ефір/гексан і одержують при цьому 700мг етилового ефіру [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інден-4-іліден]оцтової кислоти.

241. 2-[[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інден-4-іліден]етанол

700мг етилового ефіру [[1R-[1α(1R*),3αβ,4α,7αα]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інден-4-іліден]оцтової кислоти поміщують у 30мл тетрагідрофурану при -20°C і краплями додають 4,3мл розчину гідриду діізобутилалюмінію. Реакційну суміш перемішують протягом 3год. при -20°C, потім повільно нагрівають до 0°C і повторно

додають 0,6мл розчину гідриду діізобутилалюмінію. Після перемішування протягом 1год. при 0°C додають толуол, припиняють реакцію за допомогою суміші ізопропанол/вода (1:9) і фільтрують через броунмілерит за допомогою вакуум-фільтра. Залишок концентрують і очищують за допомогою хроматографії на силікагелі (з використанням суміші оцтовий ефір/гексан). У результаті одержують 385мг 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-іліден]етанолу.

242. [2-[1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1-метил-5-(тіазол-2-іл)-5-[(триетилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інденіліден]етил]дифенілфосфіноксид

а) 385мг отриманого з D спирту, 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1-метил-5-(тіазол-2-іл)пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-іліден]етанолу, поміщують у 2,5мл тетрагідрофурану при 0°C і при 0°C краплями змішують з 0,35мл н-бутиллітію. Потім краплями додають 166мг тозилхлориду в 0,5мл тетрагідрофурану і принаймні протягом 5хв. перемішують при 0°C.

б) У другу колбу при 0°C поміщують 0,3мл дифенілфосфіну в 2мл тетрагідрофурану. При додаванні краплями 0,7мл н-бутиллітію розчин офарблюється в жовтогарячий колір.

в) При 0°C розчин б) повільно краплями додають до розчину а) і перемішують протягом 30хв. при 0°C. Потім припиняють реакцію за допомогою води, розчин концентрують і розчиняють у невеликій кількості метиленхлориду. Після охолодження до 0°C додають 0,3мл 10%-вого розчину пероксиду водню і перемішують протягом 1год. при 0°C. Далі припиняють реакцію за допомогою розчину тіосульфату натрію, промивають розчином хлориду натрію і сушать. Після очищення за допомогою колонкової хроматографії одержують 471мг оксиду [2[2-[1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1-метил-5-(тіазол-2-іл)-5-[(триетилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інденіліден]етил]дифенілфосфіну.

243. (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-[(триетилсиліл)окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн

471мг 2-[1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1-метил-5-(тіазол-2-іл)-5-[(триетилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інденіліден]етил]дифенілфосфіноксиду поміщують у 7мл тетрагідрофурану і охолоджують до -78°C. При цій температурі додають 0,26мл розчину н-бутиллітію і протягом 10хв. перемішують при -30°C. Після цього додають 446мг кетону, отриманого в прикладі 57, п.235, у вигляді сирового продукту в 3мл тетрагідрофурану і протягом 5год. перемішують при -30°C (ТХ із використанням суміші гексан/оцтовий ефір у співвідношенні 6:4). Потім припиняють реакцію за допомогою розчину хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і концентрують. У результаті одержують 913мг сирового продукту (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-[(триетилсиліл)окси]-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієну, який без очищення піддають подальшому перетворенню.

244. (7E)-(1R,3R)-13-біс(бензоїлокси)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-ол

913мг сирового продукту, отриманого в прикладі 58F, поміщують у 20мл тетрагідрофурану і змішують з 878мг фториду тетрабутиламонію, гідрату. Після перемішування протягом 2год. при кімнатній температурі додають розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують оцтовим ефіром, промивають органічну фазу розчином хлориду натрію і сушать над сульфатом натрію. Після концентрування залишок у вигляді сирового продукту піддають подальшому перетворенню. У результаті одержують 134мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу у вигляді сирового продукту.

245. (7E)-(1R,3R)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріол

134мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-24а-олу поміщують у 5мл тетрагідрофурану при -78°C, змішують з 0,44мл суміші ДИБАГ/тетрагідрофуран, дають нагрітися до 0°C і після повторного додавання 3мл ДИБАГ перемішують. Потім припиняють реакцію за допомогою хлориду натрію, екстрагують оцтовим ефіром, сушать над сульфатом натрію і концентрують. Сировий продукт очищують за допомогою хроматографії на силікагелі. У результаті одержують 24мг (7E)-(1R,3R)-2-бром-24а-(тіазол-2-іл)-24а-гомо-19-нор-9,10-секохола-5,7-дієн-1,3,24а-тріолу.

Приклад 60

(7E)-(1R,3R)-2-бром-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієн-1,3,25-тріол

246. Етиловий ефір [1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1,5,5-триметил-5-[(триметилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-іліден]оцтової кислоти

1,0г відомої з літератури сполуки [1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1,5,5-[(триметилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-4H-інден-4-ону піддають перетворенню аналогічно до прикладу 59, п.240, і одержують при цьому 1,03г етилового ефіру [1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1,5,5-триметил-5-[(триметилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-іліден]оцтової кислоти.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,1част./млн (s, 9H); 0,59 част./млн (s, 3H); 0,95 (d, 3H); 1,19 (s, 6H); 1,29 (t, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,45 (s, 1H)

247. 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1,5,5-триметил-5-[(триметилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-іліден]етанол

1,03г сполуки, отриманої в прикладі 60, п.246, піддають перетворенню аналогічно до прикладу 59, п.241, і одержують при цьому 535мг 2-[[1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[1,5,5-триметил-5-[(триметилсиліл)окси]пентил]октагідро-7 α -метил-1H-інден-4-іліден]етанолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,1част./млн (s, 9H); 0,57 (s, 3H); 0,91 (d, 3H); 1,2 (s, 6H); 4,21 (d, 2H); 5,23 (t, 1H)

248. [1R-[1 α (1R*),3 α β ,7 α]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1,5,5-триметил-5-

(триметилсилілокси)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інденіліден]етил]дифенілфосфіноксид

535мг 2-[[1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[1,5,5-триметил-5-[(триметилсиліл)окси]пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інден-4-іліден]етанолу піддають перетворенню аналогічно до прикладу 59, п.242, і одержують при цьому 318мг [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1,5,5-триметил-5-(триметилсилілокси)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-

інденіліден]етил]дифенілфосфіноксиду.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,1част./млн (s, 9H); 0,3 (s, 3H); 0,88 (d, 3H); 1,2 (s, 6H); 3,05-3,34 (m, 2H); 5,0 (m, 1H); 7,45 (m, 6H); 7,73 (m, 4H)

249. (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-25-[(триметилсиліл)окси]-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієн

Із 210мг [1R-[1α(1R*),3αβ,7αα]]-1-[5-[(триетилсиліл)окси]-1,5,5-триметил-5-(триметилсилілокси)пентил]октагідро-7а-метил-1Н-інденіліден]етил]дифенілфосфіноксиду аналогічно до прикладу 59, п.243, одержують 445мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-25-

[(триметилсиліл)окси]-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієну.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,1част./млн (s, 9H); 0,24 (s, 3H); 0,89 (d, 3H); 1,18 (s, 6H)

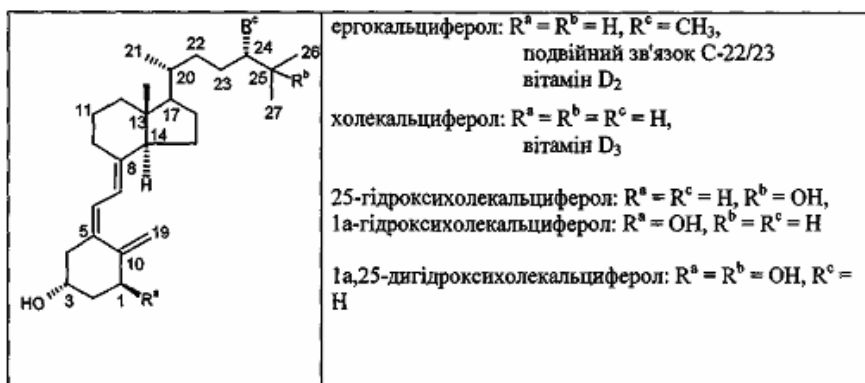
250. (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієн-25-ол

С 445мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-25-[(триметилсиліл)окси]-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієну аналогічно до прикладу 59, п.244, одержують 170мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієн-25-олу, який без очищення піддають подальшому перетворенню.

251. (7E)-(1R,3R)-2-бром-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієн-1,3,25-тріол

Із 151мг (7E)-(1R,3R)-1,3-біс(бензоїлокси)-2-бром-25-[(триметилсиліл)окси]-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієну аналогічно до прикладу 59, п.245, одержують 35мг (7E)-(1R,3R)-2-бром-19-нор-9,10-секохолеста-5,7-дієн-1,3,25-тріолу.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ = 0,52част./млн (s, 3H); 0,92 (d, 3H); 1,14 (s, 6H); 3,8 (d, 1H); 3,95-4,08 (2 x m, 2H); 4,19 (dd, 1H); 6,27 (d, 1H).



Фіг.