



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 623**

51 Int. Cl.:

C07C 401/00 (2006.01) **C07D 295/185** (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01) **C07J 9/00** (2006.01)
A61K 31/592 (2006.01) **A61K 31/593** (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01938659 .8**

96 Fecha de presentación : **14.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1295871**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2003**

54

Título: **Derivados de vitamina D que poseen un átomo 22-oxa o 22-tia, una cadena lateral C17 sustituida con un grupo ácido, éster o amida y un enlace doble 16(17).**

30

Prioridad: **15.06.2000 JP 2000-179251**
17.11.2000 JP 2000-351412
08.12.2000 JP 2000-375024

73

Titular/es: **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**
5-1, Ukima 5-chome
Kita-ku, Tokyo, 115-8543, JP

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.09.2011

72

Inventor/es: **Morikawa, Kazumi;**
Ohmori, Masayuki;
Shimizu, Kazuki;
Kawase, Akira y
Emura, Takashi

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.09.2011

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 364 623 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de Vitamina D que Poseen un Átomo 22-oxa o 22-tia, una Cadena Lateral C17 Sustituída con un Grupo Ácido, Éster o Amida y un Enlace Doble 16(17)

Campo Técnico

La presente invención se refiere a derivados de vitamina D novedosos, más específicamente a derivados de vitamina D útiles como medicamentos (p. ej., agente terapéuticos para enfermedades cutáneas tales como la psoriasis).

Técnica Anterior

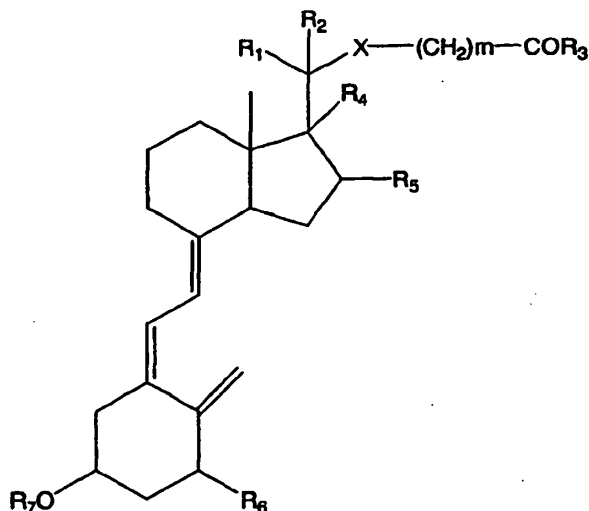
In vivo, la vitamina D₃ es metabolizada primero a 25-hidroxivitamina D₃ en el hígado a través de hidroxilación en la posición 25, que a su vez es metabolizada a 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ o 24R,25-dihidroxivitamina D₃ en los riñones a través de hidroxilación en la posición 1 α - o 24, respectivamente. Entre estos metabolitos, la 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ y sus análogos sintéticos son conocidos por tener una amplia gama de actividades fisiológicas incluyendo actividad reguladora del metabolismo del calcio, actividad inhibidora del crecimiento o la diferenciación contra células tumorales o similares, y actividad inmunorreguladora.

La vitamina D₃ ha acarreado el problema de que podría igualmente ocasionar hipercalcemia cuando se utiliza continuamente a lo largo de un período de tiempo prolongado. Para superar este problema, se han realizado intentos para sintetizar diversos derivados de vitamina D; se han propuesto algunos derivados de vitamina D que tienen un efecto hipercalcémico reducido (p. ej., documento JP 7-330714 A, documento JP 10-231284 A y documento WO-A-94/26707).

El objeto de la presente invención es proporcionar derivados de vitamina D que tienen excelentes actividades fisiológicas como medicamentos, particularmente como agente terapéuticos para enfermedades cutáneas tales como la psoriasis, y que tienen un efecto hipercalcémico reducido.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En estas circunstancias, los autores de la presente invención se centraron en compuestos que tenían una estructura éster o amida en sus cadenas laterales y realizaron esfuerzos exhaustivos e intensivos para proporcionar derivados de vitamina D con un efecto hipercalcémico reducido. Como resultado, los autores de la presente invención encontraron que el objeto pretendido se completó por medio de un derivado de vitamina D de la siguiente Fórmula (1):



Fórmula (1)

donde

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre:

m representa un número de 1 a 3;

R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

R₄ y R₅ forman juntos un enlace doble entre las posiciones 16 y 17;

5 R₃ representa -YR₅ (donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico, o un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o -NR₉R₁₀ (donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico, o un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno);

10 R₆ representa un átomo de hidrógeno o -OR₁₁ (donde R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector); y

R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector;

15 y de este modo los autores de la presente invención completaron finalmente un aspecto de la invención.

Es decir, la presente invención proporciona derivados de vitamina D que tienen la Fórmula (1).

20 En la Fórmula (1), preferiblemente, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4, R₃ representa -YR₈ (donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C15 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C10, o un grupo alquilo cíclico C3-C15 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o -NR₉R₁₀ (donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C15 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C10, o un grupo alquilo cíclico C3-C15 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 10 miembros junto con el átomo de nitrógeno), R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

30 Asimismo preferiblemente, en la Fórmula (1), m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -YR₈ (donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C8, o un grupo alquilo cíclico C3-C12 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o -NR₉R₁₀ (donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C8, o un grupo alquilo cíclico C3-C12 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 10 miembros junto con el átomo de nitrógeno), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

40 En la Fórmula (1), preferiblemente, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -YR₈ (donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C8, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o -NR₉R₁₀ (donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C8, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 8 miembros junto con el átomo de nitrógeno), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

50 En la Fórmula (1), preferiblemente, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -YR₈ (donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con un átomo de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C6, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con un átomo de flúor), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

55 En la Fórmula (1), preferiblemente, m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀ (donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C6, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

60 En la Fórmula (1), preferiblemente, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -OR₈ (donde R₈ representa un grupo alquilo C3-C8 ramificado), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

En la Fórmula (1), preferiblemente, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -SR₈ (donde R₈ representa un grupo alquilo C1-C8 ramificado), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

En la Fórmula (1), preferiblemente, m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀ (donde R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado, R₁₀ representa un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

En la Fórmula (1), preferiblemente, X representa un átomo de oxígeno, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -OR₈ (donde R₈ representa un grupo alquilo C6-C8 ramificado), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

En la Fórmula (1), preferiblemente, X representa un átomo de oxígeno, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siempre que uno de R₁ y R₂ representen un grupo metilo, R₃ representa -OR₈ (donde R₈ representa un grupo alquilo C6-C8 ramificado), R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

En la Fórmula (1), preferiblemente, X representa un átomo de oxígeno, m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siempre que uno de R₁ y R₂ representen un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀ (donde R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₁₀ representa un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

En la Fórmula (1), preferiblemente, X representa un átomo de oxígeno, m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siempre que uno de R₁ y R₂ representen un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀ (donde R₉ representa un átomo de hidrógeno, R₁₀ representa un grupo propilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

Los derivados de vitamina D preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno, 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-isopropil-2-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno, 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno, 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilhexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno, 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-{2-(1-etil-1-metilpropoxicarbonil)etoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno y {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida .

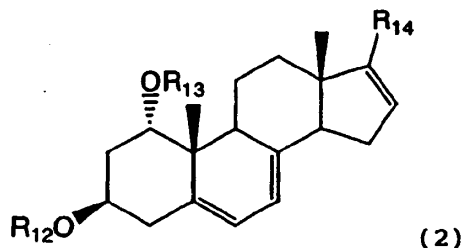
En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el derivado de vitamina D anterior.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un agente terapéutico para las enfermedades cutáneas, que comprende el derivado de vitamina D anterior como ingrediente activo. La enfermedad cutánea es preferiblemente la psoriasis.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso del derivado de vitamina D anterior para la preparación de un agente terapéutico para enfermedades cutáneas. El agente terapéutico para las enfermedades cutáneas es preferiblemente un agente terapéutico para la psoriasis.

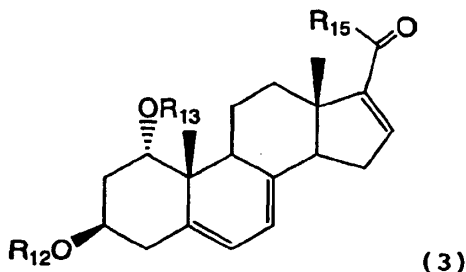
En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el derivado de vitamina D anterior para su uso en el tratamiento de una enfermedad cutánea, por ejemplo, que comprende la etapa de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado de vitamina D a un paciente que necesite tal reacción. La enfermedad cutánea es preferiblemente la psoriasis.

Asimismo, la presente invención proporciona un método ventajoso para la preparación de un compuesto utilizable como intermedio para la preparación del derivado de vitamina D anterior. Es decir, la presente invención proporciona un método para la carbonilación de un compuesto de la siguiente Fórmula (2):



donde

5 R₁₂ y R₁₃ representan cada uno un grupo protector, y R₁₄ representa un grupo eliminable, en un disolvente en presencia de un reactivo de organoaluminio y un catalizador de paladio en una atmósfera de monóxido de carbono para preparar un compuesto de la siguiente Fórmula (3):



donde

10 R₁₂ y R₁₃ se definen como en la Fórmula (2), y R₁₅ representa un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo).

En el método anterior , el reactivo de organoaluminio tiene preferiblemente la Fórmula (4):

15 $(R_{15})_nAlW_{3-n}$ (4)

donde

20 n representa un número entero seleccionado de 1 a 3, R₁₅ representa un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo , y W representa un átomo de halógeno.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

25 Las realizaciones y procedimientos de implementación para el derivado de vitamina D de Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención y la composición farmacéutica que lo comprende se describirán con más detalle más abajo.

30 Según se utiliza en la presente memoria, un grupo alquilo generalmente hace referencia a un grupo alquilo C1-C15 lineal o ramificado o un grupo alquilo cíclico C3-C15, a no ser que se especifique lo contrario. El grupo alquilo como R₁ y R₂ preferiblemente contiene de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo y n-butilo, con siendo preferido metilo. El grupo alquilo lineal o ramificado como R₈, R₉ y R₁₀ preferiblemente contiene de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. Muy preferiblemente, R₈ es un grupo alquilo C6-C8 ramificado y R₉ y R₁₀ son cada uno un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado. Los ejemplos específicos incluyen, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, t-pentilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-i-propil-2-metilpropilo, 1,1-dietilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,1-dimetilhexilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, nonilo y decanilo. Son preferidos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, t-pentilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-i-propil-2-metilpropilo, 1,1-dietilpropilo, 1,1-dimetilbutilo y 1,1-dimetilhexilo, y son más preferidos metilo, etilo, n-propilo, t-butilo, t-pentilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-i-propil-2-metilpropilo, 1,1-dimetilbutilo y 1,1-dimetilhexilo. Muy preferiblemente, R₈ es 1-etil-1-metilpropilo o 1,1-dimetilhexilo, R₉ es metilo, y 40 R₁₀ es n-propilo.

Los ejemplos de un grupo alquilo cíclico usualmente incluyen aquellos que contienen de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. En particular, se prefiere un grupo alquilo cíclico C3-C6 como sustituyente en un grupo alquilo lineal o ramificado. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecanilo, ciclododecanilo y cicloptadecanilo.

Un grupo alquilo lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico, o un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor generalmente hace referencia a un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico tal como los establecidos antes, al menos un átomo de hidrógeno del cual está sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico. Diferentes tipos de grupos alquilo pueden estar sustituidos con diferentes números de átomos de flúor, usualmente 3 a 20 átomos de flúor, preferiblemente de 3 a 15 átomos de flúor, más preferiblemente de 3 a 12 átomos de flúor, y muy preferiblemente de 3 a 8 átomos de flúor.

Los grupos protectores como R_7 , R_{11} , R_{12} y R_{13} pueden ser iguales o diferentes y sus ejemplos incluyen un grupo acilo, un grupo alquilo sustituido opcionalmente y un grupo sililo sustituido. Los ejemplos específicos incluyen metilo, metoximetilo, metiltiommetilo, t-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, p-clorobenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, t-butoximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, feniltiommetilo, ciclopropilmetilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano S,S-dióxido, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofurano, fenacilo, p-bromofenacilo, 1-etoxietilo, metoxiisopropilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metilbenciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetilo, alilo, t-butilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 4-(dimetilaminocarbonil)bencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 9-antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, benzisotiazolilo S,S-dióxido, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, t-butilmtoxifenilsililo, formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, adamantilo, ciclohexanocarbonilo, benzoilo, 4-nitrobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-metoxibenzoilo, naftoilo, toluoilo, 9-fluorenocarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(metiltiommetoxi)etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 1-butoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, p-nitrofeniloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, (metiltio)tiocarbonilo, i-butilaminocarbonilo y fenilaminocarbonilo. Los preferidos son los grupos sililo sustituidos tales como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo y t-butilmtoxifenilsililo, o grupos acilo tales como formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, trifenilmtoxiacetilo, fenoxiacetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, 4-(metiltiommetoxi)butirilo, pivaloilo, adamantilo, ciclohexanocarbonilo, benzoilo, 4-nitrobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 2-yodobenzoilo, 4-metoxibenzoilo, p-fenilbenzoilo, naftoilo, toluoilo y 9-fluorenocarbonilo. Son más preferidos trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, acetilo, pivaloilo, benzoilo y 4-metoxibenzoilo.

Los ejemplos del grupo eliminable como R_{14} incluyen átomo de halógenos tales como cloro, bromo y yodo, grupos sulfonilo tales como trifluorometanosulfonilo, pentafluoroetanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo y toluenosulfonilo, o grupos éster fosfato tales como dimetilfosforilo, dietilfosforilo y difenilfosforilo, siendo preferidos bromo, yodo, trifluorometanosulfonilo y nonafluorobutanossulfonilo.

Al preparar un compuesto de Fórmula (3) de acuerdo con la presente invención, se puede seleccionar un disolvente para su uso en la carbonilación según sea apropiado, pero se prefiere un disolvente orgánico. Un disolvente orgánico hace referencia a una sustancia líquida inerte a la reacción con los sustratos y puede ser ilustrado por medio de N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, terc-butilmetiléter, etiléter, isopropiléter, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, tolueno, benceno y clorobenceno. Son preferidos N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, y es más preferido es N,N-dimetilacetamida.

Al preparar un compuesto de Fórmula (3) de acuerdo con la presente invención, un reactivo de organoaluminio hace referencia a un compuesto que tiene la Fórmula (4):



donde

n representa un número entero seleccionado de 1, 2 o 3;

R₁₅ representa un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alqueno o un grupo alquino, donde un grupo alquilo hace referencia a un grupo alquilo C1-C15 lineal o ramificado o un grupo alquilo cíclico C3-C15, un grupo arilo hace referencia a un grupo fenilo que puede tener un sustituyente tal como alquilo, halógeno o nitro, un grupo alqueno hace referencia a un sustituyente C2-C15 lineal o ramificado que tiene un enlace doble, y un grupo alquino hace referencia a un sustituyente C2-C15 lineal o ramificado que tiene un enlace triple; y

W representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos incluyen trimetilaluminio, cloruro de dimetilaluminio, bromuro de dimetilaluminio, yoduro de dimetilaluminio, dicloruro de metilaluminio, dibromuro de metilaluminio, diyoduro de metilaluminio, trietilaluminio, cloruro de dietilaluminio, bromuro de dietilaluminio, yoduro de dietilaluminio, dicloruro de etilaluminio, dibromuro de etilaluminio, diyoduro de etilaluminio, tri-n-propilaluminio, cloruro de di-n-propilaluminio, bromuro de di-n-propilaluminio, yoduro de di-n-propilaluminio, dicloruro de n-propilaluminio, dibromuro de n-propilaluminio, diyoduro de n-propilaluminio, tri-n-butilaluminio, cloruro de di-n-butilaluminio, bromuro de di-n-butilaluminio, yoduro de di-n-butilaluminio, dicloruro de n-butilaluminio, dibromuro de n-butilaluminio, diyoduro de n-butilaluminio, trifenilaluminio, cloruro de difenilaluminio, bromuro de difenilaluminio, yoduro de difenilaluminio, dicloruro de fenilaluminio, dibromuro de fenilaluminio y diyoduro de fenilaluminio. Se prefieren trimetilaluminio, cloruro de dimetilaluminio, dicloruro de metilaluminio, trietilaluminio, cloruro de dietilaluminio, dicloruro de etilaluminio, tri-n-propilaluminio, cloruro de di-n-propilaluminio, dicloruro de n-propilaluminio, tri-n-butilaluminio, cloruro de di-n-butilaluminio, dicloruro de n-butilaluminio, trifenilaluminio, cloruro de difenilaluminio y dicloruro de fenilaluminio. Son más preferidos cloruro de dimetilaluminio, cloruro de dietilaluminio, cloruro de di-n-propilaluminio, cloruro de di-n-butilaluminio y cloruro de difenilaluminio.

Un catalizador de paladio hace referencia a compuesto de paladio cerovalente o divalente que puede tener un ligando apropiado. Sus ejemplos incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, dicloro[1,3-bis(difenilfosfino)propano]paladio, dicloro[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, siendo preferido tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

Las siguientes Tablas 1 a 44 muestran ejemplos no limitantes del derivado de vitamina D de Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención.

En las Tablas 1 a 23, R₃ representa OR₈; en la Tabla 24, representa SR₈; y en las Tablas 25 a 44, representa NR₉R₁₀.

Cualquiera de los compuestos enumerados en estas tablas, donde R⁴ y R⁵ no se combinan para formar un enlace doble, se enumera únicamente con fines comparativos y no forma parte de la presente invención.

Tabla 1

					R3=OR8				
	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
1	O	H	H	1	H	H	H	OH	H
2	O	H	H	1	CH ₃	H	H	OH	H
3	O	H	H	1	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
4	O	H	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
5	O	H	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
6	O	H	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
7	O	H	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
8	O	H	H	1	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
9	O	H	H	1	H	H	OH	OH	H
10	O	H	H	1	CH ₃	H	OH	OH	H
11	O	H	H	1	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
12	O	H	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H

					R3=OR8				
	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
13	O	H	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
14	O	H	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
15	O	H	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
16	O	H	H	1	C(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
17	O	H	H	1	H		=	OH	H
18	O	H	H	1	CH ₃		=	OH	H
19	O	H	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
20	O	H	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
21	O	H	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
22	O	H	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
23	O	H	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
24	O	H	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
25	O	H	H	1	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃		=	OH	H
26	O	H	H	1	C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H

Tabla 2

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
27	O	H	H	1	C(CH ₂ CH ₃) ₃		=	OH	H
26	O	H	H	1	ciclopropilo		=	OH	H
29	O	H	H	1	ciclobutilo		=	OH	H
30	O	H	H	1	ciclopentilo		=	OH	H
31	O	H	H	1	ciclohexilo		=	OH	H
32	O	H	H	1	cicloheptilo		=	OH	H
33	O	H	H	1	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
34	O	H	H	2	H	H	=	OH	H
35	O	H	H	2	CH ₃	H	H	OH	H
36	O	H	H	2	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
37	O	H	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
38	O	H	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
39	O	H	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
40	O	H	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
41	O	H	H	2	C(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
42	O	H	H	2	H	H	OH	OH	H
43	O	H	H	2	CH ₃	H	OH	OH	H
44	O	H	H	2	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
45	O	H	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
48	O	H	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
47	O	H	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
48	O	H	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
49	O	H	H	2	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
50	O	H	H	2	H		=	OH	H
51	O	H	H	2	CH ₃		=	OH	H
52	O	H	H	2	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
53	O	H	H	2	(OH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H

Tabla 3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
54	O	H	H	2	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
55	O	H	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
56	O	H	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
57	O	H	H	2	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
58	O	H	H	3	H	H	H	OH	H
59	O	H	H	3	CH ₃	H	H	OH	H
60	O	H	H	3	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
61	O	H	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
62	O	H	H	3	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
63	O	H	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
64	O	H	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
65	O	H	H	3	C(CH ₃) ₃ ,	H	H	OH	H
66	O	H	H	3	H	H	OH	OH	H
67	O	H	H	3	CH ₃	H	OH	OH	H
68	O	H	H	3	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
69	O	H	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
70	O	H	H	3	OH(OH ₃) ₂	H	OH	OH	H
71	O	H	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
72	O	H	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
73	O	H	H	3	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
74	O	H	H	3	H		=	OH	H
75	O	H	H	3	CH ₃		=	OH	H
76	O	H	H	3	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
77	O	H	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
78	O	H	H	3	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
79	O	H	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
80	O	H	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H

Tabla 4

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
81	O	H	H	3	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
82	O	CH ₃	H	1	H	H	H	OH	H
83	O	CH ₃	H	1	CH ₃	H	H	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
84	O	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
85	O	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
86	O	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
87	O	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
88	O	CH ₃	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
89	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
90	O	CH ₃	H	1	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	OH	H
91	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	OH	H
92	O	CH ₃	H	1	H	H	OH	OH	H
93	O	CH ₃	H	1	CH ₃	H	OH	OH	H
94	O	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
95	O	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
96	O	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
97	O	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
98	O	CH ₃	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
99	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
100	O	CH ₃	H	1	H		=	OH	H
101	O	CH ₃	H	1	CH ₃		=	OH	H
102	O	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
103	O	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
104	O	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
105	O	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
106	O	CH ₃	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
107	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H

Tabla 5

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
108	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃		=	OH	H
109	O	CH ₃	H	1	CH(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
110	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
111	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ (CH(CH ₃) ₂)		=	OH	H
112	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ ((CH ₂) ₂ CH ₃)		=	OH	H
113	O	CH ₃	H	1	C(CH ₂ CH ₃) ₃		=	OH	H
114	O	CH ₃	H	1	CH(CH(CH ₃) ₂) ₂		=	OH	H
115	O	CH ₃	H	1	CH((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
118	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ ((CH ₂) ₃ CH ₂)		=	OH	H
117	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ (CH ₂ CH(CH ₃) ₂)		=	OH	H
118	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ (C(CH ₃) ₃)		=	OH	H
119	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃)((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
120	O	CH ₃	H	1	C(CH ₂ CH ₃) ₂ (CH(CH ₃) ₂)		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
121	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ ((CH ₂) ₄ CH ₃)		=	OH	H
122	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ (CH ₂ C(CH ₃) ₃)		=	OH	H
123	O	CH ₃	H	1	C(CH ₂ CH ₃) ₂ (C(CH ₃) ₃)		=	OH	H
124	O	CH ₃	H	1	CH((CH ₂) ₃ CH ₃) ₂		=	OH	H
125	O	CH ₃	H	1	CH(C(CH ₃) ₃) ₂		=	OH	H
126	O	CH ₃	H	1	CH((CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂) ₂		=	OH	H
127	O	CH ₃	H	1	CH(CH ₂ C(CH ₃) ₃) ₂		=	OH	H
128	O	CH ₃	H	1	ciclopropilo		=	OH	H
129	O	CH ₃	H	1	ciclobutilo		=	OH	H
130	O	CH ₃	H	1	ciclopentilo		=	OH	H
131	O	CH ₃	H	1	ciclohexilo		=	OH	H
132	O	CH ₃	H	1	cicloheptilo		=	OH	H
133	O	CH ₃	H	1	ciclooctilo		=	OH	H
134	O	CH ₃	H	1	ciclodecilo		=	OH	H

Tabla 6

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
135	O	CH ₃	H	1	ciclododecilo		=	OH	H
136	O	CH ₃	H	1	ciclopropilometilo		=	OH	H
137	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ (ciclopropilo)		=	OH	H
138	O	CH ₃	H	1	ciclopentilometilo		=	OH	H
139	O	CH ₃	H	1	ciclohexilometilo		=	OH	H
140	O	CH ₃	H	1	1-metilciclopentilo		=	OH	H
141	O	CH ₃	H	1	1-etilciclopentilo		=	OH	H
142	O	CH ₃	H	1	1-metilciclohexilo		=	OH	H
143	O	CH ₃	H	1	1-metilcicloheptilo		=	OH	H
144	O	CH ₃	H	1	1-etilciclohexilo		=	OH	H
145	O	CH ₃	H	1	1-metilciclooctilo		=	OH	H
146	O	CH ₃	H	1	1-adamantilo		=	OH	H
147	O	CH ₃	H	1	2-adamantilo		=	OH	H
148	O	H	H	1	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
149	O	CH ₃	H	2	H	H	H	OH	H
150	O	CH ₃	H	2	CH ₃	H	H	OH	H
151	O	CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
152	O	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
153	O	CH ₃	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
154	O	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
155	O	CH ₃	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
156	O	CH ₃	H	2	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
157	O	CH ₃	H	2	H	H	OH	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
158	O	CH ₃	H	2	CH ₃	H	OH	OH	H
159	O	CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
160	O	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
161	O	CH ₃	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H

Tabla 7

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
162	O	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
163	O	CH ₃	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
184	O	CH ₃	H	2	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
165	O	CH ₃	H	2	H		=	OH	H
166	O	CH ₃	H	2	CH ₃		=	OH	H
167	O	CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
166	O	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
169	O	CH ₃	H	2	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
170	O	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
171	O	CH ₃	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
172	O	CH ₃	H	2	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
173	O	CH ₃	H	2	C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
174	O	CH ₃	H	3	H	H	H	OH	H
175	O	CH ₃	H	3	CH ₃	H	H	OH	H
178	O	CH ₃	H	3	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
177	O	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
178	O	CH ₃	H	3	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
179	O	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
190	O	CH ₃	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
181	O	CH ₃	H	3	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
182	O	CH ₃	H	3	H	H	OH	OH	H
163	O	CH ₃	H	3	CH ₃	H	OH	OH	H
184	O	CH ₃	H	3	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
183	O	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
186	O	CH ₃	H	3	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
187	O	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
188	O	CH ₃	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H

Tabla 8

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
189	O	CH ₃	H	3	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
190	O	CH ₃	H	3	H		=	OH	H
191	O	CH ₃	H	3	CH ₃		=	OH	H
192	O	CH ₃	H	3	CH ₂ CH ₃		=	OH	H

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
193	O	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
194	O	CH ₃	H	3	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
195	O	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
196	O	CH ₃	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
197	O	CH ₃	H	3	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
198	O	H	CH ₃	1	H	H	H	OH	H
199	O	H	CH ₃	1	CH ₃	H	H	OH	H
200	O	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
201	O	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
202	O	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
203	O	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
204	O	H	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
205	O	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
208	O	H	CH ₃	1	H	H	OH	OH	H
207	O	H	CH ₃	1	CH ₃	H	OH	OH	H
208	O	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
209	O	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
210	O	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
211	O	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
212	O	H	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
213	O	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
214	O	H	CH ₃	1	H		=	OH	H
215	O	H	CH ₃	1	CH ₃		=	OH	H

Tabla 9

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
216	O	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
217	O	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
218	O	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
218	O	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
220	O	H	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
221	O	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
222	O		H CH ₃	1	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃		=	OH	H
223	O	H	CH ₃	1	CH(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
224	O	H	CH ₃	1	C(CH ₃ XCH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
225	O	H	CH ₃	1	C(CH ₂ CH ₃) ₃		=	OH	H
226	O	H	CH ₃	1	ciclopropilo		=	OH	H
227	O	H	CH ₃	1	ciclobutilo		=	OH	H
228	O	H	CH ₃	1	ciclopentilo		=	OH	H
229	O	H	CH ₃	1	ciclohexilo		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
230	O	H	CH ₃	1	cicloheptilo		=	OH	H
231	O	H	CH ₃	1	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
232	O	H	CH ₃	2	H	H	H	OH	H
233	O	H	CH ₃	2	CH ₃	H	H	OH	H
234	O	H	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
235	O	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
236	O	H	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
237	O	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
238	O	H	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
239	O	H	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
240	O	H	CH ₃	2	H	H	OH	OH	H
241	O	H	CH ₃	2	CH ₃	H	OH	OH	H
242	O	H	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 10

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
243	O	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
244	O	H	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
245	O	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
248	O	H	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
247	O	H	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
248	O	H	CH ₃	2	H		=	OH	H
249	O	H	CH ₃	2	CH ₃		=	OH	H
250	O	H	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
251	O	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
252	O	H	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
253	O	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
254	O	H	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
255	O	H	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
256	O	H	CH ₃	3	H	H	H	OH	H
257	O	H	CH ₃	3	CH ₃	H	H	OH	H
258	O	H	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
259	O	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
260	O	H	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
261	O	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
262	O	H	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
263	O	H	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
264	O	H	CH ₃	3	H	H	OH	OH	H
265	O	H	CH ₃	3	CH ₃	H	OH	OH	H
266	O	H	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
267	O	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
268	O	H	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
269	O	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 11

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
270	O	H	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
271	O	H	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
272	O	H	CH ₃	3	H		=	OH	H
273	O	H	CH ₃	3	CH ₃		=	OH	H
274	O	H	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
275	O	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
276	O	H	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
277	O	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
278	O	H	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
279	O	H	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
280	O	CH ₃	CH ₃	1	H	H	H	OH	H
281	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	H	H	OH	H
282	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
283	O	CH ₃	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
284	O	CH ₃	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
285	O	CH ₃	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
286	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
287	O	CH ₃	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
288	O	CH ₃	CH ₃	1	H	H	OH	OH	H
289	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	H	OH	OH	H
280	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
291	O	CH ₃	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
292	O	CH ₃	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
293	O	CH ₃	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
294	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
295	O	CH ₃	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
296	O	CH ₃	CH ₃	1	H		=	OH	H

Tabla 12

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
297	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃		=	OH	H
298	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
299	O	CH ₃	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
300	O	CH ₃	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
301	O	CH ₃	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
302	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
303	O	CH ₃	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
304	O	CH ₃	CH ₃	1	ciclopropilo		=	OH	H
305	O	CH ₃	CH ₃	1	ciclobutilo		=	OH	H
306	O	CH ₃	CH ₃	1	ciclopentilo		=	OH	H
307	O	CH ₃	CH ₃	1	ciclohexilo		=	OH	H
308	O	CH ₃	CH ₃	1	cicloheptilo		=	OH	H
309	O	CH ₃	CH ₃	1	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
310	O	CH ₃	CH ₃	2	H	H	H	OH	H
311	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	H	H	OH	H
312	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
313	O	CH ₃	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
314	O	CH ₃	CH ₂	2	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
315	O	CH ₃	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
316	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
317	O	CH ₃	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
318	O	CH ₃	CH ₃	2	H	H	OH	OH	H
319	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	H	OH	OH	H
320	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
321	O	CH ₃	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
322	O	CH ₃	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
323	O	CH ₃	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 13

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
324	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
325	O	CH ₃	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
326	O	CH ₃	CH ₃	2	H		=	OH	H
327	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃		=	OH	H
328	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
329	O	CH ₃	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
330	O	CH ₃	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
331	O	CH ₃	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
332	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
333	O	CH ₃	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
334	O	CH ₃	CH ₃	3	H	H	H	OH	H
335	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	H	H	OH	H
336	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
337	O	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
338	O	CH ₃	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
339	O	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
340	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
341	O	CH ₃	CH ₃	3	C(CH ₂) ₃	H	H	OH	H
342	O	CH ₃	CH ₃	3	H	H	OH	OH	H
343	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	H	OH	OH	H
344	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
345	O	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
346	O	CH ₃	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
347	O	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
348	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
349	O	CH ₃	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
350	O	CH ₃	CH ₃	3	H		=	OH	H

Tabla 14

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
351	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃		=	OH	H
352	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
353	O	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
354	O	CH ₃	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
355	O	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
356	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
357	O	CH ₃	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
358	S	H	H	1	H	H	H	OH	H
359	S	H	H	1	CH ₃	H	H	OH	H
380	S	H	H	1	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
361	S	H	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
362	S	H	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
363	S	H	H	1	(OH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
364	S	H	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
365	S	H	H	1	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
366	S	H	H	1	H	H	OH	OH	H
367	S	H	H	1	CH ₃	H	OH	OH	H
368	S	H	H	1	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
369	S	H	H	1	(OH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
370	S	H	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
371	S	H	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
372	S	H	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
373	S	H	H	1	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
374	S	H	H	1	H		=	OH	H
375	S	H	H	1	CH ₃		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
376	S	H	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
377	S	H	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H

Tabla 15

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
378	S	H	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
379	S	H	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
380	S	H	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
381	S	H	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
382	S	H	H	1	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃		=	OH	H
383	S	H	H	1	C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
384	S	H	H	1	C(CH ₂ CH ₃) ₃		=	OH	H
385	S	H	H	1	ciclopropilo		=	OH	H
386	S	H	H	1	ciclobutilo		=	OH	H
387	S	H	H	1	ciclopentilo		=	OH	H
388	S	H	H	1	ciclohexilo		=	OH	H
389	S	H	H	1	cicloheptilo		=	OH	H
390	S	H	H	1	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
391	S	H	H	2	H	H	H	OH	H
392	S	H	H	2	CH ₂	H	H	OH	H
393	S	H	H	2	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
394	S	H	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
395	S	H	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
396	S	H	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
397	S	H	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
398	S	H	H	2	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
399	S	H	H	2	H	H	OH	OH	H
400	S	H	H	2	CH ₃	H	OH	OH	H
401	S	H	H	2	CHCH ₃	H	OH	OH	H
402	S	H	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
403	S	H	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
404	S	H	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 16

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
405	S	H	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
406	S	H	H	2	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
407	S	H	H	2	H		=	OH	H
408	S	H	H	2	CH ₃		=	OH	H
409	S	H	H	2	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
410	S	H	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
411	S	H	H	2	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
412	S	H	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
413	S	H	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
414	S	H	H	2	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
415	S	H	H	3	H	H	H	OH	H
416	S	H	H	3	CH ₃	H	H	OH	H
417	S	H	H	3	CH ₂ OH ₃	H	H	OH	H
418	S	H	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
410	S	H	H	3	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
420	S	H	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
421	S	H	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
422	S	H	H	3	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
423	S	H	H	3	H	H	OH	OH	H
424	S	H	H	3	CH ₃	H	OH	OH	H
425	S	H	H	3	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
426	S	H	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
427	S	H	H	3	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
428	S	H	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
420	S	H	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
430	S	H	H	3	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
431	S	H	H	3	H		=	OH	H

Tabla 17

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
432	S	H	H	3	CH ₃		=	OH	H
443	S	H	H	3	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
434	S	H	H	3	(OH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
435	S	H	H	3	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
436	S	H	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
437	S	H	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
438	S	H	H	3	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
439	S	CH ₃	H	1	H	H	H	OH	H
440	S	CH ₃	H	1	CH ₃	H	H	OH	H
441	S	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
442	S	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
443	S	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
444	S	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
445	S	CH ₃	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
446	S	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
447	S	CH ₃	H	1	H	H	OH	OH	H

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
448	S	CH ₃	H	1	CH ₃	H	OH	OH	H
449	S	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
450	S	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
451	S	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
452	S	CH ₃	H	1	(OH) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
453	S	CH ₃	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
454	S	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
455	S	CH ₃	H	1	H		=	OH	H
458	S	CH ₃	H	1	CH ₃		=	OH	H
457	S	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
458	S	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H

Tabla 18

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
459	S	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
460	S	CH ₃	H	1	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
461	S	CH ₃	H	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
462	S	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
463	S	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃		=	OH	H
464	S	CH ₃	H	1	C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
485	S	CH ₃	H	1	C(CH ₂ CH ₃) ₃		=	OH	H
466	S	CH ₃	H	1	ciclopropilo		=	OH	H
467	S	CH ₃	H	1	ciclobutilo		=	OH	H
488	S	CH ₃	H	1	ciclopentilo		=	OH	H
469	S	CH ₃	H	1	ciclohexilo		=	OH	H
470	S	CH ₃	H	1	cicloheptilo		=	OH	H
471	S	CH ₃	H	1	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
472	S	CH ₃	H	2	H	H	H	OH	H
473	S	CH ₃	H	2	CH ₃	H	H	OH	H
474	S	CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
475	S	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
478	S	CH ₃	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
477	S	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
478	S	CH ₃	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
479	S	CH ₃	H	2	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
480	S	CH ₃	H	2	H	H	OH	OH	H
481	S	CH ₃	H	2	CH ₃	H	OH	OH	H
482	S	CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
483	S	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
484	S	CH ₃	H	2	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
485	S	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 19

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
486	S	CH ₃	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
487	S	CH ₃	H	2	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
488	S	CH ₃	H	2	H		=	OH	H
489	S	CH ₃	H	2	CH ₃		=	OH	H
490	S	CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
491	S	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
492	S	CH ₃	H	2	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
493	S	CH ₃	H	2	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
494	S	CH ₃	H	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
495	S	CH ₃	H	2	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
496	S	CH ₃	H	3	H	H	H	OH	H
497	S	CH ₃	H	3	CH ₃	H	H	OH	H
498	S	CH ₃	H	3	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
499	S	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
600	S	CH ₃	H	3	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
501	S	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
502	S	CH ₃	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
503	S	CH ₃	H	3	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
504	S	CH ₃	H	3	H	H	OH	OH	H
505	S	CH ₃	H	3	CH ₃	H	OH	OH	H
506	S	CH ₃	H	3	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
507	S	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
508	S	CH ₃	H	3	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
509	S	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
510	S	CH ₃	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
511	S	CH ₃	H	3	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
512	S	CH ₃	H	3	H		=	OH	H

Tabla 20

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
513	S	CH ₃	H	3	CH ₃		=	OH	H
514	S	CH ₃	H	3	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
515	S	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	QH	H
516	S	CH ₃	H	3	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
517	S	CH ₃	H	3	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
518	S	CH ₃	H	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
519	S	CH ₃	H	3	C(CH ₃) ₃		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
520	S	H	CH ₃	1	H	H	H	OH	H
521	S	H	CH ₃	1	CH ₃	H	H	OH	H
522	S	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
523	S	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
524	S	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
625	S	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
526	S	H	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
527	S	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
528	S	H	CH ₃	1	H	H	OH	OH	H
529	S	H	CH ₃	1	CH ₃	H	OH	OH	H
530	S	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
531	S	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
532	S	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
533	S	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
534	S	H	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
535	S	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
536	S	H	CH ₃	1	H		=	OH	H
537	S	H	CH ₃	1	CH ₃		=	OH	H
538	S	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
539	S	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H

Tabla 21

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
540	S	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
541	S	H	CH ₃	1	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
542	S	H	CH ₃	1	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
543	S	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
544	S	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃		=	OH	H
545	S	H	CH ₃	1	C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
546	S	H	CH ₃	1	C(CH ₂ CH ₃) ₃		=	OH	H
547	S	H	CH ₃	1	ciclopropilo		=	OH	H
548	S	H	CH ₃	1	ciclobutilo		=	OH	H
549	S	H	CH ₃	1	ciclopentilo		=	OH	H
550	S	H	CH ₃	1	ciclohexilo		=	OH	H
551	S	H	CH ₃	1	cicloheptilo		=	OH	H
552	S	H	CH ₃	1	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
553	S	H	CH ₃	2	H	H	H	OH	H
554	S	H	CH ₃	2	CH ₃	H	H	OH	H
555	S	H	CH ₃	2	CH ₂ CH ₂	H	H	OH	H
556	S	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
567	S	H	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
558	S	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
559	S	H	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
560	S	H	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
561	S	H	CH ₃	2	H	H	OH	OH	H
562	S	H	CH ₃	2	CH ₃	H	OH	OH	H
563	S	H	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
564	S	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
565	S	H	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
566	S	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 22

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
567	S	H	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
568	S	H	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
569	S	H	CH ₃	2	H		=	OH	H
570	S	H	CH ₃	2	CH ₃		=	OH	H
571	S	H	CH ₃	2	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
572	S	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
573	S	H	CH ₃	2	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
574	S	H	CH ₃	2	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
575	S	H	CH ₃	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
576	S	H	CH ₃	2	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
577	S	H	CH ₃	3	H	H	H	OH	H
578	S	H	CH ₃	3	CH ₃	H	H	OH	H
579	S	H	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃	H	H	OH	H
580	S	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	OH	H
581	S	H	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
582	S	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	OH	H
583	S	H	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
584	S	H	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
585	S	H	CH ₃	3	H	H	OH	OH	H
586	S	H	CH ₃	3	CH ₃	H	OH	OH	H
587	S	H	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
588	S	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	OH	H
589	S	H	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
590	S	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	OH	OH	H
591	S	H	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
592	S	H	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
593	S	H	CH ₃	3	H		=	OH	H

Tabla 23

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
594	S	H	CH ₃	3	CH ₃		=	OH	H
595	S	H	CH ₃	3	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
596	S	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
597	S	H	CH ₃	3	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
598	S	H	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
599	S	H	CH ₃	3	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
600	S	H	CH ₃	3	C(CH ₃) ₃		=	OH	H

Tabla 24

R3=SR8

	X	R1	R2	m	R8	R4	R5	R6	R7
1	O	H	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
2	O	H	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
3	O	H	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
4	O	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
5	O	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
6	O	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
7	O	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
8	O	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
9	O	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
10	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
11	O	CH ₃	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
12	O	CH ₃	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
13	S	H	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
14	S	H	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
15	S	H	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
18	S	CH ₃	H	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
17	S	CH ₃	H	1	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
18	S	CH ₃	H	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
19	S	H	CH ₃	1	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
20	S	H	CH ₃	1	CH(CH ₃) ₂ =		=	OH	H
21	S	H	CH ₃	1	C(CH ₃) ₃		=	OH	H

5

Tabla 25

R3=NR9R10

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
1	O	H	H	1	H	H	H	H	OH	H
2	O	H	H	1	H	CH ₃	H	H	OH	H
3	O	H	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H

R3=NR9R10										
	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
4	O	H	H	1	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
5	O	H	H	1	H	H	H	OH	OH	H
6	O	H	H	1	H	CH ₃	H	OH	OH	H
7	O	H	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
8	O	H	H	1	H	CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
9	O	H	H	1	H	H	H	=	OH	H
10	O	H	H	1	H	CH ₃		=	OH	H
11	O	H	H	1	H	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
12	O	H	H	1	H	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
13	O	H	H	1	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
14	O	H	H	1	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
15	O	H	H	1	H	CH ₂ OH(CH ₃) ₂		=	OH	H
16	O	H	H	1	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
17	O	H	H	1	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
18	O	H	H	1	H	ciclopropilo		=	OH	H
19	O	H	H	1	H	ciclobutilo		=	OH	H
20	O	H	H	1	H	ciclopentilo		=	OH	H
21	O	H	H	1	H	ciclohexilo		=	OH	H
22	O	H	H	1	H	cicloheptilo		=	OH	H
23	O	H	H	1	H	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
24	O	H	H	1	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
25	O	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
28	O	H	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
27	O	H	H	1	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 26

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
28	O	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
29	O	H	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
30	O	H	H	1	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
31	O	H	H	1	CH ₃	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
32	O	H	H	1	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
33	O	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
34	O	H	H	1	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
35	O	H	H	1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
36	O	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
37	O	H	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
38	O	H	H	1		-(CH ₂) ₂ -		=	OH	H
39	O	H	H	1		-(CH ₂) ₃ -		=	OH	H

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
40	O	H	H	1		-(CH ₂) ₄ -		=	OH	H
41	O	H	H	1		-(CH ₂) ₅ -		=	OH	H
42	O	H	H	1		-(CH ₂) ₈ -		=	OH	H
43	O	H	H	2	H	H	H	H	OH	H
44	O	H	H	2	H	CH ₃	H	H	OH	H
45	O	H	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
46	O	H	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
47	O	H	H	2	H	H	H	OH	OH	H
48	O	H	H	2	H	CH ₃	H	OH	OH	H
49	O	H	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
50	O	H	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
51	O	H	H	2	H	H		=	OH	H
52	O	H	H	2	H	CH ₃		=	OH	H
53	O	H	H	2	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
54	O	H	H	2	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
55	O	H	H	2	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H

Tabla 27

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
56	O	H	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
57	O	H	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
58	O	H	H	2	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
59	O	H	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
60	O	H	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
61	O	H	H	2	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
62	O	H	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
63	O	H	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
64	O	64	H	3	H	H	H	H	OH	OH
65	O	H	H	3	H	CH ₃	H	H	OH	H
66	O	H	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
67	O	H	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
68	O	H	H	3	H	H	H	H	OH	H
69	O	H	H	3	H	CH ₃	H	OH	OH	H
70	O	H	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
71	O	H	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
72	O	H	H	3	H	H	H	=	OH	H
73	O	H	H	3	H	CH ₃		=	OH	H
74	O	H	H	3	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
75	O	H	H	3	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
76	O	H	H	3	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
77	O	H	H	3	CH ₃	OHCH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
78	O	H	H	3	CH ₃	O(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
18	O	H	H	3	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
80	O	H	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
81	O	H	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
82	O	H	H	3	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
83	O	H	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H

Tabla 28

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
84	O	H	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
85	O	CH ₃	H	1	H	H	H	H	OH	H
86	O	CH ₃	H	1	H	CH ₃	H	H	OH	H
87	O	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
88	O	CH ₃	H	1	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
89	O	CH ₃	H	1	H	H	H	OH	OH	H
90	O	CH ₃	H	1	H	CH ₃	H	OH	OH	H
91	O	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
92	O	CH ₃	H	1	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
93	O	CH ₃	H	1	H	H		=	OH	H
94	O	CH ₃	H	1	H	CH ₃		=	OH	H
95	O	CH ₃	H	1	H	OCH ₃		=	OH	H
96	O	CH ₃	H	1	H	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
97	O	CH ₃	H	1	H	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
98	O	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
99	O	CH ₃	H	1	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
100	O	CH ₃	H	1	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
101	O	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
102	O	CH ₃	H	1	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
103	O	CH ₃	H	1	H	CH ₂ (CH(CH ₃) ₂)		=	OH	H
104	O	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
105	O	CH ₃	H	1	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃		=	OH	H
106	O	CH ₃	H	1	H	CH ₂ (CH(CH ₂ CH ₃) ₂)		=	OH	H
107	O	CH ₃	H	1	H	CH((CH ₂) ₂ CH ₃) ₂		=	OH	H
108	O	CH ₃	H	1	H	ciclopropilo		=	OH	H
109	O	CH ₃	H	1	H	ciclobutilo		=	OH	H
110	O	CH ₃	H	1	H	ciclopentilo		=	OH	H
111	O	CH ₃	H	1	H	ciclohexilo		=	OH	H

Tabla 29

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
112	O	CH ₃	H	1	H	cicloheptilo		=	OH	H
113	O	CH ₃	H	1	H	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
114	O	CH ₃	H	1	H	CH ₂ CF ₃		=	OH	H
115	O	CH ₃	H	1	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		=	OH	H
116	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
117	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
118	O	CH ₃	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
119	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
120	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
121	O	CH ₃	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
122	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
123	O	CH ₃	H	1	CH ₃	OCH ₃		=	OH	H
124	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CK ₂ CH ₃		=	OH	H
125	O	CH ₃	H	1	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
126	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
127	O	CH ₃	H	1	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
128	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
129	O	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
130	O	CH ₃	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
131	O	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₂ -		=	OH	H
132	O	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₃ -		=	OH	H
133	O	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₄ -		=	OH	H
134	O	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₅ -		=	OH	H
135	O	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₆		=	OH	H
136	O	CH ₃	H	2	H	H	H	H	OH	H
137	O	CH ₃	H	2	H	CH ₃	H	H	OH	H
138	O	CH ₃	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
139	O	CH ₃	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H

Tabla 30

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
140	O	CH ₃	H	2	H	H	H	OH	OH	H
141	O	CH ₃	H	2	H	CH ₃	H	OH	OH	H
142	O	CH ₃	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
143	O	CH ₃	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
144	O	CH ₃	H	2	H	H		=	OH	H
145	O	CH ₃	H	2	H	CH ₃		=	OH	H
146	O	CH ₃	H	2	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
147	O	CH ₃	H	2	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
148	O	CH ₃	H	2	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
149	O	CH ₃	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
150	O	CH ₃	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
151	O	CH ₃	H	2	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
152	O	CH ₃	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
153	O	CH ₃	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
154	O	CH ₃	H	2	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
155	O	CH ₃	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
156	O	CH ₃	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
157	O	CH ₃	H	3	H	H	H	H	OH	H
158	O	CH ₃	H	3	H	CH ₃	H	H	OH	H
159	O	CH ₃	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
160	O	CH ₃	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
161	O	CH ₃	H	3	H	H	H	OH	OH	H
162	O	CH ₃	H	3	H	CH ₃	H	OH	OH	H
163	O	CH ₃	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
164	O	CH ₃	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
165	O	CH ₃	H	3	H	H		=	OH	H
166	O	CH ₃	H	3	H	CH ₃		=	OH	H
167	O	CH ₃	H	3	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H

Tabla 31

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
168	O	CH ₃	H	3	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
169	O	CH ₃	H	3	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
170	O	CH ₃	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
171	O	CH ₃	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
172	O	CH ₃	H	3	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
173	O	CH ₃	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
174	O	CH ₃	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
175	O	CH ₃	H	3	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
176	O	CH ₃	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
177	O	CH ₃	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
178	O	H	CH ₃	1	H	H	H	H	OH	H
179	O	H	CH ₃	1	H	CH ₃	H	H	OH	H
180	O	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
181	O	H	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
182	O	H	CH ₃	1	H	H	H	OH	OH	H
183	O	H	CH ₃	1	H	CH ₃	H	OH	OH	H
184	O	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
185	O	H	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
188	O	H	CH ₃	1	H	H		=	OH	H
187	O	H	CH ₃	1	H	CH ₃		=	OH	H
188	O	H	CH ₃	1	H	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
189	O	H	CH ₃	1	H	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
190	O	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
191	O	H	CH ₃	1	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
192	O	H	CH ₃	1	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
193	O	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
194	O	H	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
195	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H

Tabla 32

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
196	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
197	O	H	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
198	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
199	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
200	O	H	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
201	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
202	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
203	O	H	CH ₃	1	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
204	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
265	O	H	CH ₃	1	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
206	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
207	O	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
208	O	H	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
209	O	H	CH ₃	2	H	H	H	H	OH	H
210	O	H	CH ₃	2	H	CH ₃	H	H	OH	H
211	O	H	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
212	O	H	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
213	O	H	CH ₃	2	H	H	H	OH	OH	H
214	O	H	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OH	OH	H
215	O	H	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
216	O	H	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
217	O	H	CH ₃	2	H	H		=	OH	H
218	O	H	CH ₃	2	H	CH ₃		=	OH	H
219	O	H	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
220	O	H	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
221	O	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
222	O	H	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H-	H	OH	H
223	O	H	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H

Tabla 33

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
224	O	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
225	O	H	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
226	O	H	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
227	O	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
228	O	H	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
229	O	H	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
230	O	H	CH ₃	3	H	H	H	H	OH	H
231	O	H	CH ₃	3	H	CH ₃	H	H	OH	H
232	O	H	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
233	O	H	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
234	O	H	CH ₃	3	H	H	H	OH	OH	H
235	O	H	CH ₃	3	H	CH ₃	H	OH	OH	H
236	O	H	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
237	O	H	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
238	O	H	CH ₃	3	H	H		=	OH	H
239	O	H	CH ₃	3	H	CH ₃		=	OH	H
240	O	H	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
241	O	H	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
242	O	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
243	O	H	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
244	O	H	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
245	O	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
246	O	H	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
247	O	H	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
248	O	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
249	O	H	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
250	O	H	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
251	O	CH ₃	CH ₃	1	H	H	H	H	OH	H

Tabla 34

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
252	O	CH ₃	CH ₃	1	H	CH ₃	H	H	OH	H
253	O	CH ₃	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
254	O	CH ₃	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
255	O	CH ₃	CH ₃	1	H	H	H	OH	OH	H
256	O	CH ₃	CH ₃	1	H	CH ₃	H	OH	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
257	O	CH ₃	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
258	O	CH ₃	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
259	O	CH ₃	CH ₃	1	H	H		=	OH	H
260	O	CH ₃	CH ₃	1	H	CH ₃		=	OH	H
261	O	CH ₃	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
262	O	CH ₃	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
263	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
264	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
265	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
266	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
267	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
268	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
269	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
270	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
271	O	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
272	O	CH ₃	CH ₃	2	H	H	H	H	OH	H
273	O	CH ₃	CH ₃	2	H	CH ₃	H	H	OH	H
274	O	CH ₃	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
275	O	CH ₃	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
276	O	CH ₃	CH ₃	2	H	H	H	OH	OH	H
277	O	CH ₃	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OH	OH	H
278	O	CH ₃	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
279	O	CH ₃	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H

Tabla 35

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
280	O	CH ₃	CH ₃	2	H	H		=	OH	H
281	O	CH ₃	CH ₃	2	H	CH ₃		=	OH	H
282	O	CH ₃	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
283	O	CH ₃	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
284	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
285	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
286	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
287	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
288	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
289	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
290	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
291	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
292	O	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
293	O	CH ₃	CH ₃	3	H	H	H	H	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
294	O	CH ₃	CH ₃	3	H	CH ₃	H	H	OH	H
295	O	CH ₃	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
296	O	CH ₃	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
297	O	CH ₃	CH ₃	3	H	H	H	OH	OH	H
298	O	CH ₃	CH ₃	3	H	CH ₃	H	OH	OH	H
299	O	CH ₃	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
300	O	CH ₃	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
301	O	CH ₃	CH ₃	3	H	H		=	OH	H
302	O	CH ₃	CH ₃	3	H	CH ₃		=	OH	H
303	O	CH ₃	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
304	O	CH ₃	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
305	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
306	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
307	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H

Tabla 36

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
308	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
309	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
310	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
311	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
312	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
313	O	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
314	S	H	H	1	H	H	H	H	OH	H
315	S	H	H	1	H	CH ₃	H	H	OH	H
316	S	H	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
317	S	H	H	1	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
318	S	H	H	1	H	H	H	OH	OH	H
319	S	H	H	1	H	CH ₃	H	OH	OH	H
320	S	H	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
321	S	H	H	1	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
322	S	H	H	1	H	H		=	OH	H
323	S	H	H	1	H	CH ₃		=	OH	H
324	S	H	H	1	H	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
325	S	H	H	1	H	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
326	S	H	H	1	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
327	S	H	H	1	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
328	S	H	H	1	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
329	S	H	H	1	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
330	S	H	H	1	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
331	S	H	H	1	H	ciclopropilo		=	OH	H
332	S	H	H	1	H	ciclobutilo		=	OH	H
333	S	H	H	1	H	ciclopentilo		=	OH	H
334	S	H	H	1	H	ciclohexilo		=	OH	H
335	S	H	H	1	H	cicloheptilo		=	OH	H

Tabla 37

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
336	S	H	H	1	H	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
337	S	H	H	1	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
338	S	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
339	S	H	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
340	S	H	H	1	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
341	S	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
342	S	H	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
343	S	H	H	1	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
344	S	H	H	1	CH ₃	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
345	S	H	H	1	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
346	S	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
347	S	H	H	1	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
348	S	H	H	1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
349	S	H	H	1	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
350	S	H	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
351	S	H	H	1		-(CH ₂) ₂ -		=	OH	H
352	S	H	H	1		-(CH ₂) ₃ -		=	OH	H
353	S	H	H	1		-(CH ₂) ₄ -		=	OH	H
354	S	H	H	1		-(CH ₂) ₅ -		=	OH	H
355	S	H	H	1		-(CH ₂) ₆ -		=	OH	H
356	S	H	H	2	H	H	H	H	OH	H
357	S	H	H	2	H	CH ₃	H	H	OH	H
358	S	H	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
359	S	H	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
360	S	H	H	2	H	H	H	OH	OH	H
361	S	H	H	2	H	CH ₃	H	OH	OH	H
362	S	H	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
363	S	H	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H

Tabla 38

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
364	S	H	H	2	H	H		=	OH	H
365	S	H	H	2	H	CH ₃		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
368	S	H	H	2	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
367	S	H	H	2	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
368	S	H	H	2	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
369	S	H	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
370	S	H	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
371	S	H	H	2	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
372	S	H	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
373	S	H	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
374	S	H	H	2	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
375	S	H	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
376	S	H	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
377	S	H	H	3	H	H	H	H	OH	H
378	S	H	H	3	H	CH ₃	H	H	OH	H
379	S	H	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
380	S	H	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
381	S	H	H	3	H	H	H	OH	OH	H
382	S	H	H	3	H	CH ₃	H	OH	OH	H
383	S	H	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
384	S	H	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
385	S	H	H	3	H	H		=	OH	H
386	S	H	H	3	H	CH ₃		=	OH	H
387	S	H	H	3	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
388	S	H	H	3	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
389	S	H	H	3	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
390	S	H	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
391	S	H	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H

Tabla 39

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
392	S	H	H	3	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
393	S	H	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
394	S	H	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
395	S	H	H	3	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
396	S	H	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
397	S	H	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
398	S	CH ₃	H	1	H	H	H	H	OH	H
399	S	CH ₃	H	1	H	CH ₃	H	H	OH	H
400	S	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
401	S	CH ₃	H	1	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
402	S	CH ₃	H	1	H	H	H	OH	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
403	S	CH ₃	H	1	H	CH ₃	H	OH	OH	H
404	S	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
405	S	CH ₃	H	1	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
406	S	CH ₃	H	1	H	H		=	OH	H
407	S	CH ₃	H	1	H	CH ₃		=	OH	H
408	S	CH ₃	H	1	H	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
409	S	CH ₃	H	1	H	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
410	S	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
411	S	CH ₃	H	1	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
412	S	CH ₃	H	1	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
413	S	CH ₃	H	1	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
414	S	CH ₃	H	1	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
415	S	CH ₃	H	1	H	ciclopropilo		=	OH	H
416	S	CH ₃	H	1	H	ciclobutilo		=	OH	H
417	S	CH ₃	H	1	H	ciclopentilo		=	OH	H
418	S	CH ₃	H	1	H	ciclohexilo		=	OH	H
419	S	CH ₃	H	1	H	cicloheptilo		=	OH	H

Tabla 40

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
420	S	CH ₃	H	1	H	CH(CF ₃) ₂		=	OH	H
421	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
422	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
423	S	CH ₃	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
424	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
425	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
426	S	CH ₃	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
427	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
428	S	CH ₃	H	1	CH ₃	OCH ₃		=	OH	H
429	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
430	S	CH ₃	H	1	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
431	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
432	S	CH ₃	H	1	CH ₃	(CH ₂)CH ₃		=	OH	H
433	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
434	S	CH ₃	H	1	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
436	S	CH ₃	H	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
438	S	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₂ -		=	OH	H
437	S	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₃		=	OH	H
438	S	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₄ -		=	OH	H
439	S	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₅ -		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
440	S	CH ₃	H	1		-(CH ₂) ₆ -		=	OH	H
441	S	CH ₃	H	2	H	H	H	H	OH	H
442	S	CH ₃	H	2	H	CH ₃	H	H	OH	H
443	S	CH ₃	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
444	S	CH ₃	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
445	S	CH ₃	H	2	H	H	H	OH	OH	H
446	S	CH ₃	H	2	H	CH ₃	H	OH	OH	H
447	S	CH ₃	H	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H

Tabla 41

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
448	S	CH ₃	H	2	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
449	S	CH ₃	H	2	H	H		=	OH	H
450	S	CH ₃	H	2	H	CH ₃		=	OH	H
451	S	CH ₃	H	2	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
452	S	CH ₃	H	2	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
453	S	CH ₃	H	2	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
454	S	CH ₃	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
455	S	CH ₃	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
456	S	CH ₃	H	2	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
457	S	CH ₃	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
458	S	CH ₃	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
459	S	CH ₃	H	2	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
460	S	CH ₃	H	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
461	S	CH ₃	H	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
462	S	CH ₃	H	3	H	H	H	H	OH	H
463	S	CH ₃	H	3	H	CH ₃	H	H	OH	H
464	S	CH ₃	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
465	S	CH ₃	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
466	S	CH ₃	H	3	H	H	H	OH	OH	H
467	S	CH ₃	H	3	H	CH ₃	H	OH	OH	H
468	S	CH ₃	H	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
469	S	CH ₃	H	3	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
470	S	CH ₃	H	3	H	H		=	OH	H
471	S	CH ₃	H	3	H	CH ₃		=	OH	H
472	S	CH ₃	H	3	H	OH(CH ₃) ₂		=	OH	H
473	S	CH ₃	H	3	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
474	S	CH ₃	H	3	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
475	S	CH ₃	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H

Tabla 42

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
476	S	CH ₃	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
477	S	CH ₃	H	3	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
478	S	CH ₃	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
479	S	CH ₃	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
480	S	CH ₃	H	3	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
481	S	CH ₃	H	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
482	S	CH ₃	H	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
483	S	H	CH ₃	1	H	H	H	H	OH	H
484	S	H	CH ₃	1	H	CH ₃	H	H	OH	H
485	S	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
486	S	H	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
487	S	H	CH ₃	1	H	H	H	OH	OH	H
488	S	H	CH ₃	1	H	CH ₃	H	OH	OH	H
480	S	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
490	S	H	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
491	S	H	CH ₃	1	H	H		=	OH	H
492	S	H	CH ₃	1	H	CH ₃		=	OH	H
493	S	H	CH ₃	1	H	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
494	S	H	CH ₃	1	H	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
495	S	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
496	S	H	CH ₃	1	H	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
497	S	H	CH ₃	1	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
498	S	H	CH ₃	1	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
499	S	H	CH ₃	1	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
500	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
501	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
502	S	H	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
503	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H

Tabla 43

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
504	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
505	S	H	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
506	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
507	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₂ CH ₃		=	OH	H
508	S	H	CH ₃	1	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃		=	OH	H
509	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
510	S	H	CH ₃	1	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃		=	OH	H
511	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		=	OH	H

ES 2 364 623 T3

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
512	S	H	CH ₃	1	CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		=	OH	H
513	S	H	CH ₃	1	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
514	S	H	CH ₃	2	H	H	H	H	OH	H
515	S	H	CH ₃	2	H	CH ₃	H	H	OH	H
516	S	H	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
517	S	H	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
518	S	H	CH ₃	2	H	H	H	OH	OH	H
519	S	H	CH ₃	2	H	CH ₃	H	OH	OH	H
520	S	H	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
521	S	H	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
522	S	H	CH ₃	2	H	H		=	OH	H
523	S	H	CH ₃	2	H	CH ₃		=	OH	H
524	S	H	CH ₃	2	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
525	S	H	CH ₃	2	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
526	S	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
527	S	H	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
528	S	H	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
529	S	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
530	S	H	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
531	S	H	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H

Tabla 44

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
532	S	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
533	S	H	CH ₃	2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
534	S	H	CH ₃	2	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
535	S	H	CH ₃	3	H	H	H	H	OH	H
536	S	H	CH ₃	3	H	CH ₃	H	H	OH	H
537	S	H	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
538	S	H	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
539	S	H	CH ₃	3	H	H	H	OH	OH	H
540	S	H	CH ₃	3	H	CH ₃	H	OH	OH	H
541	S	H	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
542	S	H	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
543	S	H	CH ₃	3	H	H		=	OH	H
544	S	H	CH ₃	3	H	CH ₃		=	OH	H
545	S	H	CH ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
546	S	H	CH ₃	3	H	C(CH ₃) ₃		=	OH	H
547	S	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H
548	S	H	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	H	OH	H

	X	R1	R2	m	R9	R10	R4	R5	R6	R7
549	S	H	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	H	OH	H
550	S	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	H	OH	OH	H
551	S	H	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	OH	OH	H
552	S	H	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃	H	OH	OH	H
553	S	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃		=	OH	H
554	S	H	CH ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂		=	OH	H
555	S	H	CH ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃		=	OH	H

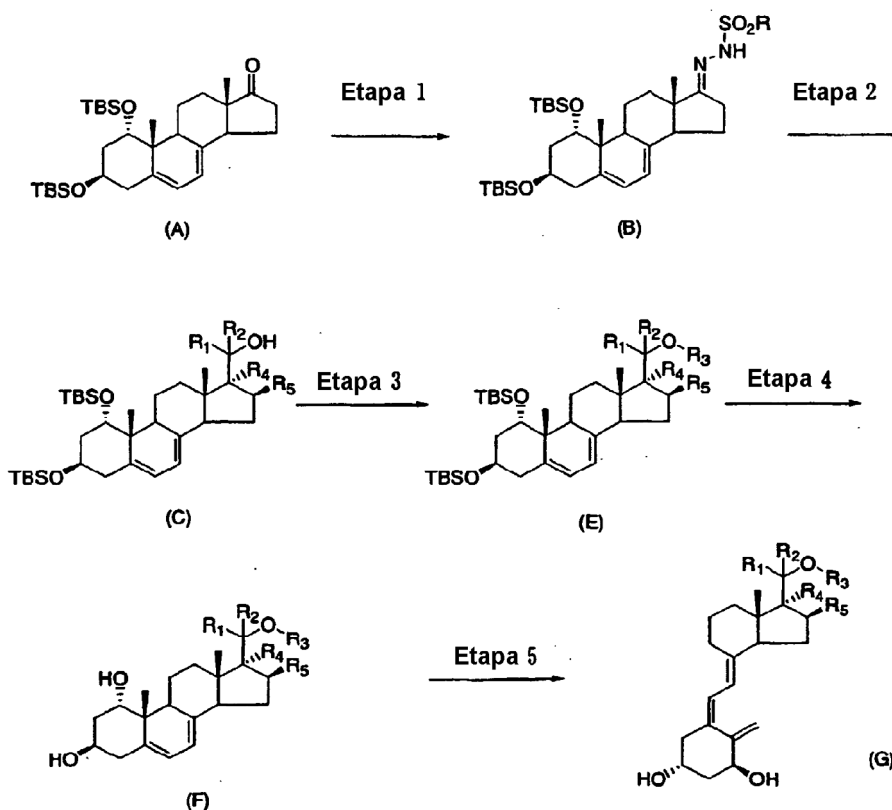
El derivado de vitamina D de Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención se puede preparar de las siguientes maneras. Sin embargo, la preparación no está particularmente limitada a estas maneras y se pueden utilizar otros procedimientos para la síntesis.

5

I Síntesis de derivados de vitamina D de Fórmula (1) donde X es un átomo de oxígeno

Los derivados de vitamina D de Fórmula (1) donde X es un átomo de oxígeno, R₆ es un grupo hidroxilo, y R₇ es un átomo de hidrógeno se pueden preparar como sigue, partiendo de un compuesto de Fórmula (A) encontrado en el documento JP 61-267550 A o E. Murayama et al., Chem. Pharm. Bull. 34(10), 1986, 4410-4413:

10



donde TBS representa un grupo t-butildimetilsililo.

(Etapa 1) Formación de la hidrazona

15

En un disolvente apropiado, el Compuesto (A) se trata con arilsulfonilhidrazida o alquilsulfonilhidrazida para sintetizar el Compuesto (B).

20

Los ejemplos de la arilsulfonilhidrazida o la alquilsulfonilhidrazida disponibles para su uso en esta reacción incluyen bencenosulfonilhidrazida, p-toluenosulfonilhidrazida, m-toluenosulfonilhidrazida, o-toluenosulfonilhidrazida, 4-

5 etilbencenosulfonilhidrazida, 2-mesitilenosulfonilhidrazida, 4-clorobencenosulfonilhidrazida, 4-isopropilbencenosulfonilhidrazida, 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida, metanosulfonilhidrazida, 2-metil-2-propanosulfonilhidrazida, 2-propanosulfonilhidrazida y etanosulfonilhidrazida. Son preferidas la bencenosulfonilhidrazida, la p-toluenosulfonilhidrazida y la 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida, y es más preferidas la 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida.

10 Los ejemplos de los disolventes disponibles para su uso en esta reacción incluyen disolventes basados en hidrocarburos, éteres, halógenos, ésteres, amidas, alcoholes, sulfóxidos y nitrilos. Los ejemplos específicos incluyen hexano, benceno, tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, t-butilmetiléter, diisopropiléter, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, metanol, etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y propionitrilo. Son preferidos tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, diclorometano y acetato de etilo, y son más preferidos tetrahidrofurano y acetato de etilo.

15 La reacción se puede realizar a cualquier temperatura con tal que pueda proseguir la reacción, preferiblemente de 0°C a 100°C, más preferiblemente a temperatura ambiente.

(Etapa 2) Alquilación

20 En un disolvente apropiado, el Compuesto (B) se trata a continuación con una base, seguido de formaldehído (o su equivalente tal como 1,3,5-trioxano y paraformaldehído) o acetona para sintetizar el Compuesto (C).

25 Los ejemplos de las bases disponibles para su uso en la reacción anterior incluyen n-butil litio, s-butil litio, t-butil litio, metil litio, fenil litio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, diisopropilmagnesio, diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amido de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio, amido de litio, hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amido de sodio, hidruro de potasio y bis(trimetilsilil)amido de potasio. Se prefieren n-butil litio, s-butil litio, t-butil litio y diisopropilamido de litio, y son más preferidos n-butil litio y s-butil litio.

30 En la reacción anterior, se puede añadir una sal metálica apropiada después de la reacción con una base. Los ejemplos de la sal metálica incluyen cloruro de cerio, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de cinc, tetracloruro de titanio, triisopropóxido de clorotitanio, cloruro de samario y cloruro de indio, siendo preferido el cloruro de cerio.

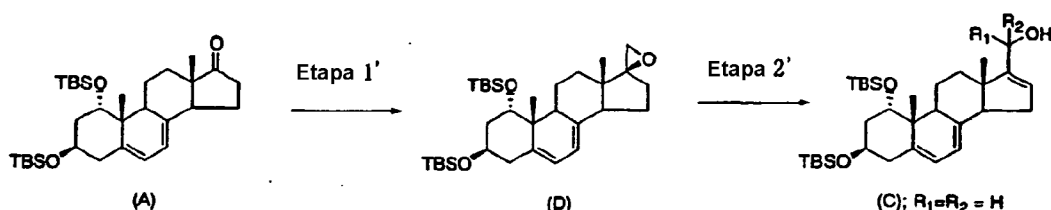
35 Los ejemplos de los disolventes disponibles para su uso en la reacción anterior incluyen disolventes basados en hidrocarburos y basados en éteres. Los ejemplos específicos incluyen pentano, hexano, benceno, tolueno, dietiléter, t-butilmetiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano y anisol. Son preferidos hexano, dietiléter y tetrahidrofurano, y son más preferidos hexano y tetrahidrofurano.

40 Esta reacción se puede realizar también en presencia de un compuesto amídico o amínico. Los ejemplos de un compuesto amídico o amínico incluyen 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, N,N,N',N'-tetrametilendiamina, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y hexametilfosfortriamida. Son preferidos N,N,N',N'-tetrametilendiamina, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y hexametilfosfortriamida, y es más preferido N,N,N',N'-tetrametilendiamina.

45 La reacción con la base se puede realizar a cualquier temperatura con tal que pueda proseguir la reacción, preferiblemente de -100°C a 50°C, más preferiblemente de -80°C a 20°C.

50 La reacción con formaldehído (o su equivalente tal como 1,3,5-trioxano, paraformaldehído) o acetona se puede realizar a cualquier temperatura con tal que pueda proseguir la reacción, preferiblemente de -100°C a 50°C, más preferiblemente de -80°C a 20°C.

En el caso en el que R₁ y R₂ son cada uno un átomo de hidrógeno y R₄ y R₅ forman juntos un enlace doble entre las posiciones 16 y 17, el Compuesto (C) también se puede sintetizar como sigue.



(Etapa 1') Epoxidación

En un disolvente apropiado, el Compuesto (A) se trata con una sal de trimetilsulfonio o una sal de trimetilsulfoxonio sal en presencia de una base para sintetizar el Compuesto (D).

Los ejemplos de las sales de trimetilsulfonio o las sales de trimetilsulfoxonio disponibles para su uso en esta reacción incluyen yoduro de trimetilsulfonio, bromuro de trimetilsulfonio, cloruro de trimetilsulfonio, metilsulfato de trimetilsulfonio, tetrafluoroborato de trimetilsulfonio, perclorato de trimetilsulfonio, yoduro de trimetilsulfoxonio, bromuro de trimetilsulfoxonio, cloruro de trimetilsulfoxonio, metilsulfato de trimetilsulfoxonio, tetrafluoroborato de trimetilsulfoxonio y perclorato de trimetilsulfoxonio, siendo preferidos bromuro de trimetilsulfonio y yoduro de trimetilsulfoxonio.

Los ejemplos de las bases disponibles para su uso en esta reacción incluyen n-butil litio, s-butil litio, t-butil litio, metil litio, fenil litio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amido de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio, amido de litio, hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amido de sodio, hidruro de potasio, bis(trimetilsilil)amido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Son preferidos hidruro de sodio, hidruro de potasio, n-butil litio, s-butil litio, t-butil litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y son más preferidos el hidruro de sodio y el hidruro de potasio.

Los ejemplos de los disolventes disponibles para su uso en esta reacción incluyen disolventes basados en hidrocarburos, éteres, amidas y sulfóxidos. Los ejemplos específicos incluyen pentano, hexano, benceno, tolueno, dietiléter, t-butilmetiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, anisol, diglima, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona y dimetilsulfóxido, siendo preferido el dimetilsulfóxido. Tal disolvente se puede utilizar combinado con un disolvente basado en éteres (p. ej., tetrahidrofurano), si fuera necesario.

La reacción se puede realizar a cualquier temperatura con tal que pueda proseguir la reacción, preferiblemente de -20°C a 20°C.

(Etapa 2') Apertura del anillo del epóxido

En un disolvente apropiado, el Compuesto (D) se trata con un ácido para sintetizar el Compuesto (C).

Los ejemplos de los ácidos disponible para su uso en esta reacción incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fosfórico, trimetóxido de aluminio, trietóxido de aluminio, triisopropóxido de aluminio, tri-t-butóxido de aluminio, cloruro de aluminio, cloruro de cinc, cloruro de estaño(II), cloruro de estaño(IV), cloruro de titanio(IV), tetrametóxido de titanio, tetraetóxido de titanio y tetraisopropóxido de titanio. Son preferidos trimetóxido de aluminio, trietóxido de aluminio, triisopropóxido de aluminio y tri-t-butóxido de aluminio, y es más preferido el triisopropóxido de aluminio.

Los ejemplos de los disolventes disponibles para su uso en esta reacción incluyen disolventes basados en hidrocarburos, éteres, halógenos y amidas. Los ejemplos específicos incluyen pentano, hexano, benceno, 1,2-diclorobenceno, tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, t-butilmetiléter, diglima, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, anisol, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona y dimetilsulfóxido. Son preferidos benceno, 1,2-diclorobenceno y tolueno, y es más preferido el 1,2-diclorobenceno.

Esta reacción se puede realizar a cualquier temperatura con tal que pueda proseguir la reacción, preferiblemente de 0°C a 200°C, más preferiblemente de 80°C a 180°C.

La reacción anterior se puede realizar utilizando una base en lugar de un ácido. Los ejemplos de una base incluyen n-butil litio, s-butil litio, t-butil litio, metil litio, fenil litio, bromuro de metilmagnesio, cloruro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, dietilamido de litio, diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amido de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio, amido de litio, hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amido de sodio, hidruro de potasio, bis(trimetilsilil)amido de potasio, diisopropilamido de dietilaluminio, 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de dietilaluminio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Son preferidos dietilamido de litio, diisopropilmagnesio, diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amido de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio, amido de litio, hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amido de sodio, hidruro de potasio, bis(trimetilsilil)amido de potasio, diisopropilamido de dietilaluminio y 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de dietilaluminio, y es más preferido el dietilamido de litio.

Los ejemplos de los disolventes disponibles para su uso en la reacción con una base incluyen los disolventes basados en hidrocarburos, éteres, halógenos y amidas. Los ejemplos específicos incluyen pentano, hexano,

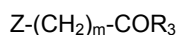
benceno, 1,2-diclorobenceno, tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, t-butilmetiléter, diglima, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, anisol, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y dimetilsulfóxido, siendo preferidos benceno, tolueno, dietiléter y tetrahidrofurano.

La reacción con una base se puede realizar a cualquier temperatura con tal que pueda proseguir la reacción, preferiblemente de -40°C a 200°C, más preferiblemente de 0°C a 100°C.

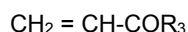
(Etapa 3) Introducción de una cadena lateral

Con el fin de introducir una cadena lateral, el Compuesto (C) preparado en las Etapas (1) y (2) o las Etapas (1') y (2') anteriores se hace reaccionar con un agente alquilante correspondiente a la cadena lateral en presencia de una base, obteniéndose de ese modo el Compuesto (E).

El agente alquilante disponible para su uso corresponde a R₃ en el compuesto de Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención. A saber, los ejemplos incluyen los agentes alquilantes representados por medio de la siguiente Fórmula correspondiente a la cadena lateral R₃:



donde Z representa un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno, un grupo mesiloxi, un grupo tosiloxi o un grupo trifluorometanosulfoniloxi,



(JP 6-72994 A, T. Mikami, T. Iwaoka, M. Kato, H. Watanabe y N. Kubodera, Synth. Commun. 27(14), 1997, 2363-2369).

Los ejemplos de Z-(CH₂)_m-COR₃ incluyen bromoacetato de t-butilo, N-t-butilbromoacetamida y N-t-butil-N-metilbromoacetamida.

Los ejemplos de CH₂ = CH-COR₃ incluyen ácido acrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de n-propilo, acrilato de i-propilo, acrilato de butilo, acrilato de t-butilo, acrilamida, N-metilacrilamida, N,N-dimetilacrilamida, N-etilacrilamida, N,N-dietilacrilamida y N-t-butilacrilamida.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, dialquilamiduros metálicos y alquilmetales. Son preferidos hidruro de sodio, hidruro de potasio, t-butoxido de potasio, diisopropilamiduero de litio, bistrimetilsililamiduero de litio, metil litio, n-butil litio y etilbromuro de magnesio, y son más preferidos hidruro de sodio e hidruro de potasio.

Esta reacción se puede realizar en presencia de un éter corona. Los ejemplos de los éteres corona incluyen 15-corona-5, 18-corona-6 y dibenzo-18-corona-6,

Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes basados en hidrocarburos, éteres y amidas. Los ejemplos específicos incluyen benceno, tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. Los preferidos son tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, N,N-dimetilformamida y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, y el más preferido es el tetrahidrofurano.

La reacción se realiza a una temperatura que varía de acuerdo con el tipo de sustrato, generalmente a una temperatura que oscila de -40°C al punto de ebullición o al punto de descomposición del disolvente utilizado, preferiblemente de 0°C a 200°C, más preferiblemente de alrededor de la temperatura ambiente a alrededor de 120°C.

La introducción de la cadena lateral no está particularmente limitada a la manera establecida anteriormente y se puede realizar también de otras maneras conocidas por los expertos en la técnica.

(Etapa 4) Desprotección

De acuerdo con los procedimientos convencionales, los grupos protectores se eliminan del Compuesto (E) para producir el Compuesto (F).

Los ejemplos del reactivo de desprotección disponible para su uso incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, resinas de intercambio iónico ácidas, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de hidrógeno/piridina, fluoruro de hidrógeno/trietilamina y ácido fluorhídrico, siendo preferidos las resinas de intercambio iónico ácidas, el fluoruro de tetrabutilamonio y el fluoruro de hidrógeno/piridina.

La desprotección se realiza generalmente en un disolvente basado en éter, preferiblemente en tetrahydrofurano. La temperatura de reacción para la desprotección variará de acuerdo con el tipo de sustrato, pero es preferible generalmente realizar la desprotección a una temperatura que oscile de la temperatura ambiente a 65°C.

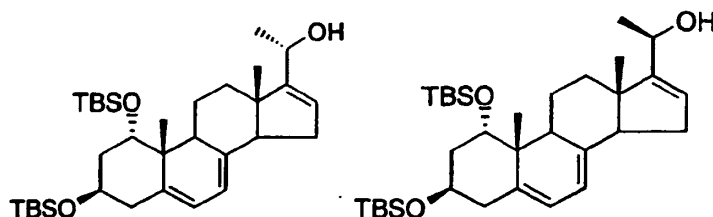
10 (Etapa 5) Fotorreacción e isomerización térmica

De acuerdo con los procedimientos convencionales, el Compuesto (F) se somete a fotorreacción e isomerización térmica para producir el Compuesto (G).

15 Las Etapas 3, 4 y 5 no siempre se realizan en el orden establecido con anterioridad. Estas etapas se pueden realizar en el siguiente orden: Etapa 3 → Etapa 5 → Etapa 4 o Etapa 5 → Etapa 3 → Etapa 4, siempre que la Etapa 4 no preceda a la Etapa 3.

20 En cada etapa, se puede modificar la cadena lateral, si fuera necesario, de una manera conocida tal como solvolisis (incluyendo hidrólisis)-esterificación/amidación, reacción de intercambio de éster (Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed., Wiley-VCH: New York, 1999).

Por añadidura, se puede utilizar uno cualquiera de los compuestos enumerados más abajo como compuesto de Fórmula (C) para comenzar el tratamiento de la Etapa 3 o 5.

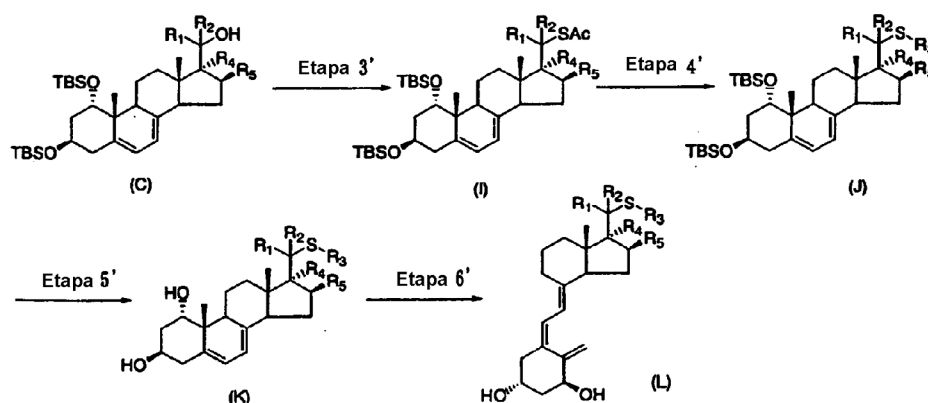


25

Estos compuestos se pueden encontrar en el documento JP 10-231284 A.

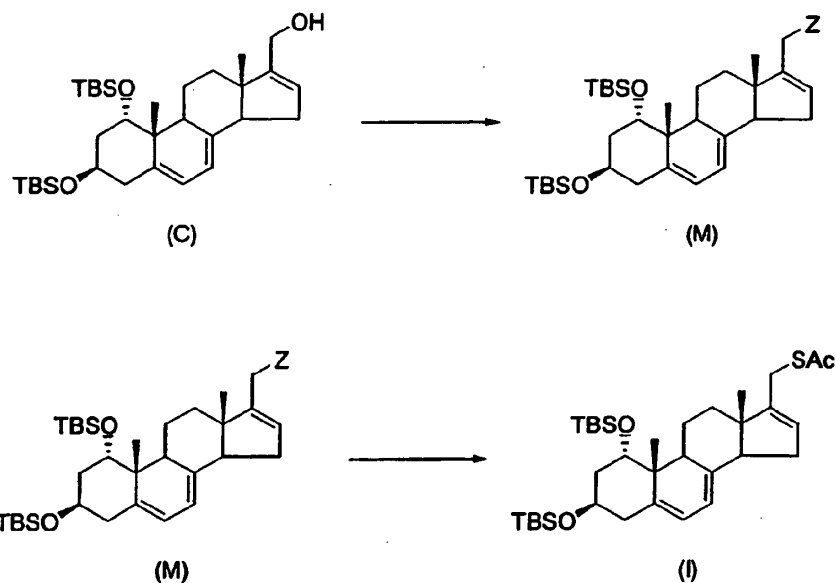
30 II. Síntesis de derivados de vitamina D de Fórmula (1) donde X es un átomo de azufre

Los derivados de vitamina D de Fórmula (1) donde X es un átomo de azufre, R₆ es un grupo hidroxilo, y R₇ es un átomo de hidrógeno se pueden preparar como sigue, partiendo del Compuesto (C) obtenido a través de las Etapas 1, 2, etc. anteriores.



35 (Etapa 3') Introducción de un grupo azufre funcional

El Compuesto (C) se somete, por ejemplo, a las dos reacciones siguientes para producir el Compuesto (I):



5 donde Z representa un grupo eliminable tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfoniloxi o un grupo toluenosulfoniloxi.

10 El Compuesto (C) se puede convertir en el Compuesto (M) que tiene un grupo eliminable, de acuerdo con los procedimientos convencionales (Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed., Wiley-VCH: New York, 1999).

Si bien el esquema anterior muestra la reacción del Compuesto (C) donde R₁ y R₂ son cada uno un átomo de hidrógeno, y R₄ y R₅ forman juntos un enlace doble entre las posiciones 16 y 17, también se pueden tratar otros casos de un modo similar.

15 En un disolvente apropiado, el Compuesto (M) se trata a continuación con una sal metálica de un ácido tiocarboxílico o ditiocarboxílico para sintetizar el Compuesto (I).

20 Los ejemplos de la sal metálica de ácido tiocarboxílico o ditiocarboxílico incluyen tioacetato de sodio, tioacetato de potasio, tiobenzoato de sodio, tiobenzoato de potasio, ditioacetato de sodio, ditioacetato de potasio, ditiobenzoato de sodio y ditiobenzoato de potasio, siendo preferido el tioacetato de potasio.

25 Los ejemplos de los disolventes incluyen disolventes basados en hidrocarburos, éteres, halógenos, cetonas/ésteres/amidas, sulfóxidos y nitrilos. Los ejemplos específicos incluyen hexano, benceno, tolueno, dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetona, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, dimetilsulfóxido y acetonitrilo. Son preferidos dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y dimetilsulfóxido, y son más preferidos tetrahidrofurano, acetona y dimetilsulfóxido. Adicionalmente, estos disolventes se pueden utilizar combinados.

30 La reacción se puede realizar a cualquier temperatura con tal que pueda proseguir la reacción, generalmente de -50°C a 100°C, preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

35 Las dos reacciones anteriores se pueden realizar continuamente, esto es, después de la conversión del grupo hidroxilo en un grupo eliminable, el Compuesto (M) sin elaboración se puede tratar con una sal metálica de ácido tiocarboxílico o ditiocarboxílico.

(Etapas 4') Solvólisis Alcalina y S-alkilación

40 El Compuesto (I) se somete a solvólisis en condiciones alcalinas simultáneamente a la S-alkilación para producir el Compuesto (J).

Los ejemplos de las bases disponibles para su uso en la solvólisis alcalina y la S-alquilación incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio y t-butoxido de potasio, siendo preferidos el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio y el metóxido de sodio.

5 Los ejemplos de los disolventes disponibles para su uso incluyen agua y disolventes basados en alcoholes. Por ejemplo, el metanol, el etanol, propanol y el butanol se pueden utilizar solos o combinados con un disolvente basado en un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano o diglima.

10 El agente alquilante disponible para su uso puede corresponder a la cadena lateral, como se ha establecido en la Sección I., Etapa 3.

La reacción se realiza generalmente de -40°C a 100°C , preferiblemente de 0°C a 50°C , más preferiblemente a temperatura ambiente.

15 (Etapa 5') Desprotección

De acuerdo con los procedimientos convencionales, los grupos protectores se eliminan del Compuesto (J) para producir el Compuesto (K).

20 Los ejemplos de un reactivo de desprotección disponible para su uso incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, resinas de intercambio iónico ácidas, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de hidrógeno/piridina, fluoruro de hidrógeno/trietilamina y ácido fluorhídrico, siendo preferidos las resinas de intercambio iónico ácidas y el fluoruro de tetrabutilamonio.

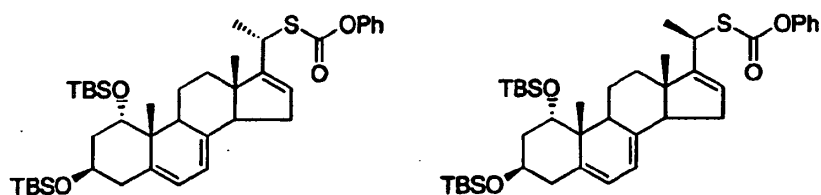
25 La desprotección se realiza generalmente en un disolvente basado en un éter, preferiblemente en tetrahidrofurano. La temperatura de reacción para la desprotección variará de acuerdo con el tipo de sustrato, pero generalmente es preferible realizar la desprotección a una temperatura que oscila de temperatura ambiente a 65°C .

30 (Etapa 6') Fotorreacción e Isomerización térmica

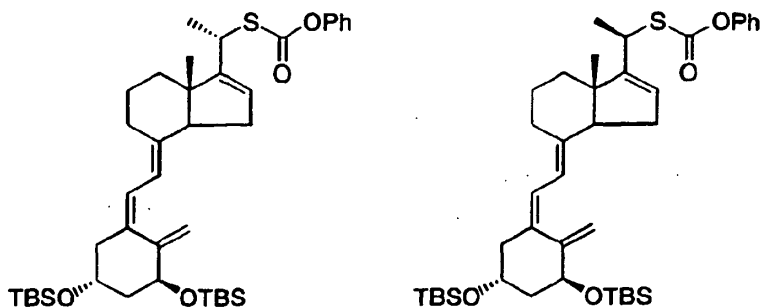
De acuerdo con los procedimientos convencionales, el Compuesto (K) se somete a fotorreacción e isomerización térmica para producir el Compuesto (L).

35 Las Etapas 3', 4', 5' y 6 se pueden realizar en cualquier orden, siempre que las Etapas 4' y 5' no precedan a la Etapa 3'.

Por añadidura, cualquiera de los compuestos enumerados más abajo, que se pueden encontrar en el documento JP 10-231284 A, se puede utilizar como compuesto de Fórmula (I) para comenzar la reacción de la Etapa 4'.



40 Adicionalmente, cualquiera de los compuestos enumerados más abajo, que se pueden encontrar en el documento JP 10-231284 A, se puede utilizar como compuesto de Fórmula (I) para comenzar la reacción de la Etapa 4'. En este caso, se puede omitir la Etapa 6'.



En las respectivas etapas de los esquemas de síntesis I y II establecidos antes, los respectivos intermedios y productos finales se pueden purificar y aislar por medio de técnicas convencionales tales como cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en capa fina y recristalización.

La presente invención posibilita la preparación ventajosa de un compuesto representado por medio de la Fórmula (3) anterior, que se puede utilizar como intermedio para la preparación del derivado de vitamina D de Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención.

En la preparación de un compuesto de Fórmula (3) a partir de un compuesto de Fórmula (2), se han utilizado convencionalmente tetrametilestaño y dimetilcinc como reactivo de reacción. Sin embargo, el primero ha requerido mejoras en vista de su toxicidad y reactividad puesto que su baja reactividad posibilita que las reacciones secundarias prosigan simultáneamente a la reacción deseada, mientras que el último ha requerido mejoras en vista de la reactividad puesto que su alta reactividad posibilita que las reacciones secundarias ocurran preferentemente a lo largo de la reacción deseada.

En contraste, cuando un reactivo de organoaluminio se utiliza para la preparación del Compuesto (3) de acuerdo con la presente invención, el reactivo hace que ocurran pocas reacciones secundarias y posibilita que la reacción deseada prosiga con una alta selectividad, dando como resultado un aumento del rendimiento del producto de reacción. El reactivo utilizado es también menos tóxico. La presente invención logra por lo tanto una preparación más ventajosa de un compuesto de Fórmula (3), en comparación con las técnicas convencionales. Esto significa que la presente invención es también más ventajosa en la preparación de un compuesto de Fórmula (1) que las técnicas convencionales puesto que los beneficios en la preparación del Compuesto (3), cuando se aplican a la preparación del Compuesto (1), dan como resultado un aumento del rendimiento del Compuesto (1) y una reducción de la toxicidad del reactivo utilizado.

En la Fórmula (2), los ejemplos del grupo protector como R_{12} y R_{13} incluyen un grupo acetilo y un grupo terc-butildimetilsililo. Los ejemplos del grupo eliminable como R_{14} incluyen un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonilo y un grupo nonafluorobutanilosulfonilo. Un compuesto de Fórmula (2) se puede preparar, por ejemplo, mediante el método descrito en el Ejemplo 24 de más abajo.

El compuesto de Fórmula (2) se puede carbonilar a continuación con monóxido de carbono en un disolvente orgánico (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, tetrahidrofurano, tolueno) en presencia de un reactivo de organoaluminio de Fórmula (4) y un catalizador de paladio para producir el compuesto deseado de Fórmula (3) ventajosamente.

Los ejemplos del reactivo de organoaluminio incluyen cloruro de dimetilaluminio, cloruro de dietilaluminio; cloruro de di-n-propilaluminio, cloruro de di-n-butilaluminio y cloruro de difenilaluminio.

Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, dicloro[1,3-bis(difenilfosfino)propano]paladio, dicloro[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio y tris(dibencilidenacetona)dipaladio.

En la presente invención, estos catalizadores se pueden utilizar combinados con un ligando tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-terc-butilfosfina, si fuera necesario, con el fin de lograr una actividad catalítica superior o una selectividad de reacción superior.

La carbonilación se realiza a una temperatura de 0°C a 150°C en una atmósfera de monóxido de carbono a una presión de normal a elevada (hasta alrededor de 20 atm) durante alrededor de 10 minutos a alrededor de 12 horas.

El compuesto de Fórmula (3) preparado de este modo se puede utilizar como intermedio para la síntesis del derivado de vitamina D de Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención.

5 Es decir, el compuesto de Fórmula (1) se puede preparar a partir del compuesto de Fórmula (3), por ejemplo, por medio del método descrito en el Ejemplo 25 de más abajo.

En la Fórmula (3), R₁₂ y R₁₃ se definen como en la Fórmula (2) y R₁₅ representa un grupo alquilo tal como metilo, etilo, propilo y butilo, un grupo arilo tal como fenilo, un grupo alquenilo tal como vinilo, o un grupo alquinilo tal como etinilo.

10 El derivado de vitamina D de Fórmula (1) preparado de este modo es un compuesto farmacéuticamente útil con un efecto hipercalcémico reducido, como se muestra en los Ejemplos de más abajo.

15 Una composición farmacéutica que comprende el derivado de vitamina D de la presente invención se puede formular en la forma de dosificación deseada tal como comprimidos, gránulos, gránulos finos, cápsulas, polvos, inyecciones, soluciones, suspensiones, emulsiones, formulaciones absorción percutánea o supositorios combinada con portadores, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, aglutinantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y similares farmacéuticamente aceptables.

20 En el caso en el que se utiliza un agente terapéutico para enfermedades cutáneas que comprenden el derivado de vitamina D de la presente invención como ingrediente activo para la reacción de la psoriasis o similares, el agente se puede formular en una forma de dosificación adecuada para su aplicación externa tal como pomadas, cremas o lociones.

25 La dosis del agente terapéutico que comprende el derivado de vitamina D de la presente invención como ingrediente activo se puede determinar según sea apropiado para el tipo de enfermedad que se vaya a tratar, las condiciones, el físico, la diatesis, la edad y el sexo del paciente, la ruta de administración pretendida, o el tipo de forma de dosificación, etc. El agente se utiliza generalmente en una cantidad como ingrediente activo de 0,001 a 10.000 µg/día, preferiblemente de 0,01 a 1,000 µg/día para la administración oral, en una cantidad de 0,01 a 10,000 µg/día, preferiblemente de 0,1 a 1,000 µg/día para inyección, y en una cantidad de 1 a 50.000 µg/día, preferiblemente 10 a 5.000 µg/día para la aplicación externa, cuyas dosis se pueden administrar de una vez o en porciones divididas dos o tres veces al día.

35 En el caso en el que se utiliza un agente terapéutico para enfermedades cutáneas que comprende el derivado de vitamina D de la presente invención como ingrediente activo para la reacción de la psoriasis o similares, el agente se administra preferiblemente por medio de aplicación tópica tal como aplicación externa, pero en algunos casos, se puede administrar sistémicamente por medio de la ruta oral o parenteral.

40 Ejemplos

La presente invención se describirá adicionalmente en los siguientes Ejemplos, que se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

45 En estos Ejemplos, cada espectro de RMN se midió en CDCl₃, a no ser que se especifique lo contrario, y utilizando tetrametilensilano o cloroformo, como patrón interno. Cada espectro de masas (EM) se midió en modo IE y a un voltaje ionizante de 70 eV. Cada espectro de absorción ultravioleta (UV) se midió en un disolvente etanólico. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina preparativa se realizaron utilizando gel de sílice (75 a 150 µm o 40 a 63 µm) y gel de sílice (grosor: 1 mm, 0,5 mm o 0,25 mm, 20 × 20 cm cada uno), respectivamente.

50 **(Ejemplo 1) Preparación de 17-acetiltiometil-1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)androsta-5,7,16-trieno**

(1) Preparación de 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazono)androsta-5-7-dieno

55 Se disolvieron 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-oxoandrosta-5,7-dieno (1,64 g, 3,08 mmoles) y 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida (1,01 g, 3,39 mmoles) en acetato de etilo (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 15 : 1) para producir el compuesto del título (1,86 g, 75%).

60 RMN H¹ δ: 7,15 (s, 2H), 6,98 (s ancho, 1H), 5,58 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,40 - 5,33 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 4,18 - 3,93 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 2,95-2,74 (m, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 24H), 0,88 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,68 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H). IR (KBr): 3232, 2956, 2860, 1600, 1462, 1426, 1384, 1372,

1362, 1328, 1254, 1214, 1194, 1166, 1154, 1102, 1038, 1006, 968, 952, 938, 928, 916, 878, 834, 774, 716, 666, 548 cm^{-1} .

5 **(2) Preparación de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(hidroximetil)androsta-5,7,16-trieno**

Una disolución de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazono)androsta-5,7-dieno (32,7 mg, 0,0403 mmoles) en hexano (0,8 ml) y tetrametiletendiamina (0,16 ml) se enfrió a -78°C , seguido de la adición de n-butil litio 1,53 M (0,106 ml, 0,161 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y a continuación se templó a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Después de la adición de paraformaldehído (10 mg, 0,33 mmoles), la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de sodio acuoso a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 6 : 1) para producir el compuesto del título (13,6 mg, 62%).

15 **(3) Preparación de 17-acetiltiometil- $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)androsta-5,7,16-trieno**

A una disolución de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(hidroximetil)androsta-5,7,16-trieno (4,00 g, 7,34 mmoles) en tetrahidrofurano (70 ml), se le añadió trietilamina (4,10 ml, 29,4 mmoles) y se añadió gota a gota adicionalmente cloruro de metanosulfonilo (1,70 ml, 22,0 mmoles) a -10°C , seguido de agitación durante 20 minutos. Después de templar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción una disolución de tioacetato de potasio (3,73 g, 29,4 mmoles) en dimetilsulfóxido (70 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con hexano, se lavó con agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 15 : 1) para producir el compuesto del título (3,91 g, 88%) en forma de un aceite incoloro.

30 IR (neto): 2954, 2929, 2897, 2856, 1695, 1471, 1462, 1371, 1360, 1254, 1099 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,05 (s, 1H), 0,07 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 0,94 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,52 - 3,68 (m, 2H), 3,68 - 3,73 (m, 1H), 3,98-4,12 (m, 1H), 5,35 - 5,41 (m, 1H), 5,57 - 5,64 (m, 2H). EM m/z: 602 (M^+), 413 (100%). UV λ_{max} nm: 234, 261, 271, 281, 294.

(Ejemplo 2)

35 Las Etapas (1) y (2) en el Ejemplo 1 se remplazaron por las siguientes Etapas (1) y (2).

(1) Preparación de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)androsta-5,7-dieno-(17S)-espiro-2'-oxirano

40 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0,2821 g, 7,06 mmoles) a dimetilsulfóxido (13 ml) y se agitó at 80°C durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se diluyó con tetrahidrofurano (19 ml), a lo que se añadió gota a gota una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (1,33 g, 6,50 mmoles) en dimetilsulfóxido (9 ml) y se agitó a 0°C durante 35 minutos. Con posterioridad, se añadió una disolución de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-oxoandrosta-5,7-dieno (1,0 g, 1,88 mmoles) en tetrahidrofurano (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 6 : 1) para producir el compuesto del título (0,93 g, 91%) en forma de una espuma de color blanco.

50 RMN ^1H δ : 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 2,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,71 (s ancho, 1H), 3,98 - 4,12 (m, 1H), 5,35 - 5,43 (m, 1H), 5,57 - 5,64 (m, 1H).

(2) Preparación de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(hidroximetil)androsta-5,7,16-trieno

55 A una disolución de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)androsta-5,7-dieno-(17S)-espiro-2'-oxirano (20 g, 36,7 mmoles) en 1,2-diclorobenceno (130 ml), se le añadió isopropóxido de aluminio (22 g, 108 mmoles) en una atmósfera de argón y se agitó a 130°C durante 1,5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa de sal de Rochelle, que a continuación se extrajo con acetato de etilo (dos veces), seguido de lavado con agua y secado sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 6 : 1) para producir el compuesto del título (10 g, 50%) en forma de un sólido de color blanco.

IR (neto): 3392, 2954, 2929, 2856, 1462, 1254, 1097, 1082 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,05 (s, 3H), 0,07 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 3,71 (s ancho, 1H), 4,00 (s ancho, 1H), 4,22 (s, 2H), 5,40 (s ancho, 1H), 5,57 - 5,66 (m, 2H). EM m/z: 544 (M^+), 355 (100%). UV λ_{max} nm: 270, 281, 293.

5 **(Ejemplo 3) Preparación de 17-acetiltiometil-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)androsta-5,7,16-trieno**

Las Etapas (1) y (2) en Ejemplo 1 estuvieron seguidas de la etapa mostrada más abajo en lugar de la Etapa (3).

10 A una disolución de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(hidroximetil)androsta-5,7,16-trieno (100 mg, 0,183 mmoles),
trifenilfosfina (96,0 mg, 0,366 mmoles) e imidazol (49,8 mg, 0,732 mmoles) en diclorometano (2 ml), se le añadió N-
15 bromosuccinimida (65,1 mg, 0,366 mmoles) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora, se añadió
hexano a la mezcla de reacción, que a continuación se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Después
de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida para producir una mezcla
20 (150 mg) que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(bromometil)androsta-5,7,16-trieno. Esta mezcla se
disolvió en acetona (1,5 ml), seguido de la adición de tioacetato de potasio (31,4 mg, 0,275 mmoles) y agitación
durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con hexano y se filtró. El producto filtrado resultante se evaporó
a presión reducida para eliminar el disolvente y el residuo se purificó por medio de cromatografía en capa fina
preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 20 : 1, desarrolladas una vez) para producir el
compuesto del título (70,2 mg, 64%) en forma de un aceite incoloro.

(Ejemplo 4)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno

25 A una disolución de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxipregna-5,7,16-trieno (400 mg, 0,72 mmoles) en
tetrahidrofurano (7,2 ml), se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 46 mg, 1,15 mmoles) y se agitó a
temperatura ambiente durante 30 minutos en una corriente de nitrógeno. Después de la adición de N,N-
30 dimetilacrilamida (308 mg, 3,11 mmoles), la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a la misma temperatura
durante 3 horas, se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y se lavó
con cloruro de sodio acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.
Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio
de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para producir el compuesto del título (459 mg,
35 96,9%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2954, 2929, 2895, 2856, 1655, 1462, 1389, 1371, 1254, 1149, 1097 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,05 (s, 3H), 0,06 (s,
6H); 0,11 (s, 3H), 0,88 (s, 21H), 0,94 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,60 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,78 - 2,90 (m, 1H),
2,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,57 - 3,80 (m, 3H), 3,90 - 4,11 (m, 2H), 5,35 - 5,43 (m, 1H), 5,57 - 5,64 (m, 2H). EM m/z:
40 540 (M^+ - $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{CONMe}_2$), 73 (100%). UV λ_{max} nm: 271, 282, 294.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno

45 A una disolución de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno (100
mg, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano (6,0 ml), se le añadió una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de
tetra-n-butilamonio (1,5 ml) y se agitó a 50°C durante 1 hora en una corriente de nitrógeno. Después de enfriar a
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con ácido
50 clorhídrico 0,5 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, y a continuación se
secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente,
el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (1,0 mm \times 2 placas, cloroformo
: metanol = 10 : 1) para producir el compuesto del título (45 mg, 70,3%) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3359, 2970, 2935, 2918, 2873, 2837, 1624, 1417, 1361, 1257, 1196, 1151, 1097, 1053 cm^{-1} . RMN ^1H δ :
0,87 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,59 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,02 (s,
3H), 3,53 - 3,66 (m, 1H), 3,69 - 3,81 (m, 2H), 3,92 - 4,13 (m, 2H), 5,40 - 5,48 (m, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 5,70 - 5,76
55 (m, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{CONMe}_2$), 72 (100%). UV λ_{max} nm: 271, 282, 293.

(3) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

60 El 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno (60 mg, 0,14 mmoles) se disolvió en
etanol (200 ml). Mientras se hacía burbujear con argón a 0°C agitando, la disolución resultante se irradió utilizando
una lámpara de mercurio de alta presión de 400 W con un filtro Vycor durante 5 minutos, y a continuación se calentó
a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a presión
reducida para eliminar el disolvente y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina

preparativa (0,5 mm × 3 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces; 0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 3 : 7 : 0,5, desarrolladas tres veces; y a continuación 0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 2 : 8 : 0,5, desarrollada tres veces) para producir el compuesto del título (5,333 mg, 8,9%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2030, 2848, 1633, 1628, 1103, 1055 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,59 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,74 - 2,86 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,52 - 3,65 (m, 1H), 3,68 - 3,80 (m, 1H), 3,94 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,17 - 4,29 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 5,57 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 429 (M^+), 118 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

(Ejemplo 5)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-hidroxipregna-5,7,16-trieno (316 mg, 0,57 mmoles) se trató con N,N-dimetilacrilamida (175 mg, 1,77 mmoles) e hidruro de sodio (60% en aceite, 36 mg, 0,91 mmoles) en tetrahidrofurano (5,7 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(1) (a 0°C durante 1,5 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 1,5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para producir el compuesto del título (352 mg, 93,9%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3280, 2954, 2929, 2885, 2856, 1628, 1464, 1402, 1373, 1255, 1097 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,05 (s, 3H), 0,07 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 0,94 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,79 - 2,90 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,66 - 3,79 (m, 3H), 3,96 - 4,09 (m, 2H), 5,34 - 5,42 (m, 1H), 5,56 - 5,66 (m, 2H). EM m/z: 540 (M^+ - HO(CH₂)₂CONMe₂), 73 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 271, 282, 294.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(R)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno (100 mg, 0,15 mmoles) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,5 ml) en tetrahidrofurano (6,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(2) (a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación a 50°C durante 1,5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, cloroformo : metanol = 10 : 1) para producir el compuesto del título (52 mg, 83,0%) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3390, 2962, 2933, 2875, 1624, 1456, 1398, 1373, 1267, 1157, 1097, 1057 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,84 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,72 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,78 (s ancho, 1H), 3,97 - 4,13 (m, 2H), 5,42 - 5,49 (m, 1H), 5,65 (s ancho, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - HO(CH₂)₂CONMe₂), 72 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 271, 281, 293.

(3) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(R)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El 1 α ,3 β -dihidroxi-20(R)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno (50 mg, 0,12 mmoles) se trató en etanol (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 4 minutos y 45 segundos, calentado a reflujo durante 2 horas), seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces y a continuación 0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 2 : 8 : 0,5, desarrollada tres veces) para producir el compuesto del título (3,427 mg, 6,9%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2929, 1633, 1055 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,73 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,72 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,99 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 429 (M^+), 72 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 265.

(Ejemplo 6)

(1) Preparación de 1 α ,1 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(N,N-dimetilaminocarboniletoximetil)androsta-5,7,16-trieno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(hidroximetil)androsta-5,7,16-trieno (951 mg, 1,75 mmoles) se trató con N,N-dimetilacrilamida (540 mg, 5,44 mmoles) e hidruro de sodio (60% en aceite, 105 mg, 2,62 mmoles) en tetrahidrofurano (17,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(1) (a 5°C durante 14 horas),

seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 2 : 1) para producir el compuesto del título (1,05 g, 92,7%) en forma de un aceite de color amarillo.

IR (neto): 2954, 2929, 2895, 2856, 1653, 1462, 1398, 1371, 1254, 1097, 1074 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,05 (s, 3H), 0,06 (m, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,877 (s, 9H), 0,881 (s, 9H), 0,94 (s, 3H), 2,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,70 (s ancho, 1H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,96 - 4,12 (m, 4H), 5,34 - 5,42 (m, 1H), 5,55 - 5,67 (m, 2H). EM m/z: 644 ($\text{M}^+ - 1$), 73 (100%). UV λ_{max} nm: 271, 281, 293.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(N,N-dimetilaminocarboniletoximetil)-9,10-secoandrosta-5,10(19),16-tetraeno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(N,N-dimetilaminocarboniletoximetil)androsta-5,7,16-trieno (300 mg, 0,47 mmoles) se trató en etanol (350 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 13 minutos y 30 segundos, calentado a reflujo durante 2 horas) y a continuación se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente, produciéndose de ese modo un aceite de color amarillo (300 mg) que contenía el producto deseado.

(3) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-17-(N,N-dimetilaminocarboniletoximetil)-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),16-tetraeno

El aceite del Ejemplo 6(2) (300 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y metanol (30 ml), a lo que se añadió a continuación AMBERLYST 15 (11,1 g) y se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 4 horas en una corriente de nitrógeno. Los productos insolubles se filtraron a través de CELITE y se lavaron con metanol. Se añadió bicarbonato de sodio al producto filtrado y se agitó durante 5 minutos, seguido de re-filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (1,0 mm \times 3 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces y a continuación 0,5 mm \times 3 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 2 : 8 : 0,5, desarrolladas tres veces) para producir el compuesto del título (10,282 mg, 5,5%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2929, 2875, 2850, 1633, 1500, 1402, 1159, 1059 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,72 (s, 3H), 2,62 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,75 - 2,86 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,68 - 3,78 (m, 2H), 3,96 - 4,09 (m, 2H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,09 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 298 ($\text{M}^+ - \text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{CONMe}_2$), 72 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo Comparativo 7) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)pregna-5,7-dieno (220 mg, 0,33 mmoles) se trató en etanol (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 12 minutos, calentado a reflujo durante 2 horas) y a continuación se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante (210 mg) se trató en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) con AMBERLYST 15 (7,4 g) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 6(3) (a temperatura ambiente durante 5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 7 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces; 0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 2 : 8 : 0,5, desarrolladas tres veces; y a continuación 0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (7,202 mg, 5,1% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2927, 2873, 1633, 1628, 1446, 1417, 1149, 1095, 1059 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,51 (s, 3H), 1,16 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,75 - 2,88 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,20 - 3,33 (m, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 1H), 3,80 - 3,92 (m, 1H), 4,17 - 4,27 (m, 1H), 4,38 - 4,47 (m, 1H), 4,99 (s ancho, 1H), 5,32 (s ancho, 1H), 6,02 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 296 ($\text{M}^+ - \text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{CONMe}_2 - \text{H}_2\text{O}$), 72 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo Comparativo 8)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butoxicarboniletoxi)pregna-5,7,16-trieno

Una disolución de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxipregna-5,7,16-trieno (55,5 mg, 0,0993 mmoles), hidruro de sodio (95%, 15 mg, 0,594 mmoles) y 15-corona-5 (15 mg, 0,0681 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a una temperatura externa de 72°C durante 1 hora, a lo que se añadió a continuación bromoacetato de t-butilo (0,05 ml, 0,336 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente a una temperatura externa de 72°C durante 5 horas y 15 minutos. Después de diluir la mezcla de reacción con acetato de etilo, se añadió agua gota a gota enfriando con hielo. Después de lavar con cloruro de sodio acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo

resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (55,1 mg, 82%) en forma de un aceite incoloro.

5 IR (neto): 2928, 2856, 1748, 1088, 832 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 6H), 0,10 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 0,94 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,79 - 2,91 (m, 1H), 3,69 (s ancho, 1H), 3,82 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,98 - 4,15 (m, 2H), 4,09 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 5,35 - 5,43 (m, 1H), 5,57 - 5,66 (m, 2H). UV λ_{max} nm: 271, 282, 294.

10 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

15 El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)pregna-5,7,16-trieno (52,2 mg, 0,0775 mmoles) se trató en etanol (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 4 minutos y 20 segundos, calentado a reflujo durante 2 horas), seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 20 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (16,6 mg) que contenía el compuesto del título.

20 **(3) Preparación de 20(S)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

25 La mezcla del Ejemplo 8(2) (16,6 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml), a lo que se añadió a continuación fluoruro de hidrógeno/piridina (70%; 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua (dos veces), bicarbonato de sodio acuoso saturado (tres veces) y cloruro de sodio acuoso saturado (una vez), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm × 1 placa, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrollada tres veces; 0,25 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10:5 : 1, desarrollada cinco veces; y a continuación 0,25 mm × 1 placa, diclorometano : acetato de etilo = 3:1, desarrollada tres veces) para producir el compuesto del título (1,77 mg, 5% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

30 IR (neto): 3400, 2976, 2932, 1746, 1122 cm^{-1} . RMN ^2H δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 1H), 3,81 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - $\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 57 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

35 **(Ejemplo 9)**

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)pregna-5,1,16-trieno

40 El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-hidroxipregna-5,7,16-trieno (158 mg, 0,283 mmoles) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 77 mg, 1,925 mmoles), tetrahidrofurano (6 ml), 15-corona-5 (67 mg, 0,304 mmoles) y bromoacetato de t-butilo (0,25 ml, 1,679 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 8(1) (a una temperatura externa de 85°C durante 11 horas y 40 minutos) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) y cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 3 placas, hexano : acetato de etilo = 20 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (142,6 mg, 75%) en forma de un aceite incoloro.

45 IR (neto): 2932, 2856, 1748, 1100, 834 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,05 (s, 3H), 0,07 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 0,94 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,78 - 2,91 (m, 1H), 3,70 (s ancho, 1H), 3,86 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,98 - 4,13 (m, 1H), 4,15 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 5,35 - 5,46 (m, 1H), 5,61 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,66 (s ancho, 1H). UV λ_{max} nm: 271, 282, 294.

50 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

55 El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)pregna-5,7,16-trieno (108,3 mg, 0,161 mmoles) se trató en etanol (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 6,5 minutos, calentado a reflujo durante 1,5 horas), seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 20 : 1, desarrollada dos veces) para producir una mezcla (25,6 mg) que contenía el compuesto del título.

60 **(3) Preparación de 20(R)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

La mezcla del Ejemplo 9(2) (25,6 mg) se trató en tetrahidrofurano (2,5 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,35 ml, 0,35 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(2) (a una temperatura externa de 47,5°C durante 4 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada cuatro veces; 0,25 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10:5 : 1, desarrollada tres veces; y a continuación 0,25 mm × 1 placa, diclorometano : acetato de etilo = 3:1, desarrollada tres veces) para producir el compuesto del título (3,169 mg, 4% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2932, 1744, 1162, 1124, 1056, 732 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,76 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,41 - 2,54 (m, 1H), 2,54 - 2,69 (m, 1H), 2,76 - 2,91 (m, 1H), 3,85 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,12 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,17 - 4,31 (m, 1H), 4,39 - 4,52 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,64 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂C(O)OC(CH₃)₃), 57 (100%). UV λ_{max}nm: 263.

15 (Ejemplo 10)

(1) Preparación de 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(terc-butoxicarbonilmetoximetil)androsta-5,7,16-trieno

Una disolución de 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(hidroximetil)androsta-5,7,16-trieno (1,0 g, 1,84 mmoles), hidruro de sodio (60% en aceite, 220 mg, 5,50 mmoles), 15-corona-5 (400 mg, 1,82 mmoles) y bromoacetato de t-butilo (0,55 ml, 3,69 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó a una temperatura externa de 88°C durante 1 hora y 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de CELITE. Se añadió agua gota a gota al producto filtrado enfriando con hielo, seguido de lavado con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 20 : 1) para producir el compuesto del título (946,6 mg, 78%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2952, 2928, 2892, 2856, 1748, 1460, 1370, 1252, 1098, 968, 834, 774 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 0,94 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,79 - 2,92 (m, 1H), 3,70 (s ancho, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,97 - 4,20 (m, 1H), 5,35 - 5,43 (m, 1H), 5,60 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H). EM m/z: 526 (M⁺ - HOCH₂CO₂C(CH₃)₃), 57 (100%). UV λ_{max}nm: 271, 281, 294.

35 (2) Preparación de 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(terc-butoxicarbonilmetoximetil)-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),16-tetraeno

El 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(terc-butoxicarbonilmetoximetil)androsta-5,7,16-trieno (168 mg, 0,255 mmoles) se trató en etanol (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 10 minutos, se calentó a reflujo durante 1,5 horas), seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 3 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (35,8 mg) que contenía el compuesto del título.

45 (3) Preparación de 1α,3β-dihidroxi-17-(terc-butoxicarbonilmetoximetil)-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla del Ejemplo 10(1) (35,8mg) se trató en tetrahidrofurano (1 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,35 ml, 0,35 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(2) (a una temperatura externa de 45°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada una vez; 0,25 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10:5 : 1, desarrollada tres veces; 0,25 mm × 1 placa, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrollada dos veces y diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada dos veces; y a continuación 0,25 mm × 1 placa, diclorometano : acetato de etilo = 3:1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (0,649 mg, 0,6% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3352, 2928, 1744, 1452, 1368, 1226, 1162, 1130, 1056 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,74 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,53 - 2,67 (m, 1H), 2,75 - 2,89 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,12 (s ancho, 2H), 4,17 - 4,30 (m, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,09 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,5 Hz, 1H). EM m/z: 430 (M^{*}), 57 (100%). UV λ_{max}nm: 263.

60 (Ejemplo 11)

(1) Preparación de 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(s)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxipregna-5,7,16-trieno (1,0 g, 1,79 mmoles) se trató en etanol (270 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 1 hora, calentado a reflujo durante 2 horas), seguido de separación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : diclorometano : acetato de etilo = 9 : 1 : 0,5) para producir una fracción que contenía el producto deseado en forma de una espuma incolora (250 mg).

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(terc-butoxicarboniletoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La fracción que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 11(1) (40 mg) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 4,5 mg, 0,11 mmoles), tetrahidrofurano (0,7 ml) y acrilato de t-butilo (55 mg, 0,43 mmoles) en las mismas condiciones que se han mostrado en el Ejemplo 4(1), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, hexano : diclorometano : etanol = 9 : 1 : 0,5) para producir una fracción oleosa incolora (42 mg) que contenía el producto deseado. La fracción (42 mg) se trató adicionalmente en tetrahidrofurano (2,4 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,6 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(2) (durante 1,5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas dos veces; 0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada cuatro veces; y a continuación 0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : acetato de etilo = 1 : 3, desarrollada cuatro veces) para producir el compuesto del título (3,276 mg, 1,22% para 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3383, 2976, 2931, 2869, 2850, 1732, 1448, 1367, 1255, 1159, 1105, 1054 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,76 - 2,87 (m, 1H), 3,45 - 3,57 (m, 1H), 3,60 - 3,72 (m, 1H), 3,92 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,57 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 458 (M⁺), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo Comparativo 12) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(R)-(N,N-dimetilaminocarboniletoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-hidroxipregna-5,7-dieno (100 mg, 0,18 mmoles) se trató en etanol (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 5 minutos y 45 segundos, calentado a reflujo durante 2 horas), seguido de separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1) para producir una fracción oleosa de color amarillo que contenía el producto deseado (18 mg). La fracción se trató a continuación con N,N-dimetilacrilamida (9,8 mg, 0,099 mmoles) e hidruro de sodio (60% en aceite, 2 mg, 0,047 mmoles) en tetrahidrofurano (0,32 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(1) (a 0°C durante 2 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 24 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, acetato de etilo) para producir una fracción oleosa incolora que contenía el producto deseado (11 mg). Esta fracción (11 mg) se trató adicionalmente en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) con AMBERLYST 15 (1,3 g) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 6(3) (a temperatura ambiente durante 5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrollada tres veces y a continuación 0,25 mm \times 1 placa, tolueno : acetato de etilo = 1 : 9, desarrollada cinco veces) para producir el compuesto del título (1,261 mg, 1,62%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3429, 2925, 2871, 1628, 1103, 1057 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,55 (s, 3H), 1,09 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,25 - 3,37 (m, 1H), 3,54 - 3,66 (m, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 1H), 4,16 - 4,29 (m, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 5,32 (s ancho, 1H), 5,99 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 431 (M⁺), 118 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 13) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(N-terc-butil-N-metilaminocarboniletoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La fracción que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 11(1) (100 mg) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 86 mg, 2,14 mmoles), tetrahidrofurano (4,8 ml), 15-corona-5 (80 mg, 0,36 mmoles) y N-t-butil-N-metilbromoacetamida (446 mg, 2,14 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 8(1), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 4 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas cuatro veces) para producir una fracción oleosa incolora que contenía el producto deseado (63 mg). La fracción (63 mg) se trató adicionalmente en tetrahidrofurano (6,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,38 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(2) (durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas cuatro veces y a continuación 0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de

etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrolladas cinco veces) para producir el compuesto del título (10,683 mg, 2,35% para 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3390, 2974, 2931, 2850, 1651, 1633, 1446, 1392, 1365, 1211, 1140, 1053 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,76 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,89 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,99 - 4,14 (m, 2H), 4,18 - 4,31 (m, 1H), 4,40 - 4,52 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,33 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - $\text{HOCH}_2\text{CON}(\text{Me})\text{t-Bu}$), 57 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

(Ejemplo 14) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(N-terc-butilaminocarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La fracción que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 11(1) (100 mg) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 43 mg, 1,07 mmoles), tetrahidrofurano (1,9 ml), N,N-dimetilformamida (80 mg, 1,9 mmoles) y N-t-butilbromoacetamida (208 mg, 1,07 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 8(1), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 4 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas tres veces) para producir una fracción oleosa de color amarillo que contenía el producto deseado (35 mg). La fracción (35 mg) se trató adicionalmente en tetrahidrofurano (3,3 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,78 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(2) (durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces y a continuación 0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada cinco veces) para producir el compuesto del título (5,267 mg, 1,20% para 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 3323, 2968, 2931, 2850, 1666, 1531, 1456, 1365, 1227, 1109, 1055 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,79 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,19 - 2,47 (m, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 1H), 3,69 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,17 - 4,33 (m, 1H), 4,40 - 4,53 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,44 (s ancho, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - $\text{HOCH}_2\text{CONHt-Bu}$), 57 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 263.

(Ejemplo 15) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La fracción que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 11(1) (100 mg) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 43 mg, 1,07 mmoles), tetrahidrofurano (4,8 ml), 15-corona-5 (80 mg, 0,36 mmoles) y bromoacetato de isopropilo (388 mg, 2,14 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 8(1), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 4 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir una fracción oleosa incolora que contenía el producto deseado (20 mg). La fracción (20 mg) se trató adicionalmente en tetrahidrofurano (2,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,46 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(2) (durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas dos veces; 0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada cuatro veces; y a continuación 0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : acetato de etilo = 1 : 3, desarrollada cuatro veces) para producir el compuesto del título (1,386 mg, 0,32% para 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3386, 2978, 2931, 2850, 1747, 1444, 1373, 1286, 1207, 1126, 1105, 1052 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,78 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,89 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,03 - 5,15 (m, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 430 (M^+), 133 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

(Ejemplo 16)

(1) Preparación de 17-acetilmetil-1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),16-tetraeno

1 α ,3 β -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-(hidroximetil)androsta-5,7,16-trieno (750 mg, 1,38 mmoles) se trató en etanol (600 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 30 minutos, calentado a reflujo durante 2 horas), seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir una fracción que contenía el compuesto del título (550 mg). La fracción se trató a continuación con cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 2,97 mmoles) y trietilamina (0,56 ml, 4,02 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y con tioacetato de potasio (0,457 g, 4,00 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 1(3) (meslado durante 15 minutos, tioacetilado durante 30 minutos), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (1,0

mm × 7 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir a fracción que contenía el compuesto del título (430 mg). La fracción se trató adicionalmente en tetrahidrofurano (40 ml) y metanol (40 ml) con AMBERLYST 15 (18 g) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 6(3), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (1,0 mm × 7 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (30 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 δ : 0,72 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,50-3,68 (m, 2H), 4,10 (s ancho, 1H), 4,43 (s ancho, 1H), 5,00 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 11,2 Hz, 1H).

(2) Preparación de 17-(terc-butoxicarbonilmetiltiometil)-1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),16-tetraeno

A una disolución de 17-acetiltiometil-1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),16-tetraeno (10 mg, 0,0267 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se le añadió bromoacetato de t-butilo (10 mg, 0,0513 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una disolución 1 M en metanol de hidróxido de potasio (0,5 ml) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm × 1 placa, acetato de etilo : tolueno = 1 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (0,479 mg, 4%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2924, 2848, 1722, 1564, 1367, 1294, 1259, 1124, 1053 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,76 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 3,08 (s, 2H), 3,28 - 3,31 (m, 2H), 4,22 (s ancho, 1H), 4,46 (s ancho, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,10 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H). EM m/z: 389 (M^+ - $(CH_3)_3C$), 57 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 264.

(Ejemplo 17)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-9,10secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

A una disolución de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (848 mg, 1,52 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml), se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 374 mg, 9,34 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos en una corriente de nitrógeno. Se añadió gota a gota adicionalmente una disolución de 15-corona-5 (335 mg, 1,52 mmoles) y bromoacetato de terc-butilo (1,82 g, 9,34 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (n-hexano : acetato de etilo = 20 : 1) para producir una mezcla (1,47 g) que contenía el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxilacético

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 17(1) (1,47 g) se disolvió en tetrahidrofurano (30,0 ml). A esta disolución se le añadió disolución 1 M en metanol de metóxido de sodio (11 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió adicionalmente hidróxido de sodio acuoso 1 M (11 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se vertió en dihidrogenofosfato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (diclorometano : etanol = 20 : 1) para producir el compuesto del título (651 mg, 69% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3300 - 2500, 2952, 2929, 2886, 2856, 1727, 1471, 1461, 1369, 1253, 1083, 1078 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,04 - 0,09 (m, 12H), 0,78 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,78 - 2,88 (m, 1H), 3,93 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,01 - 4,25 (m, 3H), 4,34 - 4,43 (m, 1H), 4,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,64 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 616 (M^+ - 1), 73 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 264.

(3) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9-10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

A una disolución de ácido $[[1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}]\text{oxi}]\text{acético}$ (326 mg, 0,53 mmoles) en tetrahidrofurano (5,3 ml), se le añadieron 3-metil-3-pentanol (87 mg, 0,85 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (175 mg, 0,85 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (65 mg, 0,53 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 20 : 1) para producir una mezcla (319 mg) que contenía el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

(4) Preparación de $1\alpha,3\beta\text{-dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno}$

La mezcla que contenía el $1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno}$ del Ejemplo 17(3) (319 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A esta disolución se le añadió una disolución 1M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (4,55 ml) y se agitó a 50°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y a continuación se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (diclorometano : etanol = 20 : 1) y a continuación cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces) para producir el compuesto del título (125,3 mg, 50% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2973, 2931, 2883, 2850, 1745, 1727, 1459, 1373, 1218, 1122, 1052 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,84 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 472 (M^+), 85 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 263.

(Ejemplo 18)

(1) Preparación de $1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno}$

El ácido $[[1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}]\text{oxi}]\text{acético}$ (26 mg, 0,042 mmoles) se trató con 2-metil-2-pentanol (0,1 ml, 1,208 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (14 mg, 0,067 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (5 mg, 0,042 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 18 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (20 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de $1\alpha,3\beta\text{-dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno}$

La mezcla que contenía el $1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno}$ del Ejemplo 18(1) (20 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) en tetrahidrofurano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 1 hora), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10:1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (2,724 mg, 14% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2929, 2852, 1747, 1635, 1455, 1369, 1218, 1122, 1052 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,89 (m, 1H), 3,82 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,93 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,11 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM (ESI) m/z: 495 ($\text{M}^+\text{+Na}$). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 263.

(Ejemplo 19)

(1) Preparación de $1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilhexiloxicarbonilmetoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno}$

El ácido $[[1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10\text{-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}]\text{oxi}]\text{acético}$ (50,7 mg, 0,0822 mmoles) se trató con 2-metil-2-heptanol (0,1 ml, 0,936 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (27 mg, 0,131 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (0,01 g, 0,0822 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se

ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 18 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (30 mg) que contenía el compuesto del título.

5 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilhexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

10 La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilhexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 19(1) (30 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) en tetrahidrofurano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (7,414 mg, 18% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

15 IR (neto): 2929, 2852, 1745, 1727, 1625, 1562, 1450, 1369, 1122, 1052 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,82 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,29 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,11 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 482 (M⁺ - H₂O), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

20 **(Ejemplo 20)**

(1) Preparación de acrilato de 1-etil-1-metilpropilo

25 A una disolución de cloruro de acrililo (5,0 g, 55,2 mmoles) y 3-metil-3-pentanol (7,6 ml, 60,8 mmoles) en diclorometano, se le añadió trietilamina (23 ml, 166 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir el compuesto del título (5,45 g, 63%) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN H¹ δ : 0,82 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,66 - 1,96 (m, 4H), 5,66 (dd, J = 10,3, 1,7 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 17,3, 10,3 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 17,3, 1,7 Hz, 1H).

35 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-{2-(1-etil-1-metilpropoxicarbonil)etoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

40 A una disolución de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (50 mg, 0,0894 mmoles) y acrilato de 1-etil-1-metilpropilo (0,1 g, 0,640 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 ml), se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 3,4 mg, 0,085 mmoles) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 5°C durante 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (77,3 mg) que contenía el compuesto del título.

45 **(3) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-{2-(1-etil-1-metilpropoxicarbonil)etoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

50 La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-{2-(1-etil-1-metilpropoxicarbonil)etoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 20(2) (77,3 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) en tetrahidrofurano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 4 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (15,8 mg, 36% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

55 IR (neto): 2973, 2931, 2881, 2850, 1727, 1461, 1444, 1367, 1263, 1195, 1056 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 2,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 3,57 - 3,71 (m, 1H), 3,92 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 486 (M⁺), 312 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 21)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-isopropil-2-metilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (30 mg, 0,049 mmoles), hidrocloreto de 2,4-dimetil-3-pentanol (17 mg, 0,15 mmoles), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19 mg, 0,099 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (18 mg, 0,15 mmoles) y diclorometano (1 ml) se mezclaron y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente, seguido de separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (22 mg) que contenía el producto deseado en forma de una espuma incolora.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-isopropil-2-metilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-isopropil-2-metilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 21(1) (22 mg, 0,031 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (0,62 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,31 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (9,336 mg, 39% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3370, 2966, 2933, 2877, 2850, 1751, 1464, 1203, 1122, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 0,83 - 0,91 (m, 12H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,98 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 4,04 - 4,16 (m, 1H), 4,18 - 4,36 (ancho, 1H), 4,40 - 4,50 (ancho, 1H), 4,67 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CO₂CH(i - Pr)₂), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 22)**(1) Preparación de [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (34,1 mg, 0,055 mmoles), 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (41 mg, 0,28 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21 mg, 0,11 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (8 mg, 0,052 mmoles) y diclorometano (0,55 ml) se mezclaron y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido de separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrollada una vez) para producir (29 mg) una mezcla que contenía el producto deseado en forma de una espuma incolora.

(2) Preparación de [{1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida

La mezcla que contenía la [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida del Ejemplo 22(1) (29 mg, 0,039 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (0,78 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,39 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1,5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez y a continuación 0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : acetonitrilo = 1 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (9,603 mg, 33% para 2 etapas) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3419, 3357, 2927, 2852, 1684, 1533, 1437, 1346, 1198, 1155, 1115, 1053, 1028 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,79 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,86 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,91 - 4,09 (m, 3H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,85 - 6,97 (m, 1H). EM m/z: 519 (M⁺), 91 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo Comparativo 23)**(1) Preparación de bromoacetato de 1-etil-1-metilpropilo**

A una disolución de 3-metil-3-pentanol (10,6 g, 103 mmoles) en diclorometano (49 ml), se le añadieron N,N-dimetilanilina (15,0 g, 124 mmoles) y bromuro de bromoacetilo (25,0 g, 124 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con terc-butilmetiléter, se lavó sucesivamente con bisulfato de potasio acuoso saturado y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de destilación a vacío (5 mmHg, 71°C a 72°C) para producir el compuesto del título (20,4 g, 89%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2975, 2942, 2883, 1731, 1461, 1382, 1290, 1180, 1133, 1108 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,70-1,99 (m, 4H), 3,76 (s, 2H).

(2) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)pregna-5,7-dieno

A una disolución de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxipregna-5,7-dieno (5,00 g, 8,91 mmoles) en tetrahidrofurano (90 ml), se le añadieron hidruro de sodio (60% en aceite, 2,14 g, 53,5 mmoles), 15-corona-5 (1,77 ml, 8,91 mmoles) y bromoacetato de 1-etil-1-metilpropilo (11,9 g, 53,5 mmoles), seguido de calentamiento a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : t-butilmetiléter = 30 : 1 y a continuación hexano : tolueno = 2 : 1) para producir una mezcla (5,59 g) que contenía el compuesto del título.

(3) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)pregna-5,7-dieno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)pregna-5,7-dieno del Ejemplo 23(2) (5,59 g), una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (79,5 ml, 79,5 ml) y ácido acético (2 ml) se mezclaron y se agitó a una temperatura externa de 65°C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con bisulfato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 0,3) para producir el compuesto del título (2,43 g, 57% para 2 etapas) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

IR (neto): 3369, 2968, 2939, 2875, 1751, 1722, 1460, 1375, 1294, 1209, 1132, 1055, 1032 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,62 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 0,94 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,27 - 2,41 (m, 1H), 2,48 - 2,59 (m, 1H), 2,66 - 2,79 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,76 (s ancho, 1H), 3,93 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 5,36 - 5,45 (m, 1H), 5,69 - 5,76 (m, 1H). EM m/z: 474 (M^+), 315 (100%). UV λ_{max} nm: 271, 282, 294.

(4) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

El 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)pregna-5,7-dieno (2,42 g, 5,10 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (650 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3), excepto que la irradiación con luz continuó durante 2 horas y 15 minutos, seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo : etanol = 7 : 3 : 0,3 y a continuación diclorometano : acetato de etilo : etanol = 6 : 1 : 0,1) para producir el compuesto del título (773 mg, 32%) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3377, 2968, 2939, 2879, 1749, 1716, 1458, 1375, 1296, 1213, 1128, 1057 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,53 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,25 - 2,37 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,92 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,17 - 4,29 (ancho, 1H), 4,39 - 4,48 (ancho, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 6,03 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 474 (M^+), 134 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo 24) Síntesis de (1 α ,3 β)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)pregna-5,7,16-trien-20-ona

(1) Síntesis de trifluorometanosulfonato de (1 α ,3 β)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)androsta-5,7,16-trien-17-ilo

La (1 α ,3 β)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)androsta-5,7-dien-17-ona (21,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (140 ml), a lo que se añadió a continuación 2-(N,N-bis(trifluorometilsulfonil)amino)piridina (19,1 g) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a -78°C, se añadió adicionalmente una disolución 1,0 M en

tetrahidrofurano de bis(trimetilsilil)amidiuro de sodio (48,3 ml) gota a gota. Después de continuar agitando a -78°C durante 30 minutos, se añadió a la mezcla de reacción bicarbonato de sodio acuoso saturado, que a continuación se extrajo con hexano/acetato de etilo = 5/1. La disolución extraída se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se lavó con acetonitrilo (100 ml) para producir el compuesto del título (23,3 g, rendimiento 89%).

RMN ^1H (270M Hz, CDCl_3) δ : 5,64 - 5,58 (m, 2H), 5,43 - 5,37 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,48 - 2,26 (m, 5H), 2,00 - 1,42 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 18H), 0,12 (s, 3H), 0,107 (s, 6H), 0,06 (s, 3H).

(2) Síntesis de (1 α ,3 β)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)pregna-5,7,16-trien-20-ona

El trifluorometanosulfonato de (1 α ,3 β)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)androsta-5,7,16-trien-17-ilo (40,3 g) se disolvió en dimetilacetamida (203 ml), seguido de la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (703 mg). La mezcla resultante se colocó a presión reducida y a continuación se colocó en una atmósfera de monóxido de carbono. Este procedimiento se repitió adicionalmente dos veces. Se añadió a la mezcla una disolución 0,98 M en hexano de cloruro de dimetilaluminio (74,4 ml) a temperatura ambiente y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de calentar a 58°C y agitar durante 2 horas, se añadió agua a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con hexano/acetato de etilo = 1/1. La disolución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (34,0 g, rendimiento 100%).

RMN ^1H (300M Hz, benceno - d_6) δ : 6,01 (dd, $J = 2,5, 2,7$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,05 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,86 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,17 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

(Ejemplo 25) Síntesis de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

(1) Síntesis de (1 α ,3 β ,20S)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)pregna-5,7,16-trien-20-ol

La (1 α ,3 β)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)pregna-5,7,16-trien-20-ona sintetizada en el Ejemplo 24 (45,0 g) se disolvió en tolueno (240 ml) y a continuación se enfrió a -20°C , seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (22,9 ml) a la disolución resultante a -20°C y se agitó durante 5 minutos. Se añadió una disolución 0,98 M en hexano de cloruro de dimetilaluminio (74,4 ml) a la disolución a temperatura ambiente y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la disolución se le añadió adicionalmente una disolución 1M en tolueno de (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (22,9 ml) a -20°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió metanol a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con acetato de etilo. La disolución extraída se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (fase líquida: hexano/acetato de etilo = 9/1) para producir el compuesto del título (23,3 g, rendimiento 89%).

RMN ^1H (300M Hz, benceno - d_6) δ : 5,71 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,49 (s ancho, 2H), 4,40 - 4,15 (m, 2H), 3,59 (s ancho, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,20 - 1,92 (m, 4H), 1,85 - 1,47 (m, 4H), 1,24 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,06 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,91 (s, 3H), 0,20 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

(2) Síntesis de (((1 α ,3 β ,20S)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)pregna-5,7,16-trien-20-il)oxi)acetato de 1-etil-1-metilpropilo

El (1 α ,3 β ,20S)-1,3-bis((terc-butil(dimetil)silil)oxi)pregna-5,7,16-trien-20-ol (210 mg) e hidruro de sodio al 60% (90 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano (3,7 ml). A la disolución resultante, se le añadieron 15-corona-5-éter (83 μl) y a continuación bromoacetato de 1-etil-1-metilpropilo (502 mg) a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a 60°C . Después de agitar a 60°C durante 12 horas, se añadió metanol a la disolución, que a continuación se extrajo con terc-butilmetiléter. La disolución extraída se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (fase líquida: hexano/éter dietílico = 10/1) y a continuación cromatografía en columna de gel de sílice (fase líquida: hexano/cloruro de metileno = 1/2) para producir el compuesto del título (244 mg, rendimiento 93%).

RMN ^1H (300M Hz, benceno - d_6) δ : 5,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,56 (s ancho, 1H), 5,49 - 5,41 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 4,21 (c, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,23 - 1,44 (m, 12H), 1,41 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,89 (s, 3H), 0,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 0,18 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

(3) Síntesis de (((1 α -3 β ,20S)-1,3-dihidroxipregna-5,7,16-trien-20-il)oxi)acetato de 1-etil-1-metilpropilo

El (((1 α ,3 β ,20S)-1,3-bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7,16-trien-20-il)oxi)acetato de 1-etil-1-metilpropilo (203 mg) se disolvió en una disolución 1,0 M de tetrahydrofurano de fluoruro de tetrabutilamonio (3,0 ml), seguido de la adición de ácido acético (75 μ g). La disolución resultante se calentó a 60°C, se agitó durante 12 horas y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La disolución extraída se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (fase líquida: hexano/acetato de etilo = 2/3) para producir el compuesto del título (132 mg, rendimiento 97%).

RMN H¹ (300M Hz, acetona - d₆) δ : 5,66 - 5,59 (m, 2H), 5,45 - 5,39 (m, 1H), 4,14 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 1H), 3,95 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1,5H), 3,64 - 3,50 (m, 0,5H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,17 (m, 4H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,62 (m, 8H), 1,54 - 1,42 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 6H).

(4) Síntesis de 1 α -3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El (((1 α ,3 β ,20S)-1,3-dihidroxipregna-5,7,16-trien-20-il)oxi)acetato de 1-etil-1-metilpropilo (132 mg) se disolvió en tetrahydrofurano (500 ml). Esta disolución se enfrió a 18°C en una corriente de argón y se irradió con luz UV durante 30 minutos utilizando un irradiador UV de 5 kW con una lámpara de xenón-mercurio (280 a 320 nm, USHIO INC.) (Solicitud de Patente Japonesa Núm. 10-188880, documento WO 00/01477). Esta disolución se calentó adicionalmente a reflujo durante 2 horas y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (fase líquida: cloruro de metileno/acetato de etilo = 6/4) para producir el compuesto del título (34,2 mg, rendimiento 26%). El compuesto preparado de este modo tenía los mismos espectros individuales que el compuesto preparado en el Ejemplo 17(4).

(Ejemplo 26)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dietilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El ácido [[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (31 mg, 0,05 mmoles) se trató con 3-etil-3-pentanol (9 mg, 0,08 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (17 mg, 0,08 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (6 mg, 0,05 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 17 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (27,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1-dietilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dietilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 26(1) (27 mg) se trató en tetrahydrofurano (1,7 ml) con una disolución 1 M en tetrahydrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,57 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas dos veces; 0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrolladas tres veces; y a continuación 0,25 mm \times 2 placas, diclorometano : acetato de etilo = 3 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (2,966 mg, 12,2% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3386, 2969, 2931, 2881, 2852, 1745, 1727, 1457, 1288, 1214, 1122, 1052 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 9H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,84 (c, J = 7,3 Hz, 6H), 2,18 - 2,47 (m, 3H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,85 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,04 - 4,13 (m, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂COOCET₃), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 27)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(cicloheptiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El ácido [[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (20 mg, 0,0324 mmoles) se trató con cicloheptanol (6 μ l, 0,0518 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (10 mg, 0,0518 mmoles) y 4-

(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,0324 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (26,7 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(cicloheptiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(cicloheptiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 27(1) (26,7 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,7 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol – 5 : 5 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (4,134 mg, 25% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3326, 2927, 2852, 2358, 2321, 1749, 1627, 1558, 1448, 1218, 1122, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,76 - 2,87 (m, 1H), 3,85 - 4,17 (m, 3H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 4,94 - 5,07 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 466 (M⁺ - H₂O), 55 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

(Ejemplo 28)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-propilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (20 mg, 0,0324 mmoles) se trató con 4-heptanol (7 μ l, 0,0518 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (10 mg, 0,0518 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,0324 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (21,7 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-propilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-propilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 28(1) (21,7 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,7 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrollada dos veces) y a continuación otra ronda de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (4,266 mg, 27% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3390, 3325, 2956, 2931, 2852, 1749, 1627, 1448, 1203, 1122, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,37 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,87 - 4,17 (m, 3H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 4,92 - 5,05 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 450 (M⁺ - 2H₂O), 57 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

(Ejemplo 29)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metil-1-propilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (20 mg, 0,03 mmoles) se trató con 4-metil-4-heptanol (6,3 mg, 0,048 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (9,9 mg, 0,048 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (3,7 mg, 0,03 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrollada dos veces) para producir una mezcla (14,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-metil-1-propilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metil-1-propilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 29(1) (14 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,5 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces) para producir el compuesto del título (6,351 mg, 42,3% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3417, 2960, 2931, 2873, 1747, 1467, 1373, 1213, 1122, 1052 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,17 - 2,47 (m, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,81 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,02 - 4,13 (m, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z : 312 (M⁺ - HOCH₂COOC (CH₃) (C₃H₇)₂), 71 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

5 (Ejemplo 30)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-1-metilciclohexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

20 El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (20 mg, 0,0324 mmoles) se trató con 1-metilciclohexanol (7 μ l, 0,0518 mmoles), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (10 mg, 0,0518 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,0324 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 7 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (14,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-metilciclohexilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

30 La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metilciclohexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 30(1) (14,0 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,7 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (4,220 mg, 27% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

35 IR (neto): 3446, 2931, 2852, 1747, 1446, 1211, 1124, 1053, 962 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,89 (m, 1H), 3,85 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H). EM m/z: 466 (M⁺ - H₂O), 55 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

40 (Ejemplo 31)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclododeciloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

45 El ácido [{1 α , 3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (20 mg, 0,0324 mmoles) se trató con ciclododecanol (9 μ l, 0,0518 mmoles), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (10 mg, 0,0518 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,0324 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 7 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (21,6 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-ciclododecilcarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

55 La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclododeciloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 31(1) (21,6 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,7 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (4,971 mg, 28% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3446, 2931, 2850, 1748, 1471, 1446, 1205, 1124, 1053 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,90 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,04 - 5,15 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 518 (M^+ - $2\text{H}_2\text{O}$), 55 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

(Ejemplo 32)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metilciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5-7-10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (30 mg, 0,048 mmoles) se trató con 1-metilciclopentanol (4,8 mg, 0,048 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (9,9 mg, 0,048 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (3,7 mg, 0,03 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (20,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-metilciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metilciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 32(1) (20 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,5 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,29 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas tres veces) para producir el compuesto del título (7,666 mg, 54,3% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3392, 2965, 2933, 2873, 2850, 1747, 1444, 1375, 1222, 1180, 1122, 1052 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,19 - 2,51 (m, 3H), 2,56 - 2,68 (m, 1H), 2,77 - 2,89 (m, 1H), 3,83 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,02 - 4,14 (m, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 4,41 - 4,51 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 470 (M^+), 312 (M^+ - $\text{HOCH}_2\text{COOC}_6\text{H}_{11}$), 83 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

(Ejemplo 33)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclooctiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (21,3 mg, 0,035 mmoles) se trató con ciclooctanol (14,0 mg, 0,109 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (24,0 mg, 0,116 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (10,0 mg, 0,082 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (16,6 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidro-20(S)-(ciclooctiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclooctiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 33(1) (16,5 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,25 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 30 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrolladas dos veces y a continuación 0,25 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10:5 : 1, desarrollada cuatro veces) para producir el compuesto del título (3,5 mg, 20% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3392, 2928, 2856, 1744, 1468, 1204, 1124, 1052 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 3,89 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 4,96 - 5,10 (m, 1H), 5,02 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,7 Hz, 1H). EM m/z: 480 (M^+ - H_2O), 69 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

(Ejemplo 34)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-butilpentilcarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (22,0 mg, 0,036 mmoles) se trató con nonan-5-ol (14,0 mg, 0,097 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (24,0 mg, 0,116 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (10,0 mg, 0,082 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (17,4 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-butilpentiloxicarbonilmetoxi)-9-10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-butilpentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 34(1) (16,4 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,25 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 30 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrolladas dos veces; 0,25 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10:5 : 1, desarrollada cuatro veces; 0,25 mm \times 1 placa, tolueno : acetato de etilo = 1 : 1, desarrollada dos veces; y a continuación 0,25 mm \times 1 placa, diclorometano : acetato de etilo = 3 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (1,7 mg, 10% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3384, 2932, 2860, 1746, 1444, 1370, 1204, 1124, 1054 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 3,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 4,96 (quint., J = 6,3 Hz, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 11,5 Hz, 1H). EM m/z : 312 (M⁺ - CH₃CO₂CH(CH=CH₂CH₂CH₃)₂), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 35)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (13,0 mg, 0,021 mmoles) se trató con alcohol terc-amílico (7,0 mg, 0,079 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (7,0 mg, 0,034 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (3,0 mg, 0,025 mmoles) en diclorometano (0,2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 1 hora), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (9,2 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 35(1) (10,0 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,15 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 40 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada una vez, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (3,6 mg, 34% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3392, 2972, 2932, 2848, 1744, 1444, 1370, 1220, 1122, 1054 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (s, 6H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,87 (m, 1H), 3,82 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,8 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - CH₃CO₂C(CH₃)₂CH₂CH₃), 71 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 36)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(adamantan-2-ilocarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (30 mg, 0,048 mmoles) se trató con 2-adamantanol (12 mg, 0,0768 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (16 mg, 0,0768 mmoles)

y 4-(dimetilamino)piridina (6 mg, 0,048 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (15,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α , 3 β -dihidroxi-20(S)-(adamantan-2-iloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(adamantan-2-iloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 36(1) (15,0 mg) se trató en tetrahidrofurano (1,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 1 hora), seguido de elaboración. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (1,024 mg, 4% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3325, 2927, 2850, 1626, 1576, 1448, 1122, 1045 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 2,56 - 2,67 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,92 - 4,17 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 4,98 - 5,04 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,62 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 11,6 Hz, 1H). EM m/z: 504 (M⁺ - H₂O), 135 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 37)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilpentilcarbonilmetoxi)-6,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (26 mg, 0,042 mmoles) se trató con 2-metil-2-hexanol (0,1 ml, 0,699 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (14 mg, 0,067 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (5 mg, 0,042 mmoles) en tetrahidrofurano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (15,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilpentilcarbonilmetoxi)-9,0-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dimetilpentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 37(1) (15,0 mg) se trató en tetrahidrofurano (1,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (1,784 mg, 9% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3323, 2927, 2852, 1749, 1626, 1558, 1448, 1254, 1209, 1122, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 1H), 3,82 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 1H), 4,20 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 468 (M⁺ - H₂O), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 262.

(Ejemplo 38)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1,2-trimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (20,5 mg, 0,033 mmoles) se trató con 2,3-dimetilbutan-2-ol (7,5 mg, 0,073 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (18,0 mg, 0,087 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (6,8 mg, 0,056 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 16 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 3 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (6,6 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1,2-trimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1,2-trimetilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 38(1) (6,0 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,1 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 20 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (1,6 mg, 10% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3384, 2972, 2932, 2852, 1744, 1444, 1372, 1218, 1124, 1054 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,87 (m, 1H), 3,82 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H). EM m/z: 387 (M⁺ - CH(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 85 (100%), 85 (100%). UV λ_{\max} nm : 263.

(Ejemplo 39)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etilciclohexiloxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (27 mg, 0,044 mmoles) se trató con 1-etilciclohexanol (17 mg, 0,133 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (18 mg, 0,087 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0,131 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (25 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etilciclohexiloxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etilciclohexiloxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 39(1) (25 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,66 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,33 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 1,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (7,157 mg, 33% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3380, 2931, 2852, 1745, 1448, 1211, 1122, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 0,82 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,78 - 2,84 (m, 1H), 3,86 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,09 - 4,20 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CO₂C₈H₁₅), 69 (100%). UV λ_{\max} nm : 264.

(Ejemplo 40)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetiloxi)-20(S)-(1-metilciclooctiloxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (19 mg, 0,031 mmoles) se trató con 1-metilciclooctanol (13 mg, 0,091 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (13 mg, 0,063 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (11 mg, 0,090 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (15 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α , 3 β -dihidroxi-20(S)-1-(1-metilciclooctiloxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10 (19), 16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metilciclooctiloxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 40(1) (15 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,46 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,23 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 1,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (5,527 mg, 35% para 2 etapas) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3390, 2927, 2852, 1743, 1448, 1373, 1205, 1115, 1053 cm. RMN H^1 δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,81 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,04 - 4,16 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - $HOCH_2CO_2C_9H_{17}$), 69 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

5 **(Ejemplo 41)**

10 **(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-{4-metil-1-(3-metilbutil)pentiloxicarbonilmetoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

15 El ácido [{1 α ,3 β -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxil]acético (26 mg, 0,042 mmoles) se trató con 2,8-dimetil-5-nonanol (0,1 g, 0,580 mmoles), N,N'-diclohexilcarbodiimida (14 mg, 0,067 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (5 mg, 0,042 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (30,0 mg) que contenía el compuesto del título.

20 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-{4-metil-1-(3-metilbutil)pentiloxicarbonilmetoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

25 La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-{4-metil-1-(3-metilbutil)pentiloxicarbonilmetoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 41(1) (30,0 mg) se trató en tetrahidrofurano (1,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,8 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (8,820 mg, 39% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

30 IR (neto): 2953, 2931, 2870, 2852, 1749, 1732, 1653, 1558, 1468, 1367, 1201, 1122, 1053 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,78 (s, 3H), 0,86 (t, J = 6,4 Hz, 12H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 2,76 - 2,90 (m, 1H), 3,93 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 4,86 - 4,98 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 10,8 Hz, 1H). EM m/z: 524 (M^+ - H_2O), 57 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

35 **(Ejemplo 42)**

40 **(1) Preparación de 1 α , 3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1,2,2-tetrametilpropiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

45 El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxil]acético (26 mg, 0,042 mmoles) se trató con 1,1,2,2-tetrametilpropanol (0,1 g, 0,861 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (14 mg, 0,067 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (5 mg, 0,042 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (25,0 mg) que contenía el compuesto del título.

50 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidro-20(S)-(1,1,2,2-tetrametilpropiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

55 La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1,2,2-tetrametilpropiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 42(1) (25,0 mg) se trató en tetrahidrofurano (1,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,8 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (1,558 mg, 8% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

60 IR (neto): 2960, 2929, 2850, 1747, 1724, 1371, 1120, 1053 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,77 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 1H), 3,81 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 5,9 Hz, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z : 387 (M^+ - C_7H_{15}), 57 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo 43)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-1-(1-etilciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacético (22,0 mg, 0,036 mmoles) se trató con 1-etilciclopentanol (11,3 mg, 0,099 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (13,1 mg, 0,064 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (4,7 mg, 0,039 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 4 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (13,5 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α , 3 β -dihidroxi-20(S)-1-(1-etilciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9-10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-1-(1-etilciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 43(1) (12,5 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 45°C durante 20 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (4,2 mg, 26% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2932, 2876, 1742, 1446, 1370, 1218, 1120, 1054 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,55 - 2,64 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 1H), 3,84 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 484 (M⁺), 55 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 44)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-1-(1-ciclopropil-1-metiletoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacético (58,4 mg, 0,095 mmoles) se trató con 2-ciclopropil-2-propanol (29 mg, 0,290 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (39 mg, 0,189 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (35 mg, 0,286 mmoles) en diclorometano (0,95 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir a mezcla (54 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-1-(1-ciclopropil-1-metiletoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-1-(1-ciclopropil-1-metiletoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 44(1) (49 mg) se trató en tetrahidrofurano (1,4 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,7 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 4 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez y a continuación 0,5 mm \times 2 placas, tolueno : acetato de etilo = 5 : 6, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (3,561 mg, 9% para 2 etapas) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3388, 2972, 2931, 2850, 1745, 1442, 1371, 1221, 1119, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,40 - 0,49 (m, 4H), 0,77 (s, 3H); 2,21 - 2,45 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,81 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,03 - 4,22 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CO₂C₆H₁₁), 83 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 45)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-1-(1,1,2-trimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacético (43,1 mg, 0,070 mmoles) se trató con 2,4-dimetil-2-pentanol (0,1 g, 0,861 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (23 mg, 0,112 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 0,070 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación

mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (28,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Reparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1,2-trimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1,2-trimetilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 45(1) (28,0 mg) se trató en tetrahidrofurano (1,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrolladas una vez) y a continuación otra ronda de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, diclorometano : metanol = 20 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (2,195 mg, 7% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2952, 2929, 1747, 1456, 1369, 1215, 1124, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,80 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 468 (M⁺ - H₂O), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 46)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metilcicloheptiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (29,4 mg, 0,048 mmoles) se trató con 1-metilcicloheptanol (11,3 mg, 0,088 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (29,0 mg, 0,141 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (6,9 mg, 0,056 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 14 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 3 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (10,4 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-metilcicloheptiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-metilcicloheptiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 46(1) (9,3 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,15 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 48°C durante 20 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrolladas dos veces) y a continuación 0,25 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10:5 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (3,0 mg, 14% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3376, 2928, 2852, 1744, 1444, 1372, 1220, 1122, 1050 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,75 - 2,87 (m, 1H), 3,83 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 12,1 Hz, 1H). EM m/z: 387 (M⁺ - C₈H₁₅), 67 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 47)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-{3,3-dimetil-1-(2,2-dimetilpropil)butoxicarbonilmetoxil}-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (30 mg, 0,049 mmoles) se trató con 2,2,6,6-tetrametil-heptan-4-ol (26 mg, 0,156 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (16 mg, 0,078 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (6,0 mg, 0,049 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 3 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (20,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-{3,3-dimetil-1-(2,2-dimetilpropil)butoxicarbonilmetoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-{3,3-dimetil-1-(2,2-dimetilpropil)butoxicarbonilmetoxil}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 47(1) (20 mg) se trató en tetrahydrofurano (0,52 ml) con una disolución 1 M en tetrahydrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,26 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (12,122 mg, 45,6% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3390, 2952, 2869, 2852, 1747, 1727, 1367, 1191, 1126, 1051 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,76 (s, 3H), 0,91 (s, 6H), 0,92 (s, 6H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,17 - 2,47 (m, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,84 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,09 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,16 - 5,27 (m, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,58 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 527 (M⁺ - Me), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 48)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1,3,3-tetrametilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacético (63,1 mg, 0,102 mmoles) se trató con 2,4,4-trimetilpentan-2-ol (21,5 mg, 0,165 mmoles), N,N'-diclohexilcarbodiimida (34,0 mg, 0,165 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (12,5 mg, 0,102 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 4 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (7,7 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1,1,3,3-tetrametilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1,3,3-tetrametilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 48(1) (7,7 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahydrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,1 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 43°C durante 30 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (2,0 mg, 4% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3400, 2932, 1744, 1444, 1368, 1220, 1112, 1054 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,80 (s, 2H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 1H), 3,79 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,07 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 482 (M⁺ - H₂O), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 49)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxil)-20(S)-(1-terc-butyl-2,2-dimetilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacético (18,7 mg, 0,030 mmoles) se trató con a 0,1 M diclorometano disolución de 2,2,4,4-tetrametilpentan-3-ol (0,5 ml), N,N'-diclohexilcarbodiimida (10,0 mg, 0,048 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (4,0 mg, 0,033 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 17 horas). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (23,4 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-terc-butyl-2,2-dimetilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-terc-butyl-2,2-dimetilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 49(1) (23,0 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahydrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 42°C durante 30 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (7,1 mg, 46% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3384, 2932, 1750, 1478, 1444, 1370, 1226, 1124, 1054 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,78 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 1,00 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 1H), 3,98 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,07 - 4,16 (m, 1H), 4,16 - 4,30 (m, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 496 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 57 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

(Ejemplo 50)

(1) Preparación de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dietil-2-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido $\{[1\alpha,3\beta$ -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi}acético (600 mg, 0,97 mmoles) se trató con 3-etil-2-metil-3-pentanol (380 mg, 2,92 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (602 mg, 2,92 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (357 mg, 2,92 mmoles) en diclorometano (9,7 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 20 : 1) para producir un producto bruto (460 mg), 100 mg del cual se purificaron adicionalmente por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (6,0 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-(1,1-dietil-2-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1,1-dietil-2-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 50(1) (6 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahydrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas dos veces y a continuación 0,25 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (2,189 mg, 2,07% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3390, 2969, 2931, 2883, 2850, 1745, 1727, 1461, 1371, 1288, 1209, 1122, 1052 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 0,83 - 0,98 (m, 12H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,86 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,05 - 4,16 (m, 1H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H). EM m/z: 387 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{Et})_2(\text{i} - \text{Pr})$), 57 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

(Ejemplo 51)

(1) Preparación de $\{[1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi}-N-(2,2-dimetilpropil)acetamida

El ácido $\{[1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi}acético (15 mg, 0,0243 mmoles) se trató con 2,2-dimetilpropilamina (11 mg, 0,126 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (23 mg, 0,120 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3 mg, 0,024 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 22(1) (a temperatura ambiente durante 13 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 2 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (14 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de $\{[1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi}-N-(2,2-dimetilpropil)acetamida

La mezcla que contenía la $\{[1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi}-N-(2,2-dimetilpropil)acetamida del Ejemplo 51(1) (13 mg) se trató en tetrahydrofurano (0,2 ml) con una disolución 1 M en tetrahydrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 55°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (4,174 mg, 40% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3421, 2931, 2852, 1670, 1541, 1367, 1055 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,80 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,20 - 2,45 (m, 3H), 2,55 - 2,64 (m, 1H), 2,78 - 2,90 (m, 1H), 3,05 - 3,15 (m, 2H), 3,79 - 4,08 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H),

6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,70 (s ancho, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - HOCH₂CONHCH₂C (CH₃)₃), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 52)

(1) Preparación de [[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(1-etilpropil)acetamida

El ácido [[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (15 mg, 0,0243 mmoles) se trató con 1-etilpropilamina (11 mg, 0,126 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (23 mg, 0,120 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3 mg, 0,024 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 22(1) (a temperatura ambiente durante 13 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 2 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (15 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-(1-etilpropil)acetamida

La mezcla que contenía la [[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(1-etilpropil)acetamida del Ejemplo 52(1) (14 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,2 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 55°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (5,136 mg, 50% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3401, 2964, 2931, 2875, 2850, 1662, 1533, 1458, 1107, 1057 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,80 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,18 - 2,47 (m, 3H), 2,58 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,80 - 4,08 (m, 4H), 4,24 (s ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,38 (m, 2H). EM m/z: 312 (M^+ - HOCH₂CONHCH(C₂H₅)CH₂CH₃), 58 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 53)

(1) Preparación de [[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-isopropil-N-metilacetamida

El ácido [[1 α ,3 β -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (14,2 mg, 0,023 mmoles) se trató con isopropilmetilamina (8,4 mg, 0,115 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (22 mg, 0,115 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,5 mg, 0,023 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 22(1) (a temperatura ambiente durante 13 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 2 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (7 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-isopropil-N-metilacetamida

La mezcla que contenía [[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-isopropil-N-metilacetamida del Ejemplo 53(1) (6 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,18 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,09 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 55°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (2,330 mg, 27% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3408, 2970, 2931, 2875, 2850, 1628, 1367, 1101, 1054 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,13 - 1,38 (m, 6H), 2,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,90 - 4,30 (m, 5H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - HOCH₂CON(CH₃)(i - Pr)), 58 (100%). W λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 54)

(1) Preparación de [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(1-propilbutil)acetamida

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (20,0 mg, 0,03 mmoles) se trató con 4-heptilamina (14 mg, 0,12 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (23 mg, 0,12 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3 mg, 0,024 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 22(1) (a temperatura ambiente durante 13 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 2 : 1, desarrolladas dos veces) para producir una mezcla (18 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]-N-(1-propilbutil)acetamida

La mezcla que contenía la [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(1-propilbutil)acetamida del Ejemplo 54(1) (18 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,5 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,25 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas tres veces; 0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada cuatro veces; y a continuación 0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (7,089 mg, 48,7% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3401, 2956, 2931, 2871, 1666, 1533, 1440, 1106, 1054 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,80 (s, 3H), 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 2,18 - 2,48 (m, 3H), 2,54 - 2,67 (m, 1H), 2,77 - 2,89 (m, 1H), 3,80 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,95 - 4,07 (m, 2H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,35 (s ancho, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 485 (M⁺), 294 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo 55)**(1) Preparación de [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(2-etilbutil)acetamida**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (21,9 mg, 0,035 mmoles) se trató con 2-etilbutilamina (18 mg, 0,178 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (13 mg, 0,068 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (5 mg, 0,033 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 22(1) (a temperatura ambiente durante 5 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 3 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (20 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]-N-(2-etilbutil)acetamida

La mezcla que contenía la [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-(2-etilbutil)acetamida del Ejemplo 55(1) (15 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,42 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,21 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (6,954 mg, 55% para 2 etapas) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3419, 2962, 2929, 2875, 1668, 1540, 1446, 1106, 1055 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,79 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 2,20 - 2,47 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,77 - 4,02 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,58 (s ancho, 1H). EM m/z: 471 (M⁺), 160 (100%). UV λ_{max} nm: 263.

(Ejemplo 56)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-hidroxipregna-5,7,16-trieno (5,24 g, 9,37 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (500 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 25(4) (irradiado con luz durante 7

horas y 45 minutos, se isomerizó térmicamente a 25°C durante 10 días) y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir una fracción espumosa incolora que contenía el compuesto del título (1,95 g).

5 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

10 La fracción que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 56(1) (572 mg) se trató en tetrahidrofurano (10 ml) con hidruro de sodio (60% en aceite, 246 mg, 6,138 mmoles), 15-corona-5 (225 mg, 1,023 mmoles) y bromoacetato de terc-butilo (1,20 g, 6,14 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(1) (se calentó a reflujo durante 5,5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 15 : 1) para producir una fracción oleosa incolora que contenía el compuesto del título (0,90 g).

15 **(3) Preparación de ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(R)-il]oxilacético**

20 La fracción que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 56(2) (0,90 g) se trató en tetrahidrofurano (10,2 ml) con una disolución metanólica 1M de metóxido de sodio (10,2 ml) y agua (0,26 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(2) (a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 10 minutos), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 15 : 1) para producir el compuesto del título (482 mg, 18% para 3 etapas) en forma de una espuma incolora.

25 RMN H^1 δ : 0,07 (s, 6H), 0,74 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,39 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,40 - 2,51 (m, 2H), 2,76 - 2,87 (m, 1H), 3,96 - 4,42 (m, 5H), 4,87 (s ancho, 1H), 5,19 (s ancho, 1H), 5,68 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,60 - 7,80 (ancho, 1H).

30 **(4) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(1-etilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

35 El ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(R)-il]oxilacético (35,3 mg) se trató con 3-pentanol (15 mg, 0,170 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (22 mg, 0,115 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (21 mg, 0,172 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (28 mg) que contenía el compuesto del título.

40 **(5) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(R)-1-etilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

45 La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(1-etilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 56(4) (20 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,58 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,29 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez y a continuación 0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 8 : 8 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (4,302 mg, 23% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

50 IR (neto): 3392, 2968, 2933, 2879, 2850, 1749, 1371, 1286, 1203, 1126, 1055 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,76 (s, 3H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,21 - 2,50 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,78 - 2,84 (m, 1H), 3,96 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,09 - 4,20 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,65 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 458 (M^+), 133 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo 57)

60 **(1) Preparación de [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxil-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida**

El ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxilacético (36 mg, 0,058 mmoles) se trató con 2,2,2-trifluoroetilamina (29 mg, 0,293 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (22 mg, 0,115 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (9 mg, 0,047

mnoles) en diclorometano (0,58 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 22(1) (a temperatura ambiente durante 10 minutos), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 2 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (38 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

La mezcla que contenía la [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida del Ejemplo 57(1) (33 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,94 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,47 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 65°C durante 1,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (17,305 mg, 73% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3415, 2933, 2850, 1682, 1533, 1279, 1163, 1115, 1055 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,79 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,21 - 2,41 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 3,82 - 4,05 (m, 5H), 4,20 - 4,29 (m, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,93 (s ancho, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CONHCH₂CF₃), 91 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 58)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclobutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]acético (50 mg, 0,081 mmoles) se trató con ciclobutanol (18 mg, 0,250 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (31 mg, 0,162 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (30 mg, 0,246 mmoles) en diclorometano (0,8 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (53 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(ciclobutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclobutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 58(1) (53 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,79 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas dos veces; 0,5 mm × 1 placa, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrollada dos veces; y a continuación 0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (1,718 mg, 5% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3400, 2929, 2850, 1751, 1597, 1200, 1124, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,21 - 2,43 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,78 - 2,84 (m, 1H), 3,87 - 4,19 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,40 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 - 5,07 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CO₂C₄H₇), 55 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 59)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]acético (53 mg, 0,086 mmoles) se trató con 3-pentanol (23 mg, 0,258 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (33 mg, 0,172 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (32 mg, 0,258 mmoles) en diclorometano (0,9 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (51 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etilpropoxicarbonilmetoxil)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(1-etilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 59(1) (45 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,7 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2,5 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (12,126 mg, 35% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3390, 2970, 2931, 2879, 2850, 1749, 1458, 1205, 1124, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 0,88 (dt, J = 7,4, 2,1 Hz, 6H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,21 - 2,45 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,91 - 4,13 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,40 - 4,50 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CO₂CH(C₂H₅)₂), 71 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 60)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (65,1 mg, 0,106 mmoles) se trató con ciclopentanol (30,0 mg, 0,348 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (40,0 mg, 0,209 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (40,0 mg, 0,327 mmoles) en diclorometano (0,8 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos), seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 20 : 1, desarrolladas tres veces) para producir una mezcla (50,4 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(ciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclopentiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 60(1) (23,7 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,35 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 47°C durante 50 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrollada tres veces y a continuación 0,25 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada tres veces) para producir el compuesto del título (4,1 mg, 23% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3392, 2932, 2872, 1746, 1440, 1370, 1208, 1122, 1052 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,76 - 2,86 (m, 1H), 3,89 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,06 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,19 - 5,29 (m, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10,6 Hz, 1H). EM m/z: 438 (M⁺ - H₂O), 69 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 61)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclopropilmetoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (31,3 mg, 0,051 mmoles) se trató con ciclopropilmetanol (11,0 mg, 0,153 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (20,0 mg, 0,104 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (20,0 mg, 0,164 mmoles) en diclorometano (0,4 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 16 horas), seguido de purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 20 : 1, desarrolladas una vez, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (25,6 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(ciclopropilmetoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclopropilmetoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 61(1) (24,0 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,4 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 47°C durante 50 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrollada dos veces y a continuación 0,25 mm \times 1 placa,

hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrolladas tres veces) para producir el compuesto del título (2,1 mg, 10% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

5 IR (neto): 3388, 2928, 2852, 1750, 1446, 1370, 1204, 1122, 1054 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,25 - 0,33 (m, 2H), 0,52 - 0,61 (m, 2H), 0,78 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,96 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 4,41 - 4,48 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,62 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10,3 Hz, 1H). EM m/z: 442 (M^+), 55 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

10 (Ejemplo 62)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclohexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

15 El ácido $\{[1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi\}$ acético (31 mg, 0,050 mmoles) se trató con ciclohexanol (15 mg, 0,150 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19 mg, 0,099 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (18 mg, 0,148 mmoles) en diclorometano (2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 3 días), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (27 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(ciclohexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

25 La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(ciclohexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 62(1) (26 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,37 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (5,218 mg, 24% para 2 etapas) en forma de una espuma incolora.

30 IR (neto): 3390, 2933, 2856, 1747, 1448, 1203, 1120, 1053 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,78 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,21 - 2,45 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,88 - 4,12 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,40 - 4,50 (ancho, 1H), 4,79 - 4,90 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 470 (M^+), 55 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

(Ejemplo 63)

40 (1) Preparación de 1-[[{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxil-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxil)acetil]piperidina

45 El ácido $\{[1\alpha,3\beta\text{-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi\}$ acético (31 mg, 0,050 mmoles) se trató con piperidina (13 mg, 0,150 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19 mg, 0,099 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (18 mg, 0,148 mmoles) en diclorometano (2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 3 días), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 1 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (23 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1-[[{1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acetil]piperidina

50 La mezcla que contenía la 1-[[{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acetil]piperidina del Ejemplo 63(1) (22 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,32 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (7,499 mg, 34% para 2 etapas) en forma de una espuma incolora.

55 IR (neto): 3384, 2933, 2854, 1630, 1446, 1254, 1053 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,78 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,20 - 2,44 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,35 - 3,61 (m, 4H), 3,93 - 4,14 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,40 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 2H), 5,34 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M^+ - $\text{HOCH}_2\text{COC}_5\text{H}_{10}\text{N}$), 144 (100%). UV $\lambda_{\text{max}}\text{nm}$: 264.

(Ejemplo 64)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(adamantan-1-iloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (40 mg, 0,065 mmoles) se trató con 1-adamantanol (30 mg, 0,197 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (25 mg, 0,130 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (24 mg, 0,196 mmoles) en diclorometano (0,65 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (18 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(adamantan-1-iloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(adamantan-1-iloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 64(1) (17 mg) en tetrahidrofurano (0,46 ml) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,23 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (7,471 mg, 23% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3380, 2916, 2852, 1745, 1456, 1209, 1122, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,77 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,82 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,04 - 4,16 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,41 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H). EM m/z: 522 (M⁺), 135 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo 65)**(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonil)metoxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El ácido [{1 α ,3 β -His(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(R)-il]oxi]acético (34 mg, 0,055 mmoles) se trató con 3-metil-3-pentanol (28 mg, 0,275 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21 mg, 0,110 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (20 mg, 0,164 mmoles) en diclorometano (0,55 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (10 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de 1 α , 3 β -dihidroxi-20(R)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(R)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 65(1) (9 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,1 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 55°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (3,102 mg, 13% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3380, 2971, 2929, 2850, 1747, 1460, 1373, 1213, 1124, 1055 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,76 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,20 - 2,49 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,87 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,08 - 4,16 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,63 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z : 312 (M⁺ - HOCH₂CO₂C(C₂H₅)₂CH₃), 85 (100%). UV λ_{max} nm: 265.

(Ejemplo 66)**(1) Preparación de [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]acético (13,5 mg, 0,0219 mmoles), hidrocloreuro de N-metoxi-N-metilamina (11 mg, 0,109 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (21 mg, 0,110 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3 mg, 0,024 mmoles), trietilamina (22 mg, 0,217 mmoles) y diclorometano (0,4 ml) se mezclaron y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre ácido cítrico acuoso y diclorometano. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se separó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 2 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (13 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-metoxi-N-metilacetamida

La mezcla que contenía la [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]-N-metoxi-N-metilacetamida del Ejemplo 66(1) (12 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,36 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,18 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 55°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (3,800 mg, 44% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3399, 2933, 2850, 1668, 1436, 1052 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,18 - 2,47 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,07 - 4,27 (m, 4H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,63 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CON(OCH₃)CH₃), 91 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 67)

(1) Preparación de {(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19), 16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-metoxiacetamida

El ácido [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]acético (13,6 mg, 0,0220 mmoles) se trató con hidrocloreto de N-metoxiamina (9 mg, 0,108 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21 mg, 0,110 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3 mg, 0,024 mmoles) y trietilamina (22 mg, 0,217 mmoles) en diclorometano (0,88 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 66(1) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 2 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (12 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-metoxiacetamida

La mezcla que contenía la [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]-N-metoxiacetamida del Ejemplo 67(1) (11 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,34 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,17 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 55°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (3,189 mg, 38% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3384, 2929, 2850, 1674, 1441, 1117, 1053 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,18 - 2,46 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,81 - 4,07 (m, 3H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,41 - 4,48 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,92 (s ancho, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CONHOMe), 91 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 68)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(etoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

A una disolución de ácido [(1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi]acético (43,0 mg, 0,07 mmoles) en diclorometano (0,8 ml), se le añadieron etanol (5 mg, 0,1 mmoles), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio (17 mg, 0,1 mmoles) y piridina (17 mg, 0,21 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y a continuación se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, cloruro de sodio acuoso y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se evaporó a presión reducida para

eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (28,0 mg) que contenía el compuesto del título.

5 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(etoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(etoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 68(1) (28 mg) se trató en tetrahidrofurano (2,0 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio-(0,65 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrolladas dos veces y a continuación 0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada tres veces) para producir el compuesto del título (3,167 mg, 10,9% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

15 IR (neto): 3347, 2975, 2931, 2848, 1751, 1442, 1369, 1288, 1203, 1124, 1052 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,78 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,19 - 2,48 (m, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,78 - 2,87 (m, 1H), 3,93 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,03 - 4,12 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 3H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,62 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H).
20 EM m/z: 416 (M⁺), 133 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

(Ejemplo 69)

25 **(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (641 mg, 1,039 mmoles) se trató con isopropanol (0,641 ml, 9,350 mmoles), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (263 mg, 1,558 mmoles) y piridina (260 μ l, 3,117 mmoles) en diclorometano (10 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 68(1) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir una mezcla (669 mg) que contenía el compuesto del título.

35 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 69(1) (669 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (5,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 3 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (diclorometano : metanol = 10 : 1) para producir una mezcla que contenía 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (246 mg) y ácido [{1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (137 mg, 33% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. A continuación, la mezcla que contenía 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 8 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (169 mg, 37% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. Este compuesto tenía los mismos espectros de IR, MASAS, RMN H¹ y UV que el compuesto preparado en el Ejemplo 15.

50 Para el ácido [{1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético:

RMN H¹ δ : 0,79 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 1H), 2,75 - 2,87 (m, 1H), 3,92 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 4,21 - 4,29 (m, 1H), 4,41 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,64 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 388 (M⁺), 91 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

55 (Ejemplo 70)

60 **(1) Preparación de [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]-N-(2-metilpropil)acetamida**

El ácido [{1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (60 mg, 0,097 mmoles) se trató con 2-metilpropilamina (0,1 ml, 0,970 mmoles), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (25 mg, 0,146 mmoles) y piridina (80 μ l, 0,970 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 68(1) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la

utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (10,0 mg) que contenía el compuesto del título.

5 **(2) Preparación de [1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxil-N-(2-metilpropil)acetamida**

La mezcla que contenía la [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxil-N-(2-metilpropil)acetamida del Ejemplo 70(1) (10 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 40°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (0,859 mg, 2% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

15 IR (neto): 3421, 2956, 2850, 1668, 1541, 1437, 1369, 1107, 1055 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,79 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,50 - 2,66 (m, 1H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 3,02 - 3,20 (m, 2H), 3,64 - 4,06 (m, 3H), 4,13 - 4,30 (m, 1H), 4,34 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,60 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,58 - 6,71 (m, 1H). EM m/z: 425 (M⁺ - H₂O), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

20 **(Ejemplo 71)**

20 **(1) Preparación de [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxil-isopropilacetamida**

25 El ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxilacético (60 mg, 0,097 mmoles) se trató con isopropilamina (0,1 ml, 0,970 mmoles), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio (25 mg, 0,146 mmoles) y piridina (80 μ l, 0,970 mmoles) en diclorometano (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 68(1) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (44,0 mg) que contenía el compuesto del título.

30 **(2) Preparación de [1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxil-N-isopropilacetamida**

35 La mezcla que contenía la [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxil-N-isopropilacetamida del Ejemplo 71(1) (44 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 40°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (13,17 mg, 31% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

40 IR (neto): 3406, 2972, 2931, 2850, 1662, 1531, 1446, 1367, 1109, 1055 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,79 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,48 - 2,66 (m, 1H), 2,74 - 2,87 (m, 1H), 3,58 - 4,29 (m, 4H), 4,38 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,25 - 6,49 (m, 2H). EM m/z: 429 (M⁺), 118 (100%). UV λ_{\max} nm: 264.

45 **(Ejemplo 72)**

50 **(1) Preparación de [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacetamida**

50 Una disolución de ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxilacético (15,0 mg, 0,024 mmoles) en tetrahidrofurano (0,6 ml) se enfrió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de trietilamina (18,3 mg, 0,18 mmoles) y cloroformiato de etilo (15,6 mg, 0,14 mmoles), la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se agitó adicionalmente durante 20 minutos mientras se hacía burbujear gas amoníaco. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente, seguido de separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, diclorometano : metanol = 10 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (14,5 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

60 **(2) Preparación de [1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacetamida**

La mezcla que contenía la [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxiacetamida del Ejemplo 72(1) (14,5 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,5 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,24 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se

purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm × 2 placas, diclorometano : metanol = 10 : 1, desarrolladas tres veces y a continuación 0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 2, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (5,249 mg, 56,4% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3353, 2960, 2931, 2873, 1727, 1681, 1457, 1288, 1118, 1056 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,79 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,18 - 2,47 (m, 3H), 2,55 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,88 (m, 1H), 3,78 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,96 - 4,06 (m, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,52 (s ancho, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,56 (s ancho, 1H). EM m/z: 387 (M⁺), 312 (100%). UV λ_{max}nm: 264.

(Ejemplo 73)

(1) Preparación de 1α,3β-dihidroxi-20(S)-(1-trifluorometil-2,2,2-trifluoroetoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1α,3β-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (9,6 mg, 0,025 mmoles) se trató con 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (420 mg, 2,5 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19 mg, 0,10 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (12 mg, 0,10 mmoles) en diclorometano (0,25 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 4 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 1 : 3, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (2,867 mg, 22%) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3360, 2931, 2850, 1803, 1386, 1290, 1234, 1203, 1113 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,77 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,20 - 2,41 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 4,05 - 4,30 (m, 4H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,63 (s ancho, 1H), 5,75 - 5,84 (m, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 312 (M⁺ - HOCH₂CO₂CH(CF₃)₂), 83 (100%). UV λ_{max}nm: 264.

(Ejemplo 74) Preparación de 1α,3β-dihidroxi-20(S)-(isopropiltiocarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1α,3β-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (15 mg, 0,0386 mmoles) se trató con 2-propanotiol (36 μl, 0,386 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (74 mg, 0,386 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (47 mg, 0,386 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (1,157 mg, 7%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3356, 2927, 2850, 1682, 1442, 1367, 1254, 1128, 1051 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,79 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 2,72 - 2,88 (m, 1H), 3,55 - 3,72 (m, 1H), 3,84 - 4,13 (m, 3H), 4,17 - 4,30 (m, 1H), 4,37 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,63 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H). EM m/z: 428 (M⁺ - H₂O), 55 (100%). UV λ_{max}nm: 263.

(Ejemplo 75) Preparación de 1α,3β-dihidroxi-20(S)-(terc-butiltiocarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El ácido [{1α,3β-Dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il}oxi]acético (15 mg, 0,0386 mmoles) se trató con 2-metil-2-propanotiol (44 μl, 0,386 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (74 mg, 0,386 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (47 mg, 0,386 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrollada una vez) y a continuación otra ronda de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, tolueno : acetato de etilo = 1 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (0,236 mg, 1%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2927, 2852, 1676, 1456, 1363, 1126, 1051 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,78 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,52 - 2,66 (m, 1H), 2,74 - 2,88 (m, 1H), 3,84 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,93 - 4,08 (m, 2H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,37 - 4,49 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,62 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,6 Hz, 1H). EM m/z: 442 (M⁺ - H₂O), 57 (100%). UV λ_{max}nm: 263.

(Ejemplo Comparativo 76)

(1) Preparación de terc-butilo [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7-dien-20(S)-il]oxi]acetato

El 1 α ,3 β -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxipregna-5,7-dieno (150 mg, 0,267 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (2,7 ml) con hidruro de sodio (60% en aceite, 65 mg, 1,625 mmoles), 15-corona-5 (16 mg, 0,268 mmoles) y bromoacetato de terc-butilo (316 mg, 1,62 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(1) (calentado a reflujo durante 17 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 5 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez y a continuación 0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 7 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (30 mg, 17%) en forma de una espuma incolora.

RMN H^1 δ : 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,61 (s, 3H), 0,89 (s, 18H), 1,20 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 3,32 - 3,46 (m, 1H), 3,64 - 4,13 (m, 4H), 5,29 - 5,38 (ancho, 1H), 5,55 - 5,61 (ancho, 1H).

(2) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(terc - butiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

El [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7-dien-20(S)-il]oxi]acetato de terc-butilo (110 mg, 0,267 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 6 minutos y 15 segundos, calentado a reflujo durante 2 horas) y a continuación se evaporó para eliminar el disolvente. Se añadieron tetrahidrofurano (5 ml) y fluoruro de hidrógeno/piridina (70%, 2,31 g) al residuo resultante, que se trató a continuación de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 8(3) (a temperatura ambiente durante 30 minutos), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez y a continuación 0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (6,252 mg, 9%) en forma de una espuma incolora.

IR (neto): 3380, 2929, 2875, 1749, 1369, 1223, 1128, 1055 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,54 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,31 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,80 - 2,86 (m, 1H), 3,31 - 3,41 (m, 1H), 3,90 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,30 (ancho, 1H), 4,40 - 4,49 (ancho, 1H), 4,99 (s ancho, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 446 (M^+), 57 (100%). UV λ_{max} nm: 264.

(Ejemplo Comparativo 77)**(1) Preparación de ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7-dien-20(S)-il]oxi]acético**

A una disolución de [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7-dien-20(S)-il]oxi]acetato de terc-butilo (9 mg, 0,013 mmoles) en tetrahidrofurano (0,13 ml), se le añadió una disolución 1M en metanol de metóxido de sodio (0,13 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió adicionalmente agua (0,26 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con dihidrogenofosfato de sodio acuoso saturado, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (6 mg, 73%) en forma de un sólido incoloro.

RMN H^1 δ : 0,05 (s, 3H), 0,07 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,61 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 2,26 - 2,42 (m, 2H), 2,74 - 2,85 (m, 1H), 3,40 - 3,55 (m, 1H), 3,65 - 3,73 (ancho, 1H), 3,91 - 4,21 (m, 3H), 5,31 - 5,37 (ancho, 1H), 5,54 - 5,61 (m, 1H).

(2) Preparación de [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7-dien-20(S)-il]oxi]acetato de 1-etilpropilo

El ácido [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7-dien-20(S)-il]oxi]acético (91 mg, 0,147 mmoles) se trató con 3-pentanol (39 mg, 0,443 mmoles), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (61 mg, 0,296 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (54 mg, 0,443 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(3) (a temperatura ambiente durante 15 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, hexano : acetato de etilo = 5 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (37 mg, 37%) en forma de un aceite incoloro.

RMN H^1 δ : 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,61 (s, 3H), 0,89 (s, 18H), 1,21 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,29 - 2,41 (m, 2H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 3,66 - 3,73 (ancho, 1H), 3,94 - 4,16 (m, 3H), 4,78 - 4,91 (m, 1H), 5,30 - 5,37 (ancho, 1H), 5,54 - 5,63 (m, 1H).

(3) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(1-etilpropiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

El [1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)pregna-5,7-dien-20(S)-il]oxi]acetato de 1-etilpropilo (35 mg, 0,051 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (200 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 4 minutos y 45 segundos, calentado a reflujo durante 2 horas) y a continuación se evaporó para eliminar el disolvente. Se añadieron tetrahidrofurano (2 ml) y fluoruro de hidrógeno/piridina (70%, 0,51 g) al residuo resultante,

que se trató a continuación de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 8(3) (a temperatura ambiente durante 1 hora), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez y a continuación 0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (2,506 mg, 11%) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3390, 2931, 2877, 1751, 1458, 1375, 1286, 1203, 1055 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,54 (s, 3H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,31 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,80 - 2,86 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 4,02 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,21 - 4,30 (ancho, 1H), 4,40 - 4,49 (ancho, 1H), 4,79 - 4,88 (m, 1H), 4,99 (s ancho, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 460 (M⁺), 55 (100%). UV λ_{max}nm: 265.

(Ejemplo 78)

(1) Preparación de [1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(R)-il]oxi]-N-(terc-butil)acetamida

El 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (41 mg, 0,073 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (0,7 ml) con hidruro de sodio (60% en aceite, 18 mg, 0,44 mmoles), 15-corona-5 (16 mg, 0,073 mmoles) y 2-bromo-N-(terc-butil)acetamida (85 mg, 0,44 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(1) (calentado a reflujo durante 6 horas), seguido de elaboración y separación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 3 placas, diclorometano solo, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (33 mg) que contenía el producto deseado en forma de aceite de color amarillo pálido.

(2) Preparación de [1α,3β-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(R)-il]oxi]-N-(terc-butil)acetamida

La mezcla que contenía la [1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(R)-il]oxi]-N-(terc-butil)acetamida del Ejemplo 78(1) (31 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 60°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (10,028 mg, 33% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3400, 2968, 2931, 1662, 1533, 1365, 1103, 1057 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,75 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,20 - 2,44 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,84 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 4,02 - 4,15 (m, 1H), 4,21 - 4,45 (m, 1H), 4,40 - 4,49 (m, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,64 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,46 (s ancho, 1H). EM m/z: 443 (M⁺), 57 (100%). UV λ_{max}nm: 263.

(Ejemplo 79)

(1) Preparación de 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(metoxicarbonilpropoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (147,4 mg, 0,264 mmoles) se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 112,0 mg, 2,800 mmoles), 15-corona-5 (580,0 mg, 2,633 mmoles) y 4-bromo-1,1,1-trimetoxibutano (346,0 mg, 1,523 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(1) (a una temperatura externa de 68°C durante 17 horas y 30 minutos) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrolladas una vez y a continuación 0,5 mm × 1 placa, hexano : acetato de etilo = 20 : 1, desarrollada una vez) para producir una mezcla (43,1 mg) que contenía el compuesto del título.

(2) Preparación de ácido 4-[1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxilbutírico

La mezcla que contenía el 1α,3β-bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(metoxicarbonilpropoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (21,8 mg, 0,033 mmoles) se trató con hidróxido de sodio acuoso 2M (0,2 ml) en metanol (0,2 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(2) (a temperatura ambiente durante 16 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm × 1 placa, diclorometano : etanol = 30 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (6,9 mg, 49%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 2936, 1712, 1462, 1362, 1252, 1214, 1166, 1080 cm⁻¹. RMN H¹ δ: 0,06 (s, 6H), 0,07 (s, 3H), 0,76 (s, 3H), 0,88 (s, 18H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,16 - 2,28 (m, 2H), 2,34 - 2,55 (m, 2H), 2,75 - 2,87 (m, 1H), 3,25 - 3,39 (m,

1H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 3,87 - 3,98 (m, 1H), 4,14 - 4,25 (m, 1H), 4,35 - 4,40 (m, 1H), 4,88 (s ancho, 1H), 5,20 (s ancho, 1H), 5,57 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 11,0 Hz, 1H). UV λ_{\max} nm: 263.

5 **(3) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butoxicarbonilpropoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

10 El ácido 4-[[1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il]oxi]butírico (7,5 mg, 0,012 mmoles) se trató con terc-butanol (288,0 mg, 3,886 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (70,0 mg, 0,365 mmoles) y 4-(dimetilamino)piridina (71,0 mg, 0,581 mmoles) en diclorometano (0,05 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 21(1) (a temperatura ambiente durante 30 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo = 15 : 1, desarrollada dos veces, diclorometano : etanol - 10 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (3,5 mg, 43%) en forma de un aceite incoloro y recuperar la sustancia de partida (2,1 mg, 28%).

15 IR (neto): 2952, 2932, 2856, 1732, 1462, 1366, 1254, 1156, 1088 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,06 (s, 6H), 0,07 (s, 6H), 0,76 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,76 - 2,86 (m, 1H), 3,20 - 3,34 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 1H), 3,86 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 1H), 4,34 - 4,42 (m, 1H), 4,88 (s ancho, 1H), 5,18 (s ancho, 1H), 5,55 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 700 (M^+), 73 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

20 **(4) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-(terc-butoxicarbonilpropoxi)-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

25 La mezcla que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butoxicarbonilpropoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 79(3) (5,8 mg) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,1 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 43°C durante 20 minutos). La mezcla de reacción se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (1,1 mg, 10% para 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.

30 IR (neto): 3388, 2928, 2852, 1728, 1446, 1368, 1252, 1156, 1106, 1058 cm^{-1} . RMN ^1H δ : 0,77 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,78 - 2,88 (m, 1H), 3,22 - 3,33 (m, 1H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,55 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 472 (M^+), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

35 **(Ejemplo Comparativo 80)**

40 **(1) Preparación de aducto de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-metilandrosta-5,7,17-trieno y 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona**

45 A una disolución de aducto de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-oxoandrosta-5,7-dieno y 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona (70,0 g, 99 mmoles) en tetrahidrofurano (300 ml), se le añadieron t-butóxido de potasio (14,50 g, 129 mmoles) y a continuación bromuro metiltrifenilfosfonio (46,05 g, 129 mmoles), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se agitó en acetonitrilo (250 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El sólido resultante se lavó de nuevo con acetonitrilo y se secó para producir el compuesto del título (61,78 g, 89%) en forma de un sólido incoloro.

50 RMN ^1H δ : 0,06 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 2,35 - 2,72 (m, 5H), 3,23 - 3,30 (m, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,70 - 4,83 (m, 1H), 6,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,46 (m, 5H).

55 **(2) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-17-metilandrosta-5,7,17-trieno**

60 A una suspensión de dióxido de selenio (4,87 g, 43,9 mmoles) en diclorometano (300 ml), se le añadió hidroperóxido de terc-butilo (70% ac., 25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió adicionalmente una disolución de aducto de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-metilandrosta-5,7,17-trieno y 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona (61,75 g, 87,7 mmoles) en diclorometano (300 ml) y se agitó a 30°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2M y cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : diclorometano : acetona = 5 : 5 : 1) para producir el aducto de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16-hidroxi-17-metilandrosta-5,7,17-trieno y 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,5-diona (41,73 g) en forma de un sólido incoloro. A este sólido se le añadió 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (810 ml) y se agitó a 160°C durante 50

minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó dos veces con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 9:1) para producir el compuesto del título (12,30 g, 39% para 2 etapas) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo y 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 α -hidroxi-17-metilandrosta-5,7,17-trieno (14,35 g, 45% para 2 etapas) en forma de una espuma de color ligeramente amarilla.

Para el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-17-metilandrosta-5,7,17-trieno:

RMN H^1 δ : 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,92 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 2,78 - 2,88 (m, 1H), 3,71 (s ancho, 1H), 4,00 - 4,15 (m, 1H), 4,60 (s ancho, 1H), 4,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,36 - 5,39 (m, 1H), 5,59 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

Para el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 α -hidroxi-17-metilandrosta-5,7,17-trieno:

RMN H^1 δ : 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 6H), 0,11 (s, 3H), 0,74 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,92 (s, 3H), 2,80 - 2,91 (m, 1H), 3,68 - 3,75 (ancho, 1H), 3,98 - 4,14 (m, 1H), 4,67 - 4,76 (m, 1H), 4,93 (s ancho, 1H), 5,11 (s ancho, 1H), 5,33 - 5,39 (m, 1H), 5,56 - 5,62 (m, 1H).

(3) Preparación de {1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)}-16 β -hidroxi-17-metil-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),17-tetraeno

El 1 α ,3 β -Bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-17-metilandrosta-5,7,17-trieno (2,00 g, 3,67 mmoles) se trató en etanol (650 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 4(3) (irradiado con luz durante 2,5 horas, calentado a reflujo durante 2 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : diclorometano = 2 : 3 y a continuación hexano : acetato de etilo = 9 : 1) y cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, hexano : acetato de etilo = 9 : 1, desarrolladas tres veces) para producir una fracción espumosa incolora que contenía el compuesto del título (0,40 g).

(4) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-metil-16-oxo-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),17-tetraeno

La fracción que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-17-metil-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),17-tetraeno del Ejemplo 80(3) (400 mg) se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadieron tamices moleculares 4A (2 g) a esta disolución, seguido de irradiación ultrasónica durante 1 minuto. Se añadió dióxido de manganeso (2,40 g) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de separar mediante filtración los productos insolubles, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para producir a fracción que contenía el compuesto del título (342 mg).

(5) 17 β -Acetiltiometil-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16-oxo-9,10-secoandrosta-5,7,10(19)-trieno

La fracción que contenía el 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-17-metil-16-oxo-9,10-secoandrosta-5,7,10(19),17-tetraeno del Ejemplo 80(4) (340 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml). Se añadió piridina (0,6 ml) a esta disolución, que a continuación se purgó con argón. A esta disolución se le añadió ácido tioacético (480 mg, 6,3 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir a fracción que contenía el compuesto del título (286 mg).

(6) 17 β -Acetiltiometil-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19)-trieno

La fracción que contenía el 17 β -acetiltiometil-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16-oxo-9,10-secoandrosta-5,7,10(19)-trieno del Ejemplo 80(5) (285 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), a lo que se añadió a continuación una disolución 1 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio (0,92 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de hexano (50 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (0,5 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se filtró para eliminar los productos insolubles. El producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por medio de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 9:1) para producir a fracción que contenía el compuesto del título (220 mg).

(7) 170-Acetiltiometil-1 α ,3 β ,16 β -trihidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19)-trieno

La fracción que contenía el 17 β -acetiltiometil-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19)-trieno del Ejemplo 80(6) (220 mg) se trató con AMBERLYST 15 (1,5 g) en metanol (3 ml) y

tetrahidrofurano (3 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 6(3) (a temperatura ambiente durante 2 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa, acetato de etilo solo, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (13 mg para 5 etapas, 66%) en forma de un cristal incoloro.

RMN H^1 δ : 0,71 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,80 - 2,94 (m, 2H), 3,07 - 3,22 (m, 1H), 4,05 - 4,47 (m, 4H), 4,99 (s ancho, 1H), 5,32 (s ancho, 1H), 6,04 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,5 Hz, 1H).

(8) Preparación de 17 β -terc-butiloxicarbonilmetiltiometil-1 α ,3 β ,16 β -trihidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19)-trieno

El 17 β -acetiltiometil-1 α ,3 β ,16 β -trihidroxi-9,10-secoandrosta-5,7,10(19)-trieno (5 mg, 0,013 mmoles) se trató con una disolución 1M en metanol de hidróxido de potasio (0,13 ml) y bromoacetato de terc-butilo (76 mg, 0,390 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 16(2) (a temperatura ambiente durante 16 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 2 placas, diclorometano : acetonitrilo = 3 : 2, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (3,056 mg, 52%) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3400, 2933, 2838, 1716, 1296, 1257, 1053 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,67 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,57 - 2,92 (m, 5H), 3,16 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,38 - 4,60 (m, 2H), 4,99 (s ancho, 1H), 5,31 (s, 1H), 6,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 464 (M^+), 57 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 263.

(Ejemplo Comparativo 81)

(1) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16-oxo-9,10-secopregna-5,7,10(19),(17E)-tetraeno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),(17E)-tetraeno (2,0 g, 3,578 mmoles) se trató en diclorometano (100 ml) con tamices moleculares 4A (10 g) y dióxido de manganeso (12 g, 138,1 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 80(4) (a temperatura ambiente durante 10 minutos), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 30 : 1) para producir el compuesto del título (1,56 g, 78%) en forma de una espuma de color blanco.

RMN H^1 (C_6D_6) δ : 0,78 (s, 3H), 1,43 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 2,69 - 2,82 (m, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,39 - 4,47 (m, 1H), 5,02 (s ancho, 1H), 5,28 (s ancho, 1H), 6,25 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,66 (c, J = 7,6 Hz, 1H).

(2) Preparación de 20(S)-acetiltio-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxil)-16-oxo-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

El 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16-oxo-9,10-secopregna-5,7,10(19),(17E)-tetraeno (1,56 g, 2,80 mmoles) se trató en diclorometano (50 ml) con piridina (2,27 ml, 28,0 mmoles) y ácido tioacético (2,01 ml, 28,0 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 80(5) (a temperatura ambiente durante 1,5 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1, dos veces) para producir una mezcla (1,20 g) que contenía el compuesto del título.

(3) Preparación de 20(S)-acetiltio-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

La mezcla que contenía el 20(S)-acetiltio-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16-oxo-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno del Ejemplo 81(2) (1,20 g) se trató con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio (3,8 ml) en tetrahidrofurano (45 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 80(6) (a temperatura ambiente durante 1 hora), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para producir una mezcla (1,02 g) que contenía el compuesto del título.

(4) Preparación de 1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-20(S)-(terc-butoxicarbonilmetiltio)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

La mezcla que contenía el 20(S)-acetiltio-1 α ,3 β -bis(terc-butildimetilsililoxi)-16 β -hidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno del Ejemplo 81(3) (20 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (0,2 ml), a lo que se añadieron a continuación metanol (0,2 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2M (0,16 ml) en una atmósfera de argón. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió a la mezcla de reacción bromoacetato de terc-butilo (0,046 ml) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que a continuación se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para eliminar los sólidos. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm × 1 placa,

hexano : acetato de etilo = 6 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (12 mg) en forma de un aceite incoloro.

5 RMN H^1 δ : 0,06 (s, 6H), 0,07 (s, 6H), 0,84 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 2,77 - 2,88 (m, 1H), 3,10 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,22 - 3,34 (m, 2H), 4,13 - 4,25 (m, 1H), 4,34 - 4,50 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 11,3 Hz, 1H).

(5) Preparación de $1\alpha,3\beta,16\beta$ -trihidroxi-20(S)-(terc-butoxicarbonilmetiltio)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno

10 A una disolución de $1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)- 16β -hidroxi-20(S)-(terc-butoxicarbonilmetiltio)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno (16 mg, 0,0228 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml), se le añadió una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, y a continuación se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 M, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para eliminar los sólidos. Después de la evaporación a presión reducida para eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 5 : 5 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (5,821 mg, 53%) en forma de un aceite incoloro.

20 IR (neto): 2925, 2863, 2358, 2332, 1699, 1647, 1296, 1128, 1053 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,85 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,77 - 2,87 (m, 1H), 3,09 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,22 - 3,35 (m, 2H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 4,38 - 4,49 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 6,01 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,3 Hz, 1H). EM m/z: 478 (M^+), 57 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 264.

(Ejemplo 82)

25 **(1) Preparación de $\{1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butiloxicarbonilmetiltio)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

30 Se mezclaron $\{1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (20 mg, 0,0220 mmoles), tetrahidrofurano (0,34 ml) y metanol (0,34 ml), a lo que se añadieron hidróxido de sodio acuoso 2M (0,17 ml) y a continuación bromoacetato de terc-butilo (56 mg, 0,288 mmoles) en una atmósfera de argón. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se separó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, hexano : acetato de etilo = 100 : 9, desarrolladas una vez) para producir una mezcla (10 mg) que contenía el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

(2) Preparación de $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-(terc-butiloxicarbonilmetiltio)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

40 La mezcla que contenía el $\{1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-(terc-butiloxicarbonilmetiltio)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno del Ejemplo 82(1) (10 mg) se trató en tetrahidrofurano (0,5 ml) con una disolución 1 M en tetrahidrofurano de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 ml) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 17(4) (a una temperatura externa de 50°C durante 1 hora) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : acetonitrilo = 3 : 2, desarrolladas una vez; 0,5 mm \times 1 placa, tolueno : acetato de etilo = 9 : 11, desarrollada dos veces; y a continuación 0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 8 : 8 : 1, desarrollada una vez) para producir el compuesto del título (1,754 mg, 13% para 2 etapas) en forma de un cristal incoloro.

50 IR (neto): 3379, 2929, 2850, 1724, 1367, 1292, 1132, 1055 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,81 (s, 3H), 1,42 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,22 - 2,43 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,64 (s ancho, 1H); 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 460 (M^+), 57 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 264.

(Ejemplo 83)

55 **(1) Preparación de $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

60 El $\{1\alpha,3\beta$ -bis(terc-butildimetilsililoxi)-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (55 mg, 0,0791 mmoles) se trató en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (5 ml) con AMBERLYST 15 (2 g) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 6(3) (a temperatura ambiente durante 3 horas), seguido de elaboración y purificación mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 3 placas, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (17 mg, 46%) en forma de un cristal incoloro.

RMN H^1 δ : 0,86 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 1H), 4,12 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 1H), 4,40 - 4,48 (m, 1H). 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,74 (s ancho, 1H), 6,11 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,41 (m, 5H).

5 **(2) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-(terc-butil)acetamida**

El 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (6 mg, 0,0129 mmoles) se trató con una disolución 1M en metanol de hidróxido de potasio (0,5 ml) y 2-bromo-N-(terc-butil)acetamida (10 mg, 0,0515 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 16(2) (a temperatura ambiente durante 15 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : acetonitrilo = 3 : 2, desarrolladas una vez) para producir el compuesto del título (3,874 mg, 66%) en forma de un cristal incoloro.

15 IR (neto): 3340, 2964, 2931, 1653, 1525, 1454, 1223, 1057 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,83 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,22 - 2,42 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 3,33 - 3,48 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,63 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,72 (s ancho, 1H). EM m/z: 459 (M^+), 57 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 263.

20 **(Ejemplo 84) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-(terc-butil)-N-metil-acetamida**

El 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (5 mg, 0,0107 mmoles) se trató con una disolución 1M en metanol de hidróxido de potasio (0,5 ml) y 2-bromo-N-(terc-butil)-N-metilacetamida (10 mg, 0,0481 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 16(2) (a temperatura ambiente durante 15 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 2 placas, diclorometano : acetonitrilo = 2 : 1, desarrolladas dos veces) para producir el compuesto del título (3,102 mg, 61%) en forma de un cristal incoloro.

30 IR (neto): 3380, 2927, 2850, 1630, 1367, 1211, 1093, 1057 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,82 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,46 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,21 - 2,42 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,58 - 3,66 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,66 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 473 (M^+), 57 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 263.

35 **(Ejemplo 85) Preparación de {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-metoxi-N-metilacetamida y {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-metilacetamida**

40 El 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (5 mg, 0,0107 mmoles) se trató con una disolución 1M en metanol de hidróxido de potasio (0,5 ml) y 2-bromo-N-metoxi-N-metilacetamida (10 mg, 0,0549 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 16(2) (a temperatura ambiente durante 15 horas) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,5 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 10 : 1, desarrollada una vez y a continuación 0,5 mm \times 1 placa, diclorometano : acetonitrilo = 1 : 1, desarrollada una vez) para producir {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-metoxi-N-metilacetamida (0,847 mg, 18%) en forma de un cristal incoloro y {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-metilacetamida (0,839 mg, 19%) en forma de un cristal incoloro.

Para la {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-metoxi-N-metilacetamida:

50 IR (neto): 3401, 2922, 2850, 1647, 1446, 1055 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,83 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,22 - 2,39 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,83 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,24 - 3,38 (m, 2H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,67 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H). EM m/z: 429 (M^+ - H_2O), 91 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 263,

Para la {(1 α ,3 β -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)tio}-N-metilacetamida:

55 IR (neto): 3326, 2924, 2850, 1653, 1417, 1122, 1055 cm^{-1} . RMN H^1 δ : 0,81 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,20 - 2,36 (m, 3H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 2,79 - 2,86 (m, 1H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,42 - 3,49 (m, 1H), 4,20 - 4,30 (ancho, 1H), 4,39 - 4,49 (ancho, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,62 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 399 (M^+ - H_2O), 91 (100%). UV $\lambda_{max}nm$: 264.

60 **(Ejemplo 86) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-terc-butoxicarboniletio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno**

El 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (8,7 mg, 0,0186 mmoles) se trató con una disolución 1M en metanol de hidróxido de potasio (0,04 ml) y acrilato de terc-butilo (120,0 mg, 0,936 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 16(2) (a temperatura ambiente durante 30 minutos) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 15 : 1, desarrollada tres veces y a continuación 0,25 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada tres veces) para producir el compuesto del título (3,6 mg, 40%) en forma de un cristal incoloro.

IR (neto): 3400, 2928, 1728, 1450, 1368, 1252, 1152, 1056 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,82 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,75 - 2,88 (m, 1H), 3,46 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,61 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,4 Hz, 1H). EM m/z: 474 (M⁺), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo 87) Preparación de 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-terc-butoxicarbonilpropiltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno

El 1 α ,3 β -dihidroxi-20(S)-fenoxicarboniltio-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno (6,2 mg, 0,0133 mmoles) se trató con hidróxido de sodio acuoso 2M (65 μ l) y 4-bromobutirato de terc-butilo (155,0 mg, 0,695 mmoles) de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo 16(2) (a temperatura ambiente durante 30 minutos) y a continuación se elaboró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en capa fina preparativa (0,25 mm \times 1 placa, diclorometano : etanol = 20 : 1, desarrollada una vez, diclorometano : etanol = 10 : 1, desarrollada una vez; 0,25 mm \times 1 placa, diclorometano : acetato de etilo = 3 : 1, desarrollada una vez, diclorometano : acetato de etilo = 1 : 1, desarrollada una vez; y a continuación 0,25 mm \times 1 placa, hexano : acetato de etilo : etanol = 10 : 5 : 1, desarrollada dos veces) para producir el compuesto del título (2,9 mg, 45%) en forma de un aceite incoloro.

IR (neto): 3384, 2968, 2928, 2848, 1728, 1448, 1368, 1240, 1160, 1056 cm⁻¹. RMN H¹ δ : 0,82 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,84 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,45 (dt, J = 3,3, 7,3 Hz, 2H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,75 - 2,86 (m, 1H), 3,44 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 5,01 (s ancho, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 5,58 (s ancho, 1H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H). EM m/z: 470 (M⁺ - H₂O), 57 (100%). UV λ_{\max} nm: 263.

(Ejemplo de Ensayo 1)

A ratones Balb/c macho de ocho semanas de edad se les administraron percutáneamente vitamina D₃ activa (1 α ,25(OH)₂D₃, 125 μ g/ml en etanol) o los Compuestos 1 a 5 (derivados de vitamina D preparados en los Ejemplos anteriores, 500 μ g/ml en etanol) o etanol solo (como control). Estas muestras se aplicaron una vez en la piel dorsal (alrededor de 1,5 \times 2,0 cm²) de los ratones en un volumen de 2 ml/kg. Cada uno de los ratones se equipó a continuación con un arnés de collar con el fin de evitar la ingestión oral. El día siguiente, se limpiaron los sitios de la administración y se retiró el arnés de collar. Dos días después de la administración, se recogió sangre de cada ratón y se analizó para determinar el nivel de calcio ionizado mediante el método del electrodo selectivo del ión. El análisis se realizó en grupos de 3 ratones. La Tabla 45 muestra los resultados obtenidos. Los niveles de calcio ionizado de la tabla se expresan como los valores medios.

(Ejemplo de Ensayo 2)

Se sembraron queratinocitos de prepucio neonatal humano (Clonetics) en placas de 96 pocillos (COSTAR 3595) a una densidad celular de 2 \times 10³/pocillo. A los pocillos se les añadieron un suplemento de las concentraciones proporcionadas de vitamina D₃ activa (1 α ,25(OH)₂D₃) o los Compuestos 1 a 5, seguido de incubación en medio KGM-2 a una densidad celular de 2 \times 10³ células/200 μ l/pocillo durante 3 días a 37°C en 5% de CO₂ y 95% de aire. Se añadió [³H]Timidina a cada pocillo (7,4 kBq/pocillo) y las placas se incubaron adicionalmente durante 1 día. Cada pocillo se lavó una vez con tampón de fosfato sin calcio ni magnesio (Dulbecco's PBS(-), Nissui, código 05913, pH 7,3-7,65) y a continuación se trató con tripsina al 0,25% para despegar las células. La absorción de [³H]timidina de las células se determinó por medio de un contador de centelleo en líquido (1450 MicroBeta, Wallac). La Tabla 45 muestra los resultados obtenidos. La inhibición del crecimiento frente a los queratinocitos humanos en la tabla se expresó como un valor relativo de cada compuesto en comparación con la vitamina D₃ activa: Inhibición relativa = (CI₅₀ (moles/l de vitamina D₃ activa))/(CI₅₀ (moles/l) de cada compuesto).

Tabla 45

	Dosis (µg/kg)	Ejemplo de Ensayo 1	Ejemplo de Ensayo 2
		Nivel de calcio ionizado en sangre (mmoles/l)	Inhibición del crecimiento frente a queratinocitos humanos (valor relativo)
Control	-----	1,35	-----
1α,25(OH) ₂ D ₃	250	2,66	1,0
Compuesto 1	1000	1,65	2,0
Compuesto 2	1000	2,27	5,9
Compuesto 3	1000	1,54	0,5
Compuesto 4	1000	2,16	7,0
Compuesto 5	1000	1,35	0,3

5 El Compuesto 1 es 20(S)-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-1α,3β-dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 8(3), el Compuesto 2 es 1α,3β-dihidroxi-20(S)-(N-terc-butil-N-metilaminocarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 13, el Compuesto 3 es 1α,3β-dihidroxi-20(S)-(terc-butoxicarboniletoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 11(2), el Compuesto 4 es 1α,3β-dihidroxi-20(S)-(N-terc-butilaminocarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 14, y el Compuesto 5 es 1α,3β-dihidroxi-20(S)-(isopropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 15.

(Ejemplo de Ensayo 3)

15 Se repitieron los mismos procedimientos que se han mostrado en el Ejemplo de Ensayo 1 para someter a ensayo los niveles de calcio ionizado en sangre en ratones, excepto que los Compuestos 6 a 12 se utilizaron en forma de derivados de vitamina D. La Tabla 46 muestra los resultados obtenidos. Los niveles de calcio ionizado de la tabla se expresan en forma de los valores medios.

(Ejemplo de Ensayo 4)

20 Se sembraron queratinocitos de piel humana adulta (Clonetics) en placas de 96 pocillos (COSTAR 3595) a una densidad celular de 1×10^3 /pocillo. A los pocillos se les añadieron a continuación un suplemento de las concentraciones proporcionadas de vitamina D₃ activa (1α,25(OH)₂D₃) o los Compuestos 6 a 12, seguido de incubación en medio KGM-2 a una densidad celular de 1×10^3 células/200 µl/pocillo durante 3 días a 37°C en 5% de CO₂ y 95% de aire. Se añadió [³H]Timidina a cada pocillo (7,4 kBq/pocillo) y las placas se incubaron nuevamente durante 1 día. Después de la eliminación del medio, cada pocillo se trató con tripsina al 0,05%/EDTA 0,53 mM para despegar las células. La cantidad de [³H]timidina incorporada a las células se determinó con un contador de centelleo en líquido (1450 MicroBeta, Wallac). La Tabla 46 muestra los resultados obtenidos. La inhibición del crecimiento frente a los queratinocitos en la tabla se expresó como un valor relativo de cada compuesto en comparación con la vitamina D₃ activa: Inhibición relativa = (CI₅₀ (moles/l) de vitamina D₃ activa)/(CI₅₀ (moles/l) de compuesto de ensayo).

Tabla 46

	Dosis (µg/kg)	Ejemplo de Ensayo 3	Ejemplo de Ensayo 4
		Nivel de calcio ionizado en sangre (mmoles/l)	Inhibición del crecimiento frente a queratinocitos humanos (valor relativo)
Control	-----	1,35	-----
1α,25(OH) ₂ D ₃	250	2,66	1,0
Compuesto 6	1000	1,57	12,0
Compuesto 7	1000	1,28	0,4
Compuesto 8	1000	1,39	2,5
Compuesto 9	1000	1,55	0,7
Compuesto 10	1000	1,43	1,6

	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Ejemplo de Ensayo 3	Ejemplo de Ensayo 4
		Nivel de calcio ionizado en sangre (mmoles/l)	Inhibición del crecimiento frente a queratinocitos humanos (valor relativo)
Compuesto 11	1000	1,42	0,4
Compuesto 12	1000	1,58	8,3

5 El Compuesto 6 es $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 17(4), el Compuesto 7 es $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-(1-isopropil-2-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 21(2), el Compuesto 8 es $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 18(2), el Compuesto 9 es $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-trieno preparado en el Ejemplo Comparativo 23(4), el Compuesto 10 es $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilhexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 19(2), el Compuesto 10 es $1\alpha,3\beta$ -dihidroxi-20(S)-{2-(1-etil-1-metilpropoxicarbonil)etoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno preparado en el Ejemplo 20(3), y el Compuesto 12 es {(1 $\alpha,3\beta$ -dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S-il)oxi)-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida preparado en el Ejemplo 22(2).

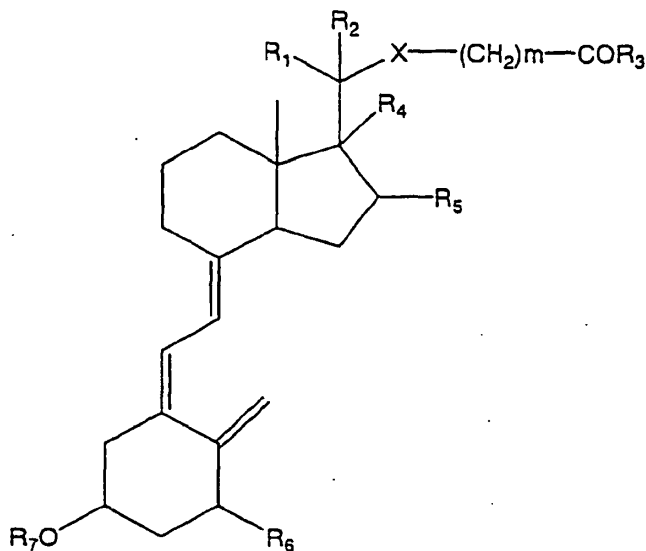
APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15 Los derivados de vitamina D de la presente invención no solo tienen excelentes actividades fisiológicas, sino también tienen un efecto hipercalcémico reducido cuando se comparan con los derivados de vitamina D convencionales. Los derivados de vitamina D de la presente invención son por lo tanto eficaces en el tratamiento de enfermedades que permiten solo una administración limitada de derivados de vitamina D convencionales con el fin de evitar la hipercalcemia y otros problemas.

20

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de vitamina D de Fórmula (1):



Fórmula (1)

5

donde

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

m representa un número de 1 a 3;

R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

10 R₄ y R₅ forman juntos un enlace doble entre las posiciones 16 y 17:

R₃ representa -YR₈, donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico, o un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; o -NR₉R₁₀, donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico, o un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ pueden formar un anillo junto con el átomo de nitrógeno;

15

R₆ representa un átomo de hidrógeno o -OR₁₁ (donde R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector); y R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector donde, a no ser que se establezca lo contrario, el término "alquilo" significa alquilo C₁-C₁₅ o alquilo cíclico C₃-C₁₅.

20

2. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, R₃ representa -YR₈, donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₅ lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₀, o un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₅ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; o -NR₉R₁₀, donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₅ lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₀, o un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₅ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 10 miembros junto con el átomo de nitrógeno, R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

25

30

3. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -YR₈, donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C₃-C₈, o un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₂ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; o -NR₉R₁₀ donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C₃-C₈, o un grupo alquilo cíclico C₃-C₁₂ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 10 miembros junto con el átomo de nitrógeno, R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.

35

40

4. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -YR₈, donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C8, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; o -NR₉R₁₀, donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C8, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 8 miembros junto con el átomo de nitrógeno, R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
5. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), a m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -YR₈, donde Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, R₈ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C6, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; a R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
6. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀, donde R₉ y R₁₀ representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o un grupo alquilo cíclico C3-C6, o un grupo alquilo cíclico C3-C8 que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o R₉ y R₁₀ forman un anillo de 3 a 6 miembros junto con el átomo de nitrógeno; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
7. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -OR₈, donde R₈ representa un grupo alquilo C3-C8 ramificado; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
8. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -SR₈, donde R₈ representa un grupo alquilo C3-C8 ramificado; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
9. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀, donde R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado, R₁₀ representa un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
10. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), X representa un átomo de oxígeno, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₃ representa -OR₈, donde R₈ representa un grupo alquilo C6-C8 ramificado; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
11. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), X representa un átomo de oxígeno, m representa un número de 1 a 2, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siempre que uno de R₁ y R₂ representen un grupo metilo, R₃ representa -OR₈, donde R₈ representa un grupo alquilo C6-C8 ramificado; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
12. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), X representa un átomo de oxígeno, m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siempre que uno de R₁ y R₂ representen un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀, donde R₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R₁₀ representa un grupo alquilo C1-C4 lineal o ramificado que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
13. El derivado de vitamina D de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1), X representa un átomo de oxígeno, m representa 1, R₁ y R₂ representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siempre que uno de R₁ y R₂ representen un grupo metilo, R₃ representa -NR₉R₁₀, donde R₉ representa un átomo de hidrógeno, R₁₀ representa un grupo propilo que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor; R₆ representa un grupo hidroxilo, y R₇ representa un átomo de hidrógeno.
14. El compuesto de reivindicación 1, que es 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-(1-etil-1-metilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno.

15. El compuesto de reivindicación 1, que es 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-(1-isopropil-2-metilpropoxycarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno.

5 16. El compuesto de reivindicación 1, que es 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilbutoxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno.

17. El compuesto de reivindicación 1, que es 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-(1,1-dimetilhexiloxicarbonilmetoxi)-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno.

10 18. El compuesto reivindicación 1, que es 1 α ,3 β -Dihidroxi-20(S)-{2-(1-etil-1-metilpropoxycarbonil)etoxi}-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraeno.

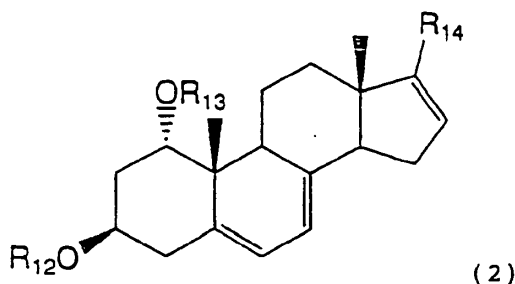
15 19. El compuesto de reivindicación 1, que es {(1 α ,3 β -Dihidroxi-9,10-secopregna-5,7,10(19),16-tetraen-20(S)-il)oxi}-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)acetamida.

20. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de vitamina D de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

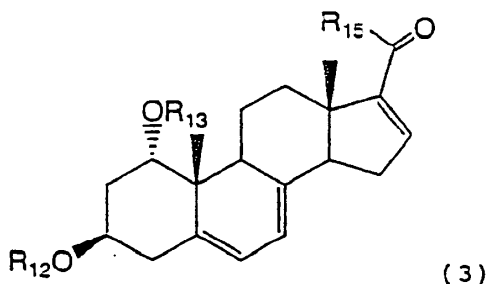
20 21. El uso del derivado de vitamina D de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades cutáneas.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, donde la enfermedad cutánea es la psoriasis.

23. Un método de carbonilación de un compuesto de Fórmula (2) :



25 donde
 R₁₂ y R₁₃, representan cada uno un grupo protector, y R₁₄ representa un grupo eliminable, en un disolvente en presencia de un reactivo de organoaluminio y un catalizador de paladio en una atmósfera de monóxido de carbono para preparar un compuesto de Fórmula (3):



30 donde
 R₁₂ y R₁₃ se definen como antes, y R₁₅ representa un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo) donde el término "alquilo" se define como en la reivindicación 1.

35 24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, donde el reactivo de organoaluminio tiene la Fórmula (4):



40 donde
 n representa un número entero seleccionado de 1 a 3, R₁₅ representa un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, y W representa un átomo de halógeno.