



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 35/21 (2006.01)
C07C 35/23 (2006.01)
C07C 215/26 (2006.01)
C07C 215/38 (2006.01)
C07C 233/23 (2006.01)
C07C 275/22 (2006.01)
C07C 279/28 (2006.01)
C07C 335/10 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
C07D 221/16 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 35/21 (2006.01); C07C 35/23 (2006.01); C07C 215/26 (2006.01); C07C 215/38 (2006.01); C07C 233/23 (2006.01); C07C 275/22 (2006.01); C07C 279/28 (2006.01); C07C 335/10 (2006.01); C07D 211/58 (2006.01); C07D 213/30 (2006.01); C07D 213/38 (2006.01); C07D 213/75 (2006.01); C07D 213/82 (2006.01); C07D 215/227 (2006.01); C07D 221/16 (2006.01); C07D 221/18 (2006.01); C07D 231/54 (2006.01); C07D 231/56 (2006.01); C07D 261/20 (2006.01); C07D 277/24 (2006.01); C07D 277/28 (2006.01); C07D 277/64 (2006.01); C07D 307/42 (2006.01); C07D 307/52 (2006.01); C07D 333/16 (2006.01); C07D 333/20 (2006.01); C07D 493/10 (2006.01); A61K 31/047 (2006.01); A61K 31/416 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015143676, 27.02.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.02.2014

Дата регистрации:
13.02.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.03.2013 US 61/786,020

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2017 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 13.02.2019 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 14.10.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2014/019126 (27.02.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/158654 (02.10.2014)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАККЕНЗИ Ллойд Ф. (СА),
МАКРУРИ Томас Б. (US),
ХАРВИГ Кертис (СА),
БОГУЦКИ Дэвид (СА),
РЭЙМОНД Джеффери Р. (СА),
ПЕТТИГРЮ Джереми Д. (СА)

(73) Патентообладатель(и):

ЭКУИНОКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
(КЭНЭДА) ИНК. (СА)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2381209 C2, 10.02.2010. WO
2011/069118 A1, 09.06.2011.

(54) МОДУЛЯТОРЫ SHIP1 И ОТНОСЯЩИЕСЯ К НИМ СПОСОБЫ

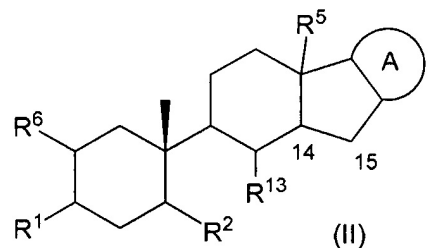
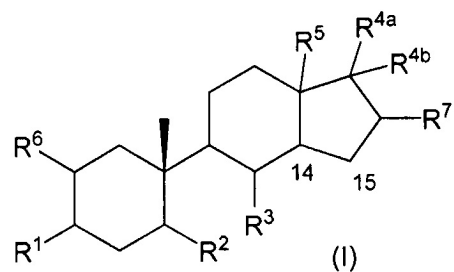
(57) Реферат:

В настоящем изобретении описаны соединения
формул (I) и (II), в которых

, R¹-R⁷ и R¹³

описаны в настоящем документе, или их
стереоизомеры, энантиомеры или их смеси, или
их фармацевтически приемлемые соли. Эти

соединения обладают активностью модуляторов SHIP1 и, соответственно, могут использоваться в лечении различных заболеваний, расстройств или состояний, подвергаемых лечебно-профилактическому действию при модуляции SHIP1. Кроме того, описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению, способы модуляции SHIP1 и способ лечения заболевания, связанного с модуляцией SHIP1, путем введения таких соединений млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. 5 н. и 24 з.п. ф-лы, 2 табл., 42 пр.



(51) МПК (продолжение)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 307/42 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

RU 2 6 7 9 8 0 5 C 2

RU 2 6 7 9 8 0 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 35/21 (2006.01)
C07C 35/23 (2006.01)
C07C 215/26 (2006.01)
C07C 215/38 (2006.01)
C07C 233/23 (2006.01)
C07C 275/22 (2006.01)
C07C 279/28 (2006.01)
C07C 335/10 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01)
C07D 221/16 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 35/21 (2006.01); *C07C 35/23* (2006.01); *C07C 215/26* (2006.01); *C07C 215/38* (2006.01); *C07C 233/23* (2006.01); *C07C 275/22* (2006.01); *C07C 279/28* (2006.01); *C07C 335/10* (2006.01); *C07D 211/58* (2006.01); *C07D 213/30* (2006.01); *C07D 213/38* (2006.01); *C07D 213/75* (2006.01); *C07D 213/82* (2006.01); *C07D 215/227* (2006.01); *C07D 221/16* (2006.01); *C07D 221/18* (2006.01); *C07D 231/54* (2006.01); *C07D 231/56* (2006.01); *C07D 261/20* (2006.01); *C07D 277/24* (2006.01); *C07D 277/28* (2006.01); *C07D 277/64* (2006.01); *C07D 307/42* (2006.01); *C07D 307/52* (2006.01); *C07D 333/16* (2006.01); *C07D 333/20* (2006.01); *C07D 493/10* (2006.01); *A61K 31/047* (2006.01); *A61K 31/416* (2006.01)

(21)(22) Application: 2015143676, 27.02.2014

(24) Effective date for property rights:
27.02.2014Registration date:
13.02.2019

Priority:

(30) Convention priority:
14.03.2013 US 61/786,020

(43) Application published: 27.04.2017 Bull. № 12

(45) Date of publication: 13.02.2019 Bull. № 5

(85) Commencement of national phase: 14.10.2015

(86) PCT application:
US 2014/019126 (27.02.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/158654 (02.10.2014)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

MAKKENZI Llojd F. (CA),
MAKRURI Tomas B. (US),
KHARVIG Kertis (CA),
BOGUTSKI Devid (CA),
REJMOND Dzheffri R. (CA),
PETTIGRYU Dzheremi D. (CA)

(73) Proprietor(s):

EKUINOKS FARMASYUTIKALZ (KENEDA)
INK. (CA)

(54) **SHIP1 MODULATORS AND METHODS RELATED THERETO**

(57) Abstract:

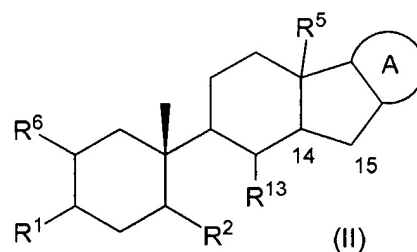
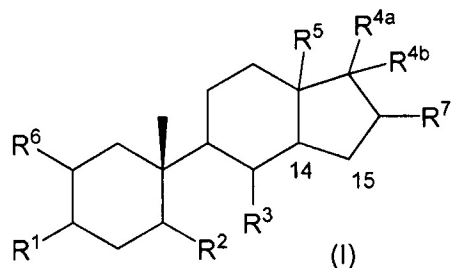
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: present invention describes

compounds of formulas (I) and (II), in which ,R¹-R⁷ and R¹³ described herein, or their stereoisomers,

enantiomers or mixtures thereof, or their pharmaceutically acceptable salts. These compounds have the activity of SHIP1 modulators and, accordingly, can be used in the treatment of various diseases, disorders or conditions that are subject to therapeutic and prevention action when modulating SHIP1. In

addition, pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, methods for modulating SHIP1 and a method for treating a disease associated with modulation of SHIP1 by administering such compounds to a mammal in need of such treatment are described.



EFFECT: proposed are SHIP1 modulators and related methods.

29 cl, 2 tbl, 42 ex

(51) Int. Cl.

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 307/42 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

R U 2 6 7 9 8 0 5 C 2

R U 2 6 7 9 8 0 5 C 2

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение главным образом относится к модуляторам SHIP1, а также относящимся к ним композициям и способам.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В ответ на внеклеточные сигналы, фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) активируется и фосфорилирует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PI-4,5-P₂) в плазматической мембране для генерирования фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP₃). Затем PIP₃ инициирует каскад нисходящих сигнальных путей посредством взаимодействия с белками, содержащими домен, гомологичный плекстрину (Ph), такими как протеинкиназа В (PKB, также известная как Akt), что регулируют клеточную активацию, функционирование, пролиферацию и/или выживание, в зависимости от типа клеток и стимула (Deane et al., *Annu Rev Immunol* 22, 563-598, 2004). Клеточные уровни PIP₃ обычно строго регулируются PI3K, 5'инозитолфосфатазами SHIP1 (инозитолфосфатаза, содержащая домен SH2), SHIP2 и 3'инозитолфосфатазой PTEN. SHIP1 и SHIP2 дефосфорилирует PIP₃ в фосфатидилинозит-3,4-бисфосфат (PI-3,4-P₂), при этом PTEN дефосфорилирует PIP₃ в PI-4,5-P₂ (Sly et al., *Exp Hematol* 31, 1170-1181, 2003; Vivanco et al., *Nat Rev Cancer* 2, 489-501, 2002). Из этих трех, SHIP1 является уникальным в том, что его экспрессия ограничивается, главным образом, иммунными и гематопоезическими клетками (Sly et al., *Exp Hematol* 31, 1170-1181, 2003; Damen et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 1689-1693, 1996).

Роль SHIP1 в иммунном гомеостазе показана как с помощью миелопролиферативного синдрома, наблюдаемого у SHIP1^{-/-} мышей, так и гиперчувствительности SHIP1^{-/-} мышей и клеток к иммунной стимуляции (Helgason et al., *Genes Dev* 12, 1610-1620, 1998; Sly et al., *Immunity* 21, 227-239, 2004). SHIP1, как было показано, опосредует передачу сигналов от ингибирующего рецептора FcγRIIB (Coggeshall et al., *Mol Immunol* 39, 521-529, 2002) и играет важную роль в прерывании сигнальной трансдукции от систем активирующих рецепторов иммунных/гематопоезических клеток (Kalesnikoff et al., *Physiol Biochem Pharmacol* 149, 87-103).

Снижение активности или экспрессии SHIP1 наблюдали при воспалительных заболеваниях человека (Vonakis et al., *J Allergy Clin Immunol* 108, 822-831, 2001) и гематопоезических злокачественных опухолях (Liang et al., *Proteomics* 6, 4554-4564, 2006; Fukuda et al., *Proc Natl Acad Sci* 102, 15213-15218, 2005; Luo et al., *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 12, 420-426, 2004; Vanderwinden et al., *Cell Signal* 18, 661-669, 2006; Ong, C.J. et al., *Blood* (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949).

Ввиду того, что неуправляемая активация PI3K-пути способствует воспалительным/иммунологическим нарушениям и злокачественной опухоли, были предприняты интенсивные усилия для получения ингибиторов самой PI3K, а также протеинкиназы 5'-3'-дирекционного типа (Workman et al., *Nat Biotechnol* 24, 794-796, 2006; Simon, *Cell* 125, 647-649, 2006; Hennessy et al., *Nat Rev Drug Discov* 4, 988-1004, 2005; Knight et al., *Cell* 125, 733-747, 2006; Ong, C.J. et al., *Blood* (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949). Прецедент обнаружения и биологическая эффективность ингибиторов киназ хорошо известен, и недавно был разработан и использован ряд новых представляющих интерес специфических ингибиторов изоформ PI3K в мышечных моделях воспалительного заболевания (Camps et al., *Nat Med* 11, 936-943, 2005; Barber et al., *Nat Med* 11, 933-935, 2005) и глиомы (Fan et al., *Canctr Cell* 9, 341-349, 2006) с минимальными токсичностями. Тем не менее, из-за динамического взаимодействия между фосфатазами и киназами в регуляции биологических процессов, активаторы инозитолфосфатазы представляют

собой комплементарный альтернативный способ снижения клеточных уровней PIP_3 . Из числа фосфоинозитолфосфатаз, которые расщепляют PIP_3 , SHIP1 является, в частности, наиболее подходящей мишенью для получения терапевтических средств для лечения иммунных и гематопозитических расстройств, поскольку его ограниченная гематопозитической системой экспрессия (Hazen AL, et al. 113, 2924-33, 2009; Rohrschneider LR, Fuller JF, Wolf I, Liu Y, Lucas DM. Structure, function, and biology of SHIP proteins. Genes Dev. 14:505-20, 2000) будет ограничивать эффекты конкретного агониста SHIP1 в отношении клеток-мишеней.

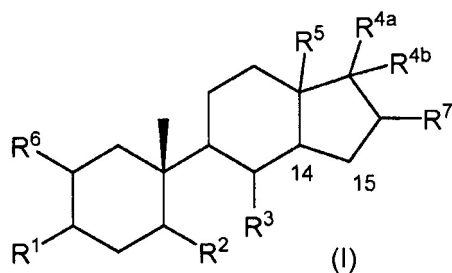
До настоящего времени был описан ряд низкомолекулярных модуляторов SHIP1, включая сесквитерпеновые соединения, такие как пелорол. Пелорол представляет собой натуральный продукт, выделенный из тропической морской губки *Dactylospongia elegans* (Kwak et al., J Nat Prod 63, 1153-1156, 2000; Goclik et al., J Nat Prod 63, 1150-1152, 2000). Другие сообщения о модуляторах SHIP1 включают соединения, указанные в опубликованной патентной заявке PCT WO 2003/033517, WO 2004/035601, WO 2004/092100 (или патент США № 7601874), WO 2007/147251, WO 2007/147252 и WO 2011/069118.

Несмотря на то, что в этой области были достигнуты значительные успехи, существует потребность в эффективных низкомолекулярных модуляторах SHIP1. Существует также потребность в фармацевтических композициях, содержащих такие соединения, а также способах, относящихся к их применению, для лечения нарушений или состояний, подвергаемых лечебно-профилактическому действию при модуляции SHIP1. Настоящее изобретение соответствует этим потребностям и обеспечивает другие связанные эффекты.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, которые являются модуляторами SHIP1, и фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и способам применения соединений и фармацевтических композиций по изобретению для лечения заболеваний, расстройств или состояний, подвергаемых лечебно-профилактическому действию при модуляции SHIP1. Как используется в настоящем описании, модулятор SHIP1 может служить в качестве или агониста или антагониста SHIP1.

Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



в которой:

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ или $-N(R^9)C(O)OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$,
 $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$,
 $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил,
 5 алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил,
 необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный
 гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил;

R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$,
 10 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$;

R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород, алкил, алкенил или
 алкинил;

или R^{4a} представляет собой водород, алкил, алкенил или алкинил и R^{4b} представляет
 15 собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ;

или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден;

R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом
 20 в положении C14;

R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

R^7 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при
 условии, что, если R^7 представляет собой прямую связь с C15, R^{4b} не представляет собой
 25 прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или
 разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь,
 или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь;

каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и
 30 необязательно замещенный аралкил;

каждый R^{9a} представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил,
 необязательно замещенный аралкил; необязательно замещенный циклоалкил,
 необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл,
 35 необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил
 или необязательно замещенный гетероарилалкил;

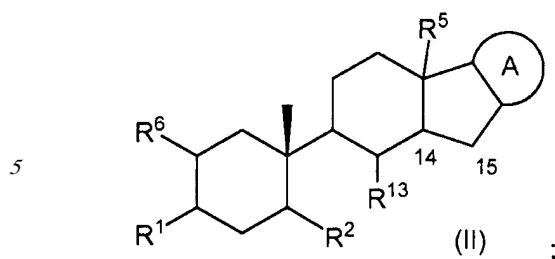
каждый R^{10} независимо представляет собой линейную или разветвленную
 алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или
 40 разветвленную алкиниленовую цепь;

R^{11} представляет собой необязательно замещенный гетероарил; и

R^{12} представляет собой необязательно замещенный гетероцикл;

или их стереоизомерам, энантиомерам или таутомерам, или их смесям, или их
 фармацевтически приемлемым солям или сольватам;

или соединению формулы (II):



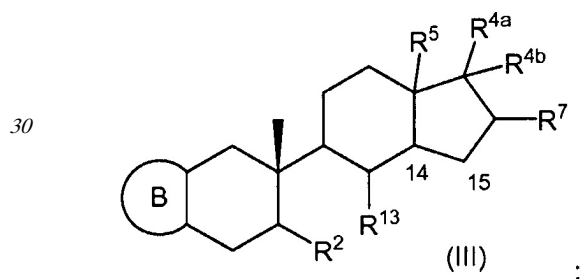
в которой:

10  представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероцикл или необязательно замещенный конденсированный гетероарил;

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 каждый является таким, как описано выше для соединений формулы (I);

15 R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероариалкил или необязательно замещенный гетероариалкенил; и

каждый R^8 , R^9 и R^{10} является таким, как описано выше для соединений формулы (I);
или его стереоизомеру, энантиомеру или таутомеру или их смесям,
25 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату;
или соединению формулы (III):



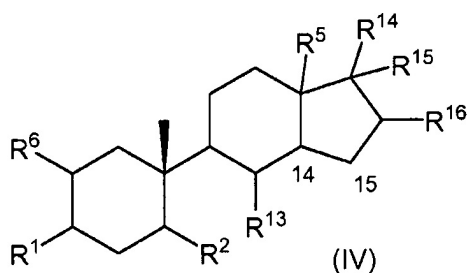
35 в которой:

 представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероцикл или необязательно замещенный конденсированный гетероарил;

40 R^2 , R^5 , R^{4a} , R^{4b} и R^7 каждый является таким, как описано выше для соединений формулы (I); и

R^{13} является таким, как описано выше для соединений формулы (II);
или его стереоизомеру или его фармацевтически приемлемой соли;
или соединению формулы (IV):

45



в которой:

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I);

R^{13} является таким, как описано для соединений формулы (II);

R^{14} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

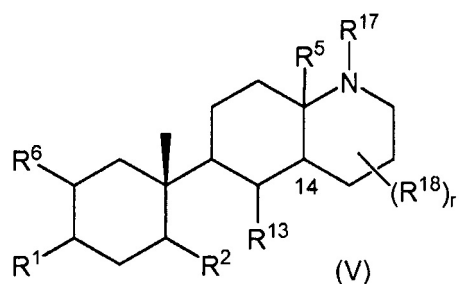
R^{15} представляет собой алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^{16} , при условии, что R^{15} не представляет собой алкил, когда R^{14} представляет собой алкил, алкенил или алкинил;

R^{16} представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при условии, что, когда R^{16} представляет собой прямую связь с C15, R^{15} не представляет собой прямую связь с атомом углерода, к которому присоединен R^{16} ; и

каждый R^8 и R^9 является таким, как описано выше для соединений формулы (I);

или его стереоизомеру, энантиомеру или таутомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

или соединению формулы (V):



в которой:

r равно 0, 1, 2 или 3;

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I);

R^{13} является таким, как описано для соединений формулы (II);

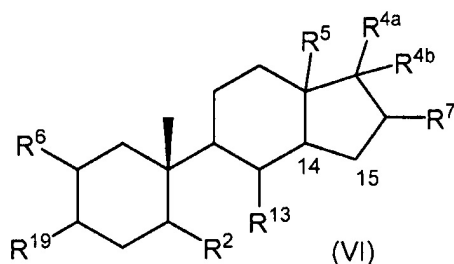
R^{17} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил или $-C(O)OR^9$;

R^{18} представляет собой водород, галоген, галогеналкил, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, оксо или $-OR^9$; и

R^9 является таким, как описано для соединений формулы (I);

или его стереоизомеру, энантиомеру или таутомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

или соединению формулы (VI):



в которой:

R^2 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I);

R^{13} является таким, как описано выше для соединений формулы (II);

R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$;

R^8 и каждый R^9 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I); или его стереоизомеру, энантиомеру или таутомеру или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композициям, содержащим фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель и/или разбавитель и соединение формулы (I) или его стереоизомер, энантиомер или таутомер или их смеси; или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модуляции активности SHIP1 у млекопитающего, включающему введение эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или композиции, содержащей соединение формулы (I), или его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, включающим введение эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как указано выше, млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, расстройство или состояние, воспалительное заболевание, расстройство или состояние, или неопластическое или клеточно-пролиферативное заболевание, расстройство или состояние.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, включающим введение эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, обычно в виде композиции, млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Способы по настоящему изобретению включают введение эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении (например, человеку).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединений формулы (I) или их стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Эти аспекты и варианты осуществления изобретения описаны более подробно ниже.

5 С этой целью в настоящем документе представлены различные ссылки, которые описывают более подробно некоторую общую информацию, процедуры, соединения и/или композиции, и каждая из которых включена посредством ссылки полностью.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

10 Как используется в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют указанные ниже значения:

"Оксо" относится к =O.

"Циано" относится к -CN.

"Нитро" относится к -NO₂.

15 "Гидроксид" относится к -OH.

"Алкил" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий только из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода, и присоединенный к остатку молекулы простой связью, например, метил, 20 этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и тому подобное. В случае, когда конкретно указано в описании, алкильная группа может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, арил, циклоалкил, 25 гетероцикл, гетероарил, оксо, триметилсиланил, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (где p равно от 1 до 2), -S(O)_pOR²² (где p равно от 1 до 2), -S(O)_tR²² (где t равно от 0 до 2) и -S 30 (O)_pN(R²⁰)₂ (где p равно от 1 до 2), где каждый R²⁰ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аларкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R²² представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аларкил, 35 гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкенил" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий только из атомов углерода и водорода, содержащий, по меньшей мере, одну двойную связь и содержащий от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, и присоединенный к остатку молекулы простой 40 связью, например, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и тому подобное. В случае, когда конкретно указано в описании, алкенильная группа может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, оксо, триметилсиланил, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C 45 (O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (где p равно от 1 до 2), -S(O)_pOR²² (где p равно от 1 до 2), -S(O)_tR²² (где t равно от 0 до 2) и -S(O)_pN(R²⁰)₂ (где p равно от 1 до 2), где

каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкинил" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий только из атомов углерода и водорода, содержащий, по меньшей мере, одну тройную связь и содержащий от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода и присоединенный к остатку молекулы простой связью, например, проп-2-инил, бут-2-инил, пент-3-инил и тому подобное. В случае, когда конкретно указано в описании, алкинильная группа может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от 0 до 2) и $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкокси" означает радикал формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Алкильная часть алкокси радикала может быть необязательно замещена, как определено выше, алкильным радикалом.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ и тому подобное. Алкиленовая цепь присоединена к остатку молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе посредством одинарной связи. В случае, когда конкретно указано в описании, алкиленовая цепь может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от 0 до 2) и $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкенилен" или "алкениленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с радикальной

группой, состоящей только из углерода и водорода, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, например, этилен, пропенилен, н-бутилен и тому подобное. Алкениленовая цепь присоединена к

остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе

посредством двойной связи или одинарной связи. Точками присоединения алкениленовой

цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть один атом

углерода или любые два атома углерода в цепи. Если в настоящем описании специально

не указано иное, алкениленовая цепь может быть необязательно замещена одной из

следующих групп: алкил, алкенил, галоген, циано, нитро, арил, циклоалкил,

гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от 0 до 2) и -S

$(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей только из углерода и водорода, содержащий, по меньшей мере, одну тройную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, например, пропинилен, н-бутинилен, и тому подобное. Алкиниленовая цепь присоединена к

остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе

посредством двойной связи или одинарной связи. Точками присоединения алкиниленовой

цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть один атом

углерода или любые два атома углерода в цепи. Если в настоящем описании специально

не указано иное, алкиниленовая цепь может быть необязательно замещена одной из

следующих групп: алкил, алкенил, галоген, циано, нитро, арил, циклоалкил,

гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от 0 до 2) и -S

$(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил,

гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкилиден" относится к прямой или разветвленной углеводородной радикальной группе, состоящей только из углерода и водорода, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь, имеющей от одного до семи атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы посредством двойной связи, например, метилен, этилиден, пропилиден и тому подобное. В случае, когда конкретно указано в описании, алкилиденовый радикал может быть необязательно замещен одной из следующих групп: алкил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил,

гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от 0 до 2), и $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Арил" относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему водород, от 6 до 18 атомов углерода и, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или кольцевые мостиковые системы. Арильные радикалы включают, но ими не ограничиваются, арильные радикалы, образованные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-индацена, втор-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейадена, пирена и трифенилена. В случае, когда конкретно указано в описании, арильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, циано, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от 0 до 2) и $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или несколько арильных радикалов, как определено выше, например, бензил, дифенилметил и тому подобное. В случае, когда конкретно указано в описании, часть алкиленовой цепи аралкильного радикала может быть необязательно замещена, как описано выше для необязательно замещенной алкиленовой цепи. В случае, когда конкретно указано в описании, арильная часть аралкильного радикала может быть необязательно замещена, как описано выше для необязательно замещенной арильной группы.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R_d-R_c$, где R_d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или несколько арильных радикалов, как определено выше, которые могут быть необязательно

замещены, как описано выше.

"Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющий от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно от трех до десяти атомов углерода, и который является насыщенным или ненасыщенным, и присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил и тому подобное. В случае, когда конкретно указано в описании, циклоалкильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, циано, нитро, оксо, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от 0 до 2) и $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^{22} представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_g$, в которой R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_g представляет собой циклоалкил радикал, как определено выше. В случае, когда конкретно указано в описании, необязательно замещенная алкиленовая цепь и необязательно замещенный циклоалкил могут быть необязательно замещены алкиленовой цепью и/или циклоалкильным радикалом, как определено выше.

"Галоген" относится к брому, хлору, фтору или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами галогена, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1-бромметил-2-бромэтил и тому подобное. Алкильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

"Галогеналкилиден" относится к алкилиденовому радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами галогена, как определено выше. В случае, когда конкретно указано в описании, алкилиденовый радикал может быть необязательно замещен одной из следующих групп: алкил, галогеналкил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S$

(O)_pR²² (где p равно от 1 до 2), -S(O)_pOR²² (где p равно от 1 до 2), -S(O)_tR²² (где t равно от 0 до 2) и -S(O)_pN(R²⁰)₂ (где p равно от 1 до 2), где каждый R²⁰ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый R²² представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Гетероцикл" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из атомов углерода в количестве от двух до двенадцати и гетероатомов в количестве от одного до шести, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если в настоящем описании специально не указано иное, то гетероциклический радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода, серы в гетероциклическом радикале могут необязательно быть окисленными; атом азота может необязательно быть кватернизованным; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклических радикалов включают, но ими не ограничиваются, диоксоланил, диоксинил, тиенил[1,3] дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, 1,2,4-тиадиазол-5(4Н)-илиден, тетрагидрофурил, триоксанил, тритианил, триазинанил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. В случае, когда конкретно указано в описании, гетероциклическая группа может необязательно быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, циано, оксо, тиоксо, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного гетероциклалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²², -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²², -R²¹-N(R²⁰)S(O)_pR²² (где p равно от 1 до 2), -R²¹-N=C(OR²⁰)R²⁰, -R²¹-S(O)_pOR²² (где p равно от 1 до 2), -R²¹-S(O)_tR²² (где t равно от 0 до 2) и -R²¹-S(O)_pN(R²⁰)₂ (где p равно от 1 до 2), где каждый R²⁰ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R²¹ независимо представляет собой прямую связь, или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R²² представляет собой алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и где необязательные заместители на гетероциклических, гетероциклалкильных, гетероарильных и гетероарилалкильных заместителях выбраны из алкила, галогена или галогеналкила.

"N-гетероцикл" относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему, по меньшей мере, один атом азота. Точкой присоединения N-

гетероциклила к остальной части молекулы может быть атом азота или атом углерода в N-гетероциклиле. В случае, когда конкретно указано в описании, N-гетероциклильный радикал может быть необязательно замещен, как описано выше для необязательно замещенного гетероциклильного радикала.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_h$, в которой R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_h представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил может быть присоединен к алкильному радикалу на атоме азота. В случае, когда конкретно указано в описании, алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для необязательно замещенной алкиленовой цепи. В случае, когда конкретно указано в описании, гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для необязательно замещенной гетероциклильной группы.

"Гетероарил" относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения, гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут необязательно быть окисленными; атом азота может необязательно быть кватернизованным. Примеры включают, но ими не ограничиваются, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензо[d]имидазолил, бензтиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолильную, бензотиазолил, бензо[d]изоксазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, бензоксазолинонил, бензимидазолтионил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, имидазо[1,2-a]пиразинил, имидазо[1,5-a]пиразинил, имидазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, птеридинонил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиридинонил, пиразинил, пиримидинил, пиримидинонил, пиридазинил, пиридо[2,3-d]пиримидинонил, пиразоло[1,5-a]пиримидинил, хиназолинил, хиназолинонил, хиноксалинил, хиноксалинонил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, тиено[3,2-d]пиримидин-4-онил, тиено[2,3-d]пиримидин-4-онил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (то есть тиенил). В случае, когда конкретно указано в описании, гетероарильная группа может необязательно быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, циано, оксо, тиоксо, нитро, тиоксо, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$,

$-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (где p равно от 1 до 2),
 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (где p равно от 1 до 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (где t равно от
 0 до 2) и $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (где p равно от 1 до 2), где каждый R^{20} независимо
 представляет собой водород, алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил,
 циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или
 гетероарилалкил; каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую
 или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^{22} представляет собой алкил, алкенил,
 галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше,
 содержащему, по меньшей мере, один азот. Точкой присоединения N-гетероарила к
 остальной части молекулы может быть атом азота или атом углерода в N-гетероариле.
 В случае, когда конкретно указано в описании, N-гетероарильный радикал может быть
 необязательно замещен, как описано выше для необязательно замещенного
 гетероарильного радикала.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_i$, в которой R_b представляет
 собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой гетероарильный
 радикал, как определено выше. В случае, когда конкретно указано в описании,
 гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала может быть необязательно
 замещена, как определено выше для необязательно замещенной гетероарильной группы.
 В случае, когда конкретно указано в описании, часть алкиленовой цепи
 гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено
 выше для необязательно замещенной алкиленовой цепи.

"Гетероарилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_dR_i$, в которой R_d представляет
 собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой
 гетероарильный радикал, как определено выше. В случае, когда конкретно указано в
 описании, гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала может быть
 необязательно замещена, как определено выше для необязательно замещенной
 гетероарильной группы. В случае, когда конкретно указано в описании, часть
 алкениленовой цепи гетероарилалкильного радикала может быть необязательно
 замещена, как определено выше для необязательно замещенной алкениленовой цепи.

Термин "конденсированный" относится к любой кольцевой структуре, описанной в
 настоящем документе, которая конденсирована с существующей кольцевой структурой
 в соединениях по настоящему изобретению. Когда конденсированное кольцо
 представляет собой гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, любой атом
 углерода на существующей кольцевой структуре, которая становится частью
 конденсированного гетероциклического кольца или конденсированного гетероарильного
 кольца, может быть замещен атомом азота.

"Пролекарства" означает соединение, которое может быть превращено в
 физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение
 по изобретению. Таким образом, термин "пролекарство" относится к метаболическому
 предшественнику соединения по изобретению, который является фармацевтически
 приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту,
 нуждающемуся в таком лечении, но преобразуется *in vivo* в активное соединение по
 изобретению. Пролекарства обычно быстро преобразуются *in vivo* с получением

исходного соединения по изобретению, например, путем гидролиза в крови. Соединение пролекарства обычно обеспечивает преимущества растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (смотри, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Рассмотрение пролекарств представлено в статье Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в настоящем документе посредством ссылки полностью.

Термин "пролекарство" также подразумевает включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение по изобретению *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему. Пролекарства соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении по изобретению, таким образом, что модификации расщеплялись или путем обычной манипуляции, или *in vivo*, обеспечивая исходное соединение по изобретению. Пролекарства включают соединения по изобретению, в которых гидрокси, amino или меркапто группа связана с любой группой, которая, при введении пролекарства соединения по настоящему изобретению в организм млекопитающего, расщепляется с образованием свободной гидрокси, свободной amino или свободной меркапто группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но ими не ограничиваются, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или амидных производных аминных функциональных групп в соединениях по настоящему изобретению и тому подобное. Кроме того, в случае карбоновой кислоты (-C(O)OH), могут быть использованы сложные эфиры, такие как сложные метиловые эфиры, сложные этиловые эфиры и тому подобное.

Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым для успешного выделения с подходящей степенью чистоты из реакционной смеси и для придания ему формы эффективного терапевтического препарата.

Термин "млекопитающее" включает человека, а также не диких животных, таких как лабораторные животные и домашние животные, (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), и неприрученных животных, таких как дикие животные и тому подобное.

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что описанное событие в дальнейшем может наступить или не наступить, и что описание включает примеры, когда указанный случай или событие наступают, и примеры, когда случай или событие не наступают. Например, термин "необязательно замещенный арил" обозначает, что радикал арил может быть замещен или не замещен, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и незамещенные арильные радикалы. Когда функциональная группа описывается как "необязательно замещенная" и, в свою очередь, заместители на функциональной группе также являются "необязательно замещенными", и так далее, для целей настоящего изобретения количество таких итераций равно не более пяти, предпочтительно количество таких итераций равно не более двух.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает, без ограничения, любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, вещество, обеспечивающее "скольжение", подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которое было

одобрено Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (United States Food and Drug Administration) как приемлемое для употребления человеком или домашним животным.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли добавления кислоты, так и соли добавления основания.

Термин "фармацевтически приемлемая соль добавления кислот" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически, или в иных отношениях, неприемлемыми, и которые образуются с помощью неорганических кислот, таких как, но ими не ограничиваясь, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органических кислот, таких как, но ими не ограничиваясь, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламинная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксо-глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себаиновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и тому подобное.

Термин "фармацевтически приемлемая соль добавления оснований" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически, или в других отношениях, неприемлемыми. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но ими не ограничиваются, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния.

Соли, полученные из органических оснований, включают, но ими не ограничиваются, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамина, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобное. Особенно

предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Обычно при кристаллизации образуется сольват соединения по настоящему изобретению. Используемый в настоящем изобретении термин "сольват" относится к агрегату, который включает одну или несколько молекул соединения по изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Растворителем может быть вода, в этом случае сольват может представлять собой гидрат. Альтернативно, растворитель может быть органическим растворителем. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, полугидрат, полуторагидрат, тригидрат, тетрагидрат и подобные, а также в соответствующих сольватированных формах. Соединение по настоящему изобретению может быть истинным сольватом, в то время как в других случаях соединение по настоящему изобретению может лишь удерживать сопутствующую воду или представлять собой смесь с водой плюс некоторое количество сопутствующего растворителя. Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений по изобретению могут существовать в виде полиморфов, которые включены в настоящее изобретение.

"Фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей соединение по изобретению и среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, человеку. Таким образом, такая среда включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

"Терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения по изобретению, которое при введении млекопитающему, предпочтительно человеку, является достаточным для эффективного лечения, как определено ниже, заболевания или состояния, облегчаемого путем модуляции SHIP1 у млекопитающего, предпочтительно человека. Количество соединения по изобретению, которое соответствует "терапевтически эффективному количеству", будет изменяться в зависимости от соединения, состояния и его тяжести, способа введения, возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но могут быть определены рядовым специалистом в данной области с учетом его собственных знаний и настоящего описания.

Используемый в настоящем изобретении термин "лечить" или "лечение" охватывает лечение представляющего интерес заболевания или состояния у млекопитающего, предпочтительно человека, с представляющим интерес заболеванием или состоянием и включает:

- (a) профилактику заболевания или состояния у млекопитающего, в частности, если указанное млекопитающее предрасположено к состоянию, но оно еще не диагностировано у него;
- (b) ингибирование заболевания или состояния, то есть сдерживание его развития;
- (c) облегчение (или ослабление) заболевания или состояния, то есть регресс заболевания или состояния; или
- (d) облегчение (или ослабление) симптомов заболевания или состояния, то есть уменьшение воспаления без лечения основного заболевания или состояния.

Используемые в настоящем документе термины "заболевание" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться в том смысле, что конкретное заболевание или состояние может иметь неизвестный этиологический фактор (вследствие того, что этиология не была еще выявлена), и поэтому до сих пор не определяется как заболевание, а только как нежелательное состояние или синдром, где более или менее

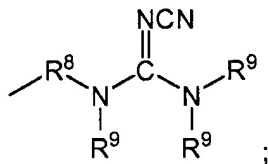
определенный набор симптомов идентифицирован клиницистами.

Соединения по изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, могут содержать один или несколько асимметричных центров и могут, таким образом, образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Соединения по изобретению могут также обладать осевой хиральностью, что может привести к образованию атропизомеров. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-) (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены обычными методами, такими как хроматография и фракционная кристаллизация. Обычные способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Также настоящим изобретением охвачены все таутомерные формы.

Термин "стереоизомер" относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных такими же связями, но имеющему другие трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение относится к различным стереоизомерам и их смесям и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, чьи молекулы являются не накладываемым зеркальным отображением друг друга. См. например, Smith, M.B. and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th edition (Wiley, 2007), для подробного описания структуры и свойств энантиомеров и стереоизомеров.

Термин "таутомер" относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же самой молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любых указанных соединений.

Применение круглых и квадратных скобок в группах заместителей используется в настоящем документе для экономии места. Соответственно, использование круглых скобок в группе заместителей означает, что группа, заключенная в скобки, присоединена непосредственно к атому, предшествующему скобкам. Например, представленная ниже группа заместителей:



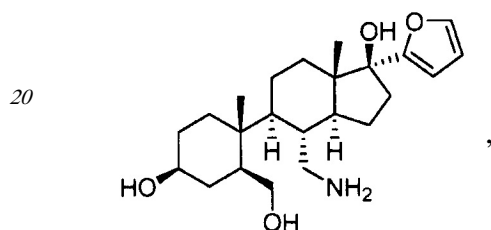
представлена в настоящем изобретении в виде $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^9)_2$.

Используемые в настоящем документе химическая терминология обозначений и структурные схемы являются модифицированной формой номенклатурной системы I.U.P.A.C., используя программное обеспечение ChemBioDraw Ultra Version 12.0, где соединения по изобретению в настоящем документе обозначаются как производные центральной структуры ядра. Для сложных химических обозначений, используемых в настоящем документе, обозначение группы заместителей стоит перед группой, к которой

она присоединена. Например, циклопропилэтил содержит этиловую основу с заместителем циклопропилом. На химических структурных схемах все связи определены, за исключением некоторых атомов углерода, которые предположительно соединены с достаточным для заполнения валентности количеством атомов водорода.

Некоторые атомы углерода обозначены цифрами в формуле (I), (II), (III), (IV), (V) и (VI) соединений по изобретению. Для целей настоящего изобретения, атом углерода под номером 14 в формуле (I) показан в настоящем изобретении как C14, и атом углерода под номером 15 показан в настоящем изобретении как C15, и так далее. Эти номера могут или не могут быть такими же, как положения в названиях соединений, приведенных в настоящем изобретении.

Таким образом, например, соединение формулы (IV), в которой R¹ представляет собой -OH, R² представляет собой -CH₂-OH, R⁵ представляет собой метил, R⁶ представляет собой водород, R¹³ представляет собой -CH₂-NH₂, R¹⁴ представляет собой фуранил, R¹⁵ представляет собой -OH, и R¹⁶ представляет собой водород, то есть соединение следующей структуры:

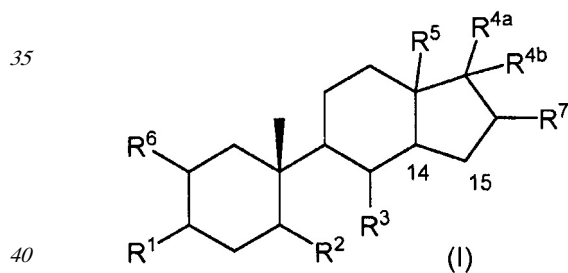


называется в настоящем изобретении как (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7a-метилоктагидро-1H-инден-1-ол.

Варианты осуществления изобретения

Среди различных аспектов изобретения, изложенных выше в разделе Сущность изобретения, некоторые варианты осуществления являются предпочтительными.

Один из вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I):



в которой R¹ представляет собой -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂ или -N(R⁹)C(O)OR⁹; R² представляет собой -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂,

$-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный

5 гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород, алкил, алкенил или алкинил; или R^{4a} представляет собой водород, алкил, алкенил или алкинил, и R^{4b} представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^7 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при условии, что, если R^7 представляет собой прямую связь с C15, R^{4b} не представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил; каждый R^{9a} представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил; необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил; каждый R^{10} независимо представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; R^{11} представляет собой необязательно замещенный гетероарил; и R^{12} представляет собой необязательно замещенный гетероциклил; или его стереоизомер, энантиомер или таутомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

35 Среди вариантов осуществления соединения формулы (I), один вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород, алкил, алкенил или алкинил; или R^{4a} представляет собой водород, алкил, алкенил или алкинил и R^{4b} представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^7 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при условии, что, если R^7 представляет собой прямую связь с C15, R^{4b} не

представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил; каждый R^{9a} представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил; необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероарилалкил; R^{11} представляет собой необязательно замещенный гетероарил; и R^{12} представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (I), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$; R^{4a} и R^{4b} представляют собой каждый алкил; R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой водород; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; каждый R^9 представляет собой водород или алкил; каждый R^{9a} представляет собой водород, алкил или необязательно замещенный гетероарил; R^{11} представляет собой необязательно замещенный гетероарил; и R^{12} представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (I), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), в которой R^1 представляет собой $-OH$; R^2 представляет собой $-CH_2-OH$; R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$; R^{4a} и R^{4b} представляют собой каждый метил; R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой водород; каждый R^8 представляет собой прямую связь или $-CH_2-$; каждый R^9 представляет собой водород или алкил; каждый R^{9a} представляет собой водород, алкил или необязательно замещенный моноциклический N-гетероарил; R^{11} представляет собой необязательно замещенный пиридинил; и R^{12} представляет собой необязательно замещенный пиперидинил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (I), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (I), выбранное из:

N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)никотинамида;
 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-диметил-4-((1-метилпиперидин-4-иламино)метил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола;
 (E)-2-циано-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-

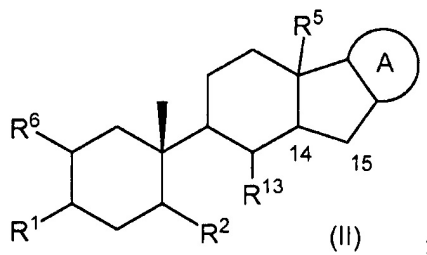
метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилгуанидина;

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-(пиридин-3-ил)мочевины;

1-этил-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)мочевины; и

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилтиомочевины.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (II):



в которой  представляет собой необязательно замещенный конденсированный

гетероцикл или необязательно замещенный конденсированный гетероарил; R^1

представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$,

$-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ или $-N(R^9)C(O)$

OR^9 ; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$,

$-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$,

$-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил,

алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный

гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^5 представляет

собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$,

$-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$,

$-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно

1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил,

необязательно замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил,

необязательно замещенный гетероарилалкил или необязательно замещенный

гетероарилалкенил; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую

цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; каждый R^9 представляет

собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный

аралкил; и каждый R^{10} независимо представляет собой линейную или разветвленную

алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкиниленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; или его стереоизомер, энантиомер или таутомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), один вариант

5 осуществления представляет собой соединение формулы (II), в которой 

представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероцикл или необязательно замещенный конденсированный гетероарил; R¹ представляет собой

10 -R⁸-OR⁹; R² представляет собой -R⁸-OR⁹; R⁵ представляет собой алкил или R⁵

представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R⁶ представляет собой водород, -R⁸-OR⁹ или -R⁸-N(R⁹)₂; R¹³ представляет собой -R⁸-OR⁹ или -R⁸-N(R⁹)₂; каждый

15 R⁸ независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную

алкиленовую цепь; и каждый R⁹ представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), другой вариант

20 осуществления представляет собой соединение формулы (II), в которой 

представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероарил; R¹

представляет собой -R⁸-OR⁹; R² представляет собой -R⁸-OR⁹; R⁵ представляет собой

алкил; R⁶ представляет собой водород; R¹³ представляет собой -R⁸-OR⁹ или -R⁸-N(R⁹)₂;

25 каждый R⁸ независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R⁹ представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), другой вариант

30 осуществления представляет собой соединение формулы (II), в которой 

представляет собой необязательно замещенный моноциклический N-гетероарил; R¹

представляет собой -R⁸-OR⁹; R² представляет собой -R⁸-OR⁹; R⁵ представляет собой

алкил; R⁶ представляет собой водород; R¹³ представляет собой -R⁸-OR⁹ или -R⁸-N(R⁹)₂;

35 каждый R⁸ независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R⁹ представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), другой вариант

40 осуществления представляет собой соединение формулы (II), в которой 

представляет собой необязательно замещенный пиридирил или необязательно

замещенный пирозолил; R¹ представляет собой -R⁸-OR⁹; R² представляет собой -R⁸-OR⁹;

R⁵ представляет собой алкил; R⁶ представляет собой водород; R¹³ представляет собой

45 -R⁸-OR⁹ или -R⁸-N(R⁹)₂; каждый R⁸ независимо представляет собой прямую связь или

прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R⁹ представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (II), выбранное из:

(1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-8а-метил-2,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола дигидрохлорида;

(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(аминометил)-9а-метил-5а,6,7,8,9,9а-гексагидро-5Н-индено[1,2-б]пиридин-7-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола; и

(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(гидроксиметил)-8а-метил-1,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-4-метилциклогексанола.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (II), в которой 

представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероцикл; R^1

представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил; R^6 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (II), в которой 

представляет собой необязательно замещенный конденсированный тетрагидрофурил;

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил; R^6 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

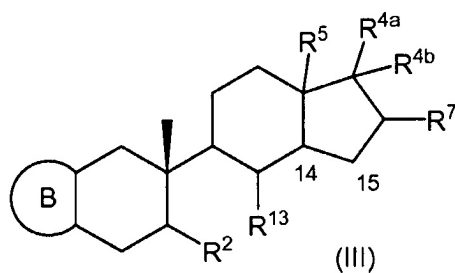
каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (II), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (II), выбранное из:

(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(аминометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола; и

(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексанола.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (III):



в которой $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой необязательно замещенный конденсированный

гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил; R^2 представляет собой

$-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$,

$-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$,

$-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил,

необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил,

необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный

гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^{4a} и R^{4b} , каждый,

независимо представляют собой водород, алкил, алкенил или алкинил; или R^{4a}

представляет собой водород, алкил, алкенил или алкинил и R^{4b} представляет собой

прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют

алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет

собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^7 представляет собой водород,

$-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при условии, что, если R^7 представляет

собой прямую связь с C15, R^{4b} не представляет собой прямую связь с углеродом, к

которому присоединен R^7 ; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$,

$-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$,

$-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=$

$NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно

замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно

замещенный гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или

разветвленную алкиниленовую цепь; каждый R^9 представляет собой водород, алкил,

необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил; и каждый R^{10}

независимо представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую

или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую

цепь; или его стереоизомер, энантиомер или таутомер, или их смеси, или его

фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (III), один вариант

осуществления представляет собой соединение формулы (III), в которой $\textcircled{\text{B}}$

представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероцикл или

необязательно замещенный конденсированный гетероарил; R^2 представляет собой

$-R^8-OR^9$; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород, алкил, алкенил

или алкинил; или R^{4a} представляет собой водород, алкил, алкенил или алкинил и R^{4b}

представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; или R^{4a} и

R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^7 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при условии, что, если R^7 представляет собой прямую связь с C15, R^{4b} не представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (III), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (III), в которой



представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероцикл или необязательно замещенный конденсированный гетероарил; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород, алкил, алкенил или алкинил; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^7 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (III), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (III) в которой



представляет собой необязательно замещенный конденсированный гетероарил; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород или алкил; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^7 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (III), другой вариант

осуществления представляет собой соединение формулы (III) в которой



представляет собой необязательно замещенный конденсированный оксаксолил, пиразолил или тиазолил; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород или алкил; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^7 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую

или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (III), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (III), выбранное из:

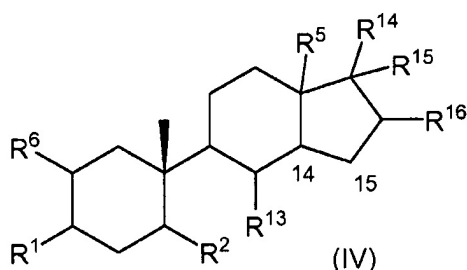
((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола;

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[c]изоксазол-5-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола;

((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(гидроксиметил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-6-ил)метанола; и

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(гидроксиметил)-2,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-6-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (IV):



в которой R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ или $-N(R^9)C(O)OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^{14} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; R^{15} представляет собой алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен, при условии, что R^{15} не представляет собой алкил, когда R^{14} представляет собой алкил, алкенил или

алкинил; R^{16} представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при условии, что, когда R^{16} представляет собой прямую связь с C15, R^{15} не представляет собой прямую связь с атомом углерода, к которому R^{16} присоединен; и каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил; и каждый R^{10} независимо представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; или его стереоизомер, энантиомер или таутомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (IV), один вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IV), в которой R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} представляет собой алкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; R^{15} представляет собой алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен, при условии, что R^{15} не представляет собой алкил, когда R^{14} представляет собой алкил, алкенил или алкинил; R^{16} представляет собой водород или $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$; и каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (IV), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IV) в которой R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил; R^6 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} представляет собой алкил или алкинил; R^{15} представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{16} представляет собой водород; и каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (IV), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IV), выбранное из:

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-1-ола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-1-ола; и

(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-этинил-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-1-ола.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (IV), другой вариант

осуществления представляет собой соединение формулы (IV), в которой R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} представляет собой необязательно замещенный арил; R^{15} представляет собой алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен; R^{16} представляет собой водород или $-R^8-OR^9$; и каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (IV), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IV), выбранное из:

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексано;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола;

(1S,2R,4R,5S)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-2-ола;

(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола; и

(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-2-ола.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (IV), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IV), в которой R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} представляет собой необязательно замещенный гетероарил; R^{15} представляет собой алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен; R^{16} представляет собой водород или $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$; и каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (IV), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IV), выбранное из:

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3-(фуран-2-ил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(фуран-2-ил)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-1-ола;

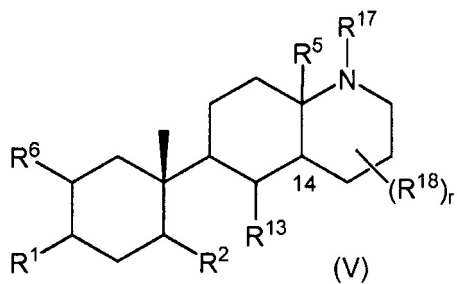
(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола;

(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола; и

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (V):



в которой r равно 0, 1, 2 или 3; R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ или $-N(R^9)C(O)OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, аралкил, аралкенил, гетероциклилалкил, гетероарилалкил или гетероарилалкенил; R^{17} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил или $-C(O)OR^9$;

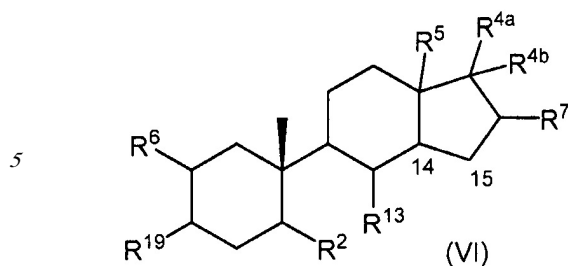
R^{18} представляет собой водород, галоген, галогеналкил, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, оксо или $-OR^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил; и каждый R^{10} независимо представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; или его стереоизомер, энантиомер или таутомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (V), один вариант осуществления представляет собой соединение формулы (V), в которой r равно 0, 1, 2 или 3; R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{17} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил или $-C(O)OR^9$; R^{18} представляет собой водород, галоген, галогеналкил, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, оксо или $-OR^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород, алкил, арил и аралкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (V), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (V), в которой r равно 1; R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^{17} представляет собой водород или алкил; R^{18} представляет собой водород, оксо или $-OR^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (V), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (V), которым является (4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-6-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-8a-метилоктагидрохинолин-2(1H)-он.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы (VI):



;

10 в которой: R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, 15 необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород, алкил, алкенил или алкинил; или R^{4a} представляет собой водород, алкил, алкенил или алкинил и R^{4b} представляет собой 20 прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^7 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую 25 связь с C15, при условии, что, если R^7 представляет собой прямую связь с C15, R^{4b} не представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, алкил, алкенил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный аралкенил, 30 необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероарилалкил или необязательно замещенный гетероарилалкенил; R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь, линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; каждый R^9 40 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил; и каждый R^{10} независимо представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь; или его стереоизомер, энантиомер или таутомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

45 Среди вариантов осуществления соединения формулы (VI), один вариант осуществления представляет собой соединение формулы (VI), в которой R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой водород, алкил,

алкенил или алкинил; или R^{4a} представляет собой водород, алкил, алкенил или алкинил и R^{4b} представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; R^7 представляет собой водород, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ или прямую связь с C15, при условии, что, если R^7 представляет собой прямую связь с C15, R^{4b} не представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2) или $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$; R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; каждый R^9 представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный аралкил; и каждый R^{10} независимо представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую цепь, прямую или разветвленную алкениленовую цепь, или прямую или разветвленную алкиниленовую цепь.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (VI), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (VI), в которой R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14; R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой водород или прямую связь с C15, при условии, что, если R^7 представляет собой прямую связь с C15, R^{4b} не представляет собой прямую связь с углеродом, к которому присоединен R^7 ; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (где t равно 1 или 2) или $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$; R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (VI), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (VI) в которой R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{4a} и R^{4b} вместе образуют алкилиден или галогеналкилиден; R^5 представляет собой алкил; R^6 представляет собой водород; R^7 представляет собой водород; R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$; R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и каждый R^9 представляет собой водород или алкил.

Среди вариантов осуществления соединения формулы (VI), другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (VI), которым является N-(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(гидроксиметил)-7a-метил-1-

метиленоктагидро-1Н-инден-5-ил)-4-метилциклогексил)ацетамид.

Понятно, что любой из вариантов осуществления соединений по изобретению, как изложено выше, и любой конкретный заместитель, описанный в настоящем документе для конкретной группы R, в соединениях по настоящему изобретению, как указано выше, могут независимо объединяться с другими вариантами и/или заместителями соединений по настоящему изобретению с образованием вариантов, конкретно не указанных выше. Кроме того, в том случае, когда перечень заместителей перечислен для любой конкретной группы R в конкретном варианте и/или пункте формулы изобретения, следует понимать, что каждый отдельный заместитель может быть удален из конкретного варианта и/или пункта формулы изобретения, а остальной перечень заместителей будет рассматриваться как включенный в объем настоящего изобретения.

Другой вариант осуществления изобретения относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, расстройство или состояние, воспалительное заболевание, расстройство или состояние, или неопластическое или клеточно-пролиферативное заболевание, расстройство или состояние.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из идиопатического фиброза легких, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, болезни Стилла, синдрома Шегрена, системной красной волчанки, рассеянного склероза, псориаза и системного склероза.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника, выбранное из болезни Крона и язвенного колита.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой воспалительное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из острого респираторного дистресс-синдрома, аллергического ринита, болезни Альцгеймера, астмы, воспалительное заболевание глаз, атопический дерматит, болевой синдром в мочевом пузыре/интерстициальный цистит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), включая эмфизематозную, бронхиальную и связанную с дефицитом альфа 1 антитрипсина формы COPD; гиперчувствительность при контакте с кожным покровом, экзема, эозинофильное желудочно-кишечное расстройство, фибромиалгию, подагру, фиброз печени, синдром раздраженной кишки, постишемический реперфузионный синдром, фиброз почек, панкреатит, болезнь Паркинсона, послеоперационное воспаление, серонегативная спондилоартропатия и васкулит.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой воспалительное заболевание глаз, выбранное из аллергического конъюнктивита, сухости глаз и увеита.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой серонегативную

спондилоартропатию, выбранную из анкилозирующего спондилоартрита, псориатического артрита и синдрома Рейтера.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где
 5 заболевание, расстройство или состояние представляет собой васкулит, выбранный из гранулематоза Вегенера, нодозного полиартериита, лейкоцитокластического васкулита, синдрома Черджа-Стросса, криоглобулинемического васкулита и гигантоклеточного артериита.

Другой вариант осуществления относится к способам лечения заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, где
 10 заболевание, расстройство или состояние представляет собой опухолевое или клеточно-пролиферативное заболевание, расстройство или состояние, выбранное из острой миелоидной лейкемии, хронической миелоидной лейкемии, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфолейкоза, базофильного лейкоза, кожной Т-клеточной
 15 лимфомы, синдрома Сезари, болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы, гиперэозинофильного синдрома, мастоцитоза и тромбоцитемии.

Другой вариант осуществления изобретения относится к способу применения соединений по настоящему изобретению в качестве стандартов или контролей в *in vitro*
 20 или *in vivo* исследованиях для определения эффективности исследуемых соединений в модуляции активности SHIP1.

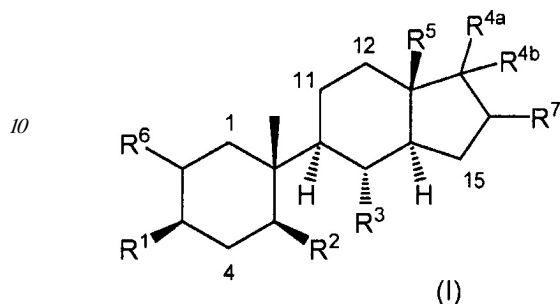
В другом варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, меченные изотопами, путем замены в них одного или нескольких атомов на атом, имеющий другую атомную массу или
 25 массовое число. Такие изотопно меченные (то есть, меченные радиоактивным изотопом) соединения по настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора
 30 и йода, такие как, но ими не ограничиваясь, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Эти меченные изотопами соединения будут использоваться для определения или оценки эффективности соединений, путем исследования, например, места или способа действия для модуляции SHIP1, или
 35 аффинности связывания с фармакологически важным местом приложения действия для модуляции SHIP1. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, соединения, которые включают радиоактивный изотоп, используются в исследованиях распределения в тканях лекарственного препарата и/или субстрата. Для этой цели используются, в частности, радиоактивные изотопы
 40 трития, то есть ^3H , и углерод-14, то есть ^{14}C , ввиду легкости их введения и доступности средств обнаружения.

Замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может дать определенные терапевтические преимущества, вытекающие из повышенной
 45 метаболической стабильности, например, увеличенного *in vivo* периода полувыведения или пониженных требований к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах.

Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может использоваться в позитронно-эмиссионных томографических (PET) исследованиях для
 45 оценки степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения по

настоящему изобретению, в общем случае, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в примерах, как описано ниже, с использованием соответствующего меченного изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

В других вариантах осуществления предпочтительная стереохимия соединений по изобретению показана ниже, используя соединение формулы (I) в качестве примера:



Конкретные варианты осуществления соединений по изобретению описаны более подробно ниже в разделе Получение соединений по настоящему изобретению.

Эффективность и исследование соединений по изобретению

Вышеописанные соединения по настоящему изобретению обладают активностью в качестве модуляторов SHIP1 и эффективностью в широком диапазоне терапевтических применений, и могут быть использованы для лечения любого из множества заболеваний, расстройств или состояний, подвергаемых лечебно-профилактическому действию при модуляции SHIP1. Например, такие заболевания, расстройства или состояния включают (но ими не ограничиваются) аутоиммунные заболевания, такие как идиопатический легочный фиброз, воспалительное заболевание кишечника (включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), ревматоидный артрит, болезнь Стилла, синдром Шегрена, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз и системный склероз; воспалительные заболевания, такие как острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), аллергический ринит, болезнь Альцгеймера, астму, воспалительные заболевания глаз (включая аллергический конъюнктивит, сухость глаз и увеит), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), включая эмфизематозную, бронхиальную и связанную с дефицитом альфа 1 антитрипсина формы COPD, атопический дерматит, гиперчувствительность при контакте с кожным покровом, экзему, эозинофильное желудочно-кишечное расстройство, фибромиалгию, подагру, фиброз печени, синдром раздраженной кишки, болевой синдром в мочевом пузыре/интерстициальный цистит, послеоперационное воспаление, постишемический реперфузионный синдром, фиброз почек, панкреатит, болезнь Паркинсона, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и синдром Рейтера) и васкулит (включая гранулематоз Вегенера, нодозный полиартериит, лейкоцитокластический васкулит, синдром Черджа-Стросса, криоглобулинемический васкулит и гигантоклеточный артериит); и неопластические заболевания или другие клеточно-пролиферативные нарушения, такие как острый миелолейкоз, хронический миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, базофильный лейкоз, кожная Т-клеточная лимфома, синдром Сезари, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественная миелома, гиперэозинофильные синдромы, мастоцитоз и тромбоцитемия.

Эффективность соединений по изобретению в качестве модулятора SHIP1 может быть определена любым из известных способов, включая исследования, приведенные

в примерах 39-42.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению и их введение

Для целей введения, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции содержат одно или несколько соединений по настоящему изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем. Соединение присутствует в композиции в количестве, которое является эффективным для лечения конкретного расстройства, то есть в количестве, достаточном для достижения активности модуляции SHIP1, и предпочтительно с приемлемой для пациента токсичностью. Обычно фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать соединение в количестве от 0,1 мг до 250 мг на одну дозу, в зависимости от способа введения, и более предпочтительно от 1 мг до 60 мг. Соответствующие концентрации и дозировки могут быть легко определены специалистом в данной области.

Фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавители хорошо известны специалистам в данной области. Для композиций, полученных в форме жидких растворов, приемлемые носители и/или разбавители включают физиологический раствор и стерильную воду и могут необязательно включать антиоксиданты, буферы, бактериостатические и другие обычные добавки. Композиции могут быть также получены в виде таблеток, капсул, гранул или таблеток, которые содержат, помимо соединения по настоящему изобретению, разбавители, диспергирующие и поверхностно-активные вещества, связующие вещества и смазывающие вещества. Специалист в данной области техники может также придать форму соединениям соответствующим образом и в соответствии с принятой практикой, например, описанной в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N.J. текущее издание).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу модуляции SHIP1 в целом и, более конкретно, к лечению заболеваний, расстройств и состояний, как описано выше. Такие способы включают введение соединения по настоящему изобретению млекопитающему, предпочтительно человеку, в количестве, достаточном для лечения этого заболевания. В этом контексте, термин "лечить" включает профилактическое введение. Такие способы включают системное введение соединения по настоящему изобретению, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, как описано выше. Используемый в настоящем документе термин "системное введение" включает пероральный и парентеральный способ введения. Для перорального введения, пригодные фармацевтические композиции включают порошки, гранулы, пилюли, таблетки, капсулы, а также жидкости, сиропы, суспензии и эмульсии. Эти композиции могут также содержать ароматизирующие вещества, консерванты, суспендирующие, загущающие и эмульгирующие агенты и другие фармацевтически приемлемые добавки. Для парентерального введения соединения по настоящему изобретению могут быть получены в форме водных инъекционных растворов, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические и другие добавки, обычно используемые в таких растворах.

Получение соединений по изобретению

Следующие реакционные схемы иллюстрируют способы получения соединений по настоящему изобретению, то есть соединений формулы (I), как указано выше в разделе Сущность изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены известными способами органического синтеза, включая способы, описанные более подробно в Примерах. В большинстве случаев соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со

следующими Реакционными схемами, в которых все заместители являются такими, как определено выше, если не указано иное. Хотя это в целом и не показано на следующих схемах, специалистам в данной области техники будет понятно, что методы введения соответствующих защитных групп могут быть использованы в получении соединений формулы (I). Методы введения защитных групп хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4th Ed. Wiley).

Следует также понимать, что специалист в данной области будет способен получить соединения по настоящему изобретению аналогичными способами, способами, известными специалисту в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в патентах США №№ 6635629 и 7601874. Следует также понимать, что специалист в данной области сможет получить, аналогичным образом, как описано ниже, другие соединения по настоящему изобретению, конкретно не указанные ниже, с использованием соответствующих исходных компонентов и модифицируя параметры синтеза, по мере необходимости. В общем случае исходные компоненты могут быть получены из источников, например, от фирмы Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc, Maybridge, Matrix Scientific, TCI, и Fluorochem USA и т.д., или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области (смотри, например, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6-ое издание (Wiley, 2007)), или получены, как описано в настоящем документе. Некоторые исходные вещества или их соли могут быть получены в соответствии со способами, описанными в патентах США №№ 6635629 и 7601874, соответствующие описания которых включены в настоящий документ в качестве ссылки, или способами, известными специалистам в данной области техники.

Следует также понимать, что в приведенном ниже описании, сочетания заместителей и/или переменных в изображенных формулах возможны, только в том случае, если такие факторы обеспечивают получение стабильных соединений.

Специалистам в данной области также будет понятно, хотя защищенные производные соединений по настоящему изобретению могут не обладать фармакологической активностью как таковые, они могут быть введены млекопитающему, а затем метаболизироваться в организме с образованием соединений по изобретению, которые являются фармакологически активными. Соответственно, такие производные могут быть описаны как "пролекарства". Все пролекарства соединений по настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения.

Хотя они изображены без указания стереохимии, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения, представленные на следующих общих реакционных схемах, также могут быть получены в оптически чистой форме с использованием способов, известных специалистам в данной области, например, с помощью стереоселективных реагентов, хиральных исходных веществ и катализаторов межфазного переноса.

Сокращения

В настоящем изобретении в следующих общих реакционных схемах и примерах могут быть использованы следующие сокращения:

- As₂O - уксусный ангидрид;
- AsOH - уксусная кислота;
- AlMe₃ - триметилалюминий;
- Woc - трет-бутоксикарбонил;

$\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ - комплекс боран-тетрагидрофуран;

BnBr - бензилбромид;

Bu_3SnH - трибутилолово гидрид;

$n\text{-BuLi}$ - н-бутил литий;

$t\text{-BuOOH}$ - трет-бутил гидропероксид;

CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол;

д - дни;

DABCO - 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан;

DBU - 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен;

DCC - N,N'-дициклогексилкарбодиимид;

DCE - дихлорэтан;

DIAD - диизопропилазодикарбоксилат;

Диглим - диметиловый эфир диэтиленгликоля;

DIPEA/DIEA - N,N-диизопропилэтиламин;

DMAP - 4-диметиламинопиридин;

ДМФ - N,N-диметилформамид;

ДМСО - диметилсульфоксид;

DRPA - дифенилфосфорилазид;

Et_2O - диэтиловый эфир;

Et_3N - триэтиламин;

EtNCO - этилизоцианат;

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

ч - часы;

$\text{H}_2/\text{Pd/C}$ - водород на палладии на угле;

$\text{H}_2\text{NMe} \cdot \text{HCl}$ - гидрохлорид метиламина;

HBTU - гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;

IBX - 2-йодоксибензойная кислота;

Imid - имидазол;

i-PrOH - изопропанол;

Imid. - имидазол;

KO^tBu - трет-бутоксид калия;

$\text{LiAlH}_4/\text{ЛАН}$ - алюмогидрид лития;

LiEt_3BH - триэтилборгидрид лития (супергидрид);

m-CPBA/МСПВА - мета-хлорпероксибензойная кислота;

мин - минуты;

MeCN - ацетонитрил;

MeI - метилйодид;

MeNCS - метил изоцианат;

$2\text{-MePhCO}_2\text{H}$ - о-толуиловая кислота;

$3\text{-MePhCO}_2\text{H}$ - м-толуиловая кислота;

$4\text{-MePhCO}_2\text{H}$ - п-толуиловая кислота;

Me_4Phen - 3,4,7,8-тетраметил-[1,10]-фенантролин;

$\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ - метоксиметил трифенилфосфоний хлорид;

MeOH - метанол;

MePPh₃Br - метил трифенилфосфоний бромид;

MeSO₃SiMe₃ - триметилсилилметансульфонат;

MsCl - мезилхлорид;

MW - микроволновой;

NaOMe - ацетат натрия;

NaSEt - этантиолат натрия;

NaBH(OAc)₃ - триацетоксиборгидрид натрия;

n-BuLi - н-бутиллитий;

NMO - N-метилморфолин N-оксид;

NMP - N-метил-2-пирролидон;

ЯМР - ядерный магнитный резонанс;

pTsNHNH₂ - пара-толуолсульфонил гидразид;

PCC - хлорхромат пиридиния;

Pd/C - палладий на угле;

PhCO₂H - бензойная кислота;

PPh₃ - трифенилфосфин;

Ph₃PMeBr - метилтрифенилфосфония бромид;

PhMe - толуол;

PivCl - триметилацетилхлорид;

POCl₃ - фосфорилхлорид;

PTSA/PTSA.H₂O - пара-толуолсульфоновая кислота/пара-толуолсульфоновой кислоты моногидрат;

PyBOP - гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония;

Pyг - пиридин;

SEMCl - 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид;

SEM - 2-(триметилсилил)этоксиметил;

TBAF - тетрабутиламмонийфторид;

TBDPS - трет-бутилдифенилсилил;

TBDPS - трет-бутилдифенилсилил;

TBDPSCl - трет-бутилдифенилсилил хлорид;

TBS/TBDMS - трет-бутилдиметилсилил;

TBSCl - трет-бутилдиметилсилил хлорид;

TBTU - O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат;

TEA - триэтиламин;

TFA - трифторуксусная кислота;

TFAA - трифторуксусный ангидрид;

ТГФ - тетрагидрофуран;

TLC - тонкослойная хроматография;

TMSOTf - триметилсилил трифлат;

TPAP - перрутеноат тетрапропиламмония;

TPSH - 2,4,6-триизопропилбензолсульфонил гидразид; и

VAZO® - 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил).

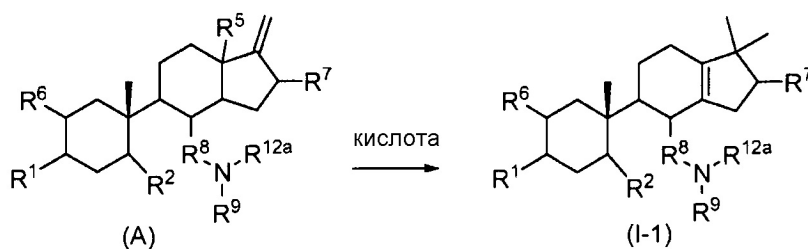
А. Получение соединений формулы (I)

Соединения формулы (I-1) представляют собой соединения формулы (I), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где каждый R^{4a} и R^{4b} представляет собой метил, R⁵ представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14, и R³ представляет

собой $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, где R^8 и R^9 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I), и R^{12a} представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, получают способом, который представлен ниже на реакционной схеме 1А, в которой

5 R^1, R^2, R^6, R^7, R^8 и R^9 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (I), и R^{12a} представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, предпочтительно пиперидинил, пиперазинил или морфолинил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 1А



Соединения формулы (А) могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способом, описанным в патенте США № 7601874.

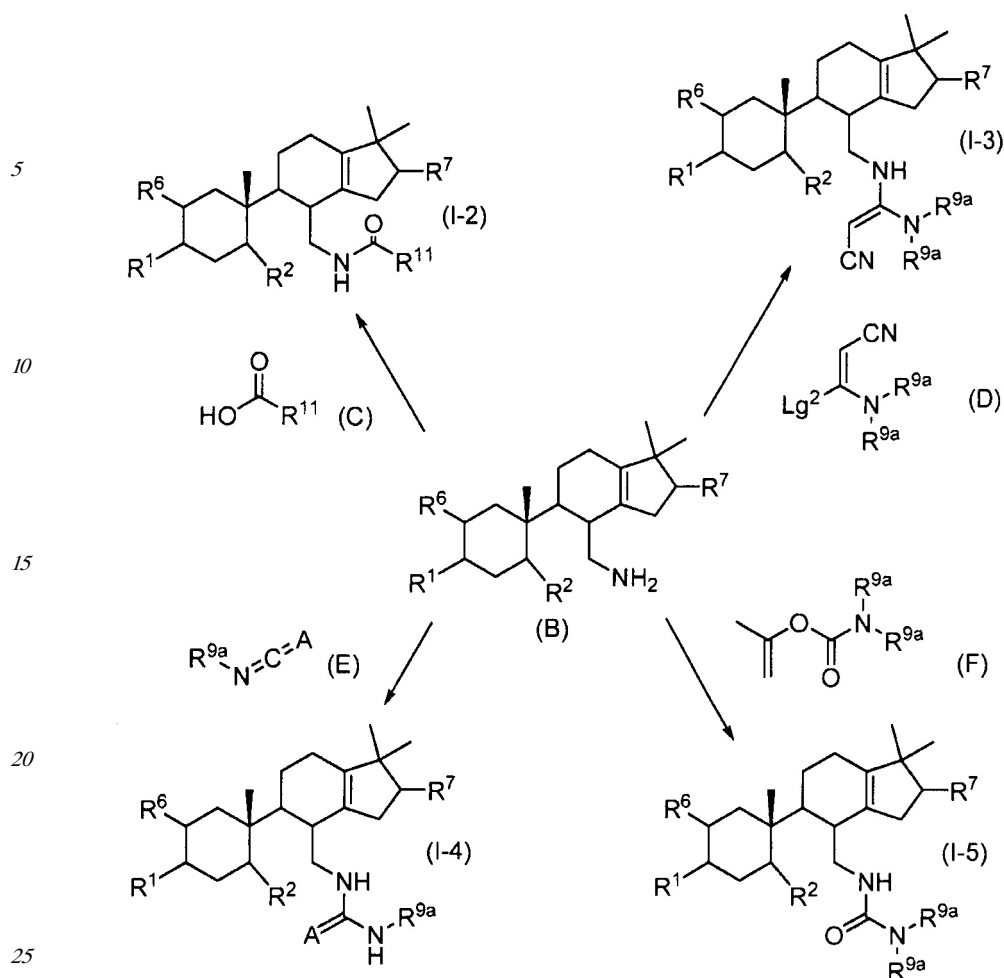
В общем случае соединения формулы (I-1) получают, как показано выше на реакционной схеме 1А, путем обработки соединения формулы (А) с кислотой, предпочтительно HCl, с образованием соединения формулы (I-1).

В. Получение соединений формул (I-2), (I-3), (I-4) и (I-5)

Соединения формул (I-1), (I-3), (I-4) и (I-5) представляют собой соединения формулы (I), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^{4a} и R^{4b} вместе образуют метилен, и R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14, и R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$, где каждый R^8 , каждый R^9 , каждый R^{9a} и R^{11} являются такими, как описано выше для соединений формулы (I), получали способом, который представлен ниже на реакционной схеме 1А, в которой $R^1, R^2, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{9a}$ и R^{11} являются такими, как описано выше для соединений формулы (I), А представляет собой

35 кислород или серу, и Lg^2 представляет собой удаляемую группу, такую как тиометил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 1В



Соединения формулы (B) могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США № 7601874. Соединения формул (C), (D), (E) и (F) являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области.

В общем случае соединения формулы (I-2) могут быть получены способом, показанным выше на реакционной схеме 1B, путем обработки соединения формулы (B) соединением формулы (C) в соответствующих условиях, например, путем обработки конденсирующим реагентом в апротонном растворителе, с получением соединения формулы (I-2).

Соединения формулы (I-3) могут быть получены способом, показанным выше на реакционной схеме 1B, путем обработки соединения формулы (B) соединением формулы (D) с соответствующим промотором или катализатором в основных условиях в апротонном растворителе с получением соединения формулы (I-3).

Соединения формулы (I-4) могут быть получены способом, показанным выше на реакционной схеме 1B, путем обработки соединения формулы (B) соединением формулы (E), где А представляет собой кислород в апротонном растворителе с получением соединения формулы (I-4), где А представляет собой кислород. Альтернативно, соединение формулы (B) может быть обработано соединением формулы (E), где А представляет собой серу в апротонном растворителе с получением соединения формулы (I-4), где А представляет собой серу.

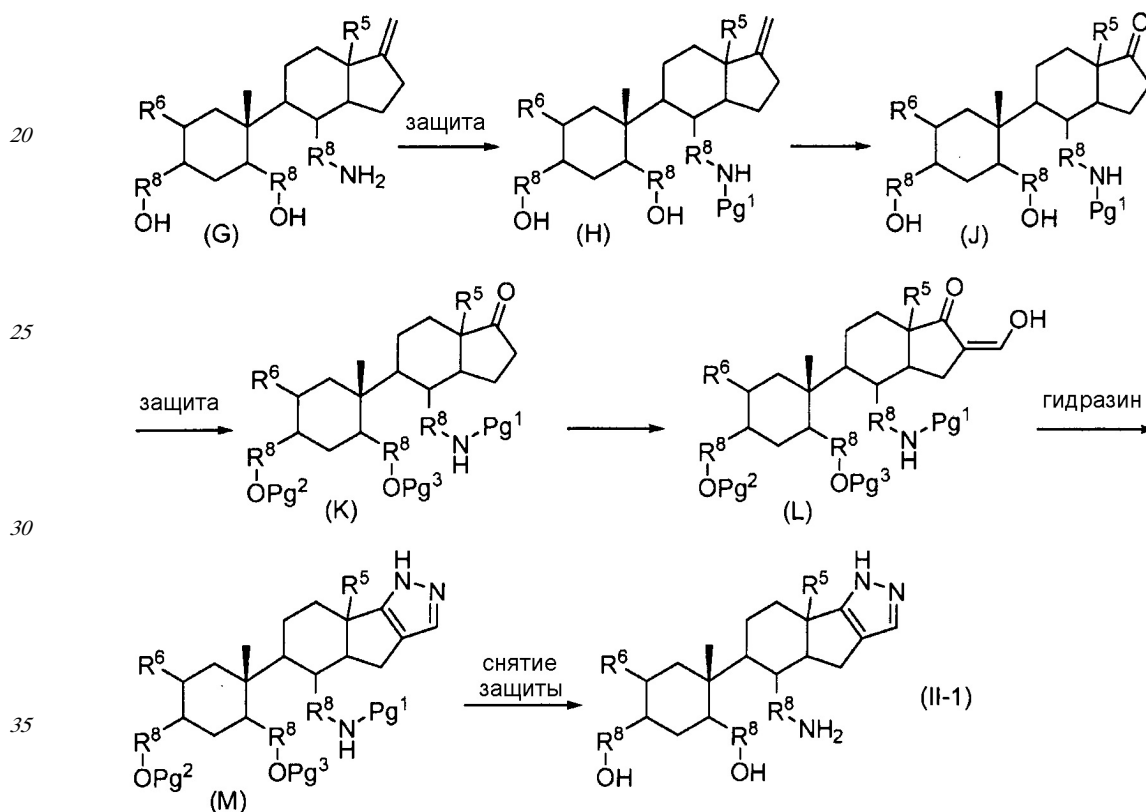
Соединения формулы (I-5) могут быть получены способом, показанным выше на реакционной схеме 1B, путем обработки соединения формулы (B) соединением формулы (F).

(F) в основных условиях в апротонном растворителе с получением соединения формулы (I-5).

С. Получение соединений формулы (II-1)

Соединения формулы (II-1) представляют собой соединения формулы (II), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^1 и R^2 представляют собой, каждый, $-R^8-OH$, R^{13} представляет собой $-R^8-NH_2$, и $\textcircled{A}$ представляет собой конденсированное пиразолильное кольцо, получали способом, который представлен ниже на реакционной схеме 2А, где R^5 , R^6 и каждый R^8 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (II), Pg^1 представляет собой азотзащитную группу, например, трет-бутоксикарбонил, и Pg^2 и Pg^3 , каждый, независимо выбраны из кислородзащитной группы, например, но ими не ограничиваясь, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или ацетил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 2А



Соединения формулы (G) получают способами, известными специалистам в данной области, или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США № 7601874.

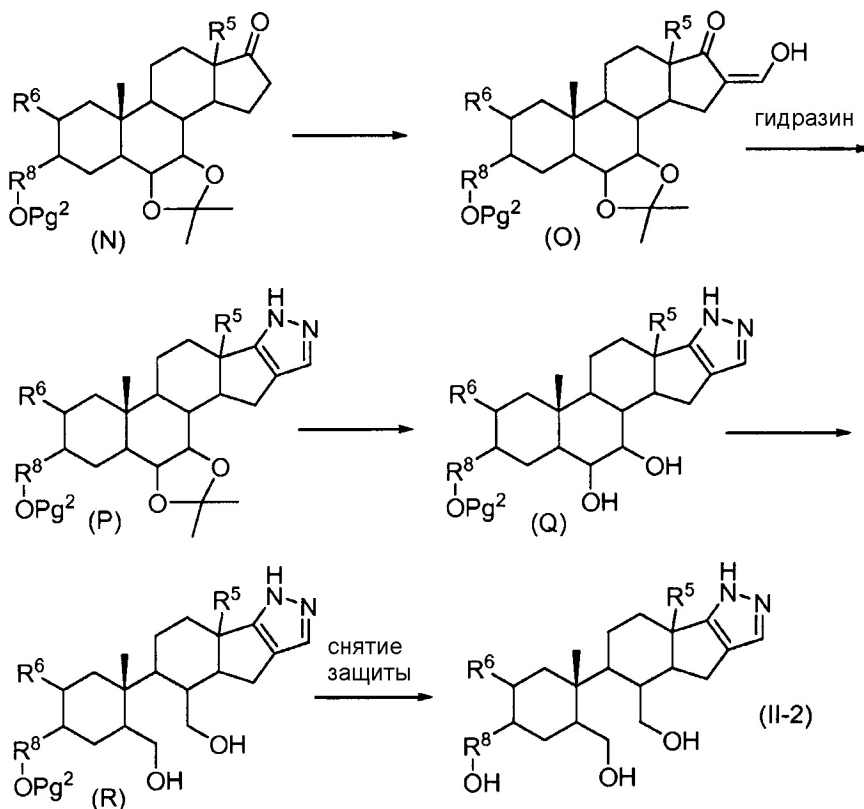
В общем случае соединения формулы (II-1) получают, как показано выше на реакционной схеме 2А, сначала обработкой соединения формулы (G) в стандартных условиях защиты азота, таких как обработка соответствующей азотзащитной группы в основных условиях, с получением соединения формулы (H), которое затем окисляют в условиях озонолиза с получением соединения формулы (J). Соединение формулы (J) потом обрабатывают в стандартных условиях защиты кислорода, таких как обработка соединения формулы (J) соответствующей кислородзащитной группой в основных условиях в апротонном растворителе, с получением соединения формулы (K). Затем

соединение формулы (К) обрабатывают соответствующим эфиром муравьиной кислоты, таким как этилформиат, в основных условиях в апротонном растворителе с получением соединения формулы (L), которое затем обрабатывают гидразином в протонном растворителе с получением соединения формулы (М). Потом в соединении формулы (М) удаляют защитную группу в стандартных условиях, известных специалисту в данной области, с получением соединения формулы (II-1).

D. Получение соединений формулы (II-2)

Соединения формулы (II-2) представляют собой соединения формулы (II), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^1 представляет собой $-R^8-OH$, R^2 и R^{13} представляют собой, каждый, $-CH_2-OH$, и $\textcircled{A}$ представляет собой конденсированное пиразолильное кольцо, получали способом, который представлен ниже на реакционной схеме 2В, где R^5 , R^6 и R^8 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (II), и Pg^2 представляет собой кислородзащитную группу, такую как, но ей не ограничиваясь, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или ацетил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 2В



Соединения формулы (Н), получают способами, известными специалистам в данной области, или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США № 7601874.

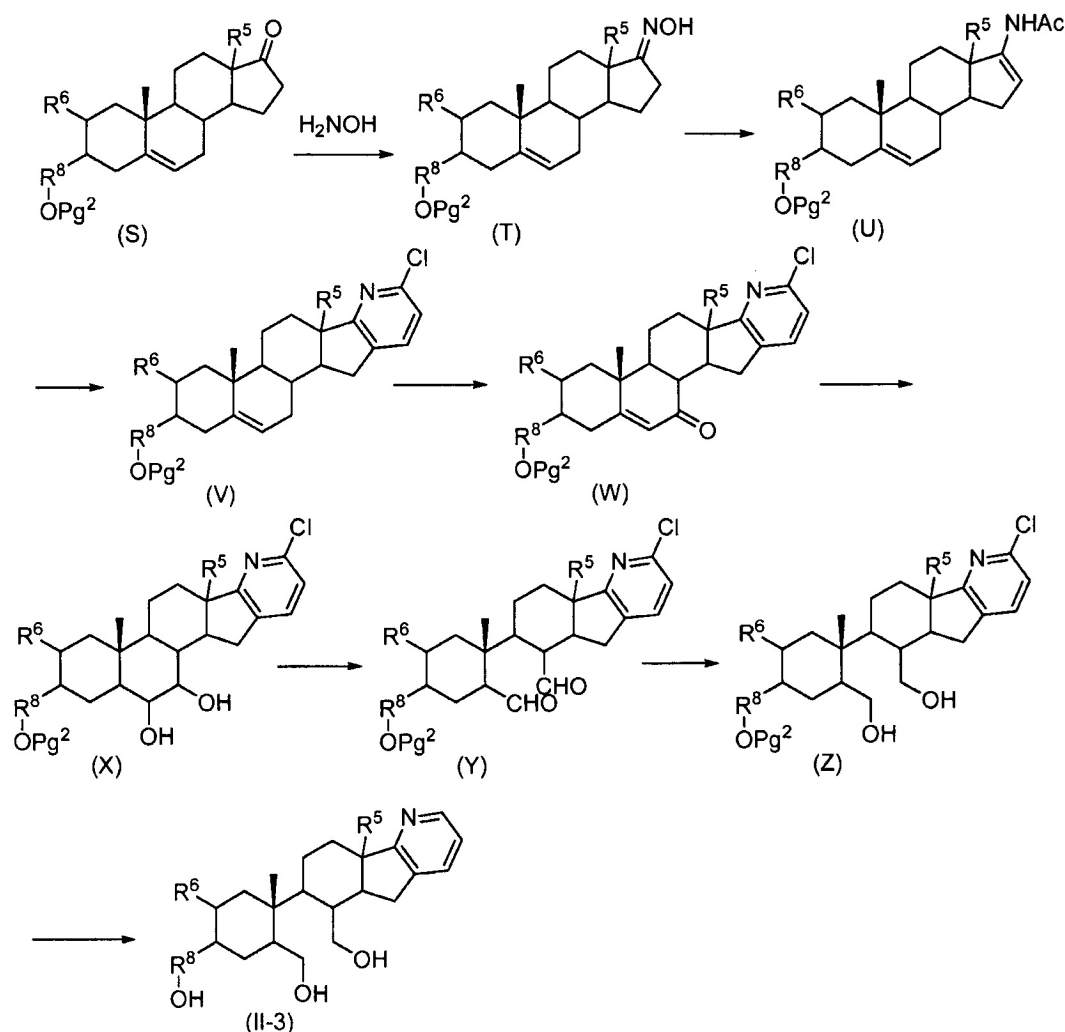
В общем случае соединения формулы (II-2) получают способом, показанным выше на реакционной схеме 2В, сначала обработкой соединения формулы (N) соответствующим эфиром муравьиной кислоты, таким как этилформиат, в основных условиях в апротонном растворителе с получением соединения формулы (O), которое затем обрабатывают гидразином в протонном растворителе с получением соединения формулы (P). Потом в соединении формулы (P) удаляют защитную группу в стандартных

условиях, известных специалисту в данной области, с получением соединения формулы (Q). Обработка соединения формулы (Q) периодатом натрия в ТГФ окислительно расщепляет диол, обеспечивая промежуточное соединение диальдегида, которое затем восстанавливают боргидридом натрия в ТГФ с получением соединения формулы (R), в котором потом удаляют защитную группу в стандартных условиях в апротонном растворителе с получением соединения формулы (II-2).

Е. Получение соединений формулы (II-3)

Соединения формулы (II-3) представляют собой соединения формулы (II), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^1 представляет собой $-R^8-OH$, R^2 и R^{13} представляют собой, каждый, $-CH_2-OH$, и $\textcircled{A}$ представляет собой конденсированное пиридинильное кольцо, получали способом, который представлен ниже на реакционной схеме 2С, где R^5 , R^6 и R^8 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (II), Ac представляет собой ацетил, и Pg^2 и Pg^3 независимо выбраны из кислородзащитной группы, такой как, но ей не ограничиваясь, пивалоил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 2С



Соединения формулы (S) получают способами, известными специалистам в данной области, или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США

№ 7601874.

В общем случае соединения формулы (II-3) получают способом, показанным выше на реакционной схеме 2С, сначала обработкой соединения формулы (S) гидрохлоридом гидроксилamina в протонном растворителе с получением соединения формулы (Т).

5 Обработка соединения формулы (Т) в условиях восстановительного ацетилирования, например, обработка фосфорилхлоридом в апротонном растворителе, дает соединение формулы (U), которое затем конденсируется в кислых условиях с получением соединения формулы (V). Затем соединение формулы (V) подвергают окислению в условиях аллильного окисления, например, с использованием катализатора и пероксида, с
10 получением соединения формулы (W), которое затем подвергают гидроборированию в стандартных условиях с получением соединения формулы (X). Обработка соединения формулы (X) периодатом натрия в ТГФ окислительно расщепляет диол, обеспечивая промежуточное диальдегидное соединение (Y), которое затем восстанавливают боргидридом натрия в ТГФ с получением соединения формулы (Z), которое потом
15 обрабатывают в стандартных условиях каталитического гидрирования, например, с использованием металлического палладия на угле в атмосфере водорода, для удаления группы хлора, а затем защитные группы удаляют в стандартных условиях с получением соединения формулы (II-3).

Альтернативно, соединения формулы (Z) могут быть обработаны в стандартных
20 условиях защиты кислорода с получением соединения формулы (II), в которой R^2 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{OPg}^1$ и R^{13} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{OH}$, которое затем может быть обработано в стандартных условиях образования уходящей группы, например, обработкой соединения формулы (G) соответствующей кислород-активирующей группой
25 в основных условиях в апротонном растворителе с получением соединения, в котором R^2 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{OPg}^1$ и R^{13} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{olg}^1$, где Lg^1 представляет собой функциональную группу, такую как мезил или тозил, которая образует удаляемую группу с кислородом, к которому она присоединена. Затем это
30 соединение может быть обработано соответствующим нуклеофильным азидом в апротонном растворителе с получением соединения, в котором R^{13} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{N}_3$. Это соединение может быть дополнительно восстановлено с образованием соединения, где R^1 представляет собой $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^2 представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$ и R^{13}
35 представляет собой $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

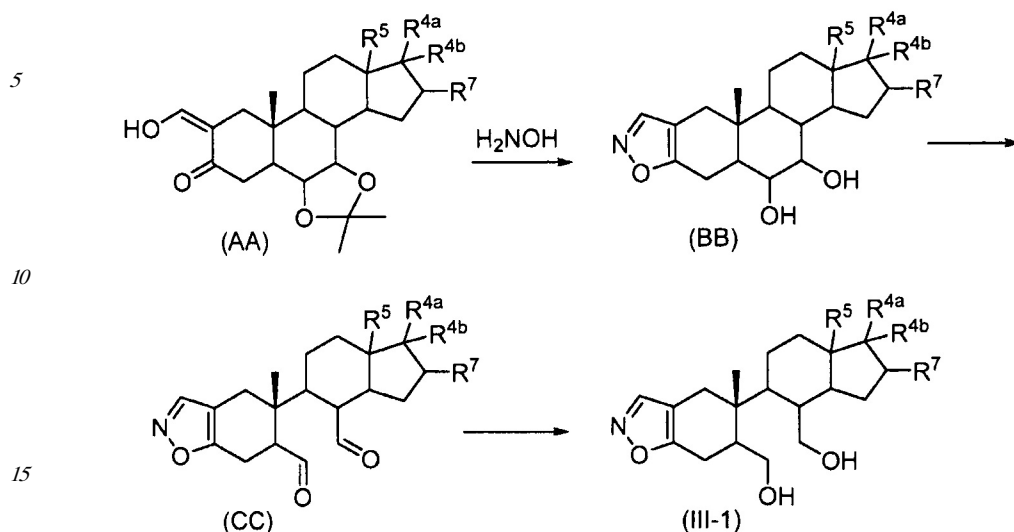
Соединение формулы (II), где  представляют собой другие необязательно замещенные конденсированные гетероциклические кольца или другие необязательно замещенные конденсированные гетероарильные кольца, могут быть получены способом,
40 аналогичным описанному выше.

Е. Получение соединений формулы (III-1)

Соединения формулы (III-1) представляют собой соединения формулы (III), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^2 и R^{13} представляют собой,
45 каждый, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, и  представляет собой изоксазолильное кольцо, получают способом, который представлен ниже на реакционной схеме 3А, где R^{4a} и R^{4b} , R^5 и R^7 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений

формулы (III):

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 3А



Соединения формулы (AA), получают способами, известными специалисту в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным выше в реакционной

схеме 2В для получения соединений формулы (О), или способами, которые аналогичны

способам, описанным в патенте США № 7601874.

В общем случае соединения формулы (III-1) получают способом, показанным выше на реакционной схеме 3А, сначала обработкой соединения формулы (AA) гидрохлоридом гидроксилamina в условиях конденсации в протонном растворителе с получением соединения формулы (BB), которое затем обрабатывают перйодатом натрия в ТГФ с окислительным расщеплением диола с получением соединения формулы (CC), которое потом восстанавливают стандартными способами, известными

специалистам в данной области техники, с получением соединения формулы (III-1).

Альтернативно, соединения формулы (AA) обрабатывают гидразином в кислотных

условиях в протонном растворителе с образованием соединения, в котором



представляет собой конденсированное пиразолильное кольцо, которое затем может быть обработано уксусной кислотой с образованием конденсированных-пиразолильных соединений, соответствующих соединениям формулы (BB), представленной выше.

Далее, аналогичным образом обрабатывают соединения формулы (BB), представленной выше, с образованием соединений диальдегидконденсированного пиразолила, соответствующих соединению формулы (CC), которые затем могут быть восстановлены

стандартными способами с получением соединений формулы (III), где



представляет собой конденсированное пиразолильное кольцо и R^2 и R^{13} оба представляют собой $-CH_2OH$.

Г. Получение соединений формулы (III-2)

Соединения формулы (III-2) представляют собой соединения формулы (III), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^2 и R^{13} представляют собой,

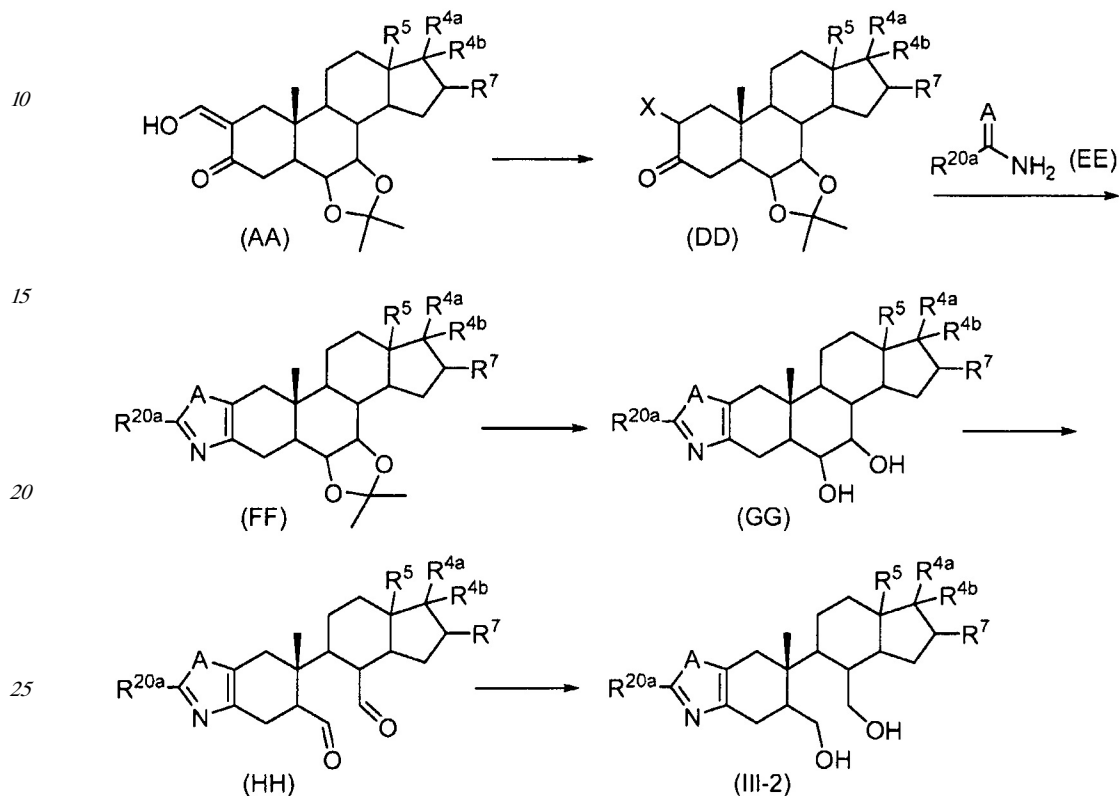
каждый, $-CH_2-OH$, и



представляет собой конденсированное тиазолильное или

оксазолильное кольцо, и получают способом, который представлен ниже на реакционной схеме 3В, где R^{4a} и R^{4b} , R^5 и R^7 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (III), R^{20a} представляет собой алкил, X представляет собой галоген, предпочтительно бром или хлор, и А представляет собой кислород или серу:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 3В



Соединения формулы (AA) получают способами, известными специалисту в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным выше в реакционной схеме 2В для получения соединений формулы (O), или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США № 7601874.

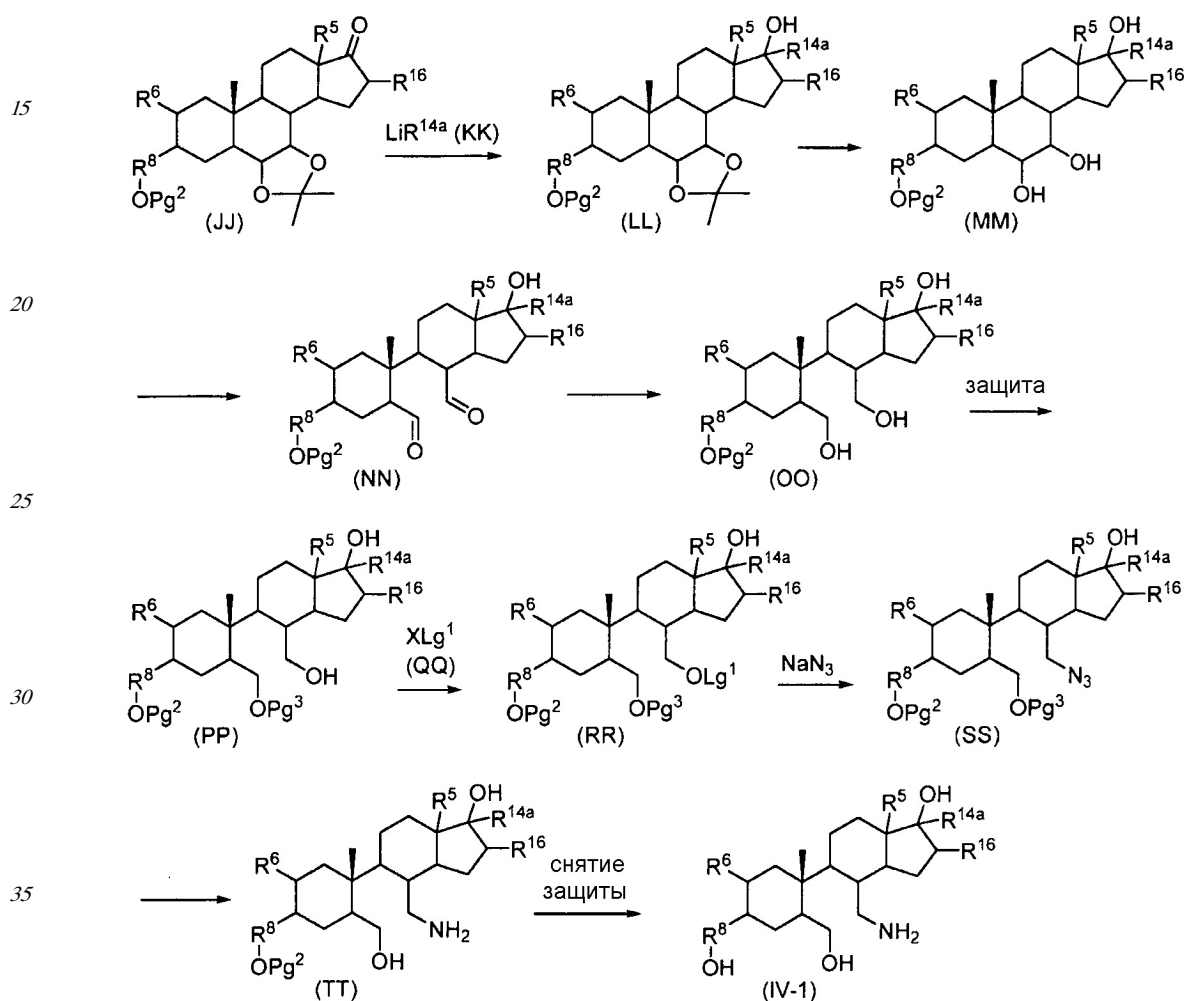
В общем случае соединения формулы (III-2) получают способом, показанным на реакционной схеме 3В выше, сначала обработкой соединения формулы (AA) галогенирующим агентом, таким как N-бромсукцинимид, в основных условиях с получением соединения формулы (DD). Далее, соединение формулы (DD) обрабатывают соединением формулы (EE) в условиях конденсации с получением соединения формулы (FF), которое потом обрабатывают в кислотных условиях в протонном растворителе с получением соединения формулы (GG), которое затем обрабатывают перйодатом натрия в ТГФ с окислительным расщеплением диола с получением соединения формулы (HH), которое потом восстанавливают стандартными способами, известными специалистам в данной области техники, с получением соединения формулы (III-2).

Н. Получение соединений формулы (IV-1)

Соединения формулы (IV-1) представляют собой соединения формулы (IV), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^1 представляет собой $-R^8-OH$, R^2 представляет собой $-CH_2OH$, R^{13} представляет собой $-CH_2NH_2$, R^{14} представляет собой алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил,

и R^{15} представляет собой -ОН, и получают способом, который представлен на
 реакционной схеме 4А ниже, где R^5 , R^8 и R^{16} являются такими, как описано выше в
 разделе Сущность изобретения для соединений формулы (IV), R^{14a} представляет собой
 алкинил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил,
 Pg^2 и Pg^3 каждый независимо выбран из кислородзащитной группы, такой как, но ими
 не ограничиваясь, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, ацетил или
 пивалоил, Lg^1 представляет собой радикал, который образует удаляемую группу с
 кислородом, к которому он присоединен, например мезил или тозил, и X представляет
 собой бром или хлор:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 4А



Соединения формулы (JJ) получают способами, известными специалисту в данной
 области, или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США
 № 7601874. Соединения формул (KK) и (QQ) являются коммерчески доступными или
 могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области.

В общем случае соединения формулы (IV-1) получают способом, показанным на
 реакционной схеме 4А выше, сначала обработкой соединения формулы (JJ) соединением
 лития формулы (KK) в стандартных условиях нуклеофильного присоединения, таких
 как соответствующие производные лития в апротонном растворителе, с получением
 соединения формулы (LL). Соединение формулы (LL) затем обрабатывали уксусной
 кислотой для удаления ацетонидной группы с получением соединения формулы (MM).

Взаимодействие с периодатом натрия в апротонном растворителе, таком как ТГФ, окислительно расщепляет диол с получением соединения формулы (NN). Восстановление боргидридом натрия альдегидных групп дает соединение формулы (OO). Селективная защита одного из первичных гидроксильных групп в стандартных условиях, таких как обработка соединения формулы (OO) соответствующей кислородзащитной группой в основных условиях в апротонном растворителе, дает соединение формулы (PP). Соединение формулы (PP) затем обрабатывают соединением формулы (QQ) в стандартных условиях образования удаляемых групп, таких как обработка соответствующей кислород-активирующей группой в основных условиях в апротонном растворителе, с получением соединения формулы (RR). Затем соединение формулы (RR) обрабатывают азидом натрия в апротонном растворителе, таком как ДМФ, с получением соединения формулы (SS), которое потом восстанавливают в стандартных условиях восстановления с получением соединения формулы (TT), у которого дополнительно удаляют защитную группу с получением соединения формулы (IV-1).

Альтернативно, соединения формулы (LL), где Pg^2 представляет собой трет-бутилдифенилсилил, могут быть обработаны, например, фторидом тетрабутиламмония в апротонном растворителе с получением свободного гидроксильного соединения, которое затем может быть обработано уксусным ангидридом с получением соединения формулы (LL), где Pg^2 представляет собой ацетил, которое может быть дополнительно обработано способом, аналогичным показанному выше в реакционной схеме 4А, с получением соединения формулы (IV-1).

Альтернативно, удаление группы Pg^2 из соединений формулы (OO) в стандартных условиях, таких как обработка соединения формулы (OO) фторидом тетрабутиламмония (например, когда Pg^2 представляет собой трет-бутилдифенилсилил) или карбонатом калия (например, когда Pg^2 представляет собой ацетил), дает соединение формулы (IV), как определено выше в разделе Сущность изобретения.

Соединения формулы (IV-1) могут быть дополнительно обработаны паратолуолсульфоновой кислотой в стандартных условиях с образованием соединений формулы (IV), в которой R^{14} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, и R^{15} представляет собой прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен.

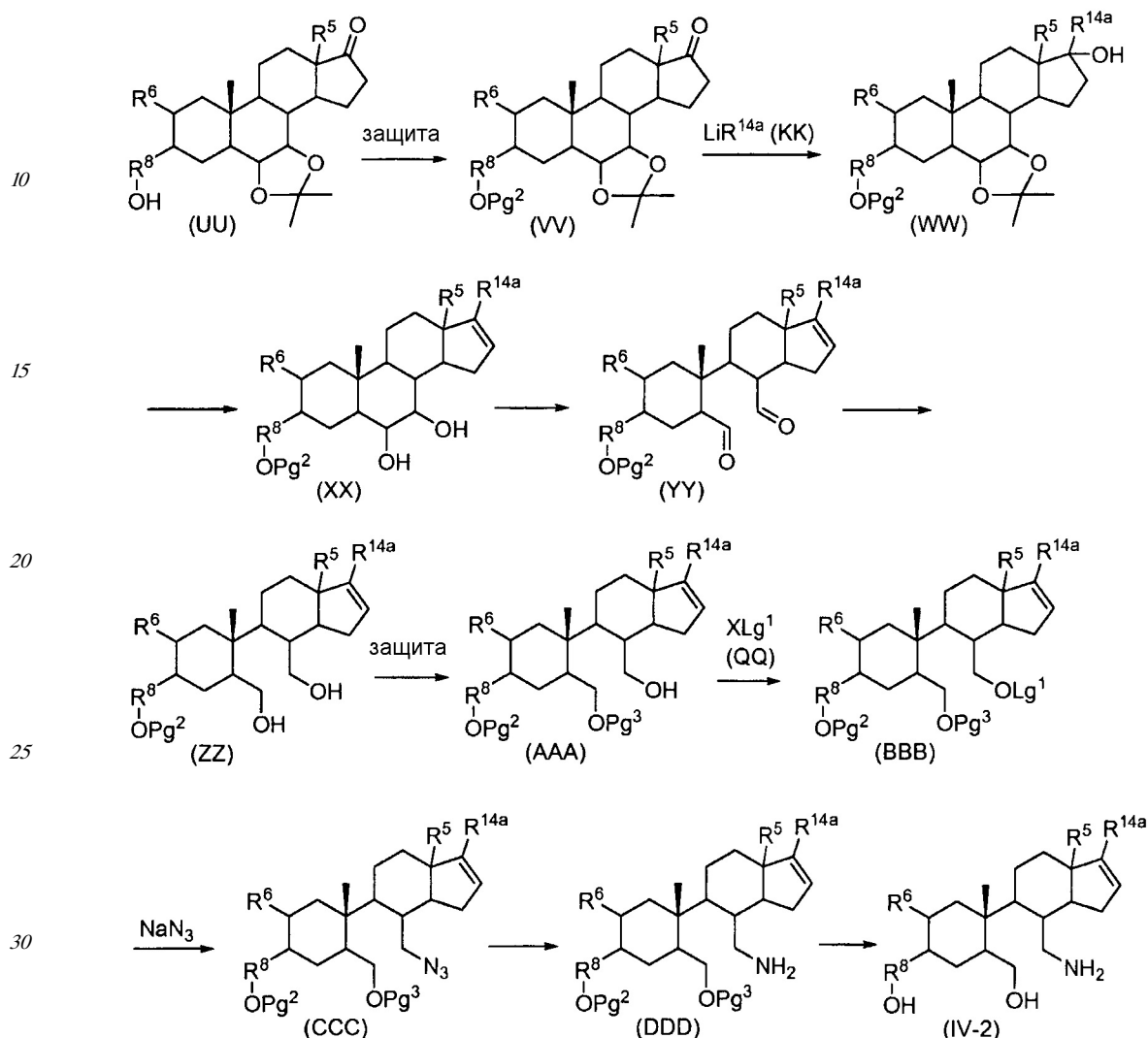
I. Получение соединений формулы (IV-2)

Соединения формулы (IV-2) представляют собой соединения формулы (IV), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^1 представляет собой $-R^8-OH$, R^2 представляет собой $-CH_2OH$, R^{13} представляет собой $-CH_2NH_2$, R^{14} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, R^{15} представляет собой прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен, и R^{16} представляет собой водород, получали способом, который представлен ниже на реакционной схеме 4А, где R^5 и R^8 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (IV), R^{14a} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, Pg^2 и Pg^3 , каждый, независимо выбраны из кислородзащитной группы, такой как, но ими не ограничиваясь, трет-бутидиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, ацетил или пивалоил,

Lg¹ представляет собой радикал, который образует удаляемую группу с кислородом, к которому он присоединен, например, мезил или тозил, и X представляет собой бром или хлор:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 4В

5



30

Соединения формулы (UU) получают способами, известными специалисту в данной области, или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США № 7601874. Соединения формул (KK) и (QQ) являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области.

35

В общем случае соединения формулы (IV-2) получают способом, показанным выше на реакционной схеме 4В, сначала путем введения защитной группы в соединение формулы (UU) в стандартных условиях защиты кислорода, таких как обработка соединения формулы (UU) соответствующей кислородзащитной группой в основных условиях в апротонном растворителе, с получением соединения формулы (VV), которое затем обрабатывают соединением лития формулы (KK) в стандартных условиях нуклеофильного присоединения, таких как соответствующие производные лития в апротонном растворителе, с получением соединения формулы (WW), с которого потом удаляют защитную группу стандартными способами с получением соединения формулы (XX). Соединение формулы (XX) затем подвергают взаимодействию с перйодатом натрия с получением соединения формулы (YY). Восстановление боргидридом натрия

40

45

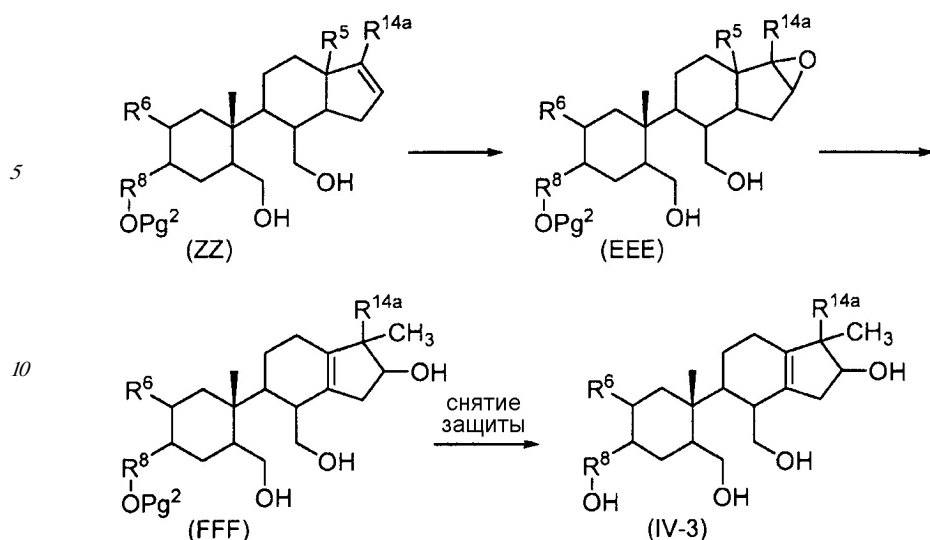
альдегидных групп дает соединение формулы (ZZ). Селективная защита одного из первичных гидроксильных групп в стандартных условиях, таких как обработка соединения формулы (ZZ) соответствующей кислородзащитной группой в основных условиях в апротонном растворителе, дает соединение формулы (AAA). Соединение формулы (AAA) затем обрабатывают соединением формулы (QQ) в стандартных условиях образования удаляемых групп, таких как обработка соответствующей активирующей кислород группой в основных условиях в апротонном растворителе, с получением соединения формулы (BBB). Соединение формулы (BBB) затем обрабатывают путем взаимодействия с азидом натрия в апротонном растворителе, таком как ДМФ, с получением соединения формулы (CCC), которое потом восстанавливают в стандартных условиях восстановления с получением соединения формулы (DDD), у которого затем удаляют защитную группу в стандартных условиях с получением соединения формулы (IV-2).

Альтернативно, удаление группы Pg^2 из соединений формулы (ZZ) в стандартных условиях, таких как обработка соединения формулы (ZZ) фторидом тетрабутиламмония (например, в случае, когда Pg^2 представляет собой трет-бутилдифенилсилил) или карбонатом калия (например, в случае, когда Pg^2 представляет собой ацетил), дает соединение формулы (IV), как определено выше в разделе Сущность изобретения.

J. Получение соединений формулы (IV-3)

Соединения формулы (IV-3) представляют собой соединения формулы (IV), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R^1 представляет собой $-R^8-OH$, R^2 представляет собой $-CH_2OH$, R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14, R^{13} представляет собой $-CH_2NH_2$, R^{14} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, R^{15} представляет собой метил, и R^{16} представляет собой водород, получали способом, который представлен ниже на реакционной схеме 4C, где R^5 и R^8 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (IV), R^{14a} представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, R^{15a} представляет собой метил, и Pg^2 выбран из кислородзащитных групп, таких как, но ими не ограничиваясь, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, ацетил, предпочтительно ацетил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 4C



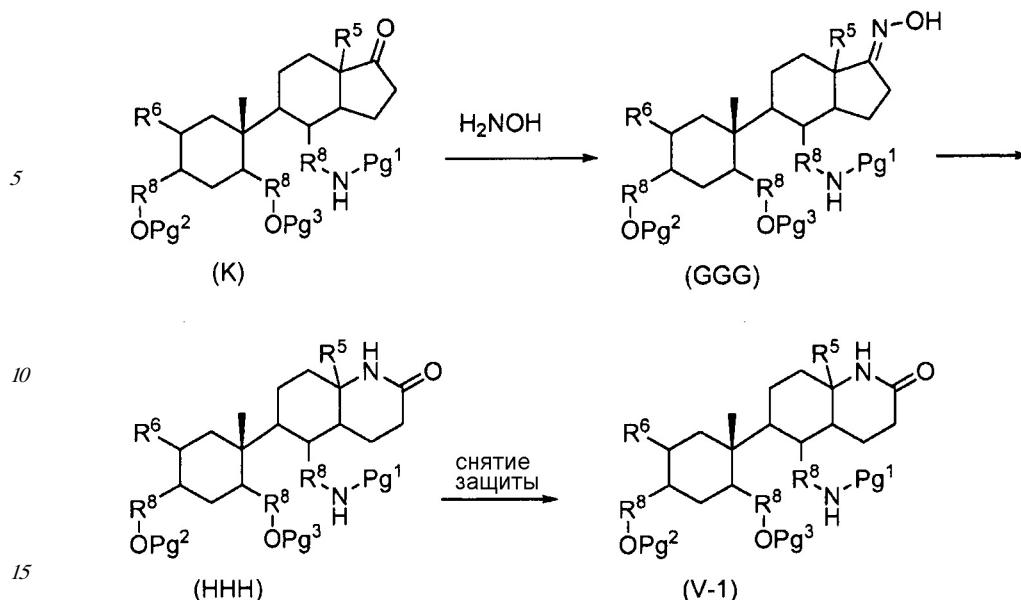
Соединения формулы (ZZ) получают способами, известными специалисту в данной области, или способами, описанными в настоящем документе.

В общем случае соединения формулы (IV-3) получают способом, показанным выше на реакционной схеме 4С, сначала обработкой соединения формулы (ZZ) окисляющим агентом, таким как мета-хлорпероксибензойная кислота, в апротонном растворителе с получением соединения формулы (EEE), затем обрабатывают уксусной кислотой с получением соединения формулы (FFF). Защитную группу Pg^2 удаляют стандартными способами, известными специалисту в данной области техники, такими как обработка карбонатом калия в протонном растворителе, с получением соединения формулы (IV-3).

К. Получение соединений формулы (V-1)

Соединения формулы (V-1) представляют собой соединения формулы (V), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где r равно 1, R^1 и R^2 представляют собой, каждый, $-\text{R}^8-\text{OH}$, R^{13} представляет собой $-\text{R}^8-\text{NH}_2$, R^{17} представляет собой водород и R^{18} представляет собой оксо, и получают способом, который представлен ниже на реакционной схеме 5, где R^5 , R^6 и R^8 являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (V), Pg^1 представляет собой азотзащитную группу, такую как трет-бутоксикарбонил, и Pg^2 и Pg^3 каждый независимо выбран из кислородзащитных групп, таких как, но ими не ограничиваясь, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или ацетил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 5



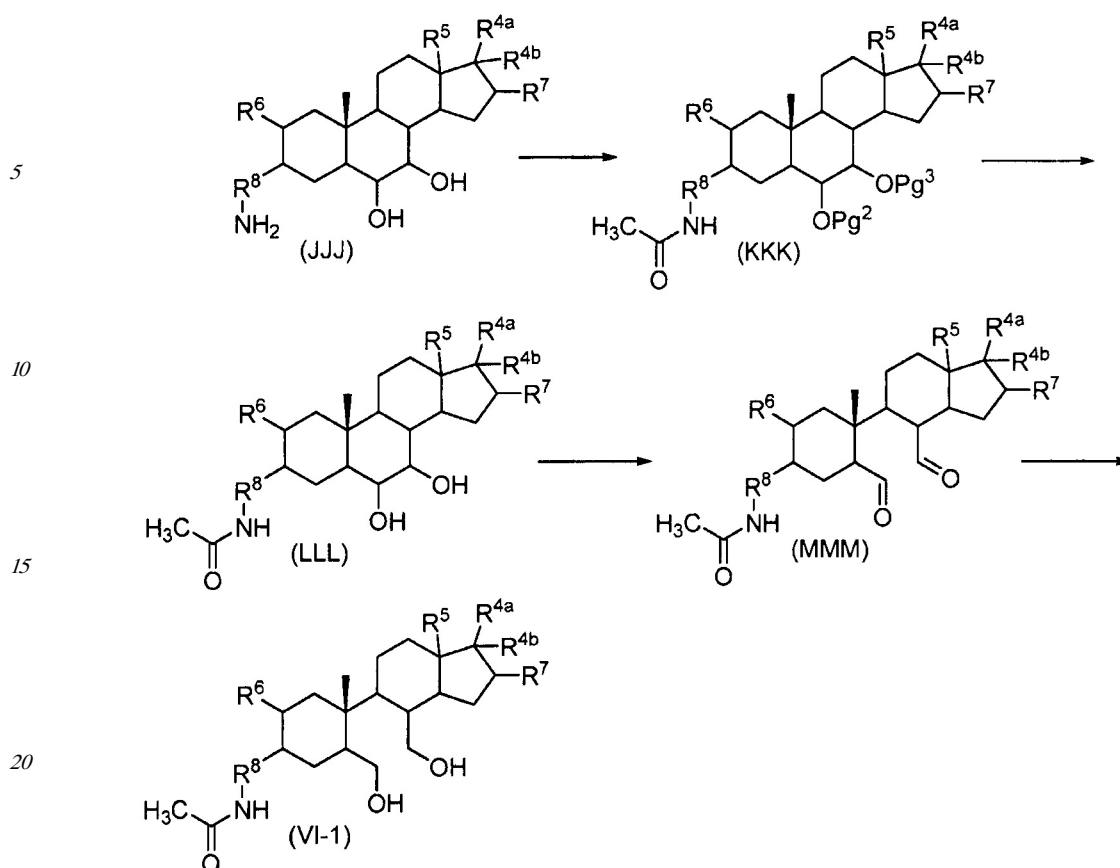
Соединения формулы (K) получают способами, известными специалисту в данной области, или способами, описанными в настоящем документе.

В общем случае соединения формулы (V-1) получают способом, показанным выше на реакционной схеме 5, сначала обработкой соединения формулы (K) гидроксиламином в стандартных условиях, например, в основных условиях в апротонном растворителе, с получением соединения формулы (GGG). Затем соединение формулы (GGG) обрабатывают в стандартных условиях перегруппировки Бекмана, например, в кислотных условиях в протонном растворителе, с получением соединения формулы (HHH), у которого удаляют защитную группу в стандартных условиях с получением соединения формулы (V-1).

L. Получение соединений формулы (VI-1))

Соединения формулы (VI-1) представляют собой соединения формулы (VI), как описано выше в разделе Сущность изобретения, где R² и R¹³ представляют собой, каждый, -CH₂OH и R¹⁹ представляет собой -R⁸-N(H)C(O)R⁹, где R⁹ является таким, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (VI), получали способом, который представлен ниже на реакционной схеме 6, где R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ являются такими, как описано выше в разделе Сущность изобретения для соединений формулы (VI), и Pg² и Pg³ представляют собой каждый ацетил:

РЕАКЦИОННАЯ СХЕМА 6



Соединения формулы (JJJ) получают способами, известными специалисту в данной области, или способами, которые аналогичны способам, описанным в патенте США № 6635629.

В общем случае соединения формулы (VI-1) получают способом, показанным выше на реакционной схеме 6, сначала обработкой соединения формулы (JJJ) соответствующим ацетилирующим агентом, таким как уксусный ангидрид, с получением соединения формулы (KKK). У первичных гидроксильных групп на соединении формулы (KKK) удаляют защитные группы в стандартных условиях, таких как основные условия в протонном растворителе, с получением соединения формулы (LLL). Затем соединение формулы (LLL) взаимодействует с периодатом натрия с получением соединения формулы (MMM). Восстановление боргидридом натрия альдегидных групп дает соединение формулы (VI-1).

Все соединения, получение которых описано в настоящем документе, которые могут существовать в форме свободного основания или в форме свободного основания или кислоты, могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки соответствующей неорганической или органической кислотой или основанием. Соли соединений, полученных ниже, могут быть преобразованы в их форму свободного основания или кислоты стандартными способами. Кроме того, все соединения по настоящему изобретению, которые содержат кислоту или эфирную группу, можно превратить в соответствующий эфир или кислоту соответственно, способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, описанными в настоящем документе.

Типичные соединения по изобретению, которые были получены способами, описанными в настоящем документе, включают (но ими не ограничиваются) соединения, приведенные ниже в таблице 1. Номера соединений в таблице соответствуют номерам

соединений в примерах 39-42, описанных ниже (но не соответствуют номерам соединений в примерах 1-38, описанных ниже).

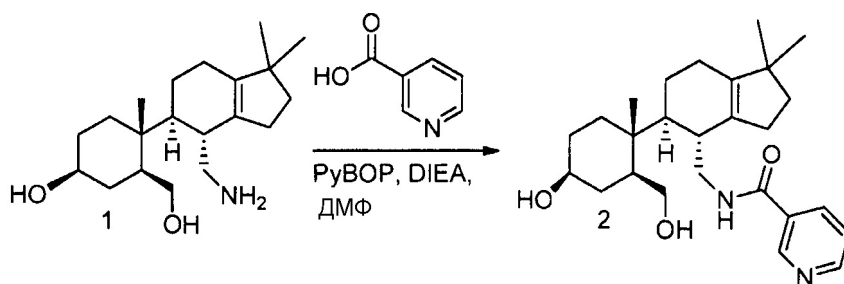
Таблица 1	
Соединение №	Название соединения
Соединение № 1	N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)никотинамид
Соединение № 2	(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-диметил-4-((1-метилпиперидин-4-иламино)метил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол
Соединение № 3	(E)-2-циано-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилгуанидин
Соединение № 4	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина
Соединение № 5	1-этил-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)мочевина
Соединение № 6	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилтиомочевина
Соединение № 7	(1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-8а-метил-2,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидроиндено[1,2-с]пирозол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол дигидрохлорид
Соединение № 8	(4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-6-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-8а-метилоктагидрохиолин-2(1H)-он
Соединение № 9	(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(аминометил)-9а-метил-5а,6,7,8,9,9а-гексагидро-5H-индено[1,2-б]пиридин-7-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол
Соединение № 10	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол гидрохлорид
Соединение № 11	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ол ацетат
Соединение № 12	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 13	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3-(фуран-2-ил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол
Соединение № 14	(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(аминометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидро-спиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол ацетат
Соединение № 15	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 16	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол
Соединение № 17	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 18	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 19	(1S,2R,4R,5S)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-2-ол
Соединение № 20	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 21	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанол
Соединение № 22	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-5-ил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанол
Соединение № 23	((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(гидроксиметил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[д]изоксазол-6-ил)метанол
Соединение № 24	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(гидроксиметил)-2,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[д]тиазол-6-ил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанол
Соединение № 25	(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексанол
Соединение № 26	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 27	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 28	(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-этинил-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ол
Соединение № 29	(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидро-спиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексанол

Соединение № 30	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(фуран-2-ил)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексано́л
Соединение № 31	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-1-ол
Соединение № 32	N-((1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-5-ил)-4-метилциклогексил)ацетамид
Соединение № 33	(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(гидроксиметил)-8а-метил-1,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-4-метилциклогексано́л
Соединение № 34	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ол
Соединение № 35	(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-4-метилциклогексано́л
Соединение № 36	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ол
Соединение № 37	(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-2-ол
Соединение № 38	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ол

Следующие примеры приведены с иллюстративной целью, а не с целью ограничения объема настоящего изобретения. Таким образом, следующие примеры описывают синтез типичных соединений по настоящему изобретению и соединений, используемых в получении соединений по изобретению, а также типичные исследования этих соединений.

ПРИМЕР 1

Синтез N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-4-ил)метил)никотинамида (соединение № 2)

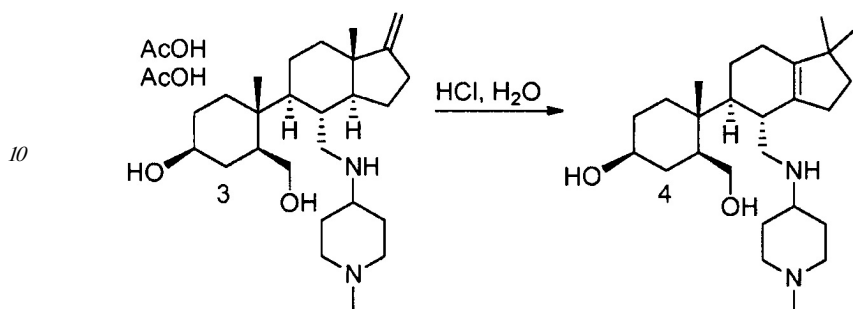


К раствору (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(аминометил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексано́ла (соединение № 1, 53 мг, 0,16 ммоль), PyBOP (104 мг, 0,200 ммоль) и никотиновой кислоты (25 мг, 0,20 ммоль) в ДМФ добавляли DIEA (0,07 мл, 0,4 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере аргона в течение 16 часов. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (40 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5×10 мл) и насыщенным солевым раствором (2×10 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-4-ил)метил)никотинамида (соединение № 2, 37 мг, 53%) в виде бесцветной пены. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,94 (с, 1H), 8,68 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,4, 5,3 Гц, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,56 (дд, J=13, 3,6 Гц, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,09-3,24 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,13-2,20 (м, 15H), 1,02 (с, 3H), 0,94 (с, 3H), 0,77 (с, 3H); ¹³C ЯМР (CD₃OD): δ 167,8, 152,6, 148,9, 144,8, 136,8, 135,0, 132,3, 125,2, 71,4, 63,3, 46,7, 44,2, 43,6, 41,6, 40,3,

38,6, 38,2, 35,7, 34,0, 33,0, 32,2, 27,2, 25,7, 20,9, 20,6, 19,9. ES-MS m/z 427 ($[M+1]^+$).

ПРИМЕР 2

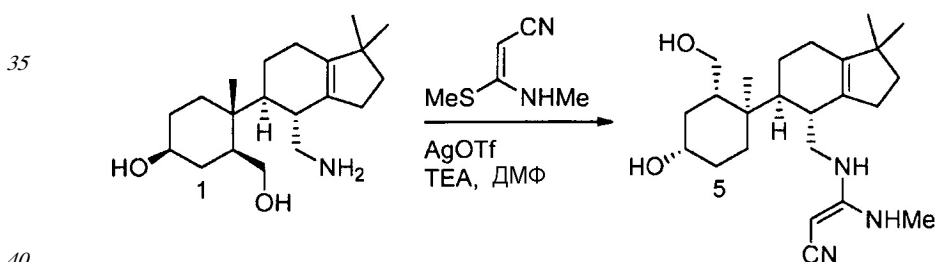
Синтез (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-диметил-4-((1-метилпиперидин-4-иламино)метил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 4)



15 Раствор (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-метил-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-метил-1-метилтен-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)амино)метил)октагидро-1H-инден-5-ил)циклогексанол диацетата (соединение № 3, 153 мг, 0,284 ммоль) в 1 н. HCl (водный) (6,9 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали до 0°C, значение pH устанавливали равным 12, используя 10н NaOH (водный), и экстрагировали EtOAc (3×20
20 мл). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-диметил-4-((1-метилпиперидин-4-иламино)метил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 4, 80 мг, 67%) в виде пены желтого цвета. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 3,82 (дд, $J=11$, 2,3 Гц, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,73 (дд, $J=12$, 2,9 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,20-2,20 (м, 22H), 0,99 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,90 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ 144,3, 135,5, 71,4, 63,4, 55,4, 55,3 (2C), 50,9, 46,7, 46,1, 43,7, 42,4, 40,2, 38,8, 37,7, 35,7, 34,2, 33,1, 32,7, 32,2 (2C), 27,3, 25,7, 20,9, 20,8, 20,0. ES-MS m/z 419 ($[M+1]^+$).

ПРИМЕР 3

30 Синтез (E)-2-циано-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилгуанидина (соединение № 5)

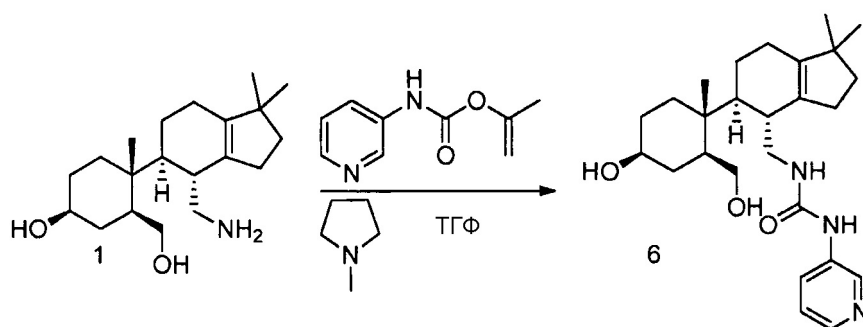


45 Раствор (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(аминометил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 1, 71 мг, 0,22 ммоль), S-метил-N-циано-N'-метил-карбамидотиоата (34 мг, 0,26 ммоль), TEA (150 мкл, 1,1 ммоль) и AgOTf (95 мг, 0,37 ммоль) в ДМФ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли EtOAc (40 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). После перемешивания в течение 2 часов слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл), затем объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3×20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали.

Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (4% затем 10% 15% MeOH/CH₂Cl₂) с получением (E)-2-циано-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилгуанидина (соединение № 5, 57 мг, 64%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 3,78 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,25-1,90 (5H), 1,80 (м, 1H), 1,65 (4H), 1,4-1,1 (5H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,80 (с, 3H). ES-MS m/z 403 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 4

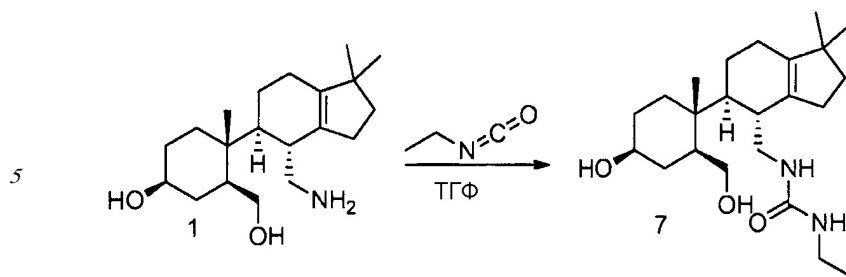
Синтез 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина (соединение № 6)



К раствору (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(аминометил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 1, 61 мг, 0,19 ммоль) и изопропенилового эфира пиридин-3-ил-карбаминовой кислоты (41 мг, 0,23 ммоль, полученного в соответствии с Gallou, I. et al., J. Org. Chem., 2005, 70 (17), стр. 6960-6963), в ТГФ (1,5 мл) добавляли 1-метилпирролидин (0,02 мл, 0,2 ммоль), и раствор нагревали до 55°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-(пиридин-3-ил)мочевина (соединение № 6, 67 мг, 80%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,53 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=1,4, 5,0 Гц, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,33 (дд, J=4,8, 8,4 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=3,1, 11 Гц, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,00 (дд, J=9,6, 14 Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 1,15-2,25 (м, 16H), 1,01 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,86 (с, 3H); ¹³C ЯМР (CD₃OD): δ 157,8, 144,7, 143,3, 140,8, 138,7, 135,1, 127,7, 125,2, 71,4, 63,3, 46,7, 44,1, 43,6, 41,7, 40,3, 38,7, 38,5, 35,6, 33,9, 33,0, 32,2, 27,2, 25,7, 20,9, 20,7, 19,9. ES-MS m/z 442 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 5

Синтез 1-этил-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)мочевина (соединение № 7)

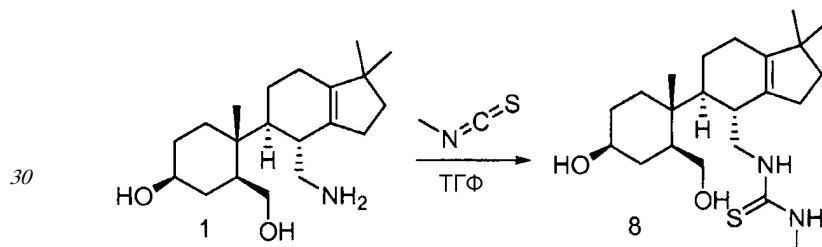


К раствору (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(аминометил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 1, 50 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1,6 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли этилизоцианат (0,03 мл, 0,4 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением 1-этил-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)мочевины (соединение № 7, 48 мг, 79%) в виде бесцветной пены.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 5,93 (м, 1H), 3,80 (дд, J=2,9, 10 Гц, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,16 (м, 3H), 2,88 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,18-2,22 (м, 17H), 1,08 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,83 (с, 3H); ¹³C ЯМР (CD₃OD): δ 161,1, 144,3, 135,4, 71,4, 63,3, 46,7, 44,1, 43,6, 41,4, 40,3, 38,8, 38,6, 35,8, 35,7, 34,0, 33,0, 32,2, 27,3, 25,7, 20,9, 20,7, 19,8, 15,9. ES-MS m/z 393 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 6

Синтез 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилтиомочевины (соединение № 8)



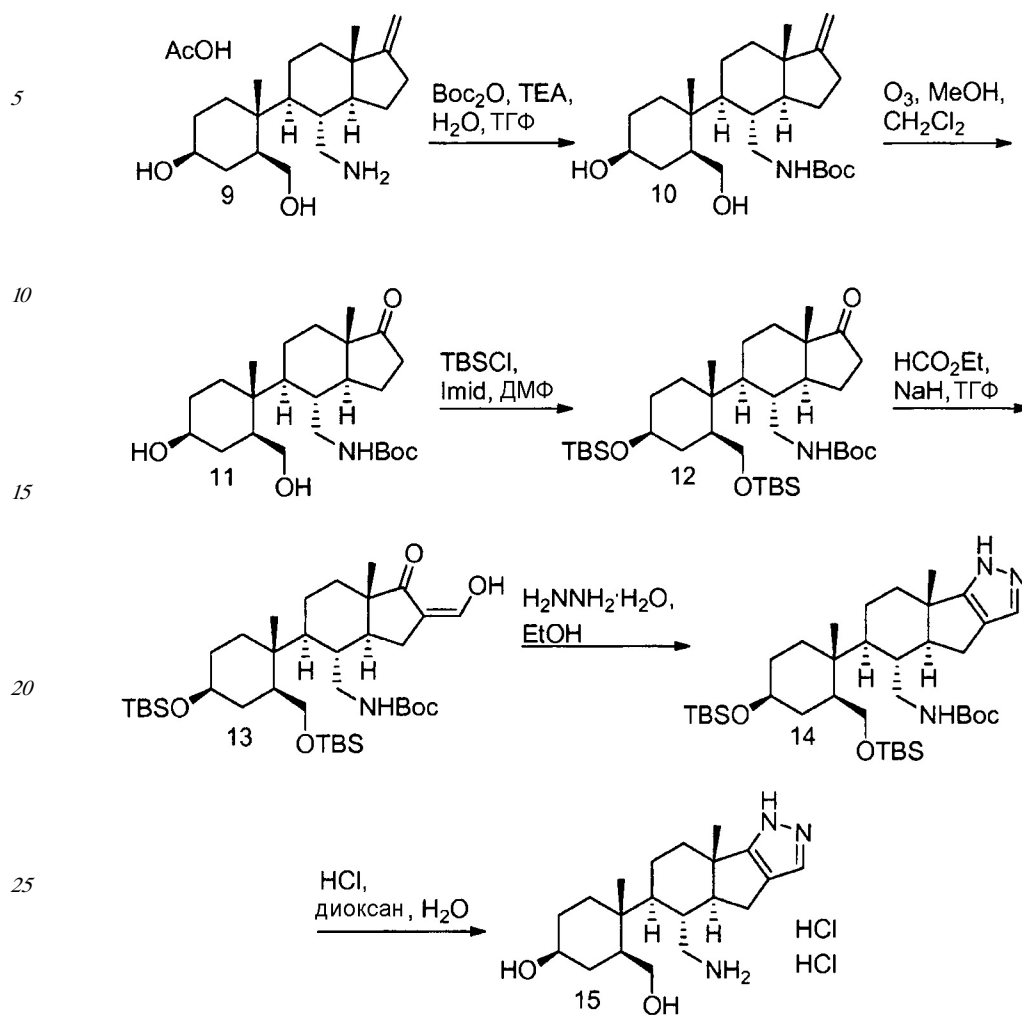
К раствору (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(аминометил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 1, 49 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли метилизотиоцианат (24 мг, 0,33 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилтиомочевины (соединение № 8, 51 мг, 85%) в виде бесцветной пены.

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 3,80 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,46 (м, 2H), 1,18-2,21 (м, 17H), 1,00 (с, 3H), 0,92 (с, 3H), 0,81 (с, 3H); ¹³C ЯМР (CD₃OD): δ 183,8, 144,6, 135,2, 71,4, 63,4, 46,7, 43,6, 41,3, 40,3, 38,6, 38,0, 35,7, 33,9, 32,9, 32,2, 30,7, 27,3, 25,7, 20,9, 20,8, 19,8. ES-MS m/z 395 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 7

Синтез (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-8a-метил-2,4,4a,5,6,7,8,8a-

октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол дигидрохлорида (соединение № 15)



А. К раствору (1S,3S,4R)-4-(((3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол ацетата (соединение № 9, 1,45 г, 3,80 ммоль) в 10% H_2O /ТГФ (19 мл) добавляли TEA (1,17 мл, 8,39 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (912 мг, 4,18 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли EtOAc (25 мл), и раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5×15 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 10, 1,78 г).

В. Суспензию трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 10, 1,78 г) в 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (20 мл) охлаждали до -78°C , при этом через смесь пропускали O_2 (газ), затем через смесь пропускали O_3 (газ) при -78°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество MeOH (19 мл) и CH_2Cl_2 (5 мл), и через смесь пропускали O_3 (газ) в течение еще 40 мин, затем струю O_2 (газ) в течение 10 мин. Смесь обрабатывали диметилсульфидом (1,4 мл, 19 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали. Раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (4×20 мл),

затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100:8 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-оксооктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 11, 1,45 г, 90% за 2 стадии) в виде бесцветной пены.

С. К раствору трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-оксооктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 11, 1,43 г, 3,38 ммоль) в ДМФ (6,8 мл) добавляли имидазол (644 мг, 9,46 ммоль) и TBSCl (1,27 г, 8,43 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 часов. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 1 н. HCl (водный) (2×30 мл) и насыщенным солевым раствором (5×30 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc /гексаны) с получением трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-оксооктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 12, 1,56 г, 71%) в виде бесцветной пены.

D. Раствор трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-оксооктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 12, 0,85 г, 1,3 ммоль) в ТГФ (2,6 мл) добавляли к суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в масле, 209 мг, 5,23 ммоль) в ТГФ (2,6 мл) при 0°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 мин при 0°C добавляли этилформиат (0,63 мл, 7,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл), потом EtOAc (20 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-2-(гидроксиметилен)-7a-метил-1-оксооктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 13, 0,89 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

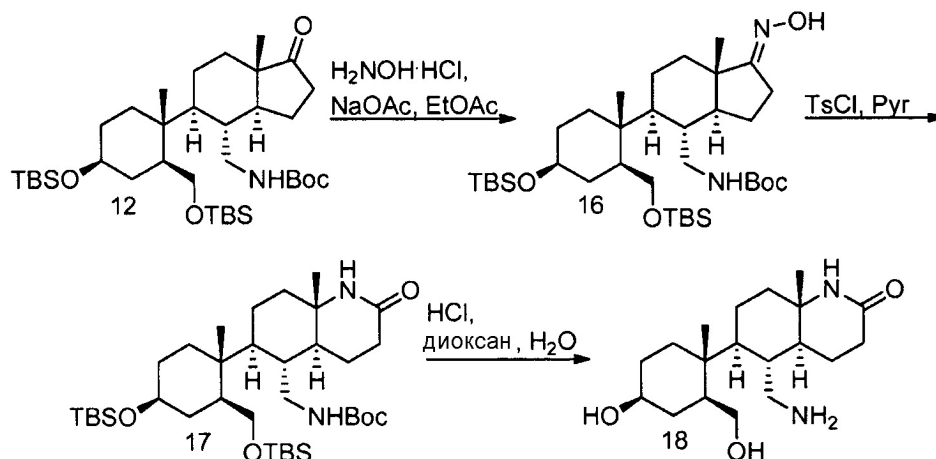
E. К раствору трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-2-(гидроксиметилен)-7a-метил-1-оксооктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 13, 203 мг, 0,298 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли гидразин гидрат (0,022 мл, 0,45 ммоль), и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, затем концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), и органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1:1 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением трет-бутил (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-8a-метил-1,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидроиндено[1,2-c]пиразол-5-ил)метил)карбамата (соединение № 14, 124 мг, 61% за 2 стадии) в виде бесцветной пены.

F. К суспензии трет-бутил (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-8a-метил-1,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидроиндено[1,2-c]пиразол-5-ил)метил)карбамата (соединение №

14, 60 мг, 0,089 ммоль) в смеси 1:1 H₂O/1,4-диоксан (2 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (2 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,3 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточной H₂O выполняли с помощью MeOH (5×20 мл). Остаток растворяли в MeOH (2 мл), и объем сокращали до около 0,5 мл в вакууме. Добавляли Et₂O (30 мл) с получением осадка светлого цвета, и супернатант декантировали. Добавляли дополнительно Et₂O (30 мл), и супернатант декантировали (2х). Остаток сушили в вакууме с получением (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-8a-метил-2,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол дигидрохлорида (соединение № 15, 31 мг, 84%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,80 (ушир. с, 2H), 7,39 (с, 1H), 3,54 (д, J=11 Гц, 1H), 3,26 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 1,09-2,50 (м, 15H), 0,98 (с, 3H), 0,90 (с, 3H). ES-MS m/z 348 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 8

Синтез (4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-6-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-8a-метилоктагидрохинолин-2(1H)-она (соединение № 18)



А. Смесь трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-оксооктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 12, 643 мг, 0,986 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (274 мг, 3,94 ммоль) и NaOAc (324 мг, 3,95 ммоль) нагревали с обратным холодильником в EtOH (14 мл) в атмосфере аргона в течение 2 часов, затем концентрировали. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл), и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-1-(гидроксиимино)-7a-метилоктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 16, 647 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

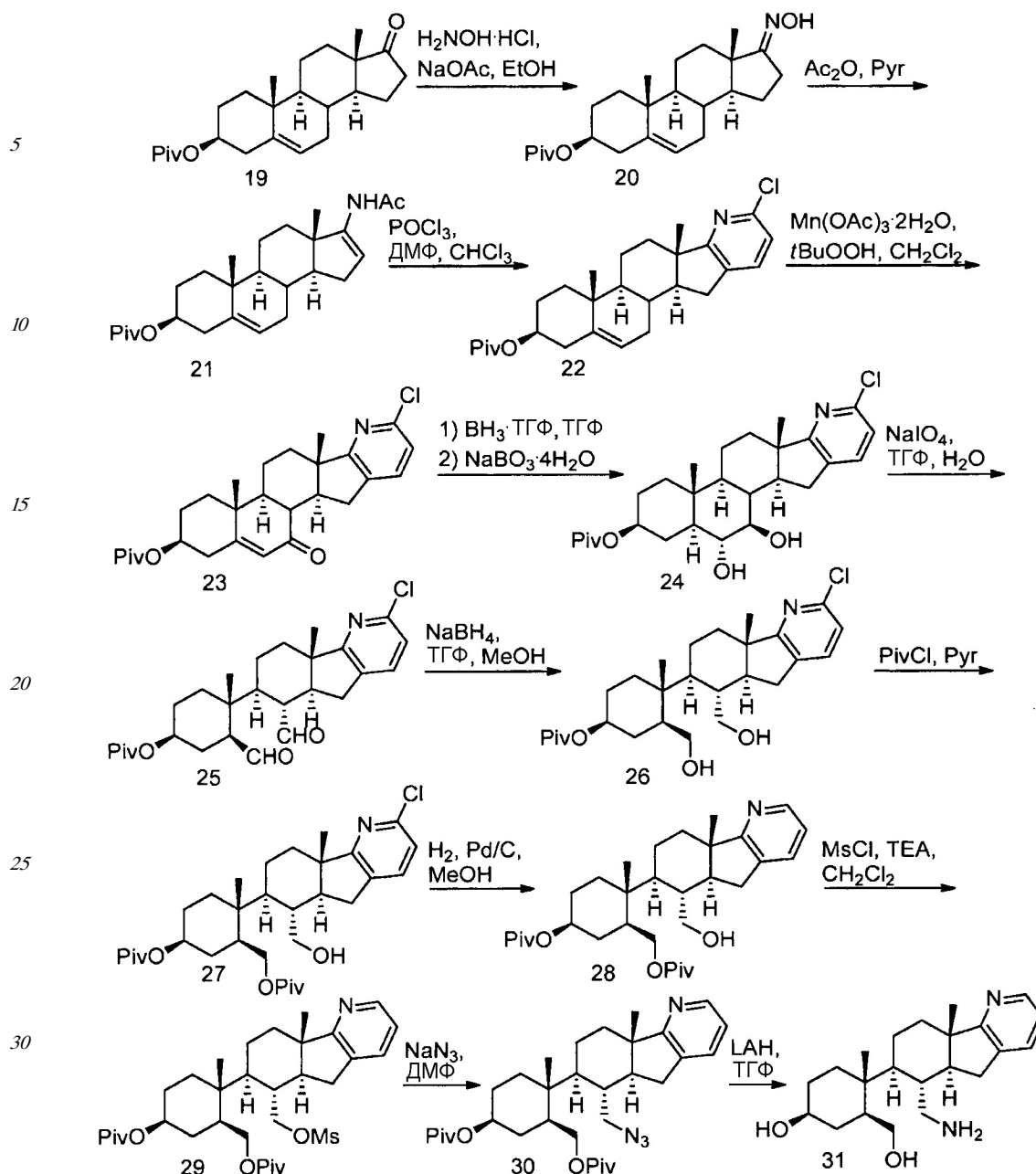
В. К раствору трет-бутил (((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-1-(гидроксиимино)-7a-метилоктагидро-1H-инден-4-ил)метил)карбамата (соединение № 16, 644 мг, 0,965 ммоль) в пиридине (8,0 мл) добавляли TsCl (202 мг, 1,06 ммоль) частями в течение 2 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов дополнительно добавляли TsCl (202 мг, 1,06 ммоль) и перемешивали в течение еще 6

часов. К смеси добавляли H₂O (10 мл), затем перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли EtOAc (80 мл), потом промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Азеотропное удаление остаточного пиридина выполняли с помощью PhMe (3×30 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (EtOAc) с получением трет-бутил (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-8a-метил-2-оксодекагидрохинолин-5-ил)метил)карбамата (соединение № 17, 186 мг, 28% за 2 стадии) в виде твердого вещества светлого цвета.

С. К суспензии трет-бутил (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-8a-метил-2-оксодекагидрохинолин-5-ил)метил)карбамата (соединение № 17, 186 мг, 0,279 ммоль) в смеси 1:1 H₂O/1,4-диоксан (3 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,25 часов, затем разбавляли CH₂Cl₂ (30 мл). Смесь промывали 1 н. раствором NaOH (водный) (10 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточной H₂O с помощью PhMe (30 мл). Остаток перемешивали в MeOH (30 мл), затем фильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси 20% MeOH/CH₂Cl₂ (30 мл), затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением (4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-6-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-8a-метилоктагидрохинолин-2(1H)-она (соединение № 18, 38 мг, 40%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 3,71 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,05-3,19 (м, 2H), 2,87 (м, 1H), 2,42 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 1,26-2,00 (м, 15H), 1,17 (с, 3H), 1,12 (с, 3H); ¹³C ЯМР (CD₃OD): δ 174,5, 71,0, 62,8, 55,2, 45,0, 44,8, 43,8, 40,8, 40,6, 40,3, 38,0, 35,3, 32,0, 31,5, 31,1, 23,9, 21,8, 21,3, 21,1. ES-MS m/z 339 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 9

Синтез (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(аминометил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 31)



А. Раствор (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-диметил-17-оксо-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил пивалата (соединение № 19, 2,88 г, 7,73 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (2,15 г, 30,9 ммоль) и NaOAc (2,54 г, 31,0 ммоль) нагревали с обратным холодильником в EtOH (52 мл) в атмосфере аргона в течение 2 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли H₂O (200 мл), и бесцветное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали H₂O (200 мл). Собранное твердое вещество распределяли между CH₂Cl₂ (40 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл), и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(гидроксиимино)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил пивалата (соединение № 20, 2,98 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

В. К раствору (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(гидроксиимино)-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил пивалата (соединение № 20, 2,98 г, 7,69 ммоль) в пиридине (45 мл) добавляли As_2O (30 мл, 320 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 22 часов, затем концентрировали. Добавляли Et_2O (150 мл) и смесь промывали 1 М K_2CO_3 (водный) (45 мл). Смесь фильтровали через целит, и органический слой промывали H_2O (50 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Азеотропное удаление остаточного пиридина и As_2O выполняли с помощью PhMe (3×50 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (30:70-40:60 EtOAc /гексаны) с получением (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-ацетамидо-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил пивалата (соединение № 21, 1,41 г, 44% за 2 стадии) в виде твердого вещества светлого цвета.

С. К ДМФ при 0°C в атмосфере аргона добавляли оксихлорид фосфора (5,7 мл, 61 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Раствор (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-ацетамидо-10,13-диметил-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил пивалата (соединение № 21, 1,41 г, 3,41 ммоль) в CHCl_3 (85 мл) добавляли и перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем нагревали до 65°C в течение 3,5 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выливали в смесь лед- H_2O . К смеси добавляли 10н NaOH (водный) до установления значения pH, равного 8, и водную фазу экстрагировали CHCl_3 (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3×150 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (5:95 EtOAc /гексаны) с получением (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-хлор-6a,8a-диметил-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-b]пиридин-4-ил пивалата (соединение № 22, 1,00 г, 66%) в виде бесцветных кристаллов.

Д. К раствору (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-хлор-6a,8a-диметил-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-b]пиридин-4-ил пивалата (соединение № 22, 1,00 г, 2,26 ммоль) в CH_2Cl_2 (16 мл) добавляли 3 Å молекулярные сита (1,1 г), затем $^t\text{BuOOH}$ (2,06 мл 5,5 М раствора в декане, 11,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 25 мин, добавляли дигидрат ацетата марганца(III) (61 мг, 0,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Добавляли целит (0,8 г) и смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (30 мл), и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc /гексаны) с получением (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-хлор-6a,8a-диметил-1-оксо-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-b]пиридин-4-ил пивалата (соединение № 23, 0,54 г, 52%) в виде бесцветных кристаллов.

Е. Раствор (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-хлор-6a,8a-диметил-1-оксо-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-b]пиридин-4-ил пивалата (соединение № 23, 0,54 г, 1,2 ммоль) в ТГФ (3,9 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона, и боран (3,6 мл 1 М раствора в ТГФ, 3,6 ммоль) добавляли в течение 2 часов. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов, затем

охлаждали до 0°C и по каплям добавляли H₂O (4 мл), потом NaBO₃·4H₂O (547 мг, 3,56 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 19 часов, затем разбавляли H₂O (6 мл) и EtOAc (15 мл). Водную фазу

экстрагировали EtOAc (2×15 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток фильтровали через силикагель (1:1 EtOAc/гексаны) с получением (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-хлор-1,2-дигидрокси-6а,8а-диметил-2,2а,3,4,5,6,6а,6b,7,8,8а,13,13а,13b-тетрадекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-b]пиридин-4-ил пивалата (соединение № 24, 431 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Ф. К раствору (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-хлор-1,2-дигидрокси-6а,8а-диметил-2,2а,3,4,5,6,6а,6b,7,8,8а,13,13а,13b-тетрадекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-b]пиридин-4-ил пивалата (соединение № 24, 431 мг) в ТГФ (9,1 мл) добавляли суспензию NaIO₄ (387 мг, 1,81 ммоль) в H₂O (1,8 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (25 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-хлор-6-формил-9а-метил-5а,6,7,8,9,9а-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-3-формил-4-метилциклогексил пивалата (соединение № 25, 424 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Г. Раствор (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-хлор-6-формил-9а-метил-5а,6,7,8,9,9а-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-3-формил-4-метилциклогексил пивалата (соединение № 25, 424 мг) в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (9 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли NaBH₄ (69 мг, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли по каплям 80% уксусную кислоту (водный) (1 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C, затем при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (40 мл) и 1 н. NaOH (водный) (10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1:1 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-хлор-6-(гидроксиметил)-9а-метил-5а,6,7,8,9,9а-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил пивалата (соединение № 26, 262 мг, 46% за 3 стадии) в виде бесцветного масла.

Н. К раствору (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-хлор-6-(гидроксиметил)-9а-метил-5а,6,7,8,9,9а-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил пивалата (соединение № 26, 262 мг, 0,548 ммоль) в пиридине (5,5 мл) добавляли пивалоил хлорид (0,074 мл, 0,60 ммоль) по каплям, затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 3 часов. Дополнительно добавляли пивалоил хлорид (0,030 мл, 0,24 ммоль) и перемешивали в течение еще 1,5 часов. Смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Азеотропное удаление остаточного пиридина выполняли с помощью гексанов (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (10:90 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-хлор-6-(гидроксиметил)-9а-метил-5а,6,7,8,9,9а-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-2-

метил-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 27, 106 мг, 34%) в виде бесцветного масла.

I. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-хлор-6-(гидроксиметил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-2-метил-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 27, 128 мг, 0,228 ммоль) в MeOH (8,0 мл) добавляли 10% Pd/C (35 мг), затем встряхивали в атмосфере H₂ (газ) при 30 фунт/кв.дюйм в течение 2 часов. Смесь фильтровали через целит, затем концентрировали с получением ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(гидроксиметил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-2-метил-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 28, 121 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

J. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(гидроксиметил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-2-метил-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 28, 120 мг) и TEA (0,063 мл, 0,45 ммоль) в CH₂Cl₂ (4,5 мл) при 0°C добавляли MsCl (0,026 мл, 0,34 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3×10 мл) и насыщенным соевым раствором (2×10 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением ((1S,2R,5S)-2-метил-2-((5aS,6R,7S,9aS)-9a-метил-6-(((метилсульфонил)окси)метил)-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 29, 143 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

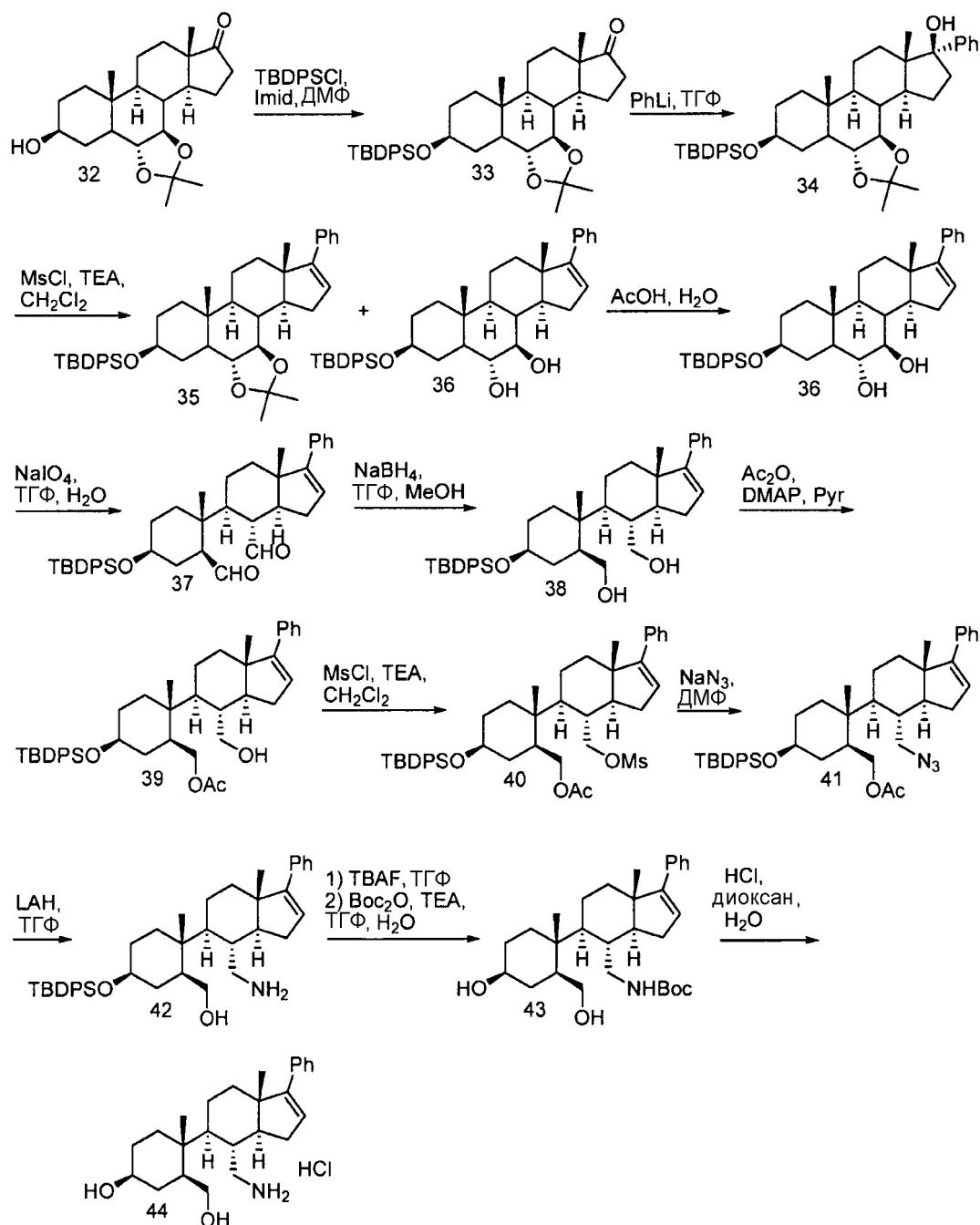
K. К раствору ((1S,2R,5S)-2-метил-2-((5aS,6R,7S,9aS)-9a-метил-6-(((метилсульфонил)окси)метил)-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 29, 143 мг) в ДМФ (1,1 мл) добавляли азид натрия (44 мг, 0,68 ммоль), и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 15 часов. Смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (5×10 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(азидометил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-2-метил-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 30, 108 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

L. Раствор ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(азидометил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-2-метил-5-(пивалоилокси)циклогексил)метил пивалата (соединение № 30, 108 мг) в ТГФ (1,0 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли по каплям LiAlH₄ (0,39 мл 2 М раствора в ТГФ, 0,78 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 21 часов, смесь разбавляли ТГФ (2 мл) и перемешивали в течение еще 1,5 часов. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли H₂O (0,030 мл), затем 15% NaOH (водный) (0,030 мл) и H₂O (0,090 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, потом сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(аминометил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 31, 32 мг, 39%

за 4 стадии) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,33 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=7,4, 5,0$ Гц, 1H), 3,73 (дд, $J=11, 2,9$ Гц, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,06-3,20 (м, 2H), 2,67-2,87 (м, 4H), 2,09 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,17-1,63 (м, 10H), 0,94 (с, 3H), 0,70-0,94 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ 171,6, 148,8, 137,5, 134,3, 123,1, 71,3, 62,7, 50,3, 48,2, 47,7, 43,4, 43,0, 41,9, 38,6, 38,2, 37,9, 35,2, 32,8, 31,7, 31,1, 20,0, 18,1. ES-MS m/z 359 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 10

Синтез (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол гидрохлорида (соединение № 44)



А. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-гидрокси-4а,6а,11,11-

тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 32, 2,11 г, 5,82 ммоль) в ДМФ (5,8 мл) добавляли имидазол (476 мг, 6,99 ммоль) и TBDPSCl (1,64 мл, 6,41 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 3 дней. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), и промывали 1 н. раствором HCl (водный) (2×20 мл) и насыщенным соевым раствором (5×20 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (10:90 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 2,70 г, 77%) в виде бесцветной пены.

В. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 1,38 г, 2,30 ммоль) в ТГФ (23 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям в течение 5 мин фениллитий (0,99 М/ТГФ, 7,0 мл, 6,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл).

Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 34, 1,40 г).

С. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 34, 1,40 г) и ТЕА (2,87 мл, 20,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (41 мл) при 0°C добавляли по каплям MsCl (0,80 мл, 10 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при 0°C в течение 40 мин. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (3:97 EtOAc/гексаны) с получением трет-бутилдифенил(((2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-фенил-2,3,4,4а,4b,5,6,6а,9,9а,9b,9с,12а,12b-тетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил)окси)силана (соединение № 35, 0,28 г) в виде бесцветной смолы. Дальнейшее элюирование смесью 25:75 EtOAc/гексаны давало (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диол (соединение № 36, 677 мг) в виде бесцветных кристаллов.

Д. Суспензию (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диола (соединение № 35, 0,28 г) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (5 мл) нагревали до 40°C в течение 2 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (4×20 мл) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диола (соединение № 36, 289 мг) в виде бесцветной пены.

Е. Две партии (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диола из вышеуказанного пункта (соединение № 36, 677 мг и 289 мг) объединяли и растворяли в ТГФ (16 мл). Добавляли суспензию NaIO₄ (665 мг, 3,11

ммоль) в H_2O (1,6 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и H_2O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл), и объединенные органические
 5 слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением (3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-формил-1-метилциклогексил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-7-карбальдегида (соединение № 37, 914 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 F. Раствор (3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-формил-1-метилциклогексил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-7-карбальдегида (соединение № 37, 914 мг) в 1:1 ТГФ/MeOH (15 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли NaBH_4 (112 мг, 2,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, охлаждали до 0°C и добавляли 80% уксусную
 15 кислоту (водный) (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 3 мин при 0°C, затем при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (40 мл) и 1 н. раствором NaOH (водный) (10 мл). Органический слой промывали 1 н. раствором NaOH (водный) до тех пор, пока смывки не оставались основными, затем промывали насыщенным соевым раствором (10 мл),
 20 сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc/ CH_2Cl_2) с получением ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 38, 743 мг, 52% за 5 стадий) в виде бесцветного твердого вещества.

25 G. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 38, 634 мг, 1,02 ммоль) и DMAP (12 мг, 0,098 ммоль) в пиридине (6,8 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли As_2O (0,096 мл, 1,0
 30 ммоль) по каплям в течение 55 мин, затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (3×20 мл), потом сушили (MgSO_4) и концентрировали. Выполняли азеотропное удаление остаточного пиридина с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20:80 EtOAc/гексаны) с получением ((1S,2R,5S)
 35 -5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 39, 450 мг, 66%) в виде бесцветной пены.

H. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-
 40 метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 39, 450 мг, 0,677 ммоль) и TEA (0,28 мл, 2,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (6,8 мл) при 0°C добавляли MsCl (0,079 мл, 1,0 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 45 мин. Раствор концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO_3 (15 мл). Органический слой промывали насыщенным водным
 45 раствором NaHCO_3 (3×15 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метил-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-метил-7-((метилсульфонил)окси)метил)-3-фенил-

3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)циклогексил)метил ацетата (соединение № 40, 508 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

I. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метил-2-((3аS,6S,7R,7аS)-3а-метил-7-(((метилсульфонил)окси)метил)-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)циклогексил)метил ацетата (соединение № 40, 508 мг) в ДМФ (4,5 мл) добавляли азид натрия (132 мг, 2,03 ммоль), и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 18 часов. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали H₂O (20 мл) и насыщенным соевым раствором (5×15 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением ((1S,2R,5S)-2-((3аS,6S,7R,7аS)-7-(азидометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 41, 467 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

J. Раствор ((1S,2R,5S)-2-((3аS,6S,7R,7аS)-7-(азидометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 41, 467 мг) в ТГФ (12 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона, и добавляли по каплям LiAlH₄ (1,7 мл 2 М раствор в ТГФ, 3,4 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь разбавляли ТГФ (5 мл) и перемешивали в течение еще 10 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли H₂O (0,076 мл), затем 15% раствор NaOH (водный) (0,076 мл) и H₂O (0,23 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, потом сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (6:94 MeOH/CH₂Cl₂) с получением ((1S,2R,5S)-2-((3аS,6S,7R,7аS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 42, 195 мг).

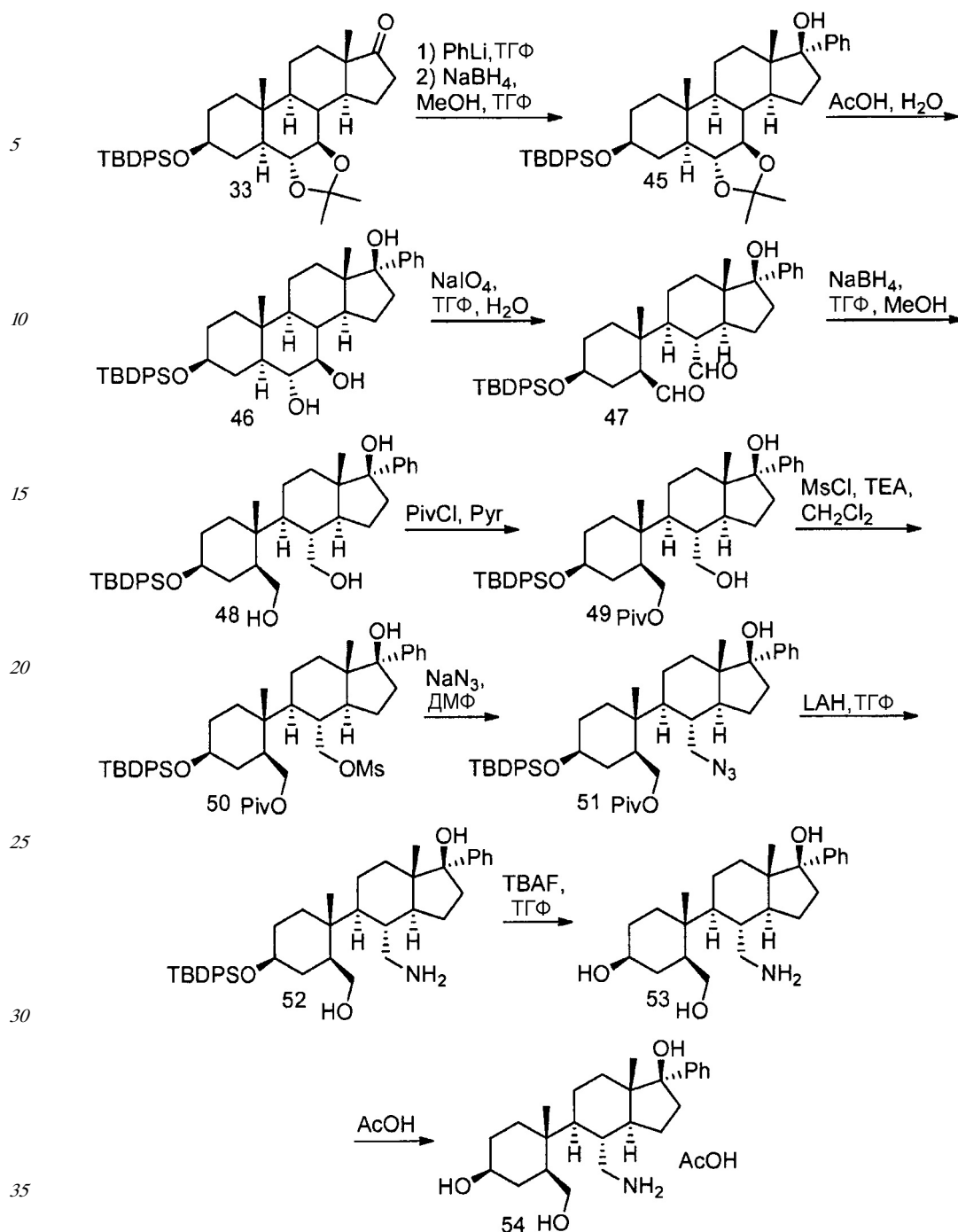
K. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((3аS,6S,7R,7аS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 42, 195 мг) в ТГФ (6,3 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли TBAF (0,47 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,47 ммоль), затем перемешивали в течение 18 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH). Остаток (79 мг), ди-трет-бутил дикарбонат (58 мг, 0,27 ммоль) и TEA (0,043 мл, 0,31 ммоль) в смеси 10% H₂O/ТГФ (4,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл), и раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и насыщенным соевым раствором (4×10 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (5:95 MeOH/CH₂Cl₂) с получением трет-бутил (((3аS,6S,7R,7аS)-6-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-7-ил)метил)карбамата (соединение № 43, 81 мг, 25% за 5 стадий) в виде бесцветного твердого вещества.

L. К раствору трет-бутил (((3аS,6S,7R,7аS)-6-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-7-ил)метил)карбамата (соединение № 43, 80 мг, 0,17 ммоль) в смеси 1:1 H₂O/1,4-диоксан (3 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (3 мл), и раствор перемешивали при комнатной

температуре в течение 4,5 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточной H_2O выполняли с помощью $MeOH$ (5×20 мл), и остаток растворяли в $MeOH$ (0,4 мл). Добавляли Et_2O (30 мл) с получением осадка желтого цвета, и супернатант декантировали. Дополнительно добавляли эфир (30 мл), и супернатант декантировали (3х). Остаток сушили в вакууме с получением (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанол гидрохлорида (соединение № 44, 30 мг, 43%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,21-7,37 (м, 5H), 5,93 (с, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,47 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,25-2,17 (м, 15H), 1,09 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ 156,0, 137,6, 129,1 (2C), 127,9, 127,6 (2C), 126,7, 70,8, 62,7, 54,4, 48,0, 45,5, 44,5, 44,1, 38,2, 36,5, 35,8, 34,8, 33,1, 32,6, 32,0, 23,9, 22,5, 17,3. ES-MS m/z 384 ($[M+1]^+$).

ПРИМЕР 11

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ол ацетата (соединение № 54)



А. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 1,09 г, 1,81 ммоль) в ТГФ (18 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям фениллитий (5,50 мл 0,99 М раствор в ТГФ, 5,45 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл), потом EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc/гексаны) с получением бесцветной пены (1,11 г). Для облегчения очистки пену (1,11 г) растворяли в MeOH (10 мл) и ТГФ (2 мл) и добавляли NaBH₄ (62 мг, 1,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре

в атмосфере аргона в течение 1,5 часов, затем добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc/гексаны) с

получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 45, 851 мг, 69% за 2 стадии) в виде бесцветной пены.

В. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 45, 851 мг, 1,25 ммоль) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (12,5 мл) нагревали до 40°C в течение 2 часов, затем концентрировали. Выполняли азеотропное удаление остаточного AcOH и H_2O с помощью PhMe (2x30 мл), и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (1:1 EtOAc/гексаны) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триола (соединение № 46, 641 мг, 80%) в виде бесцветной пены.

С. Суспензию NaIO_4 (373 мг, 1,74 ммоль) в H_2O (0,9 мл) добавляли к раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триола (соединение № 46, 557 мг, 0,872 ммоль) в ТГФ (8,7 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и H_2O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученный (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-формил-1-метилциклогексил)-1-гидрокси-7a-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-4-карбальдегид (соединение № 47, 593 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Д. Раствор (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-формил-1-метилциклогексил)-1-гидрокси-7a-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-4-карбальдегида (соединение № 47, 593 мг) в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (8 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли NaBH_4 (66 мг, 1,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Полученный (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7a-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ол (соединение № 48, 558 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Е. К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7a-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 48, 478 мг) в пиридине (5,0 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям пивалоил хлорид (0,096 мл, 0,78 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Дополнительно при комнатной температуре по каплям добавляли пивалоил хлорид (0,030 мл, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (25 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали.

Азеотропное удаление остаточного пиридина выполняли с помощью гексаны (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (25:75 EtOAc/гексаны) с получением ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил пивалата (соединение № 49, 281 мг, 52% за 3 стадии) в виде бесцветной пены.

Ф. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил пивалата (соединение № 49, 281 мг, 0,388 ммоль) и TEA (0,15 мл, 1,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) при 0°C добавляли раствор MsCl (80 мг, 0,70 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,5 мл), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Раствор концентрировали, и остаток растворяли в EtOAc (40 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5×10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Выполняли азеотропное удаление примесей с помощью PhMe (2×20 мл). Полученный ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-7а-метил-4-((метилсульфонил)окси)метил)-1-фенилоктагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил пивалат (соединение № 50, 392 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Г. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-7а-метил-4-((метилсульфонил)окси)метил)-1-фенилоктагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил пивалата (соединение № 50, 392 мг) в ДМФ (3,9 мл) добавляли NaN₃ (76 мг, 1,2 ммоль), и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 18 часов. Смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и промывали H₂O (20 мл) и насыщенным соевым раствором (5×20 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-5-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил пивалата (соединение № 51, 315 мг) в виде пены светлого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Н. Раствор ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-5-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил пивалата (соединение № 51, 315 мг) в ТГФ (4 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и добавляли LiAlH₄ (0,78 мл 2 М раствора в ТГФ, 1,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли ТГФ (4 мл) и перемешивали в течение еще 68 часов. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли H₂O (0,060 мл), потом 15% раствор NaOH (водный) (0,060 мл) и H₂O (0,18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (1:99-10:90 MeOH/CH₂Cl₂) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 52, 112 мг) в виде масла светлого цвета.

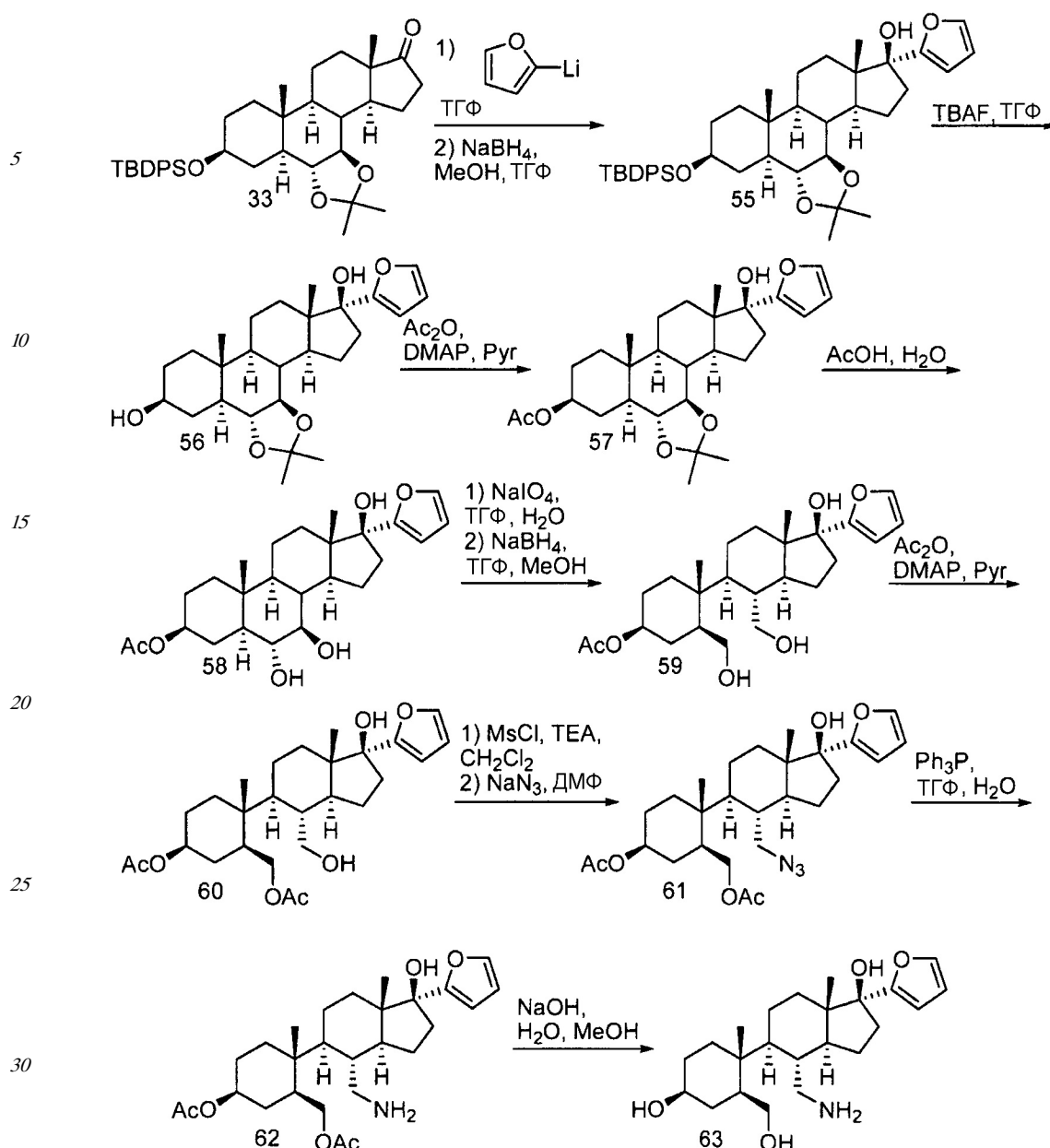
И. К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 52, 112 мг) в ТГФ (3,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли TBAF (0,35 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,35

ммоль), затем перемешивали в течение 25 часов. Раствор концентрировали, и остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 53, 39 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

5 J. Раствор (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 53, 39 мг) растворяли в AcOH (6 мл) и оставляли при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрировали, потом азеотропно удаляли AcOH, используя смесь 1:5 MeOH/PhMe (12 мл). Остаток растворяли в MeOH (0,5 мл) и добавляли Et₂O (30 мл) с получением осадка. Смесь оставляли при комнатной температуре в течение ночи, затем супернатант удаляли декантированием. Азеотропное удаление остаточных летучих веществ с использованием Et₂O (3×10 мл) давало 15 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ол ацетат (соединение №54, 37 мг, 21% за 5 стадий) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,43 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,31 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,22 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,28 (м, 1H), 2,99 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,16-1,94 (м, 17H), 1,08 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,42 (м, 1H). ES-MS 20 m/z 402 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 12

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 63)



А. К раствору фурана (591 мг, 8,68 ммоль) в ТГФ (14 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (4,4 мл 1,7 М раствора в гексанах, 7,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 1,49 г, 2,48 ммоль) в ТГФ (11 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, затем добавляли H_2O (5 мл) и насыщенный солевой раствор (15 мл), потом EtOAc (25 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Для облегчения очистки остаток растворяли в смеси 5:1 MeOH/ТГФ (24 мл) и добавляли NaBH_4 (94 мг, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1,8 часов, потом добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (60 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (15 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью

хроматографии на колонке с силикагелем (20:80 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-7-(фуран-2-ил)-4а,6а,11,11-тетраметилгексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 55, 1,41 г, 85%) в виде пены светлого цвета.

5 В. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-7-(фуран-2-ил)-4а,6а,11,11-тетраметилгексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 55, 1,41 г, 2,11 ммоль) в ТГФ (21 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли TBAF (4,2 мл 1 М раствора в ТГФ, 4,2 ммоль), затем перемешивали в течение 39 часов. Раствор концентрировали,
10 и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (60:40 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(фуран-2-ил)-4а,6а,11,11-тетраметилгексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 56, 878 мг, 97%) в виде бесцветной пены.

С. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(фуран-2-ил)-4а,6а,11,11-тетраметилгексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 56, 878 мг, 2,04 ммоль) и DMAP (25 мг, 0,20 ммоль) в пиридине (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор Ac₂O (292 мг, 2,86 ммоль) в пиридине (10 мл) в течение 1,75 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 4,5 часов. Смесь разбавляли PhMe (10 мл) и концентрировали. Азеотропное удаление остаточного
20 пиридина выполняли с помощью PhMe (3×20 мл). Полученный (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-4а,6а,11,11-тетраметилгексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетат (соединение № 57) в виде пены светло-зеленого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25 D. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-4а,6а,11,11-тетраметилгексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетата (соединение № 57) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (20 мл) нагревали до 40°C в течение 1,5 часов, затем концентрировали. Выполняли азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O с помощью PhMe (3×30 мл), и остаток очищали
30 хроматографией на колонке с силикагелем (50:50-60:40 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(фуран-2-ил)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметилгексадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 58, 641 мг, 73% за 2 стадии) в виде бесцветной пены.

35 E. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(фуран-2-ил)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметилгексадекагидро-1Н-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 58, 641 мг, 1,48 ммоль) в 10:1 ТГФ/H₂O (16,5 мл) добавляли NaIO₄ (634 мг, 2,96 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл). Водную
40 фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную бесцветную пену (657 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (15 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли NaBH₄ (112 мг, 2,96 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной
45 температуре в течение 2,5 часов. Добавляли ацетон (6 мл) и смесь концентрировали. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (15 мл), и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-1-

гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетат (соединение № 59, 638 мг) в виде бесцветной пены использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 F. К раствору (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 59, 638 мг) и DMAP (18 мг, 0,15 ммоль) в пиридине (7,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор As_2O (180 мг, 1,76 ммоль) в пиридине (7,5 мл) в течение 2 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточного пиридина с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20:80-40:60 EtOAc/ CH_2Cl_2) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-(

10 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 60, 509 мг, 72% за 3 стадии) в виде бесцветной пены.

15 G. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 60, 509 мг, 1,07 ммоль) и TEA (0,19 мл, 1,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (11 мл) при 0°C добавляли MsCl (0,091 мл, 1,2 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (15 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Азеотропное удаление примесей выполняли с помощью PhMe (3×20 мл), и полученное масло желтого цвета (798 мг) растворяли в ДМФ (5,3 мл). Добавляли NaN_3 (208 мг, 3,20 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 16 часов. Смесь распределяли между EtOAc (80 мл), H_2O (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью

25 хроматографии на колонке с силикагелем (10:90 EtOAc/ CH_2Cl_2) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-(фуран-2-ил)-1-гидрокси-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 61, 485 мг, 90% за 2 стадии) в виде бесцветной смолы.

30 H. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-(фуран-2-ил)-1-гидрокси-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 17, 279 мг, 0,556 ммоль) в смеси 10:1 ТГФ/ H_2O (6,2 мл) добавляли трифенилфосфин (292 мг, 1,11 ммоль), затем нагревали до 50°C в атмосфере аргона в течение 17 часов. Смесь концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточной H_2O с помощью MeOH (2×20 мл). Остаток очищали с помощью

40 хроматографии на колонке с силикагелем (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 , затем 100:5:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-1-гидрокси-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 62, 244 мг, 92%) в виде бесцветной

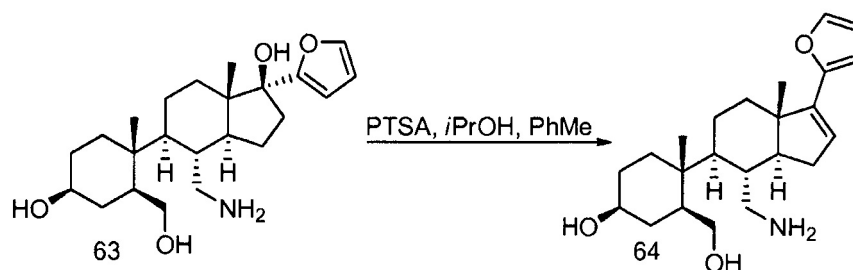
45 смолы.

I. К суспензии ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-1-гидрокси-7а-метилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 62, 212 мг, 0,446 ммоль) в MeOH (4,5 мл) добавляли 10н раствор NaOH

(водный) (0,45 мл, 4,5 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (20 мл), H₂O (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Водный слой экстрагировали смесью 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (5×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 63, 145 мг, 83%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,42 (м, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,29 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,69 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,95-2,13 (м, 2H), 1,17-1,83 (м, 14H), 1,03 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,52 (м, 1H). ES-MS m/z 392 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 13

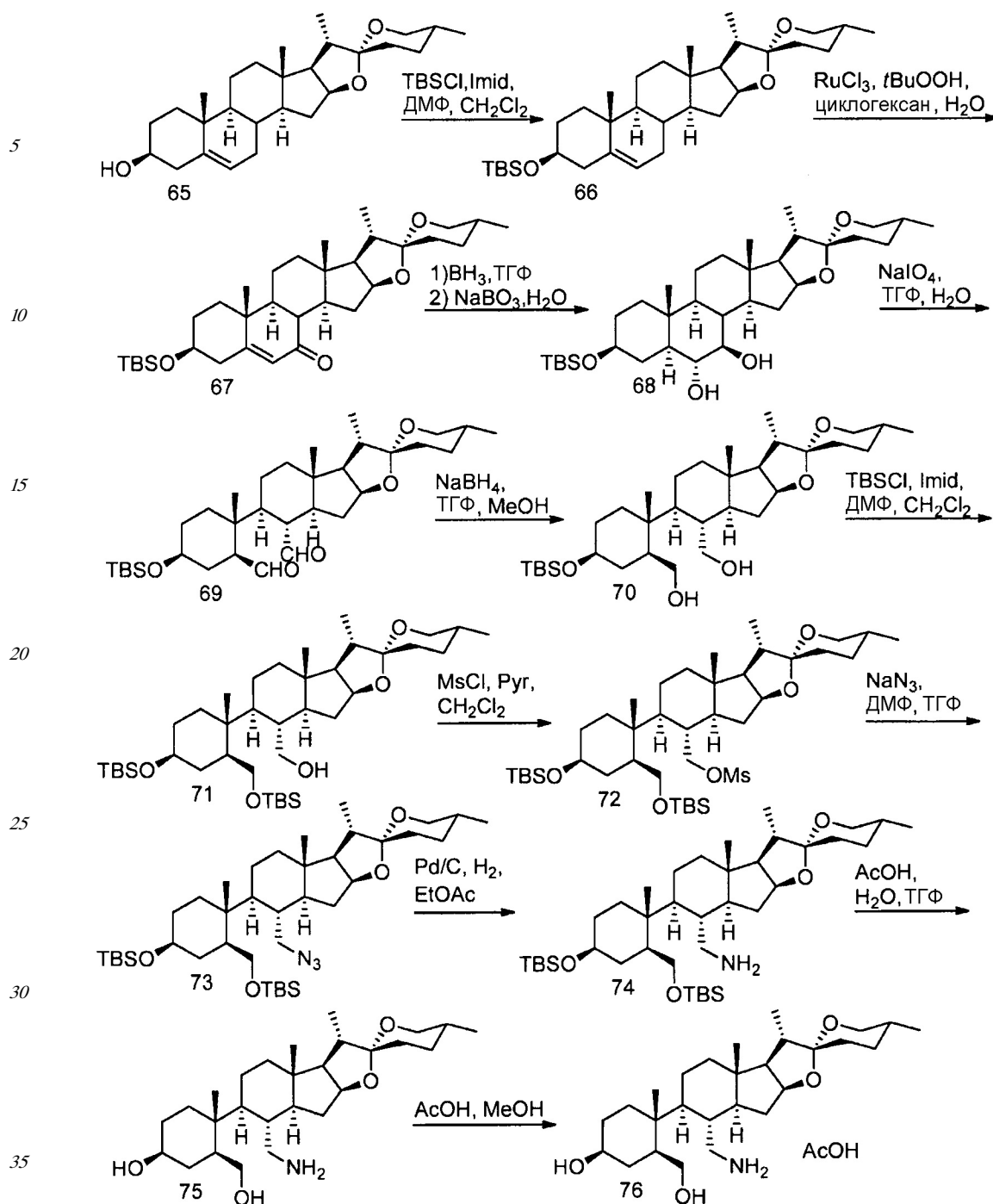
Синтез (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3-(фуран-2-ил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 64)



К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 63, 93 мг, 0,24 ммоль) в 15:85 iPrOH/PhMe (6 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (55 мг, 0,29 ммоль), затем нагревали до 100°C в течение 6 часов. Смесь промывали 1 н. раствором NaOH (водный) (15 мл), и водную фазу экстрагировали смесью 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3-(фуран-2-ил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 64, 30 мг, 34%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,40 (с, 1H), 6,38 (м, 1H), 6,32 (м, 1H), 6,03 (ушир. с, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,13 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,22-2,23 (м, 15H), 1,11 (с, 3H), 0,99 (с, 3H). ES-MS m/z 374 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 14

Синтез (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(аминометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола ацетата (соединение № 76)



А. Раствор (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS)-5',6a,8a,9-тетраметил-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено [2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ола (соединение № 65, 2,00 г, 4,82 ммоль), TBSCl (1,09 г, 7,23 ммоль) и имидазола (0,98 г, 14,5 ммоль) в ДМФ (20 мл) и CH₂Cl₂ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Раствор разбавляли Et₂O (200 мл), промывали насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток элюировали через слой силикагеля (CH₂Cl₂) с получением трет-бутилдиметил-(((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-тетраметил-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено [2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил)окси)силана (соединение № 66, 2,52 г, 99%) в виде твердого вещества белого цвета.

В. К интенсивно перемешиваемому раствору трет-бутилдиметил-
 ((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-тетраметил-
 1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено
 [2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил)окси)силана (соединение № 66, 1,00 г, 1,89 ммоль) и
 5 RuCl₃·H₂O в H₂O (0,6 мл) и циклогексана (10 мл), погруженного в H₂O баню с комнатной
 температурой, добавляли ^tBuOOH (2,6 мл 70% раствора в H₂O, 18,9 ммоль) частями
 приблизительно по 0,5 мл в течение 1 часа. Через 18 часов к смеси добавляли раствор
 Na₂SO₃ (2,4 г) в H₂O (20 мл). Через 30 минут смесь экстрагировали EtOAc (100 мл),
 10 промывали насыщенным солевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и
 концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с
 силикагелем (5% EtOAc/гексаны с 1% CH₂Cl₂) с получением
 2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5',6a,8a,9-
 тетраметил-3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-октадекагидроспиро[нафто[2',1':
 15 4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-1(3H)-она (соединение № 67, 448 мг, 43%) в виде
 твердого вещества белого цвета.

С. К раствору 2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((трет-
 бутилдиметилсилил)окси)-5',6a,8a,9-тетраметил-
 3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-октадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено
 20 [2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-1(3H)-она (соединение № 67 1,47 г, 2,71 ммоль) в ТГФ (8 мл)
 при 0°C в атмосфере азота добавляли боран (5,4 мл 1М раствора в ТГФ, 5,4 ммоль) в
 течение 1 часа. Через 6,5 часов реакционную смесь охлаждали на льду и гасили H₂O
 (0,8 мл), затем добавляли NaBO₃·4H₂O (0,83 г) и перемешивали смесь при комнатной
 25 температуре в течение 3 дней. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным
 солевым раствором (2×20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали
 с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20% затем 30% EtOAc/гексаны
 с 1% CH₂Cl₂) с получением (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-
 ((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5',6a,8a,9-тетраметилдокосагидроспиро[нафто[2',1':4,5]
 30 индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-1,2-диола (соединение № 68, 0,91 г, 60%) в виде пены
 белого цвета.

D. Раствор (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-((трет-
 бутилдиметилсилил)окси)-5',6a,8a,9-тетраметилдокосагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено
 [2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-1,2-диола (соединение № 110, 0,91 г, 1,62 ммоль) и NaIO₄ (0,69
 35 г, 3,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в
 течение 45 минут. Раствор разбавляли H₂O (30 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (2×50 мл),
 промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и
 концентрировали с получением (2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-
 40 бутилдиметилсилил)окси)-2-формил-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-
 триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-7-карбальдегида
 (соединение № 69, 0,91 г) в виде твердого вещества белого цвета.

E. Раствор (2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)
 окси)-2-формил-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-
 45 b]фуран-2,2'-пиран]-7-карбальдегида (соединение № 69, 0,92 г, 1,62 ммоль) и NaBH₄ (123
 мг, 3,2 ммоль) в MeOH (4 мл) и ТГФ (16 мл) перемешивали в течение ночи на холодной
 H₂O бане. Реакционную смесь охлаждали на льду и гасили насыщенным раствором

NaHCO₃ (10 мл), перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (40% затем 50% EtOAc/гексаны) с получением ((1S,2R,5S)-5-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 70, 0,62 г, 68%) в виде твердого вещества белого цвета.

F. Раствор ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 70, 0,31 г, 0,55 ммоль) и TBSCl (91 мг, 0,60 ммоль) и имидазола (82 мг, 1,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) и CH₂Cl₂ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Раствор разбавляли Et₂O (100 мл), промывали насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15% EtOAc/гексаны) с получением ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-7-ил)метанола (соединение № 71, 0,26 г, 70%).

G. Раствор ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-7-ил)метанола (соединение № 71, 0,26 г, 0,38 ммоль) и MsCl (0,16 мл, 2,1 ммоль) в пиридине (5 мл) и CH₂Cl₂ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Раствор охлаждали на льду, гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (8 мл) в течение 15 минут, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-7-ил)метил метансульфоната (соединение № 72, 0,28 г) в виде твердого вещества кремового цвета.

H. Раствор ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-7-ил)метил метансульфоната (соединение № 72, 0,28 г, 0,38 ммоль) и NaN₃ (102 мг, 1,57 ммоль) в ДМФ (5 мл) и ТГФ (1 мл) при 60°C перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. Раствор разбавляли Et₂O (100 мл), промывали насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением (((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(азидометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилциклогексил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (соединение № 73, 0,26 г) в виде твердого вещества белого цвета.

I. Раствор (((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(азидометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метилциклогексил)окси)(трет-бутил)диметилсилана

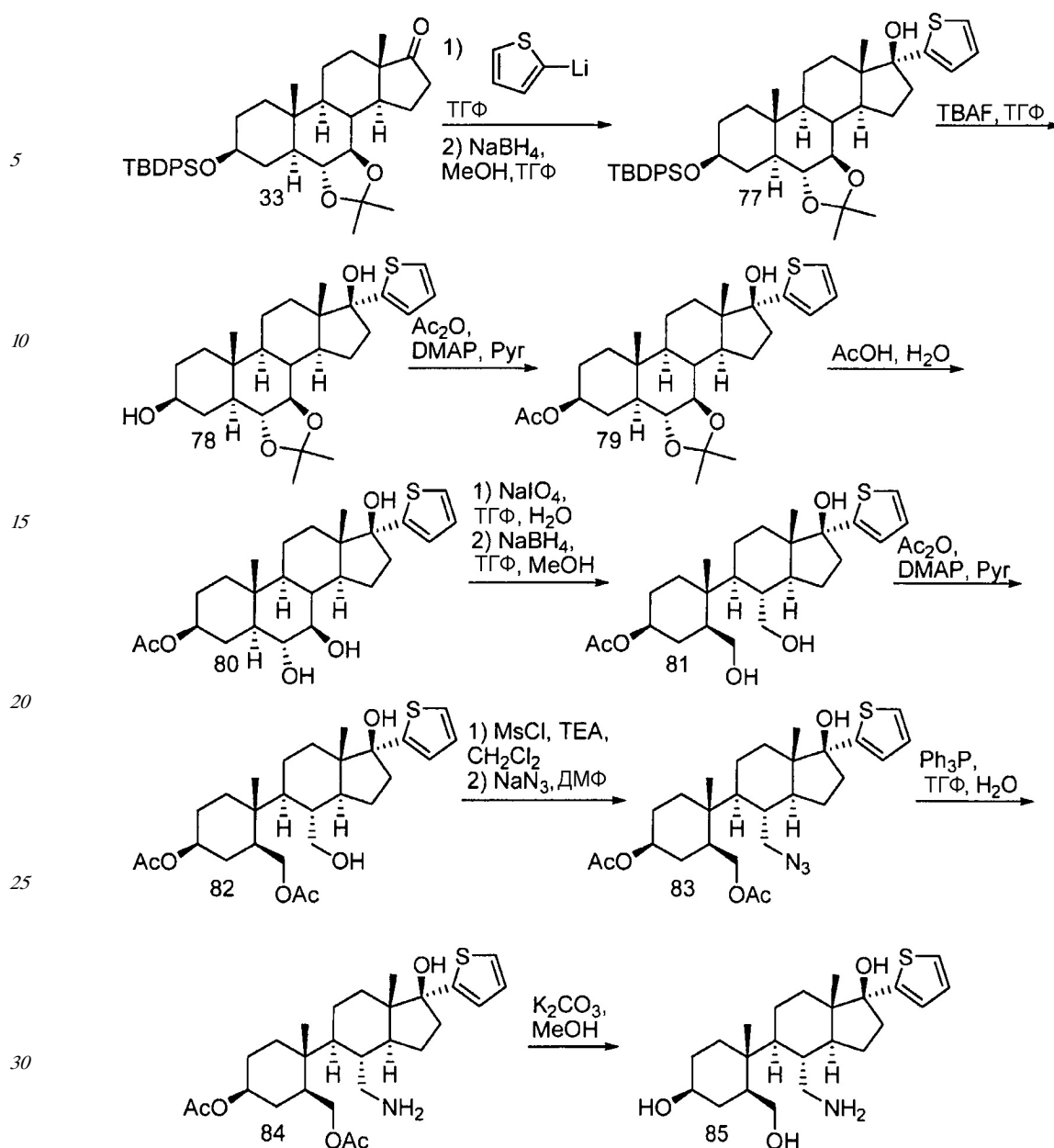
(соединение № 73, 0,26 г, 0,37 ммоль) и Pd (каталитическое количество 10% раствора на угле) в EtOAc (40 мл) перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон). Раствор фильтровали через целит (EtOAc и MeOH) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (5% MeOH/CH₂Cl₂, затем 8% MeOH/CH₂Cl₂ с 1% TEA) с получением (5
(2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-7-ил)метанамина (соединение № 74, 185 мг, 74%) в виде бесцветной пленки.

10 J. Раствор ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метилциклогексил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-7-ил)метанамина (соединение № 74, 185 мг, 0,273 ммоль) в AcOH (16 мл) и H₂O (4 мл) перемешивали при
15 комнатной температуре в течение 13 дней, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (10% MeOH/EtOAc, затем 10% MeOH/EtOAc с 5% NH₄OH, затем 20% MeOH/EtOAc с 5% NH₄OH) с получением (1S,3S,4R)
-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(аминометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(гидроксиметил)
20 -4-метилциклогексанола (соединение № 75, 75 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета.

K. Раствор (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(аминометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(гидроксиметил)
25 -4-метилциклогексанола (соединение № 75, 75 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (1 мл) и AcOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали. Остаток дважды обрабатывали MeOH (0,5 мл) и MeCN (5 мл) и концентрировали. Остаток сушили вымораживанием из H₂O (5 мл) с получением
(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(аминометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(гидроксиметил)
30 -4-метилциклогексанола ацетата (соединение № 76, 81 мг, 96%) в виде твердого вещества кремового цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 4,43 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,45 (2H), 3,3 (2H), 3,13 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,10 (2H), 1,92 (с, 3H), 1,85-1,15 (21H), 1,08 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,85 (с, 3H), 0,80 (д, 3H).

ПРИМЕР 15

35 Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 85)



А. К раствору тиофена (740 мг, 8,79 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (4,4 мл 1,7 М раствора в гексане, 7,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 1,51 г, 2,51 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавляли H₂O (5 мл) и насыщенный солевой раствор (15 мл), потом EtOAc (25 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Для облегчения очистки остаток растворяли в смеси 2:1 MeOH/ТГФ (30 мл) и добавляли NaBH₄ (48 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1,5 часов, затем добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (60 мл), и промывали насыщенным соевым раствором (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали

с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 77, 1,36 г, 79%) в виде пены желтого цвета.

5 В. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 77, 1,36 г, 1,99 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли TBAF (4,0 мл 1 М раствора в ТГФ, 4,0 ммоль) и нагревали до 40°C в атмосфере аргона в течение 16 часов, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней.

10 Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (50:50-80:20 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 78, 828 мг, 93%) в виде пены светло-желтого цвета.

15 С. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 78, 828 мг, 1,85 ммоль) и DMAP (23 мг, 0,19 ммоль) в пиридине (14 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор As₂O (284 мг, 2,78 ммоль) в пиридине (5 мл), затем перемешивали при 0°C в течение 20 мин, потом перемешивали при
20 комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь концентрировали, и азеотропное удаление остаточного пиридина выполняли с помощью PhMe (3×30 мл). Полученный (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-гидрокси-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетат (соединение № 79, 920 мг) в виде желтой пены использовали на следующей стадии без
25 дополнительной очистки.

D. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-гидрокси-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетата (соединение № 79, 920 мг) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (18 мл) нагревали до 40°C в течение 1,5 часов, затем концентрировали.

30 Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (3×25 мл), и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (1:1 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметил-17-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-3-ил ацетата (соединение
35 № 80, 430 мг, 52% за 2 стадии) в виде пены светло-желтого цвета.

E. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметил-17-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[a]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 80, 294 мг, 0,655 ммоль) в смеси 12:1 ТГФ/H₂O (8,7 мл) добавляли NaIO₄ (280 мг, 1,31 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,3 часов. Смесь
40 концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученное масло желтого цвета (358 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (8 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли NaBH₄
45 (50 мг, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл), и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄)

и концентрировали. Полученный (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетат (соединение № 81, 319 мг) в виде пены светлого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 F. К раствору (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 81, 263 мг) и DMAP (7 мг, 0,06 ммоль) в пиридине (2,7 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор As_2O (66 мг, 0,65 ммоль) в пиридине (2,7 мл) в течение 1,75 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Смесь
10 концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточного пиридина с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20:80 EtOAc/ CH_2Cl_2) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 82, 177 мг, 67% за 3 стадии) в виде
15 бесцветной пены.

 G. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 82, 177 мг, 0,359 ммоль) и TEA (0,065 мл, 0,47 ммоль) в
20 CH_2Cl_2 (6 мл) при 0°C добавляли MsCl (0,031 мл, 0,40 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили
(MgSO_4) и концентрировали. Азеотропное удаление примесей выполняли с помощью
25 PhMe (3×20 мл), и полученное масло светлого цвета (257 мг) растворяли в ДМФ (1,8 мл). Добавляли NaN_3 (70 мг, 1,1 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 17 часов. Смесь концентрировали, затем распределяли между EtOAc (45 мл), H_2O (5 мл) и насыщенным солевым раствором (5 мл). Органический слой промывали
30 насыщенным солевым раствором (2×10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (10:90 EtOAc/ CH_2Cl_2) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 83, 149 мг, 80% за 2 стадии) в виде бесцветной пленки.

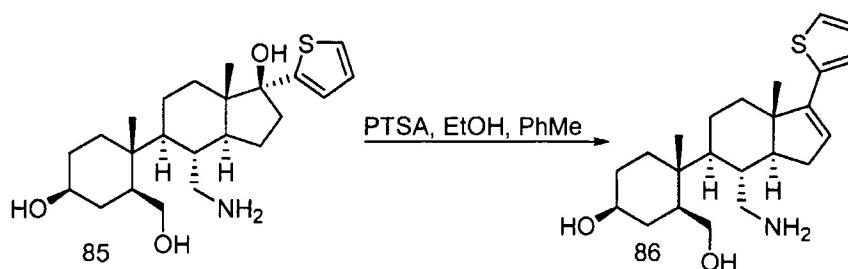
35 H. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 83, 149 мг, 0,288 ммоль) в смеси 10:1 ТГФ/ H_2O (3,2 мл) добавляли трифенилфосфин (151 мг, 0,576 ммоль), затем нагревали до 50°C в течение 22 часов. Смесь концентрировали, и азеотропное удаление остаточной H_2O выполняли с помощью
40 MeOH (2×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 , затем 100:5:1 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 84, 139
45 мг, 98%) в виде бесцветного твердого вещества.

 I. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 84, 139 мг, 0,283 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли карбонат калия (78

мг, 0,56 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола (соединение № 85, 107 мг, 93%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 7,24 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,42 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,08-2,23 (м, 2H), 1,17-1,93 (м, 14H), 1,02 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,57 (м, 1H). ES-MS m/z 408 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 16

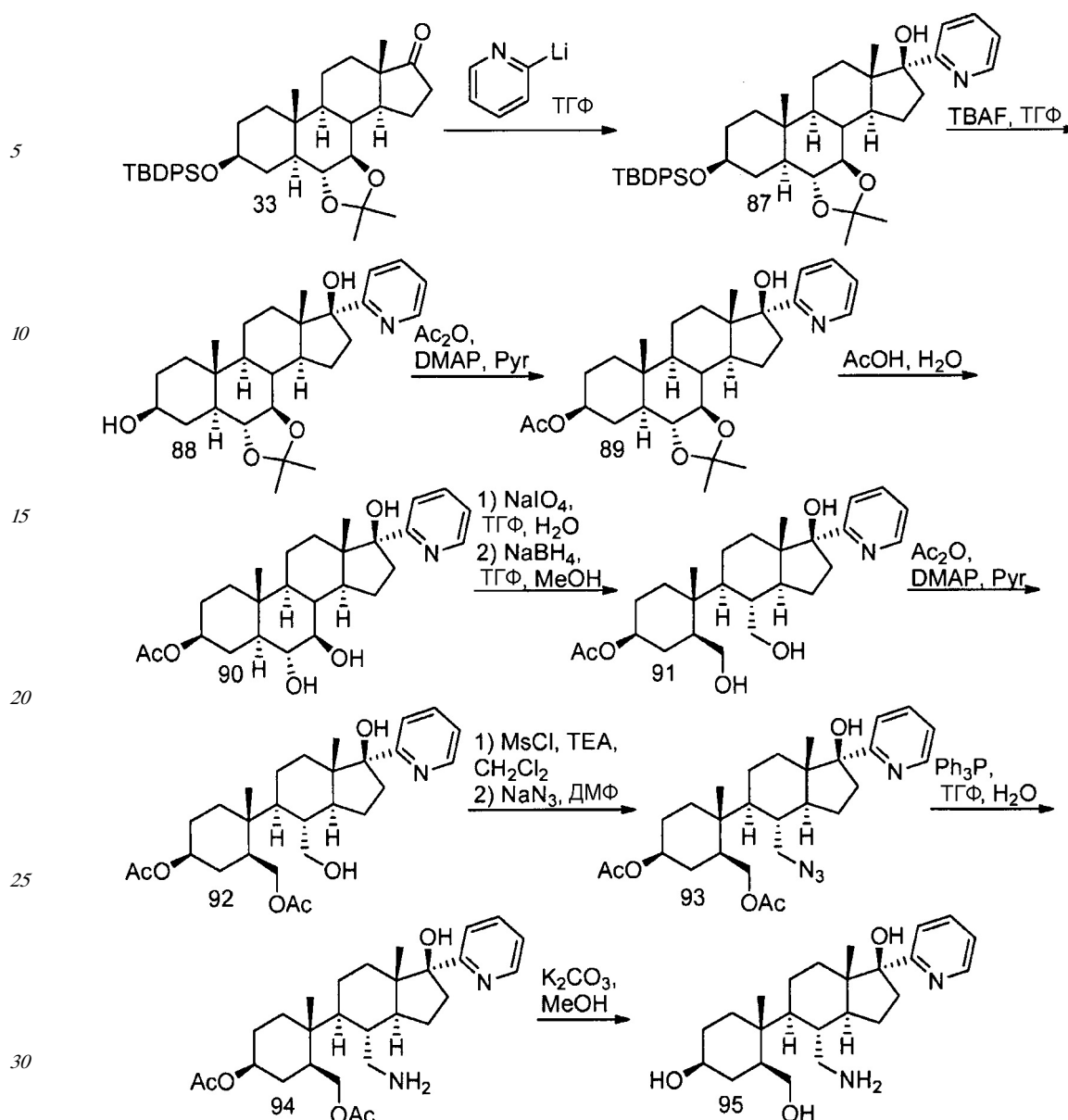
Синтез (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 86)



К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола (соединение № 85, 76 мг, 0,19 ммоль) в смеси 16:84 EtOH/PhMe (6 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (43 мг, 0,23 ммоль), затем нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. Смесь промывали 1 н. раствором NaOH (водный) (15 мл), и водную фазу экстрагировали смесью 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (5×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 86, 66 мг, 90%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹Н ЯМР (CD₃OD): δ 7,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=5,0, 3,5 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,13 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 1,22-2,36 (м, 16H), 1,11 (с, 3H), 1,03 (с, 3H). ES-MS m/z 390 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 17

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола (соединение № 95)



А. н-Бутиллитий (6,1 мл 1,6 М раствора в гексаны, 9,8 ммоль) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона, и добавляли раствор 2-бромпиридин (1,79 г, 11,3 ммоль) в ТГФ (4 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем добавляли раствор (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 1,95 г, 3,25 ммоль) в ТГФ (12 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 часов, затем при комнатной температуре в течение 16 часов, потом добавляли H₂O (1 мл). Смесь фильтровали через силикагель (1:1 EtOAc/гексаны) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 87, 0,94 г, 43%) в виде пены желтого цвета.

В. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 87, 1,23 г, 1,81 ммоль) в ТГФ (9,0

мл) добавляли TBAF (3,62 мл 1 М раствора в ТГФ, 3,62 ммоль) и нагревали до 50°C в атмосфере аргона в течение 20 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (80:20 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 28, 728 мг, 91%) в виде пены желтого цвета.

С. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 88, 728 мг, 1,65 ммоль) и DMAP (20 мг, 0,16 ммоль) в пиридине (12 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор Ac₂O (252 мг, 2,47 ммоль) в пиридине (4 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Смесь концентрировали, и азеотропное удаление остаточного пиридина выполняли с помощью PhMe (3×25 мл). Полученный (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-гидрокси-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетат (соединение № 89, 817 мг), в виде пены желтого цвета, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

D. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-гидрокси-4a,6a,11,11-тетраметил-7-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетата (соединение № 89, 817 мг) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (16,3 мл) нагревали до 40°C в течение 1,5 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (3×25 мл), и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметил-17-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 90, 658 мг, 90% за 2 стадии) в виде пены светлого цвета.

E. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметил-17-(пиридин-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 90, 370 мг, 0,834 ммоль) в смеси 10:1 ТГФ/H₂O (8,8 мл) добавляли NaIO₄ (357 мг, 1,67 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,25 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (15 мл) и H₂O (15 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную бесцветную пену (413 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (8 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли NaBH₄ (63 мг, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (15 мл) и H₂O (10 мл), и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетат (соединение № 91, 399 мг) в виде пены светлого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

F. К раствору (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 91, 332 мг) и DMAP (8 мг, 0,07 ммоль) в пиридине (3,9 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор Ac₂O (85 мг, 0,83 ммоль) в пиридине (3,0 мл) в течение 2 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь

концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточного пиридина с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (4:96 MeOH/CH₂Cl₂) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 92, 335 мг) в виде бесцветной смолы.

Г. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 92, 335 мг) и TEA (0,12 мл, 0,86 ммоль) в CH₂Cl₂ (6,9 мл) при 0°C добавляли MsCl (0,059 мл, 0,76 ммоль), и раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Раствор разбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Азеотропное удаление примесей выполняли с помощью PhMe (3×10 мл), и полученную пену светло-желтого цвета (403 мг) растворяли в ДМФ (2,3 мл). Добавляли NaN₃ (134 мг, 2,06 ммоль), и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 16,5 часов. Смесь концентрировали, затем распределяли между EtOAc (50 мл), H₂O (5 мл) и насыщенным соевым раствором (5 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток фильтровали через силикагель (2:98 MeOH/CH₂Cl₂) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 93, 272 мг) в виде бесцветной пены, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

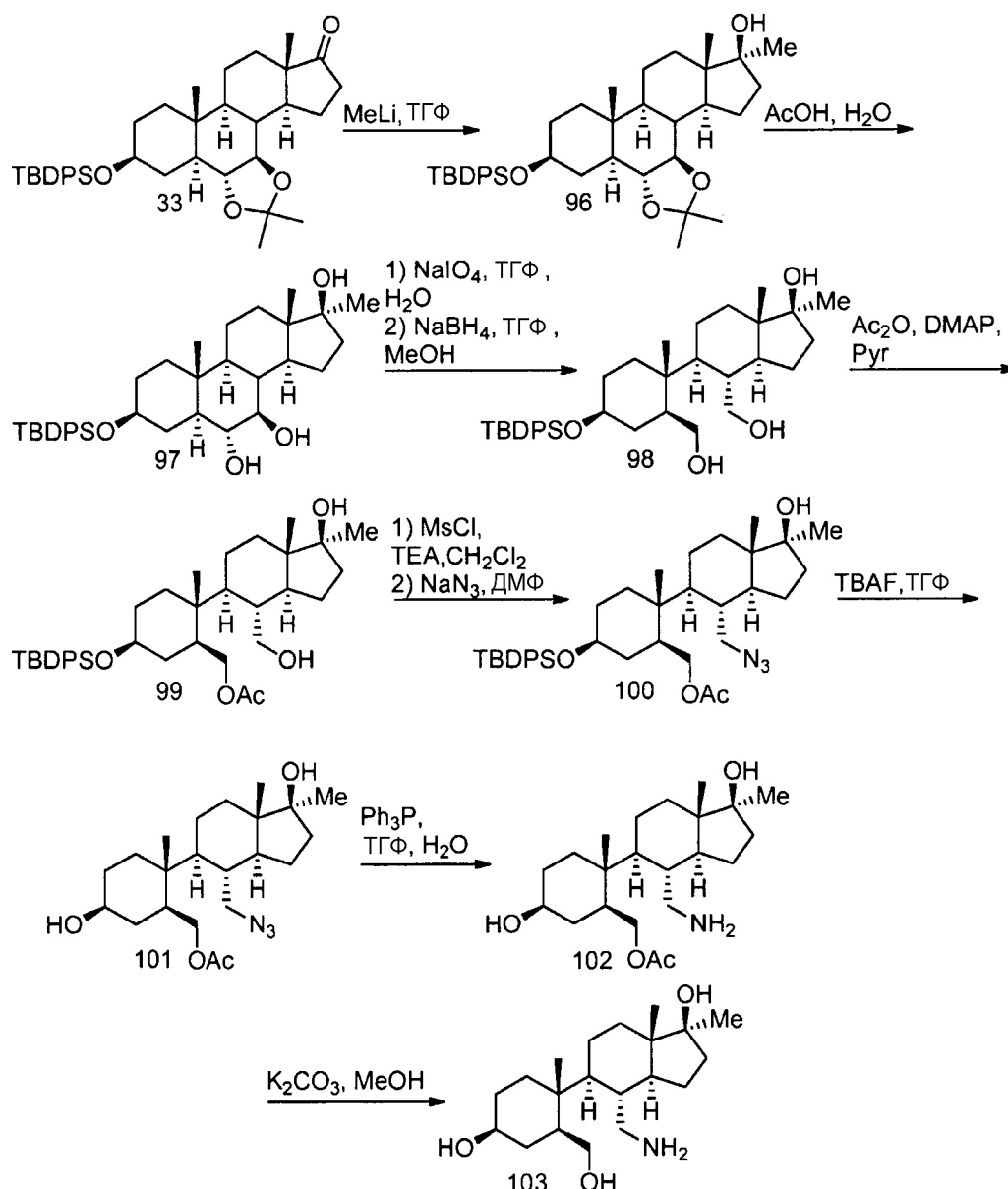
Н. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 93, 272 мг) в смеси 11:1 ТГФ/H₂O (5,8 мл) добавляли трифенилфосфин (278 мг, 1,06 ммоль), затем нагревали до 50°C в течение 19 часов. Смесь концентрировали, и азеотропное удаление остаточной H₂O выполняли с помощью MeOH (2×20 мл).

Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (5:95 MeOH/CH₂Cl₂, затем 100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 94, 206 мг, 61% за 6 стадий) в виде бесцветной пены.

И. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 94, 137 мг, 0,282 ммоль) в MeOH (5,6 мл) добавляли карбонат калия (78 мг, 0,56 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 95, 110 мг, 97%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 8,50 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 1,94-2,09 (м, 3H), 1,12-1,83 (м, 13H), 1,06 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,11 (м, 1H). ES-MS m/z 403 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 18

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 103)



А. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 1,16 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (19 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям метиллитий (5,3 мл 1,1 М раствора в Et₂O, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 часов, при 0°C в течение 40 мин, затем при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл), затем EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (25:75 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,7,11,11-пентаметилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 96, 814 мг, 68%) в виде бесцветной пены.

В. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,7,11,11-пентаметилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 96, 814 мг, 1,32 ммоль) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (13 мл) нагревали до 40°C в течение 2,7 часов, затем концентрировали.

5 Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (3×25 мл), и полученный (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13,17-триметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триол (соединение № 97, 824 мг) в виде бесцветной пены использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 С. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13,17-триметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триола (соединение № 97, 745 мг) в ТГФ (13 мл) добавляли суспензию NaIO₄ (552 мг, 2,58 ммоль) в H₂O (1,3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл). Водную
15 фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную бесцветную пену (768 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (12 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли NaBH₄ (91 мг, 2,4 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной
20 температуре в течение 2 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл), и органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-
25 бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ол (соединение № 98, 720 мг) в виде бесцветной пены использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Д. К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 98, 633 мг) и DMAP (13 мг, 0,11 ммоль) в пиридине (5 мл)
30 при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор Ac₂O (108 мг, 1,06 ммоль) в пиридине (5 мл) в течение 2 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли Ice-H₂O (15 мл), затем EtOAc (50 мл), и органический слой промывали насыщенным солевым раствором (2×15 мл), затем концентрировали. Азеотропное удаление
35 остаточного пиридина выполняли с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (40:60 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил
40 ацетата (соединение № 99, 402 мг, 62% за 4 стадии) в виде бесцветной пены.

Е. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)
45 метил ацетата (соединение № 99, 402 мг, 0,647 ммоль) и TEA (0,14 мл, 1,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (9 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли MsCl (0,055 мл, 0,71 ммоль), и раствор перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Дополнительно добавляли MsCl (0,015 мл, 0,19 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 час. Раствор концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (40 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл).

Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×15 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Азеотропное удаление примесей выполняли с помощью PhMe (3×15 мл), и полученное
 5 масло светлого цвета (529 мг) растворяли в ДМФ (3,2 мл). Добавляли NaN_3 (126 мг, 1,94 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 21 часа. Смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и H_2O (10 мл), и органический слой промывали насыщенным соевым раствором (5×10 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (25:75 EtOAc/гексаны)
 10 с получением ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 100, 259 мг, 62% за 2 стадии) в виде бесцветной пены.

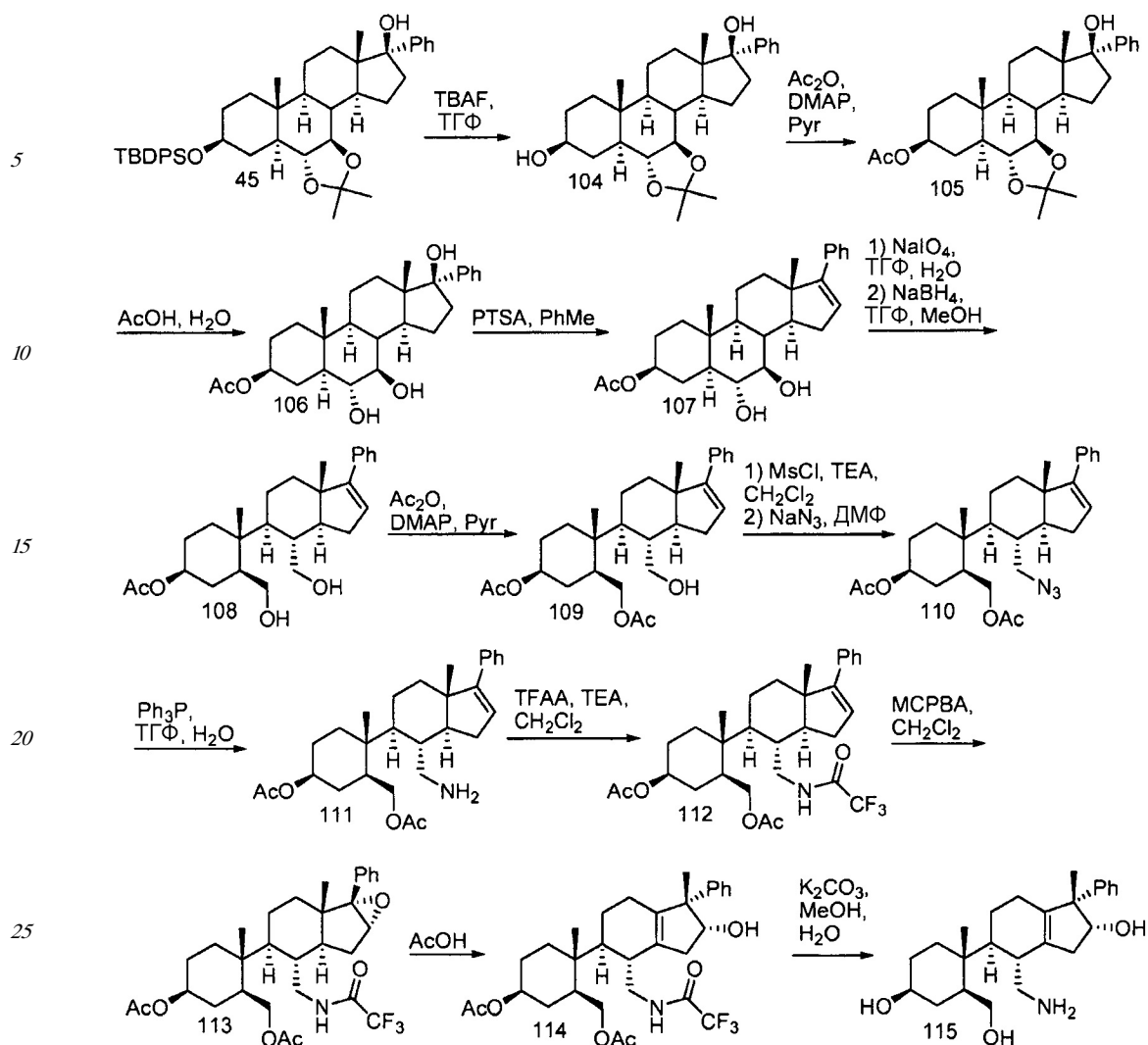
Ф. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-1,7а-
 15 диметилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 100, 172 мг, 0,266 ммоль) в ТГФ (5,3 мл) добавляли TBAF (0,53 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 41 часа. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (80:20 EtOAc/гексаны) с получением (
 20 (1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 101, 109 мг, 100%) в виде бесцветной пленки.

Г. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-1,7а-
 25 диметилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 101, 109 мг, 0,267 ммоль) в смеси 9:1 ТГФ/ H_2O (3,0 мл) добавляли трифенилфосфин (140 мг, 0,534 ммоль), затем нагревали до 50°C в течение 22 часов. Смесь концентрировали, и азеотропное удаление остаточной H_2O выполняли с помощью MeOH (2×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем
 30 (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 , затем 100:10:2 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) с получением ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 102, 99 мг, 97%) в виде бесцветной пленки.

Н. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-1,7а-
 35 диметилоктагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 102, 99 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (5,2 мл) добавляли карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-
 40 (гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-1-ола (соединение № 103, 48 мг, 55%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 3,72 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,22-1,89 (м, 20H), 1,08 (с, 3H), 0,86 (с, 3H). ES-MS m/z 340 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 19

Синтез (1S,2R,4R,5S)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-
 45 метилциклогексил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-2-ола (соединение № 115)



А. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 45, 1,01 г, 1,49 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли ТБАФ (3,0 мл 1 М раствора в ТГФ, 3,0 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 20 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (50:50-60:40 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 104, 492 мг, 75%) в виде бесцветной пены.

В. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2,7-диола (соединение № 104, 487 мг, 1,11 ммоль) и DMAP (14 мг, 0,11 ммоль) в пиридине (4,5 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор Ac₂O (226 мг, 2,21 ммоль) в пиридине (1,0 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточного пиридина с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (25:75 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-гидрокси-4a,6a,11,11-тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетата (соединение № 105, 516 мг, 97%) в виде бесцветной смолы.

С. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-гидрокси-4a,6a,11,11-

тетраметил-7-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ил ацетата (соединение № 105, 516 мг, 1,07 ммоль) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (10 мл) нагревали до 40°C в течение 1,5 часов, затем концентрировали.

Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (3×30 мл), и полученный (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметил-17-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетат (соединение № 106) в виде бесцветного твердого вещества использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

D. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметил-17-фенилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 106) в PhMe (11 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (61 мг, 0,32 ммоль), затем нагревали до 70°C в течение 3,5 часов. Смесь концентрировали, растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (40:60 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-дигидрокси-10,13-диметил-17-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 107, 200 мг) в виде пены светлого цвета.

E. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-дигидрокси-10,13-диметил-17-фенил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 107, 200 мг) в смеси 10:1 ТГФ/H₂O (7,4 мл) добавляли NaIO₄ (202 мг, 0,944 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (15 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную бесцветную пену растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (6,7 мл) и NaBH₄ (36 мг, 0,95 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 16 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в смеси 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (10 мл) и промывали H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали смесью 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали.

Полученный (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексил ацетат (соединение № 108, 224 мг) в виде бесцветной пленки использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

F. К раствору (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 108, 320 мг) и DMAP (9 мг, 0,07 ммоль) в пиридине (4 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор As₂O (86 мг, 0,84 ммоль) в пиридине (3 мл) в течение 2 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточного пиридина с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (7:93-15:85 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 109, 173 мг, 29% за 5 стадий) в виде бесцветной смолы.

Г. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 109, 173 мг, 0,369 ммоль) и ТЕА (0,10 мл, 0,72 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,7 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли MsCl (0,043 мл, 0,55 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Азеотропное удаление примесей выполняли с помощью PhMe (3×15 мл), и остаток растворяли в ДМФ (1,5 мл). Добавляли NaN_3 (72 мг, 1,1 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 19 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (15 мл) и H_2O (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (CH_2Cl_2) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(азидометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 110, 131 мг, 72% за 2 стадии) в виде бесцветной пленки.

Н. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(азидометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 110, 131 мг, 0,265 ммоль) в смеси 11:1 ТГФ/ H_2O (3,6 мл) добавляли трифенилфосфин (139 мг, 0,530 ммоль), затем нагревали до 50°C в течение 19,5 часов. Смесь концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточной H_2O с помощью MeOH (2×10 мл). Остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (5:95 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, затем 100:5:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 111, 175 мг) в виде бесцветной смолы.

І. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 111, 175 мг) и ТЕА (0,074 мл, 0,53 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,3 мл) добавляли трифтор As_2O (0,055 мл, 0,40 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и азеотропное удаление остаточного трифтор As_2O выполняли с помощью CH_2Cl_2 (10 мл). Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20:80 $\text{EtOAc}/\text{гексаны}$) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-метил-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3а-метил-3-фенил-7-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)циклогексил)метил ацетата (соединение № 112, 108 мг, 72% за 2 стадии) в виде бесцветной пленки.

Ј. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-метил-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3а-метил-3-фенил-7-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)циклогексил)метил ацетата (соединение № 112, 108 мг, 0,192 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,8 мл) добавляли МСРВА (77%, 86 мг, 0,38 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в

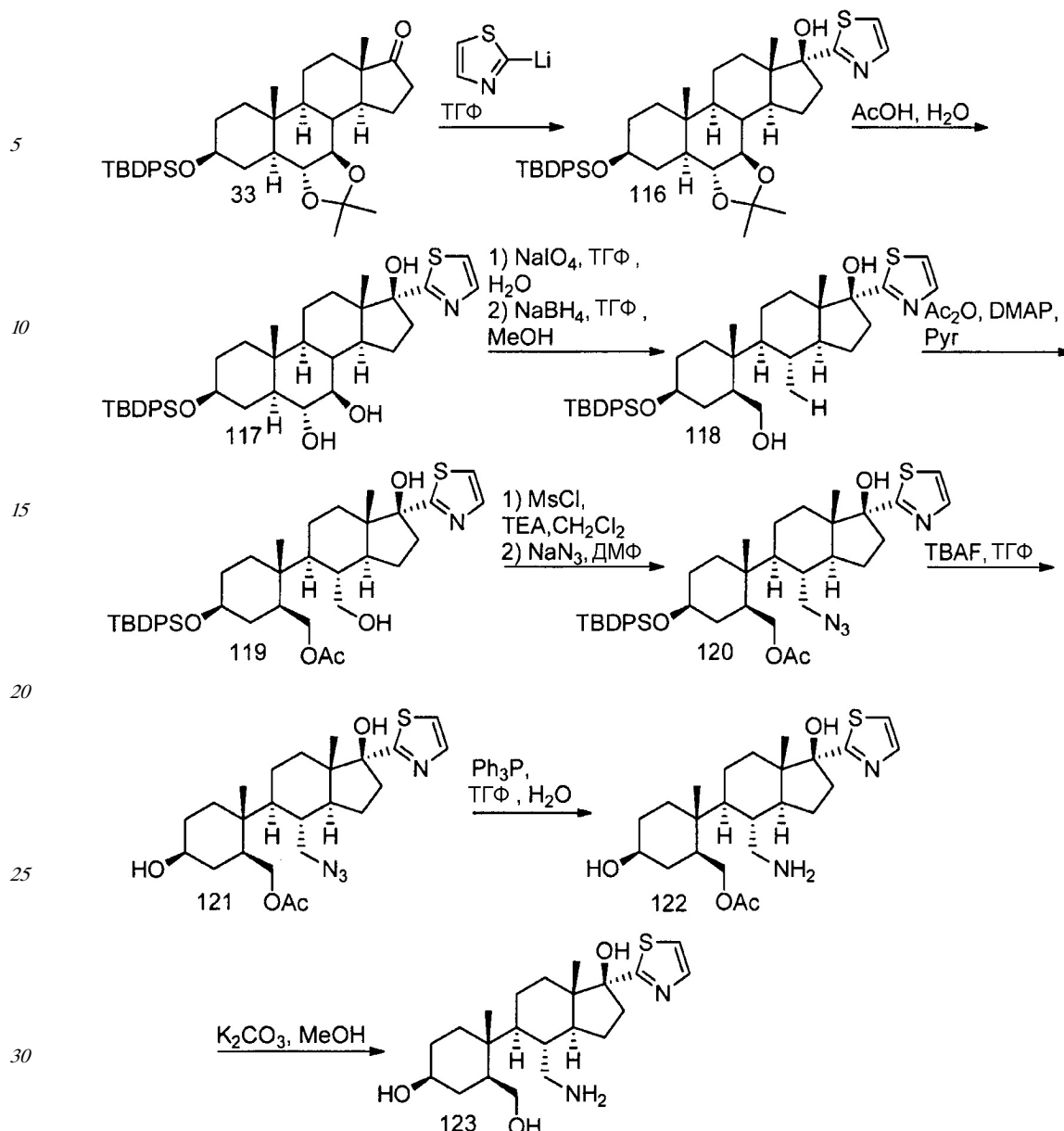
течение 1 часа. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (10 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением
 5 бесцветного твердого вещества, ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-метил-2-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-1b-метил-1a-фенил-5-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)октагидро-1aH-индено[1,2-b]оксирен-4-ил)циклогексил)метил ацетата (соединение № 113, 111 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К. Раствор ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-метил-2-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-1b-метил-1a-фенил-5-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)октагидро-1aH-индено[1,2-b]оксирен-4-ил)циклогексил)метил ацетата (соединение № 113, 111 мг) в AcOH (4 мл) перемешивали при
 10 комнатной температуре в течение 17,5 часов, затем нагревали до 40°C в течение 7,5 часов и концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH выполняли с помощью PhMe (3×10 мл), и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (35:65-50:50 EtOAc /гексаны) с получением ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,2R,4R,5S)-2-гидрокси-1-метил-1-фенил-4-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 114, 68 мг, 61% за 2
 15 стадии) в виде бесцветной пленки.

Л. К раствору ((1S,2R,5S)-5-ацетокси-2-((1S,2R,4R,5S)-2-гидрокси-1-метил-1-фенил-4-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 114, 68 мг, 0,12 ммоль) в смеси 10:1 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2,3 мл) добавляли карбонат калия (97 мг, 0,70 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 26 часов. Смесь фильтровали и концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточной H_2O с помощью MeOH (2×10 мл). Остаток очищали с помощью
 25 хроматографии на колонке с силикагелем (100:10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением (1S,2R,4R,5S)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-2-ола (соединение № 115, 39 мг, 83%) в виде твердого вещества светлого цвета. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,15-
 30 7,31 (м, 5H), 4,06 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,19-2,45 (м, 4H), 1,25-2,02 (м, 14H), 0,95 (с, 3H). ES-MS m/z 400 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 20

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7a-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение
 35 № 123)



А. К раствору 2-бромтиазола (1,12 г, 6,83 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°С в атмосфере аргона добавляли по каплям н-бутиллитий (2,6 мл 2,3 М раствора в гексане, 6,0 ммоль), и смесь перемешивали при -78°С в течение 15 мин. Добавляли раствор (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8Н)-она (соединение № 33, 1,21 г, 2,01 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли насыщенный солевой раствор (25 мл), затем EtOAc (40 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20:80 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-(тиазол-2-ил)гексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 116, 422 мг, 31%) в виде масла желтого цвета.

В. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-(тиазол-2-ил)гексадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 116, 422 мг, 0,615 ммоль) в 80% растворе

уксусной кислоты (водный) (10 мл) нагревали до 40°C в течение 1,5 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (3×30 мл), и полученный, (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-(тиазол-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента [a]фенантрен-6,7,17-триол (соединение № 117, 369 мг) в виде желтой пены использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

С. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-10,13-диметил-17-(тиазол-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента [a]фенантрен-6,7,17-триола (соединение № 117, 309 мг) в смеси 10:1 ТГФ/H₂O (5,5 мл) добавляли NaIO₄ (205 мг, 0,958 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (15 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученное масло желтого цвета (382 мг)

растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (5 мл) и добавляли NaBH₄ (36 мг, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли ацетон (4 мл). Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (15 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением пены желтого цвета, 1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 118, 303 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Д. К раствору 1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 118, 303 мг) и DMAP (6 мг, 0,05 ммоль) в пиридине (3,0 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор Ac₂O (57 мг, 0,56 ммоль) в пиридине (2,8 мл) в течение 1,8 часов, затем перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточного пиридина с помощью PhMe (3×10 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1:99-3:97 MeOH/CH₂Cl₂) с получением ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 119, 192 мг, 54% за 4 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета.

Е. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 119, 192 мг, 0,278 ммоль) и TEA (0,050 мл, 0,36 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,8 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли MsCl (0,024 мл, 0,31 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,3 часов. Раствор разбавляли CH₂Cl₂ (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Азеотропное удаление примесей выполняли с помощью PhMe (3×10 мл), и полученное твердое вещество светлого цвета (283 мг) растворяли в ДМФ (1,4 мл). Добавляли NaN₃ (54 мг, 0,83 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в атмосфере аргона в течение 18 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (10 мл). Добавляли насыщенный

солевой раствор (5 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением ((1S,2R,5S)-2-(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-5-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 120, 216 мг) в виде пены светло-желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

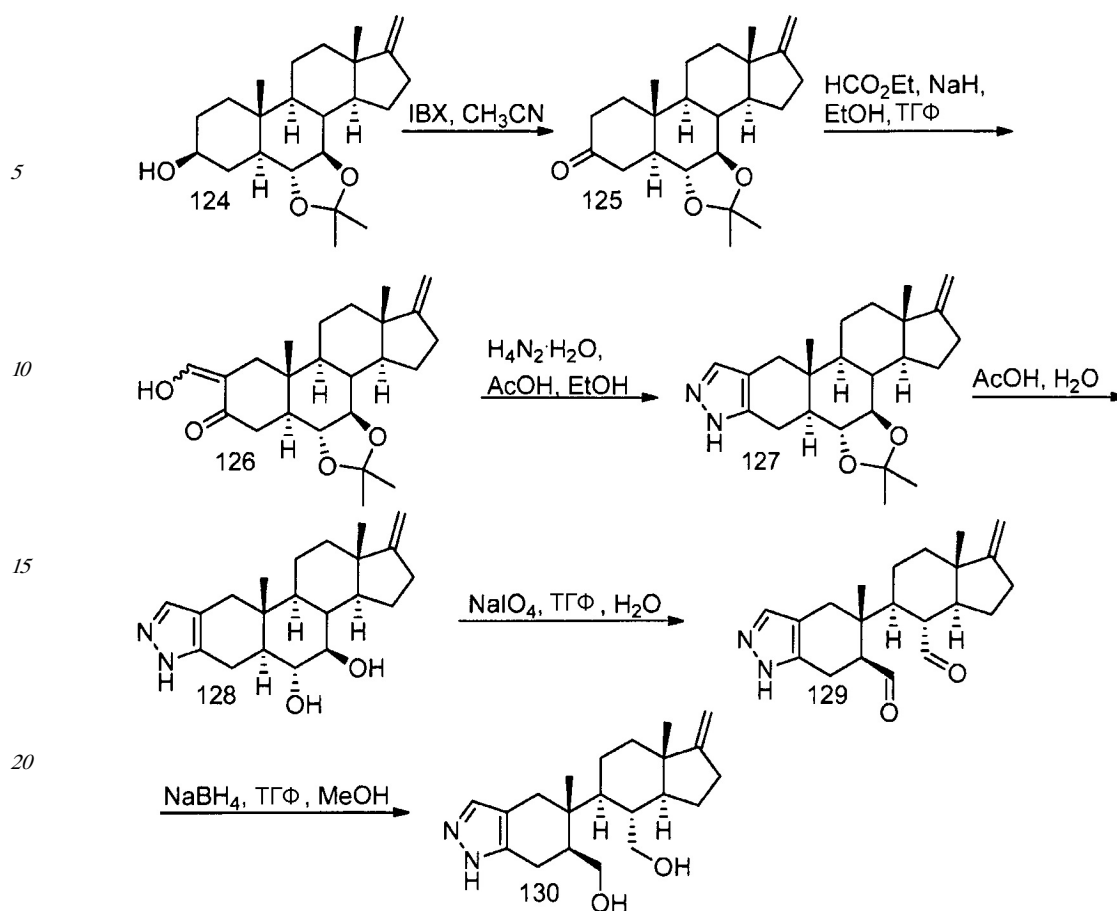
5
10
15
F. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-5-ил)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 120, 216 мг) в ТГФ (5,6 мл) добавляли ТВАФ (0,56 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,56 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (60:40 EtOAc/гексаны) с получением ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 58, 81 мг, 61% за 3 стадии) в виде бесцветной пленки (соединение № 121, 81 мг, 61% за 3 стадии).

20
25
G. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(азидометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 121, 81 мг, 0,17 ммоль) в 10:1 ТГФ/ H_2O (1,9 мл) добавляли трифенилфосфин (89 мг, 0,34 ммоль), затем нагревали до 50°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 , затем 100:10:2 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) с получением ((1S,2R,5S)-2-(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 122, 52 мг, 68%) в виде бесцветного твердого вещества.

30
35
H. К раствору ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-гидрокси-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-5-ил)-5-гидрокси-2-метилциклогексил)метил ацетата (соединение № 122, 52 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (2,3 мл) добавляли карбонат калия (32 мг, 0,23 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:10:2 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1Н-инден-1-ола (соединение № 123, 42 мг, 89%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,72 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,04 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 1,89-2,12 (м, 4H), 1,17-1,76 (м, 12H), 1,03 (с, 6H), 0,28 (м, 1H). ES-MS m/z 409 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 21

40
Синтез ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазол-5-ил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-4-ил)метанола (соединение № 130)



А. Смесь (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-метилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2-ола (соединение № 124, 2,05 г, 5,55 ммоль) и IBX (3,88 г, 13,9 ммоль) в MeCN (80 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 65°C в течение 4,5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали с получением (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-метилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3H)-она (соединение № 125, 1,99 г, 98%) в виде пены кремового цвета.

В. Смесь (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-метилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3H)-она (соединение № 125, 250 мг, 0,7 ммоль), этилформиата (113 мкл, 1,4 ммоль), NaH (60% раствор, 56 мг, 1,4 ммоль) и EtOH (2 капли) в ТГФ (10 мл) в атмосфере аргона перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 100 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (9:1 гексаны:EtOAc) с получением (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(гидроксиметил)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-метилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3H)-она (соединение № 126, 128 мг, 47%) в виде твердого вещества кремового цвета.

С. Смесь (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(гидроксиметил)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-метилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3H)-она (соединение № 126, 127 мг, 0,33 ммоль), гидразин гидрата (24 мкл, 0,5 ммоль) и AcOH (38 мкл, 0,66 ммоль) в EtOH (15 мл) в атмосфере аргона перемешивали при

комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную смесь концентрировали и повторно растворяли в EtOAc (50 мл), промывали последовательно H₂O (2×25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1:1-1:0 EtOAc:гексаны) с получением (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-тетраметил-1-метиле-

1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-гексадекагидроциклопента[5,6][1,3]диоксоло [4',5':3,4]нафто[1,2-f]индазола (соединение № 127, 130 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

D. Смесь (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-тетраметил-1-метиле-

1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-гексадекагидроциклопента[5,6][1,3]диоксоло [4',5':3,4]нафто[1,2-f]индазола (соединение № 127, 130 мг) в H₂O (0,4 мл) и AcOH (1,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в MeOH (25 мл) и 1 М растворе NaOH (25 мл). Эту смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали.

Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (9:1 EtOAc: MeOH) с получением (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-диметил-1-метиле-

1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,7,10,10a,10b,11,12,12a-гексадекагидроциклопента[5,6]нафто[1,2-f] индазол-4,5-диола (соединение № 128, 77 мг, 0,23 ммоль) и NaIO₄ (97 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4,25 часов.

Смесь распределяли между EtOAc (25 мл) и H₂O (15 мл), и органический слой промывали

насыщенным соевым раствором (2×15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-карбальдегида (соединение №

129, 80 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

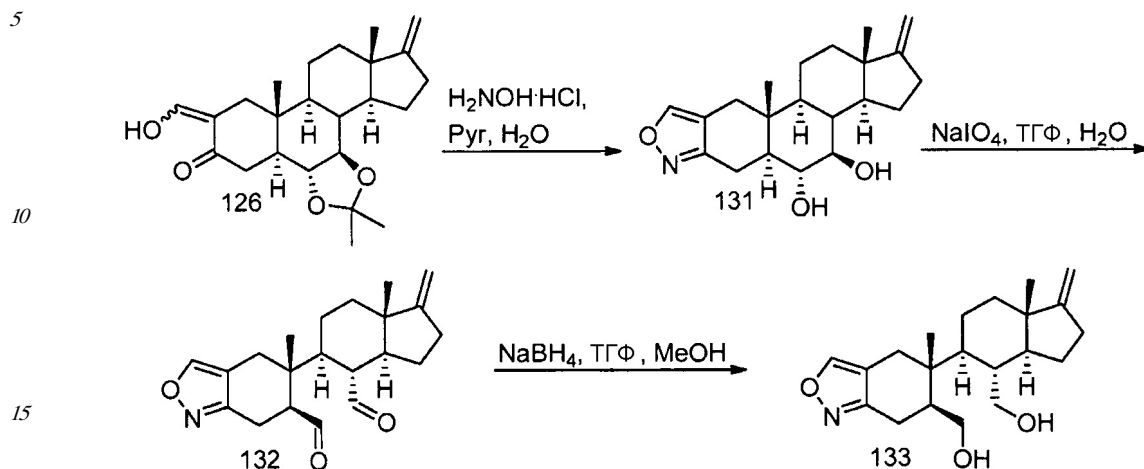
F. Смесь (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-карбальдегида (соединение № 129, 80 мг) и NaBH₄ (22 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) в атмосфере аргона

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 80% AcOH (0,4 мл). Через 10 мин при комнатной температуре смесь разбавляли EtOAc (25 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×15 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили

(Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (9:1 EtOAc:MeOH) с получением ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола (соединение № 130, 72 мг, 92% за 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,25 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,03 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,93 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,69 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,35-3,20 (м, 3H), 3,15 (дд, J=5,6 Гц, 16,9, 1H), 2,69 2,45 (м, 2H), 2,28 2,24 (м, 2H), 1,79-1,16 (м, 8H), 1,08 (с, 3H), 0,82 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃OD) δ 162,9, 101,5, 63,7, 62,8, 51,4, 44,7, 44,4, 41,4, 38,97, 37,1, 30,1, 25,6, 24,4, 23,7, 20,8, 18,8; MS m/z: 345,2 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 22

Синтез ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-5-ил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола (соединение № 133)



А. Смесь (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(гидроксиметил)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-метилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3H)-она (соединение № 126, 149 мг, 0,39 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (80 мг, 1,2 ммоль) в пиридине (3 мл) и H₂O (0,3 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3,75 часов. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли H₂O (15 мл), экстрагировали последовательно CH₂Cl₂ (3×15 мл) и EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), концентрировали и азеотропно отгоняли с PhMe (2×10 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (2:1 EtOAc:гексаны) с получением (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10а,12а-диметил-1-метилен-2,3,3а,3b,4,5,5а,6,10,10а,10b,11,12,12а-тетрадекагидро-1H-циклопента[7,8]фенантро[2,3-с]изоксазол-4,5-диола (соединение № 131, 130 мг, 98%) в виде твердого вещества белого цвета.

В. Смесь (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10а,12а-диметил-1-метилен-2,3,3а,3b,4,5,5а,6,10,10а,10b,11,12,12а-тетрадекагидро-1H-циклопента[7,8]фенантро[2,3-с]изоксазол-4,5-диола (соединение № 131, 103 мг, 0,30 ммоль) и NaIO₄ (160 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H₂O (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4,25 часов. Смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и H₂O (15 мл), промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7а-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-6-карбальдегида (соединение № 132) в виде твердого вещества белого цвета.

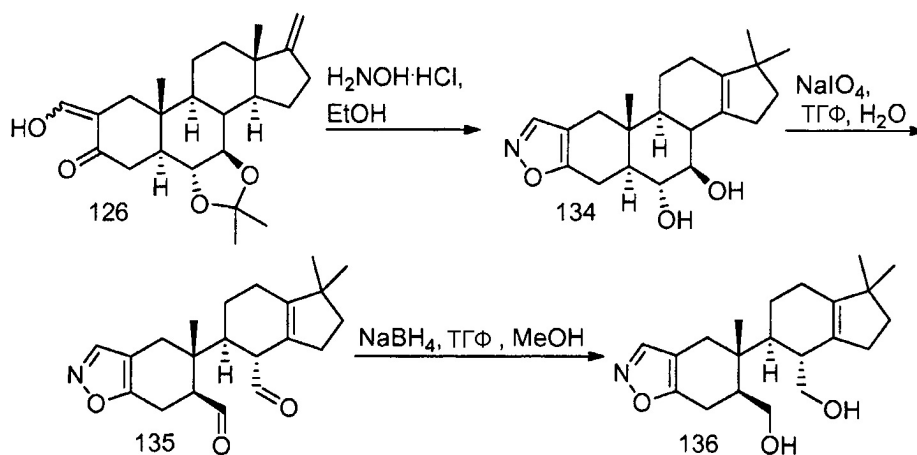
С. Смесь (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7а-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-6-карбальдегида (соединение № 132) и NaBH₄ (34 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 часов. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl (0,5 мл), разбавляли EtOAc (25 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×15 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на

колонке с силикагелем (2:1 EtOAc:гексаны) с получением ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-5-ил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-4-ил)метанола (соединение № 133, 88 мг, 85% за 2 стадии)

в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (с, 1H), 4,60 (д, $J=10,3$ Гц, 2H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,74 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,36 (дд, $J=18,0, 5,7$ Гц, 1H), 2,83 (дд, $J=17,7, 5,8$ Гц, 1H), 2,66 (д, $J=16,3$ Гц, 1H), 2,54-2,19 (м, 5H), 1,82-1,14 (м, 8H), 1,10 (с, 3H), 0,77 (с, 3H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 161,3, 159,5, 153,4, 114,1, 101,2, 62,5, 62,3, 49,9, 43,7, 43,6, 42,8, 40,2, 37,6, 35,8, 31,6, 29,2, 27,3, 24,7, 23,4, 22,7, 21,3, 20,5, 18,3, 14,2; MS m/z: 346,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 23

Синтез ((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(гидроксиметил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[д]изоксазол-6-ил)метанола (соединение № 136)



А. Смесь (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(гидроксиметил)-4а,6а,11,11-тетраметил-7-метилентетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-*d*][1,3]диоксол-2(3Н)-она (соединение № 126, 111 мг, 0,29 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (60 мг, 0,86 ммоль) в EtOH (3 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3,25 часов. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и повторно растворяли в EtOAc (10 мл) и CH_2Cl_2 (15 мл). Полученную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2× 0 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1:1 EtOAc:гексаны) с получением (3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10а-триметил-2,3,3b,4,5,5а,6,10,10а,10b,11,12-додекагидро-1Н-циклопента[7,8]фенантро[3,2-*d*]изоксазол-4,5-диола (соединение № 134, 84 мг, 85%) в виде бесцветного масла.

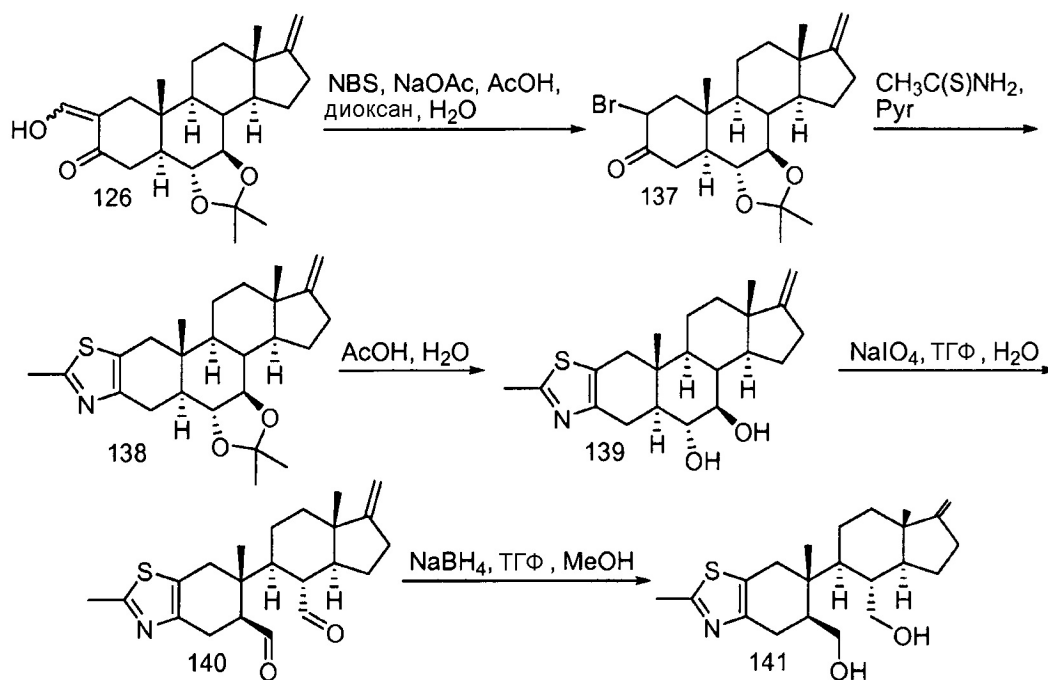
В. Смесь (3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10а-триметил-2,3,3b,4,5,5а,6,10,10а,10b,11,12-додекагидро-1Н-циклопента[7,8]фенантро[3,2-*d*]изоксазол-4,5-диола (соединение № 134, 99 мг, 0,29 ммоль) и NaIO_4 (154 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и H_2O (15 мл), промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением (5R,6S)-5-((4R,5S)-4-формил-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[д]изоксазол-6-карбальдегида (соединение № 135) в виде твердого вещества белого цвета.

С. Смесь (5R,6S)-5-((4R,5S)-4-формил-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[д]изоксазол-6-карбальдегида (соединение № 135)

и NaBH_4 (27 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (0,5 мл). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре, смесь разбавляли EtOAc (25 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (2:1 EtOAc :гексаны) с получением ((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(гидроксиметил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-6-ил)метанола (соединение № 136, 78 мг, 78% за 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (с, 1H), 4,04-4,01 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,20 (дд, $J=18,1, 5,6$ Гц, 1H), 2,64 (дд, $J=17,7, 7,9$ Гц, 1H), 2,48-1,26 (м, 14H), 0,99 (с, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,86 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 166,8, 149,7, 144,7, 132,3, 111,1, 64,7, 62,5, 45,87, 42,1, 39,7, 39,1, 38,5, 37,2, 37,2, 37,2, 32,3, 28,2, 27,0, 25,5, 23,2, 20,2, 20,1, 19,6; MS m/z : 346,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 24

Синтез ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(гидроксиметил)-2,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-6-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола (соединение № 141)



А. Смесь (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(гидроксиметил)-4a,6a,11,11-тетраметил-7-метилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3H)-она (соединение № 126, 0,81 г, 2,1 ммоль), NBS (392 мг, 2,2 ммоль), NaOAc (173 мг, 2,1 ммоль) и AcOH (120 мкл, 2,1 ммоль) в диоксане (22 мл) и H_2O (2,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (150 мл) и H_2O (150 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2× 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (75 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (9:1 гексаны: EtOAc) с получением

(4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-бром-4а,6а,11,11-тетраметил-7-метилентетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3Н)-она (соединение № 137, 0,59 г, 64%) в виде густого бесцветного масла.

В. Смесь (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-бром-4а,6а,11,11-тетраметил-7-метилентетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-2(3Н)-она (соединение № 137, 120 мг, 0,27 ммоль) и тиацетамида (82 мг, 1,1 ммоль) в пиридине (6 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 65°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и азеотропно отгоняли с PhMe. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (2:1 гексаны:EtOAc) с получением (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11а,13а-пентаметил-1-метилен-2,3,3а,3b,3с,6а,6b,7,11,11а,11b,12,13,13а-тетрадекагидро-1Н-циклопента[7,8][1,3]диоксоло [4',5':9,10]фенантро[2,3-d]тиазола (соединение № 138, 77 мг, 68%) в виде бесцветного масла.

С. Смесь (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11а,13а-пентаметил-1-метилен-2,3,3а,3b,3с,6а,6b,7,11,11а,11b,12,13,13а-тетрадекагидро-1Н-циклопента[7,8][1,3]диоксоло [4',5':9,10]фенантро[2,3-d]тиазола (соединение № 138, 77 мг, 0,19 ммоль) в H₂O (1 мл) и AcOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между EtOAc (30 мл) и 1 М раствором NaOH (20 мл). Эту смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (19:1 EtOAc:MeOH) с получением (3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10а,12а-триметил-1-метилен-2,3,3а,3b,4,5,5а,6,10,10а,10b,11,12,12а-тетрадекагидро-1Н-циклопента[7,8]фенантро[2,3-d]тиазол-4,5-диола (соединение № 139, 69 мг, 98%) в виде твердого вещества белого цвета.

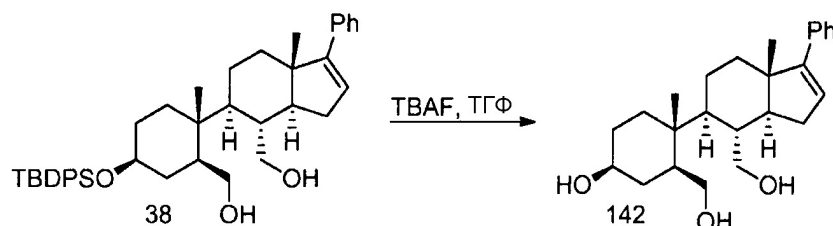
Д. Смесь (3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10а,12а-триметил-1-метилен-2,3,3а,3b,4,5,5а,6,10,10а,10b,11,12,12а-тетрадекагидро-1Н-циклопента[7,8]фенантро[2,3-d]тиазол-4,5-диола (соединение № 139, 64 мг, 0,17 ммоль) и NaIO₄ (73 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H₂O (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь распределяли между EtOAc (25 мл) и H₂O (15 мл), промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением (5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-5-карбальдегида (соединение № 140) в виде твердого вещества белого цвета.

Е. Смесь (5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-5-ил)-2,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-5-карбальдегида (соединение № 140) и NaBH₄ (20 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl (0,5 мл), разбавляли EtOAc (25 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (19:1 EtOAc:MeOH) с получением ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(гидроксиметил)-2,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-6-ил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1Н-инден-4-ил)метанола (соединение № 141, 35 мг, 55% за 2 стадии)

в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,61 (м, 2H), 4,06 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,96 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,25 (дд, $J=16,9, 4,8$ Гц, 1H), 2,83 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,54-2,28 (м, 3H), 1,86-1,19 (м, 11H), 1,11 (с, 3H),
 5 0,80 (с, 3H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 163,4, 161,3, 148,4, 126,9, 101,3, 63,4, 62,7, 50,1, 43,8, 43,0, 42,9, 40,3, 38,6, 35,9, 32,2, 31,7, 29,3, 28,0, 24,9, 23,6, 22,8, 20,8, 19,2, 18,5, 14,2;
 MS m/z: 376,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 25

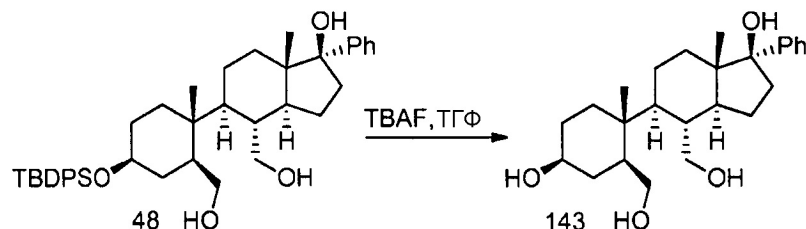
Синтез (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-
 10 3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола (соединение № 142)



К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-
 20 (гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 38, 80 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли ТБАФ (0,20 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,20 ммоль), затем перемешивали в течение 26 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (5:95 MeOH/EtOAc) с
 25 получением (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола (соединение № 142, 43 мг, 88%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,36 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 3H), 5,91 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,40
 30 (м, 1H), 2,00-2,17 (м, 4H), 1,22-1,81 (м, 11H), 1,13 (с, 3H), 1,05 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ 156,3, 138,6, 129,1 (2C), 127,7 (3C), 127,6, 71,2, 63,3, 62,9, 55,0, 48,0, 45,5, 44,5, 39,6, 38,1, 37,2, 35,2, 33,0, 32,1, 24,3, 21,6, 16,8. ES-MS m/z 385 $[\text{M}+1]^+$.

ПРИМЕР 26

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола
 35 (соединение № 143)

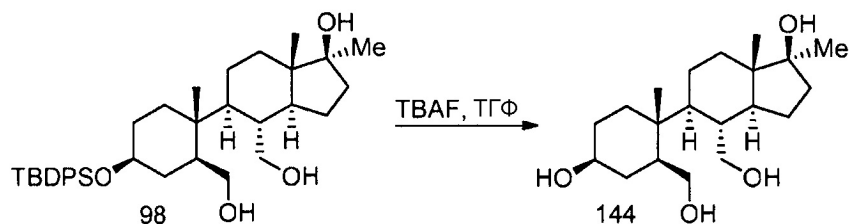


К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-
 45 1H-инден-1-ола (соединение № 48, 80 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли ТБАФ (0,25 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,25 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на

колонке с силикагелем (5:95 MeOH/EtOAc) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 143, 47 мг, 94%) в виде бесцветного
 5 твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,39 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,20 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,41-3,63 (м, 3H), 3,00 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 1,94-2,17 (м, 3H), 1,15-1,75 (м, 13H), 1,04 (с, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,36 (м, 1H). ES-MS m/z 425 ($[\text{M}+23]^+$).

ПРИМЕР 27

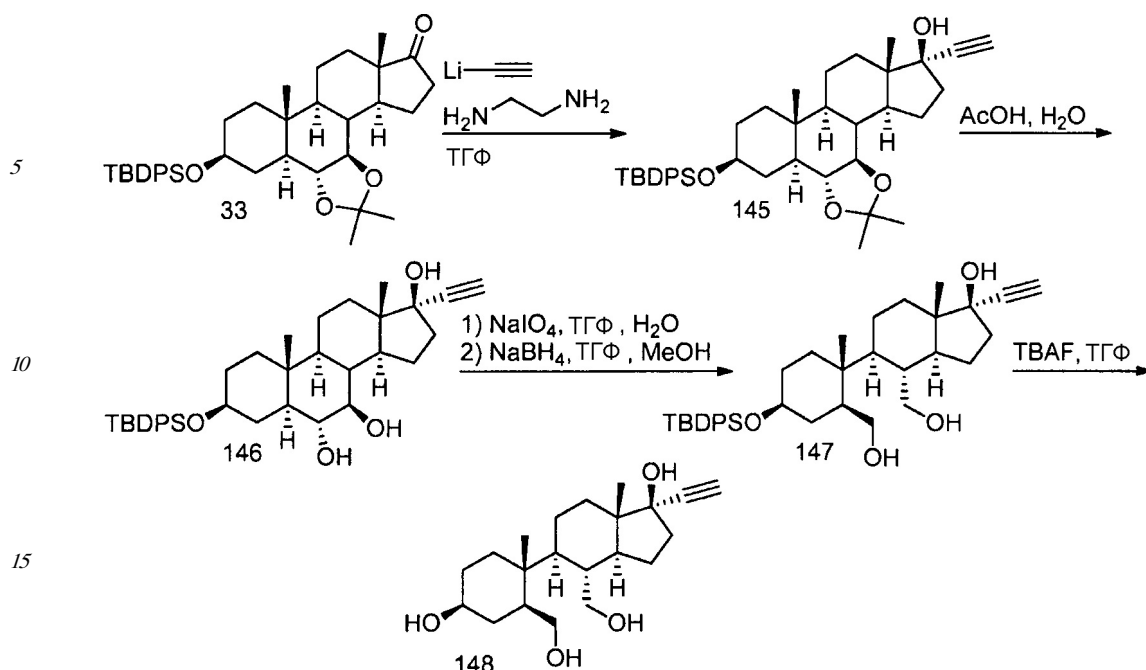
Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ола
 10 (соединение № 144)



К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 98, 87 мг) в ТГФ (3,0 мл) добавляли ТБАФ (0,30 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (7:93 MeOH/EtOAc) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 144, 45 мг, 92%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 3,89 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,25-1,88 (м, 17H), 1,21 (с, 3H), 1,10 (с, 3H), 0,85 (с, 3H). ES-MS m/z 341 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 28

Синтез (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-этинил-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 148)



А. К раствору (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4a,6a,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 1,15 г, 1,91 ммоль) в ТГФ (9,6 мл) добавляли комплекс ацетирид лития-этилендиамин (1,17 г, 11,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 19 часов. Добавляли насыщенный солевой раствор (12 мл) и H₂O (5 мл), потом EtOAc (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20:80 EtOAc/гексаны) с получением (2S,4aR,4bS,6aS,7R,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-7-этинил-4a,6a,11,11-тетраметилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 145, 0,59 г, 49%) в виде бесцветного масла.

В. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7R,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-7-этинил-4a,6a,11,11-тетраметилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 145, 0,59 г, 0,94 ммоль) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (15 мл) нагревали до 40°C в течение 2,5 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (3×30 мл), и полученный (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-17-этинил-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триол (соединение № 146, 0,50 г) в виде пены светлого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

С. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-17-этинил-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триола (соединение № 146, 0,43 г) в ТГФ (7,3 мл) добавляли суспензию NaIO₄ (313 мг, 1,46 ммоль) в H₂O (0,7 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную бесцветную пену (420 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (7,2 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона.

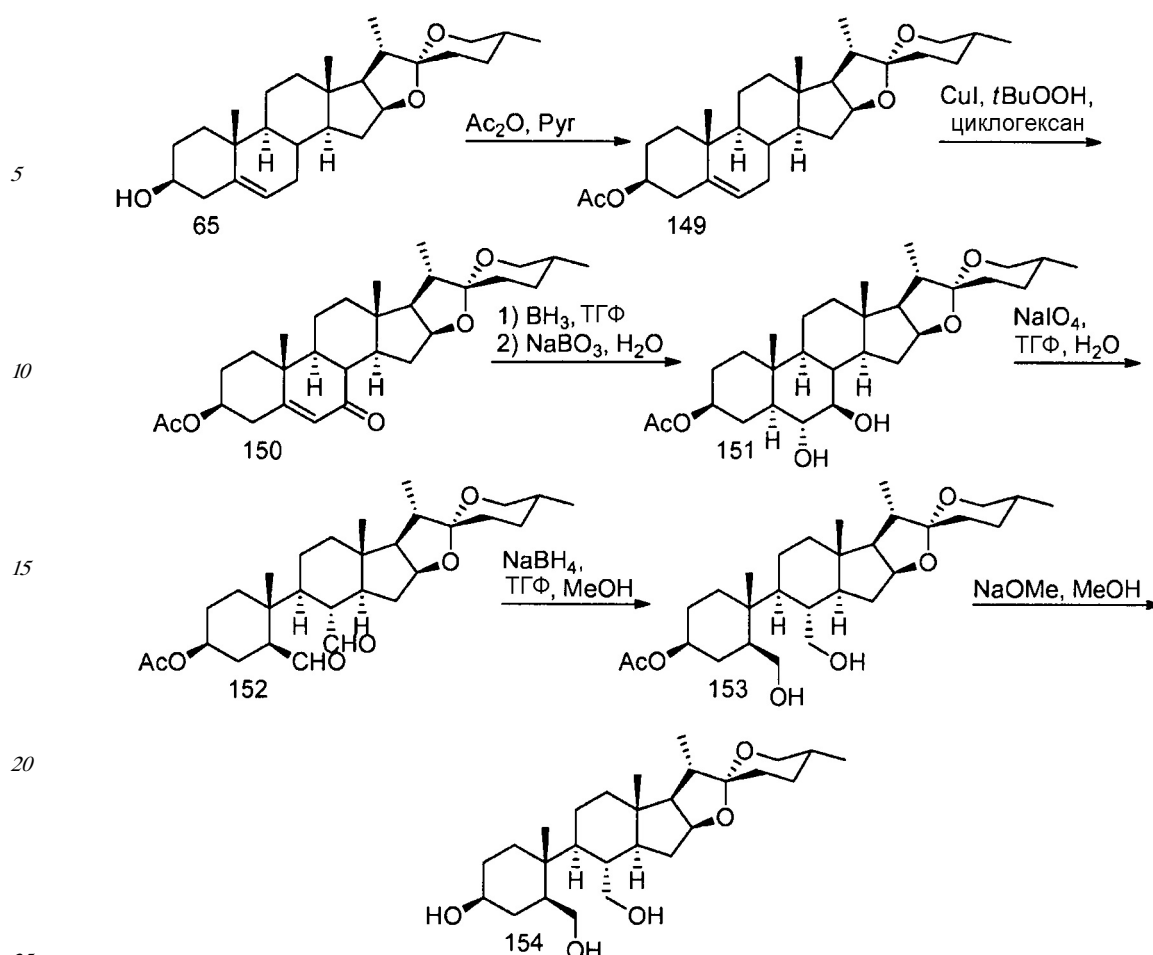
Добавляли NaBH_4 (55 мг, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), затем сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток

очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1:1 EtOAc/гексаны) с получением (1R,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-этинил-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 147, 338 мг, 70% за 3 стадии) в виде бесцветной пены.

Д. К раствору (1R,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-этинил-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 147, 69 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (2,3 мл) добавляли TBAF (0,23 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (7:93 MeOH/EtOAc) с получением (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-этинил-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 148, 41 мг, 100%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 3,89 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,87 (с, 1H), 1,22-2,26 (м, 18H), 1,10 (с, 3H), 0,83 (с, 3H). ES-MS m/z 351 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 29

Синтез (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексанола (соединение № 154)



А. Раствор (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS)-5',6a,8a,9-тетраметил-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ола (соединение № 65, 1,00 г, 2,41 ммоль) и Ac_2O (0,46 мл, 4,82 ммоль) в пиридине (10 мл) сначала при 0°C перемешивали в атмосфере азота в течение 3 дней. Смесь охлаждали на льду, затем гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (5 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Раствор разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-тетраметил-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил ацетата (соединение № 149, 0,98 г) в виде твердого вещества кремового цвета.

В. К раствору (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-тетраметил-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил ацетата (соединение № 149, 0,98 г, 2,15 ммоль) и CuI (4 мг, 0,02 ммоль) в циклогексане (13 мл) в атмосфере азота добавляли $t\text{BuOOH}$ (3,0 мл 5М раствора в декане, 15 ммоль), и полученный раствор нагревали в течение ночи на масляной бане при 70°C. Избыточное количество окислителя гасили в течение 10 минут раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,89 г) в H_2O (20 мл), потом смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (15 мл) и насыщенным солевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (20% EtOAc /гексаны) с получением

(2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-тетраметил-1-оксо-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил ацетата (соединение № 150, 0,37 г, 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

5 С. К раствору (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-тетраметил-1-оксо-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-эйкозагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил ацетата (соединение № 150, 0,37 г, 0,79 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли боран (1,6 мл 1М раствора в ТГФ, 1,6 ммоль). После того, как в течение ночи реакционную смесь охлаждали на льду и
10 гасили H₂O (0,5 мл), добавляли NaBO₃·4H₂O (0,25 г) и смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (50% EtOAc/гексаны) с получением
15 (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-дигидрокси-5',6a,8a,9-тетраметилдокосагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил ацетата (соединение № 151, 0,19 г, 49%) в виде пены белого цвета.

Д. Раствор (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-дигидрокси-5',6a,8a,9-тетраметилдокосагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиран]-4-ил ацетата (соединение № 151, 0,19 г, 0,39 ммоль) и NaIO₄ (0,17 г, 0,77 ммоль) в ТГФ
20 (6 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор разбавляли H₂O (20 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (2×50 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (30% EtOAc/гексаны) с получением
25 (1S,3S,4R)-3-формил-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-формил-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 152, 147 мг) в виде пены белого цвета.

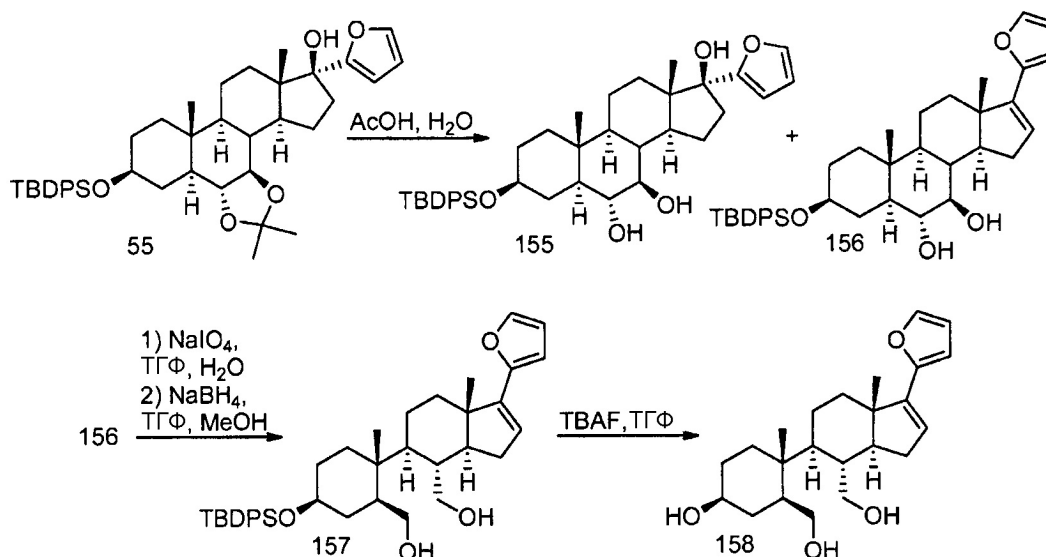
Е. Раствор (1S,3S,4R)-3-формил-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-формил-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 152, 147 мг, 0,302 ммоль) и NaBH₄ (23 мг, 0,60 ммоль) в MeOH
30 (1 мл) и ТГФ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали на льду и гасили AcOH (0,5 мл), перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток обрабатывали EtOAc (100 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×5
35 мл) и насыщенным солевым раствором (3×15 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (50% затем 75% EtOAc/гексаны) с получением (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро
40 [индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 153, 0,13 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета.

Ф. Раствор (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 153, 0,13 г, ,26 ммоль) и NaOH (23 мг,
45 0,53 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем подкисляли AcOH (1,5 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1%, затем 5% MeOH/EtOAc) с получением (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-

3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексанола (соединение № 154, 97 мг, 82%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 4,42 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,44 (2H), 3,32 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,15 (2H), 1,92 (м, 1H), 1,85-1,15 (20H), 1,12 (с, 3H), 0,98 (д, 3H), 0,82 (с, 3H), 0,80 (д, 3H). ES-MS m/z 451 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 30

Синтез (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(фуран-2-ил)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 158)



А. Суспензию (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-7-(фуран-2-ил)-4a,6a,11,11-тетраметилгексадекагидро-1H-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7-ола (соединение № 55, 1,15 г, 1,72 ммоль) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (16 мл) нагревали до 40°C в течение 2,5 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (3×30 мл), и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (30:70-50:50 EtOAc/гексаны) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-17-(фуран-2-ил)-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триола (соединение № 155, 333 мг, 31%) в виде пены пурпурного цвета и (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-17-(фуран-2-ил)-10,13-диметил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диола (соединение № 156, 615 мг, 59%) в виде пены розового цвета.

В. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-17-(фуран-2-ил)-10,13-диметил-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диола (соединение № 156, 533 мг, 0,872 ммоль) в ТГФ (8,7 мл) добавляли суспензию NaIO₄ (373 мг, 1,74 ммоль) в H₂O (0,9 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (15 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали.

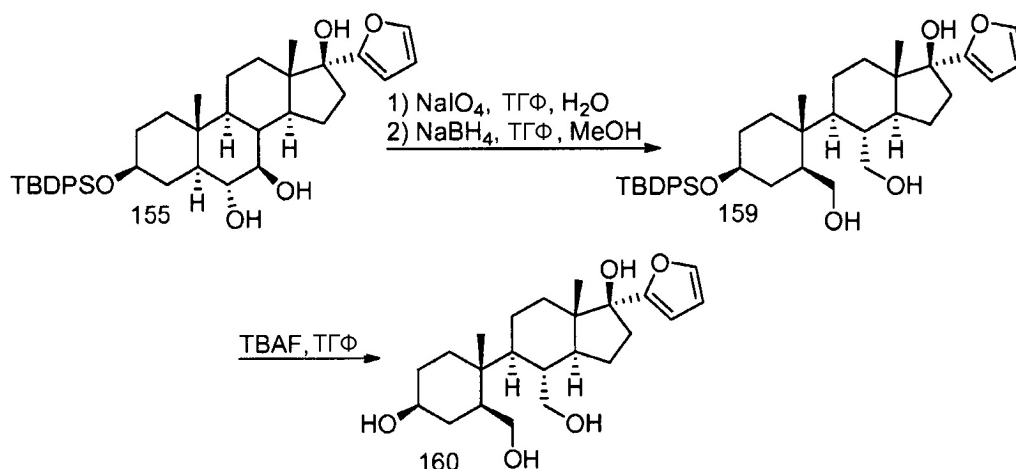
Полученную пену розового цвета (559 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (8,7 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли NaBH₄ (66 мг, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, потом при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc

(40 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (1:1 EtOAc/гексаны) с получением ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(фуран-2-ил)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 157, 515 мг) в виде твердого вещества розового цвета.

С. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(фуран-2-ил)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 157, 87 мг) в ТГФ (2,8 мл) добавляли TBAF (0,28 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (7:93 MeOH/EtOAc) с получением (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(фуран-2-ил)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола (соединение № 158, 49 мг, 89% за 3 стадии) в виде бесцветных кристаллов. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=3,3, 1,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=3,0, 1,8 Гц, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,22-2,22 (м, 15H), 1,13 (с, 3H), 0,97 (с, 3H). ES-MS m/z 357 ([M-17]⁺).

ПРИМЕР 31

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7a-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 160)



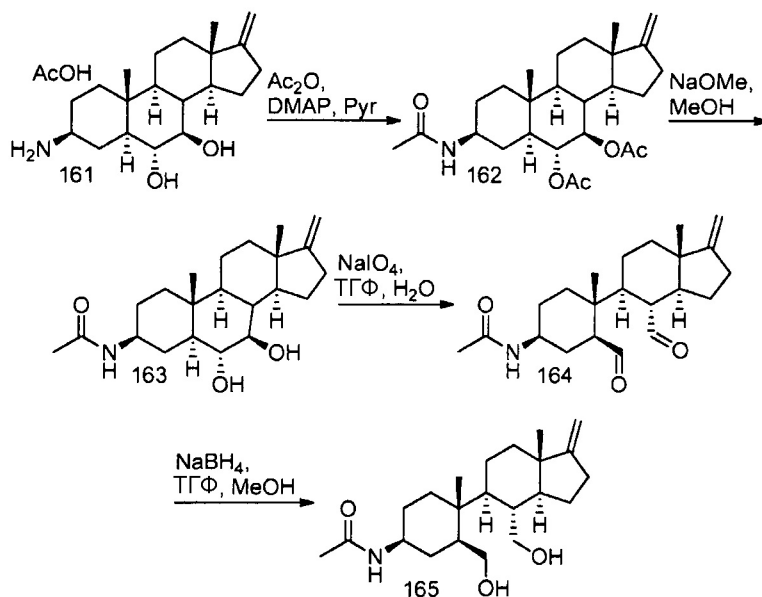
А. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-17-(фуран-2-ил)-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7,17-триола (соединение № 155, 238 мг, 0,378 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли суспензию NaIO₄ (162 мг, 0,757 ммоль) в H₂O (0,4 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×0 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную пену пурпурного цвета (247 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (4 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли NaBH₄ (29 мг, 0,77 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), затем сушили (MgSO₄) и концентрировали.

Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (1:1 EtOAc/гексаны) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-(фуран-2-ил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 159, 219 мг, 92% за 2 стадии) в виде

твёрдого вещества светлого цвета.
В. К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-(фуран-2-ил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 159, 75 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (2,4 мл) добавляли TBAF (0,24 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (7:93 MeOH/EtOAc) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 160, 47 мг, 100%) в виде бесцветного твёрдого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,42 (м, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,23 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,59 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,17-2,13 (м, 16H), 1,05 (с, 3H), 0,96 (с, 3H), 0,52 (м, 1H). ES-MS m/z 391 ($[\text{M}-1]^+$).

ПРИМЕР 32

Синтез N-((1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-4-метилциклогексил)ацетамида (соединение № 165)



А. Смесь (3S,6R,7R,9S,10R,13S,14S)-3-амино-10,13-диметил-17-метиленгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диол ацетата (соединение № 161, 1,05 г, 2,74 ммоль), Ac₂O (1,3 мл, 13,7 ммоль) и DMAP (33 мг, 0,27 ммоль) в пиридине (40 мл) в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь распределяли между H₂O (50 мл) и EtOAc (200 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3×50 мл), сушили (Na₂SO₄), концентрировали и азеотропно отгоняли с PhMe (2×50 мл) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-ацетамидо-10,13-диметил-17-метиленгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диол диацетата (соединение № 162) в виде пены.

В. Смесь (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-ацетамидо-10,13-диметил-17-

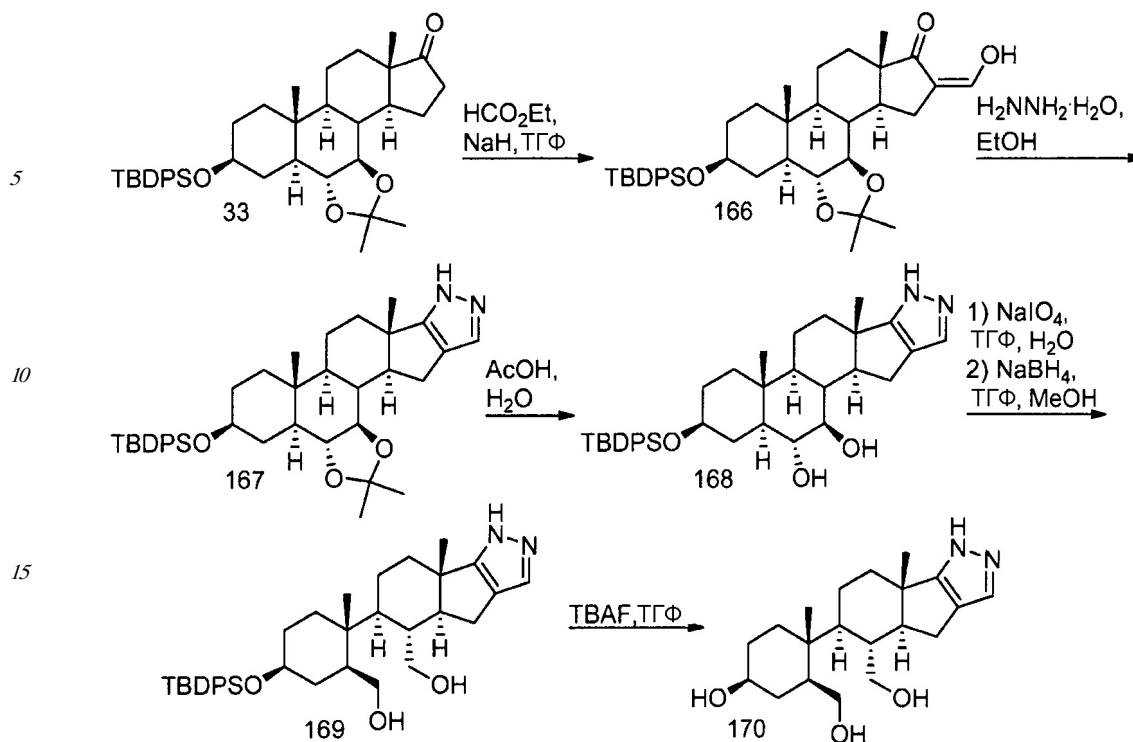
метиленгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-6,7-диил диацетата (соединение № 162) и NaOMe (5,4 М in MeOH, 3 мл, 16,4 ммоль) в MeOH (40 мл) в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли H₂O (50 мл), и органические вещества удаляли дистилляцией. Смесь разбавляли EtOAc (150 мл), последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением диол N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-дигидрокси-10,13-диметил-17-метиленгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)ацетамида (соединение № 163, 0,89 г, 90% за 2 стадии) в виде твердого вещества кремового цвета.

С. Смесь N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-дигидрокси-10,13-диметил-17-метиленгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)ацетамида (соединение № 163, 0,75 г, 2,08 ммоль) и NaIO₄ (888 мг, 4,15 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H₂O (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением N-((1S,3S,4R)-3-формил-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-4-метилциклогексил)ацетамида (соединение № 164) в виде пены белого цвета (0,83 г).

D. Смесь N-((1S,3S,4R)-3-формил-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-формил-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-4-метилциклогексил)ацетамида (соединение № 164, 0,83 г) и NaBH₄ (157 мг, 4,16 ммоль) в ТГФ (25 мл) и MeOH (8 мл) в атмосфере аргона перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 80% AcOH (2 мл). Через 10 мин при комнатной температуре смесь концентрировали и повторно растворяли в EtOAc (100 мл). Смесь последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (9:1 EtOAc:MeOH) с получением N-((1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(гидроксиметил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-4-метилциклогексил)ацетамида (соединение № 165, 0,54 г, 72% за 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 4,62 (с, 2H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,75-3,55 (м, 3H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,54-2,45 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,85-1,18 (м, 15H), 1,11 (с, 3H), 0,81 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃OD) δ 172,2, 162,8, 101,5, 62,5, 51,3, 45,8, 45,4, 45,4, 44,6, 40,9, 37,85 37,1, 32,2, 32,1, 30,1, 29,4, 29,3, 25,7, 24,1, 24,1, 24,1, 22,7, 21,3, 18,7, 18,6; MS m/z: 364,3 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 33

Синтез (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(гидроксиметил)-8a-метил-1,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-4-метилциклогексанола (соединение № 170)



А. Раствор (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-4а,6а,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 33, 907 мг, 1,51 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) добавляли к суспензии NaH (242 мг 60% раствора, 6,05 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли этилформиат (0,73 мл, 9,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и EtOAc (40 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS,Z)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-8-(гидроксиметил)-4а,6а,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 166, 1,12 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

В. К суспензии (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS,Z)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-8-(гидроксиметил)-4а,6а,11,11-тетраметилтетрадекагидро-1Н-циклопента[1,2]фенантро[9,10-d][1,3]диоксол-7(8H)-она (соединение № 166, 1,12 г) в EtOH (30 мл) добавляли гидразин моногидрат (0,11 мл, 2,3 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 1 часа, затем концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (40 мл) и промывали H_2O (15 мл). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали.

Полученный (3aR,3bS,5S,7aR,7bS,9aS,13aS,13bR,13cR)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2,7а,9а-тетраметил-3а,3b,4,5,6,7,7а,7b,8,9,9а,10,13,13а,13b,13с-гексадекагидро-[1,3]диоксоло[4'',5'':3',4']нафто[2',1':4,5]индено[1,2-с]пиразол (соединение № 167, 1,05 г) в виде пены желтого цвета использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

С. Суспензию (3aR,3bS,5S,7aR,7bS,9aS,13aS,13bR,13cR)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2,2,7а,9а-тетраметил-3а,3b,4,5,6,7,7а,7b,8,9,9а,10,13,13а,13b,13с-гексадекагидро-[1,3]диоксоло[4'',5'':3',4']нафто[2',1':4,5]индено[1,2-с]пиразола (соединение № 167, 1,05 г) в 80% растворе уксусной кислоты (водный) (20 мл) нагревали до 40°C в течение 2

часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH и H₂O выполняли с помощью PhMe (2×40 мл). Остаток распределяли между EtOAc (25 мл) и 1 н. раствором NaOH (водный) (20 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали, и остаток

5 очищали хроматографией на колонке с силикагелем (5:95 MeOH/CH₂Cl₂) с получением (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,12aS,12bR)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6а,8а-диметил-1,2,2а,3,4,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b-гексадекагидронафто[2',1':4,5]индено[1,2-с]пиразол-1,2-диола (соединение № 168, 341 мг, 39% за 3 стадии) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

10 D. К раствору (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,12aS,12bR)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-6а,8а-диметил-1,2,2а,3,4,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,12,12а,12b-гексадекагидронафто[2',1':4,5]индено[1,2-с]пиразол-1,2-диола (соединение № 168, 243 мг, 0,415 ммоль) в ТГФ (4,2 мл) добавляли суспензию NaIO₄ (178 мг, 0,832 ммоль) в H₂O (0,4 мл), и смесь перемешивали

15 при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали.

Полученное твердое вещество желтого цвета (314 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (4 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли NaBH₄ (31 мг, 0,82 ммоль),

20 и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (20 мл) и H₂O (10 мл), и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали с

25 получением ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(гидроксиметил)-8а-метил-1,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-2-метилциклогексил)метанола (соединение № 169, 252 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

E. К раствору ((1S,2R,5S)-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(гидроксиметил)-8а-метил-1,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-2-

30 метилциклогексил)метанола (соединение № 169, 252 мг) в ТГФ (8,3 мл) добавляли TBAF (0,83 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,83 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Раствор концентрировали, и остаток частично очищали хроматографией на колонке с силикагелем (200:5:1 ацетон/MeOH/NH₄OH) с получением

35 бесцветного твердого вещества (87 мг). Твердое вещество (87 мг) растворяли в MeOH (1,4 мл) и добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (0,3 мл), затем концентрировали. Азеотропное удаление растворителя с использованием MeOH (10 мл) давало остаток, который растворяли в MeOH (0,4 мл). Добавляли Et₂O (40 мл) с получением осадка, и

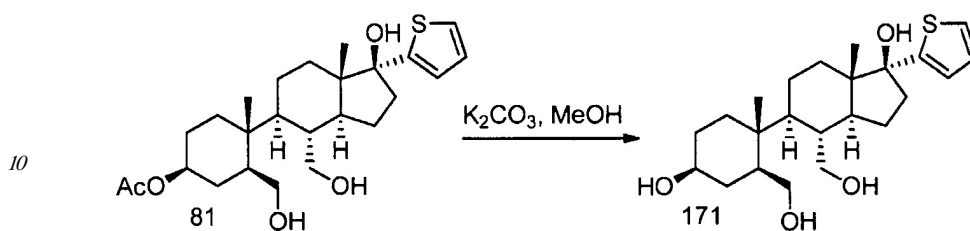
40 супернатант декантировали. Добавляли дополнительное количество Et₂O, и супернатант декантировали (3×20 мл). Остаток растворяли в H₂O (7 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×8 мл). Водную фазу концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточной H₂O, используя PhMe, с получением (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(гидроксиметил)-8а-метил-1,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-4-

45 метилциклогексанола (соединение № 170, 80 мг, 55% за 3 стадии) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,87 (ушир. с, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,46 (ушир. с, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,90 (ушир. с, 1H), 2,52 (ушир. с, 2H), 2,17 (м, 2H),

1,13-1,93 (м, 17H). ES-MS m/z 349 ($[M+1]^+$).

ПРИМЕР 34

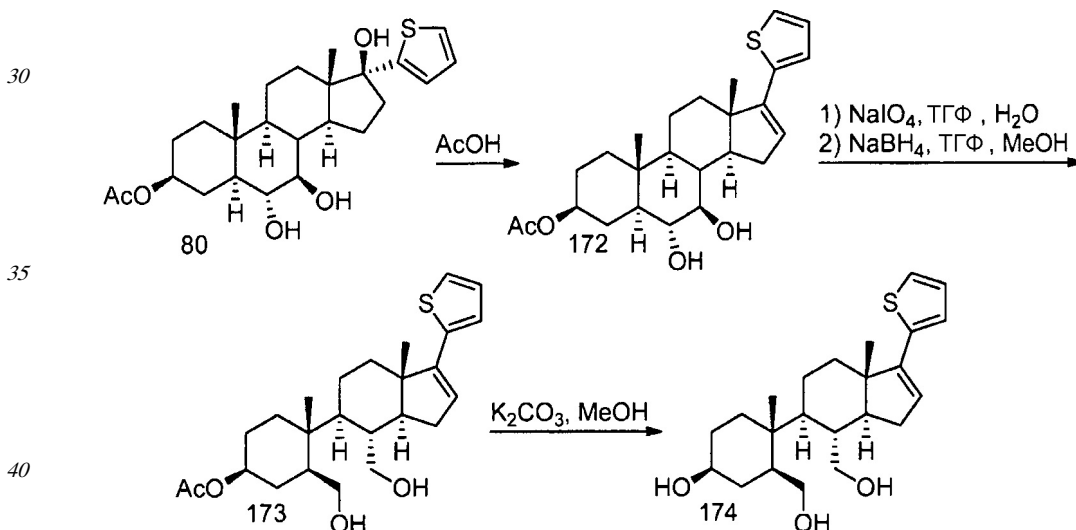
Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 171)



К раствору (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 81, 56 мг) в MeOH (2,5 мл) добавляли карбонат калия (34 мг, 0,25 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10: 90 MeOH/CH₂Cl₂) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил) октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 171, 44 мг, 94%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,23 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,59 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 1,17-2,35 (м, 17H), 1,05 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,57 (м, 1H). ES-MS m/z 467 ($[M-1+60]^-$).

ПРИМЕР 35

Синтез (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола (соединение № 174)



А. Раствор (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-тригидрокси-10,13-диметил-17-(тиофен-2-ил)гексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 80, 353 мг, 0,787 ммоль) в AcOH (8 мл) нагревали до 50°C в течение 20 часов, затем до 75°C в течение 5 дней. Раствор концентрировали, и выполняли азеотропное удаление остаточного AcOH с помощью PhMe (3×20 мл). Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (15:85-50:50 EtOAc/CH₂Cl₂) с получением (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-дигидрокси-10,13-диметил-17-(тиофен-2-ил)-

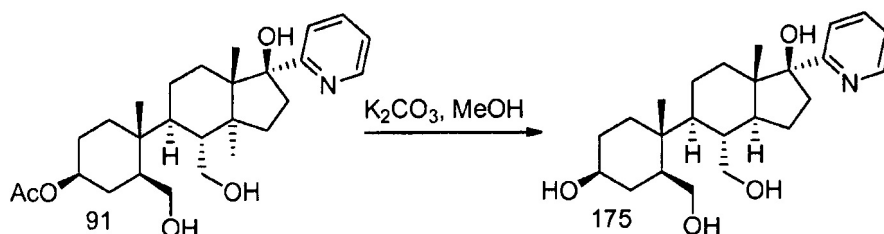
2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 172, 79 мг, 23%) в виде пленки светлого цвета.

В. К раствору (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-дигидрокси-10,13-диметил-17-(тиофен-2-ил)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил ацетата (соединение № 172, 79 мг, 0,18 ммоль) в смеси 9:1 ТГФ/Н₂O (5,1 мл) добавляли NaIO₄ (78 мг, 0,36 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток распределяли между CH₂Cl₂ (15 мл) и Н₂O (10 мл). Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученную пленку желтого цвета (88 мг) растворяли в смеси 3:1 ТГФ/MeOH (4,6 мл) и перемешивали при комнатной температуре при добавлении NaBH₄ (14 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2,25 часов, затем добавляли ацетон (5 мл) и смесь концентрировали. Остаток распределяли между CH₂Cl₂ (15 мл) и Н₂O (10 мл), и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексил ацетат (соединение № 173, 80 мг) в виде бесцветного твердого вещества использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

С. К раствору (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 173, 80 мг) в MeOH (4,5 мл) добавляли карбонат калия (50 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10:90 MeOH/CH₂Cl₂) с получением (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола (соединение № 174, 44 мг, 61% за 3 стадии) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,20 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=5,1, 3,6 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 1,22-2,23 (м, 15H), 1,13 (с, 3H), 1,02 (с, 3H). ES-MS m/z 449 ([M-1+60]⁻).

ПРИМЕР 36

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 175)

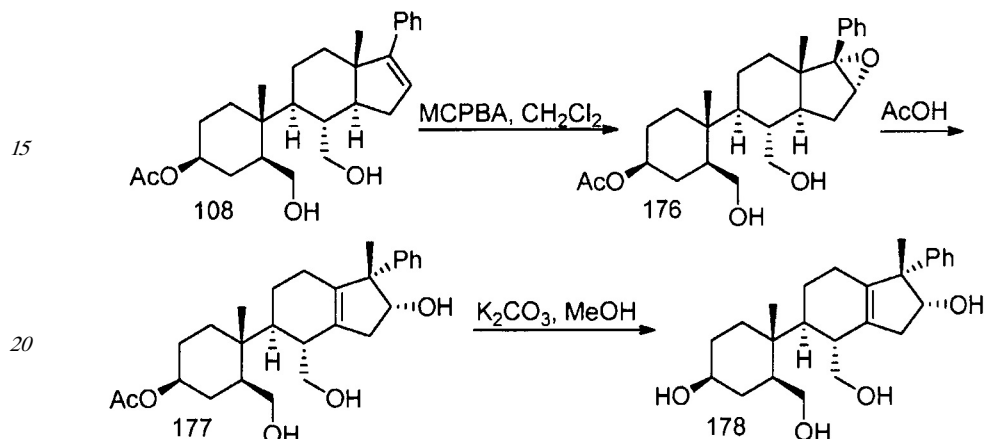


К раствору (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-гидрокси-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 91, 67 мг) в MeOH (2,8 мл) добавляли карбонат калия (39 мг, 0,28 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10:90 MeOH/CH₂Cl₂) с получением

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7a-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 175, 53 мг, 93%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 8,50 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,55 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 1,15-2,11 (м, 16H), 1,04 (с, 3H), 1,03 (с, 3H), 0,07 (м, 1H). ES-MS m/z 404 ($[\text{M}+1]^+$).

ПРИМЕР 37

Синтез (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-2-ола (соединение № 178)



А. К суспензии (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3a-метил-3-фенил-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 108, 125 мг, 0,293 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,2 мл) добавляли MCPBA (77%, 131 мг, 0,585 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (15 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO_3 (15 мл) и H_2O (10 мл).

Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали с получением (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(гидроксиметил)-1b-метил-1a-фенилоктагидро-1aH-индено[1,2-b]оксирен-4-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 176, 141 мг) в виде бесцветной пленки, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

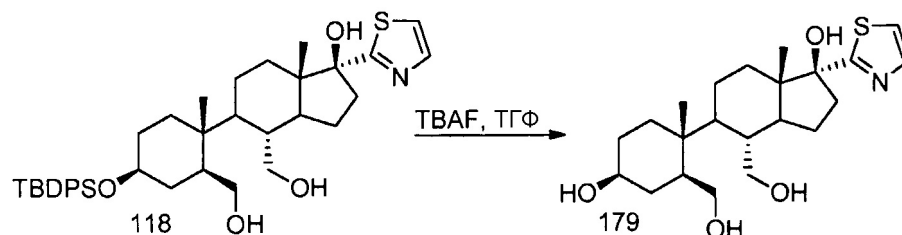
В. Раствор (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(гидроксиметил)-1b-метил-1a-фенилоктагидро-1aH-индено[1,2-b]оксирен-4-ил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 176, 141 мг) в AcOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, затем концентрировали. Азеотропное удаление остаточного AcOH выполняли с помощью PhMe (3×20 мл), и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc) с получением (1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 177, 82 мг, 63% за 2 стадии) в виде бесцветной пены.

С. К раствору (1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-гидрокси-4-(гидроксиметил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексил ацетата (соединение № 177, 82 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (3,7 мл) добавляли карбонат калия (51 мг, 0,37 ммоль) и нагревали до 40°C в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10:

90 MeOH/CH₂Cl₂) с получением (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-2-ола (соединение № 178, 69 мг, 93%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,15-7,31 (м, 5H), 4,05 (м, 1H), 3,73-3,84 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 2,20-2,44 (м, 4H), 1,59-2,03 (м, 7H), 1,21-1,39 (м, 7H), 0,93 (с, 3H). ES-MS m/z 459 ([M-1+60]⁻).

ПРИМЕР 38

Синтез (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 179)



К раствору (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 118, 51 мг, 0,079 ммоль) в ТГФ (3,9 мл) добавляли TBAF (0,16 мл 1 М раствора в ТГФ, 0,16 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 3 дней. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100:7:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH) с получением (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола (соединение № 179, 24 мг, 39%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 7,72 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,94-2,26 (м, 5H), 1,17-1,76 (м, 12H), 1,05 (с, 3H), 1,01 (с, 3H), 0,30 (м, 1H). ES-MS m/z 410 ([M+1]⁺).

ПРИМЕР 39

His-hSHIP1-активность типичных соединений

Исследуемые соединения растворяли в 95% этаноле с образованием исходных растворов. Перед проведением анализа, маточные растворы разбавляли аналитическим буфером, содержащим фосфатазу (20 mM Трис-HCl, 10 mM MgCl₂, pH 7,5, 0,02% твин 20) с получением рабочих аналитических растворов, содержащих 10% этанола. Анализ осуществляли на 96-луночных микротитровальных планшетах с использованием усовершенствованной процедуры, описанной в статьях Ong et al., Blood 110, 1942-1949, 2007 и Yang et al., Org Lett 7, 1073-1076, 2005, каждая из которых включена в настоящем документе посредством ссылки полностью.

Подготавливали мастер-микс, содержащий 50 мкл фермента His-hSHIP1 (конечное количество 0,4-1,6 нг/мкл), 25 мкл субстрата, IP4 (конечное количество 25 или 250 мкМ) и 50 мкл исследуемого соединения в 3,3%-ном этаноле (конечное количество 100 мкл). Контрольные холостые смеси получали путем замены фермента His-hSHIP1, IP4 или исследуемого соединения фосфатным буфером. Контрольное соединение, которое, как было показано, активирует SHIP1, также включено. Перед добавлением в 96-луночный микротитрационный планшет, каждый компонент в реакции предварительно

инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Потом мастер-микс инкубировали при 37°C. В моменты времени 0, 20, 25 и 30 мин, 25 мкл мастер-микс удаляли и переносили в другой 96-луночного микротитрационный планшет, в который добавляли 100 мкл реагента Biomol Green Reagent для остановки реакции. После инкубирования смеси в течение 20 мин при комнатной температуре для формирования цвета, поглощение считывали с помощью ридера для 96-луночного планшета SpectraMax Plus при длине волны 650 нм. Строили зависимость высвобождаемого фосфата от времени для расчета начальных скоростей (т.е. наклон графика) при каждой концентрации IP4. Начальные скорости представляли собой скорректированные исходные данные, и вычисляли соотношение начальных скоростей (IP425/IP4250) и использовали для оценки исследуемых соединений.

В соответствии с вышеуказанным исследованием было обнаружено, что типичные соединения, перечисленные в таблице 2 ниже, модулируют фермент His-hSHIP1 при концентрациях ≤ 300 мкМ. Номера соединений в таблице 2 соответствуют номерам соединений в таблице 1 выше. Оценка соединения выражена следующим образом:

Оценка	Соотношение начальных скоростей
+++	больше, чем эталонное или эталонное - 15%
++	эталонное - 16% - эталонное - 30%
+	эталонное - 31 % или ниже
-	ингибитор

Таблица 2	
Соединение №	Оценка
1	+
2	+
3	++
4	+
5	++
6	++
7	+
8	+
9	++
10	++
11	-
12	+++
13	+
14	++
15	++
16	+
17	-
19	++
20	++
21	+
22	++
23	+++
24	++
25	++
26	-

28	++
29	++
30	+
31	+

32	++
33	+
34	+
36	++
37	+

5

ПРИМЕР 40

Активность типичных соединений в отношении фосфорилирования Akt в лимфоцитах Фосфорилирование АКТ, как было показано, модулирует SHIP1 (Helgason et al., J Exp Med 191, 781-794, 2000). Клетки Jurkat (PTEN-/SHIP1-) или Molt-4 (PTEN-/SHIP1+)

10 держали в бессывороточной среде RPMI в течение ночи. В 15-мл конической пробирке 2-3 млн клеток в бессывороточной среде (1 млн клеток на мл) обрабатывали различными концентрациями исследуемого соединения (конечное количество 0,1, 1 или 10 мкМ в 0,1% ДМСО) в течение 30 мин при 37°C, потом стимулировали 100 нг/мл IGF-1 в течение 1 ч при 37°C. После стимуляции клетки промывали один раз охлажденным льдом DPBS

15 и лизировали буфером для лизиса (20 mM Трис-HCl, pH 7,5, 140 mM NaCl, 1% NP-40, Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail, 10 mM NaF, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM β-глицерофосфат) на льду в течение 30 мин при перемешивании с завихрением каждые 10 мин. Затем образцы центрифугировали при 13000 оборотах в минуту в течение 20 мин, и супернатанты собирали в виде образцов общих клеточных лизатов. Концентрацию

20 белка определяли с помощью анализа с использованием бицинхониновой кислоты, и около 15 мкг общего белка каждого образца загружали и разделяли на 4-12% геле Трис-Глицин. После электрофореза SDS-PAGE, белки переносили из геля на нитроцеллюлозную мембрану. Мембрану блокировали в 5% BSA в PBS, содержащем 0,1% Твин-20 (PBS-T), в течение 1 ч при комнатной температуре, перед зондированием

25 с первичными антителами в течение ночи при 4°C. Использовали следующие антитела: мышиные анти-SHIP1 (разбавление 1:500; Santa Cruz, CA, USA), кроличьи анти-фосфо-Akt (Ser473) (разведение 1:1000; Cell Signaling Technologies, MA, USA), кроличьи анти-Akt (1:1000; Cell Signaling Technologies, MA, USA) и кроличий антиактин (1:2000; Cell Signaling Technologies, MA, USA). Затем мембрану инкубировали с козыми

30 антикроличьими или антимышиными вторичными антителами (1:3000) в течение 1 ч при комнатной температуре. Целевые белки на мембране обнаруживали с помощью раствора ECL и экспонировали на пленку.

ПРИМЕР 41

Активность типичных соединений в отношении пассивной кожной анафилаксии у

35 мышей

Активность типичных соединений в отношении пассивной кожной анафилаксии у мышей, могут быть оценены в соответствии с процедурами, описанными в статьях Ovary, J Immunol 81, 355-357, 1958 и Halpern et al., Br J Pharmacol 20, 389-398, 1963, каждая из которых включена в настоящем описании посредством ссылки полностью.

40 Для вызывания пассивной кожной анафилаксии, мышей внутрикожно инокулировали в правое ухо 25 нг в 20 мкл анти-DNP-IgE. Левые уши обрабатывали и служили в качестве отрицательных контролей. Через двадцать четыре часа после инокулирования, всем мышам перорально вводили через зонд (РО) исследуемое соединение. Через шестьдесят минут после перорального введения, мышам инъецировали в хвостовую вену 2%

45 краситель Evan's Blue (0,2 мкм фильтрованный в 200 мкл физиологического раствора), затем в хвостовую вену инъецировали 100 мкг DNP-HSA (в 200 мкл). Через шестьдесят минут после инъекции DNP-HSA, мышей умерщвляли, используя ингаляцию CO₂. Потом осуществляли биопсию уха, отбирая четыре миллиметра ткани от обеих ушей, которые

затем подвергали экстрагированию Evan's Blue с использованием инкубации с формамидом в 96-луночных планшетах. Восемьдесят мкл элюентов переносили в 96-луночные планшеты с плоским дном, и спектры поглощения анализировали с помощью спектрофотометра SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, California, USA) при 620 нм. Фоновые данные всех образцов получали при 740 нм и вычитали из данных при 620 нм. Данные представлены в виде OD.

ПРИМЕР 42

Активность типичных соединений в отношении каррагенинового отека лап у мышей

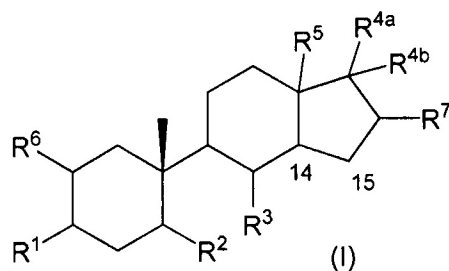
Активность типичных соединений в отношении каррагенинового отека лап у мышей может быть оценена в соответствии с процедурами, описанными в работе Winter et al., Proc Soc Exp Biol Med 111, 544-547, 1962, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки полностью. Чтобы вызвать отек лап, исследуемые соединения вводили перорально за один час до инъекции каррагинана в подошвенную часть правой задней лапы (50 мкл 1%-ной суспензии). Отек задней лапы, в качестве критерия воспаления, регистрировали с использованием плетизмометра (Ugo Basile, Italy) через 4 часа после введения λ -каррагинана.

Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, указанные в настоящем описании, включая предварительную заявку на патент США 61/786020, поданную 14 марта 2013 года, включены здесь посредством ссылки полностью.

Хотя, для облегчения понимания, настоящее изобретение было описано более подробно, будет очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках приложенной формулы изобретения. Соответственно, описанные варианты осуществления должны рассматриваться как иллюстративные, а не ограничивающие объем изобретения, и изобретение не должно ограничиваться описанием, приведенным в настоящем документе, но может быть модифицировано в пределах объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



в которой:

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$;

R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой C_1-C_6 алкил;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с

углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкиленовую цепь;

каждый R^9 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

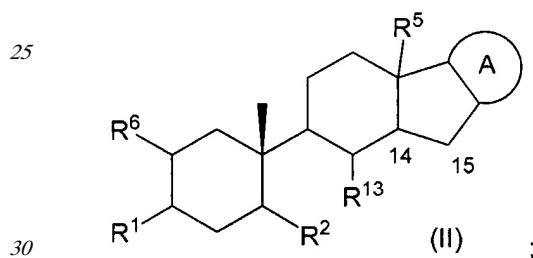
каждый R^{9a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или незамещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

R^{11} представляет собой незамещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота; и

R^{12} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, где указанный гетероцикл представляет собой 5-6-членное неароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль;

или соединение формулы (II):



в которой:

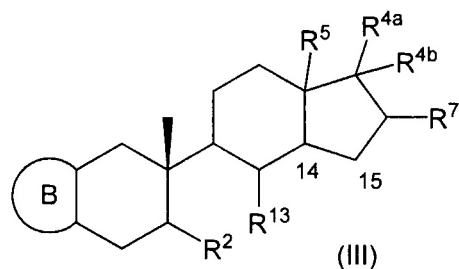
$\textcircled{A}$ представляет собой конденсированный гетероцикл, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, где указанный гетероцикл представляет собой 5-членное неароматическое кольцо, состоящее из четырех атомов углерода и одного гетероатома кислорода, спироcondensированное с 6-членным неароматическим кольцом, состоящим из пяти атомов углерода и одного атома кислорода, которое необязательно замещено C_1 - C_6 алкилом, или незамещенный конденсированный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

R^1 , R^2 , R^5 и R^6 каждый является таким, как описано выше для соединений формулы (I);

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$; и

каждый R^8 и R^9 является таким, как описано выше для соединений формулы (I); или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль;

или соединение формулы (III):



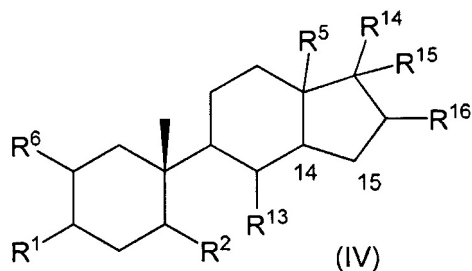
в которой:

представляет собой конденсированный гетероарил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкилом, где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R², R⁵ и R⁷ каждый является таким, как описано выше для соединений формулы (I);
R^{4a} и R^{4b}, каждый, представляют собой C₁-C₆ алкил;

или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют C₁-C₆ алкилиден; и

R¹³ является таким, как описано выше для соединений формулы (II);
или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль;
или соединение формулы (IV):



в которой:

R¹, R², R⁵ и R⁶ являются такими, как описано выше для соединений формулы (I);

R¹³ является таким, как описано для соединений формулы (II);

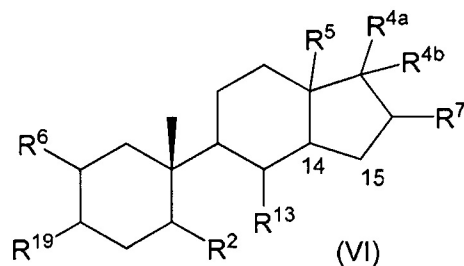
R¹⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкинил, незамещенный фенил или незамещенный гетероарил, где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R¹⁵ представляет собой C₁-C₆ алкил, -R⁸-OR⁹ или прямую связь с углеродом, к которому R¹⁶ присоединен, при условии, что R¹⁵ не представляет собой C₁-C₆ алкил, когда R¹⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₂-C₆ алкинил;

R¹⁶ представляет собой водород, -R⁸-OR⁹ или прямую связь с C15, при условии, что, когда R¹⁶ представляет собой прямую связь с C15, R¹⁵ не представляет собой прямую связь с атомом углерода, к которому R¹⁶ присоединен; и

каждый R^8 и R^9 является таким, как описано выше для соединений формулы (I);
или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически
приемлемая соль;

или соединение формулы (VI):



в которой:

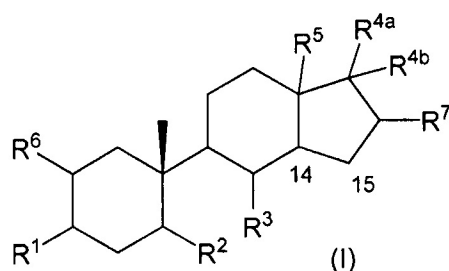
R^2 , R^5 , R^6 и R^7 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I);
 R^{4a} и R^{4b} вместе образуют C_1 - C_6 алкилиден;

R^{13} является таким, как описано выше для соединений формулы (II);

R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; и

R^8 и каждый R^9 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I);
или его стереоизомер или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически
приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (I):



в которой:

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$,
 $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$;

R^{4a} и R^{4b} , каждый, независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с
углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или линейную или
разветвленную C_1 - C_6 алкиленовую цепь;

каждый R^9 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{9a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или незамещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

R^{11} представляет собой незамещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота; и

R^{12} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, где указанный гетероциклил представляет собой 5-6-членное неароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, в котором:

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$;

R^{4a} и R^{4b} , каждый, представляют собой C_1 - C_6 алкил;

R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C_1 - C_6 алкиленовую цепь;

каждый R^9 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^{9a} представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или незамещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

R^{11} представляет собой незамещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота; и

R^{12} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилом, где указанный гетероциклил представляет собой 5-6-членное неароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота.

4. Соединение по п.3, в котором:

R^1 представляет собой $-OH$;

R^2 представляет собой $-CH_2-OH$;

R^3 представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ или $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$;

R^{4a} и R^{4b} , каждый, представляют собой метил;

R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или $-CH_2-$;

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

каждый R^{9a} представляет собой водород, C_1-C_6 алкил или незамещенный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, состоящее из от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

R^{11} представляет незамещенный пиридирил; и

R^{12} представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом.

5. Соединение по п.4, выбранное из:

$N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4\text{-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1\text{-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)никотинамида}$;

$(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1\text{-диметил-4-}((1\text{-метилпиперидин-4-иламино)метил)-2,3,4,5,6,7\text{-гексагидро-1H-инден-5-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола}$;

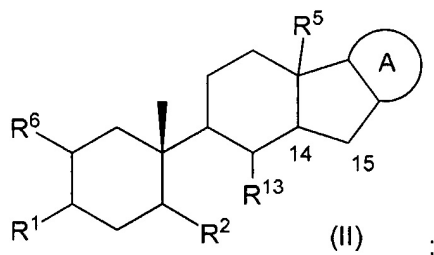
$(E)-2\text{-циано-1-}(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4\text{-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1\text{-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилгуанидина}$;

$1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4\text{-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1\text{-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-(пиридин-3-ил)мочевины}$;

$1\text{-этил-3-}(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4\text{-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1\text{-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)мочевины}$; и

$1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4\text{-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,1\text{-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-4-ил)метил)-3-метилтиомочевины}$.

6. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (II):



в которой:



представляет собой конденсированный гетероцикл, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, где указанный гетероцикл представляет собой 5-членное неароматическое кольцо, состоящее из четырех атомов углерода и одного гетероатома кислорода, спироконденсированное с 6-членным неароматическим кольцом, состоящим

из пяти атомов углерода и одного атома кислорода, которое необязательно замещено C_1-C_6 алкилом, или незамещенный конденсированный гетероарил, где гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота;

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват.

7. Соединение по п.6, в котором:



представляет собой незамещенный пиридилил или незамещенный пиразолил;

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил;

R^6 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

8. Соединение по п.7, выбранное из:

(1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-8a-метил-2,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола дигидрохлорида;

(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(аминометил)-9a-метил-5a,6,7,8,9,9a-гексагидро-5H-индено[1,2-b]пиридин-7-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола; и

(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(гидроксиметил)-8a-метил-1,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидроиндено[1,2-с]пиразол-6-ил)-4-метилциклогексанола.

9. Соединение по п.6, в котором:



представляет собой конденсированный тетрагидрофурил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, спироконденсированный тетрагидропиранилом, который необязательно замещен C_1-C_6 алкилом;

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил;

R^6 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь; и

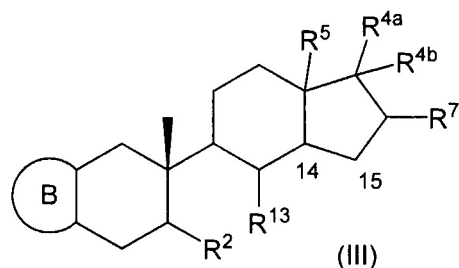
каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

10. Соединение по п.9, выбранное из:

(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(аминометил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола; и

(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(гидроксиметил)-3,3b,5'-триметилтетрадекагидроспиро[индено[2,1-b]фуран-2,2'-пиран]-6-ил)-4-метилциклогексанола.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (III):



в которой:

$\textcircled{B}$ представляет собой конденсированный гетероарил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^{4a} и R^{4b} , каждый, представляют собой C_1-C_6 алкил;

или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют C_1-C_6 алкилиден;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R^7 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь;

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.11, в котором:



представляет собой конденсированный гетероарил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкилом, где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

R² представляет собой -R⁸-OR⁹;

R^{4a} и R^{4b}, каждый, представляют собой C₁-C₆ алкил;

или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют C₁-C₆ алкилиден;

R⁵ представляет собой C₁-C₆ алкил или R⁵ представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R⁷ представляет собой водород;

R¹³ представляет собой -R⁸-OR⁹;

каждый R⁸ независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C₁-C₆ алкиленовую цепь; и

каждый R⁹ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил.

13. Соединение по п.12, в котором:



представляет собой необязательно замещенный конденсированный изоксазолил, пиразолил или тиазолил;

R² представляет собой -R⁸-OR⁹;

R^{4a} и R^{4b}, каждый, независимо представляют собой водород или C₁-C₆ алкил;

или R^{4a} и R^{4b} вместе образуют C₁-C₆ алкилиден;

R⁵ представляет собой C₁-C₆ алкил или R⁵ представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R⁷ представляет собой водород;

R¹³ представляет собой -R⁸-OR⁹;

каждый R⁸ независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C₁-C₆ алкиленовую цепь; и

каждый R⁹ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил.

14. Соединение по п.13, выбранное из:

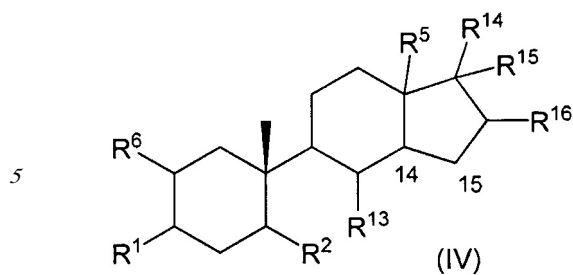
((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола;

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(гидроксиметил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[c]изоксазол-5-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола;

((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(гидроксиметил)-1,1-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-инден-5-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-6-ил)метанола; и

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(гидроксиметил)-2,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-6-ил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-4-ил)метанола.

15. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (IV):



в которой:

10 R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

15 R^6 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

20 R^{14} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкинил, незамещенный фенил или незамещенный гетероарил, где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

25 R^{15} представляет собой C_1-C_6 алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен, при условии, что R^{15} не представляет собой C_1-C_6 алкил, когда R^{14} представляет собой C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкинил;

30 R^{16} представляет собой водород, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с C15, при условии, что, когда R^{16} представляет собой прямую связь с C15, R^{15} не представляет собой прямую связь с атомом углерода, к которому R^{16} присоединен; и

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; и

35 или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.15, в котором:

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

40 R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил;

R^6 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

45 R^{14} представляет собой C_1-C_6 алкил или C_2-C_6 алкинил;

R^{15} представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^{16} представляет собой водород; и

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C_1 - C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

- 5 17. Соединение по п.16, выбранное из:
 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-1-ола;
 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1,7а-диметилоктагидро-1Н-инден-1-ола; и
 10 (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-этинил-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1Н-инден-1-ола.

18. Соединение по п.15, в котором:

- R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;
 15 R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;
 R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;
 R^6 представляет собой водород;
 20 R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;
 R^{14} представляет собой незамещенный фенил;
 R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен;
 25 R^{16} представляет собой водород или $-R^8-OR^9$; и
 каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C_1 - C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

- 30 19. Соединение по п.18, выбранное из:
 (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексано;
 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1Н-инден-1-ола;
 35 (1S,2R,4R,5S)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-2-ола;
 (1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-фенил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола;
 40 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-фенилоктагидро-1Н-инден-1-ола; и
 (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-1-метил-1-фенил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-инден-2-ола.

20. Соединение по п.15, в котором:

- 45 R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;
 R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;
 R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с

углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

5 R^{14} представляет собой незамещенный гетероарил, где указанный гетероарил представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, содержащее от трех до пяти атомов углерода и от одного до двух гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

10 R^{15} представляет собой C_1-C_6 алкил, $-R^8-OR^9$ или прямую связь с углеродом, к которому R^{16} присоединен;

R^{16} представляет собой водород или $-R^8-OR^9$; и

15 каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

21. Соединение по п.20, выбранное из:

20 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3-(фуран-2-ил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола;

25 (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(аминометил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола;

30 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(аминометил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(фуран-2-ил)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-3-(гидроксиметил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(фуран-2-ил)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метилоктагидро-1H-инден-1-ола;

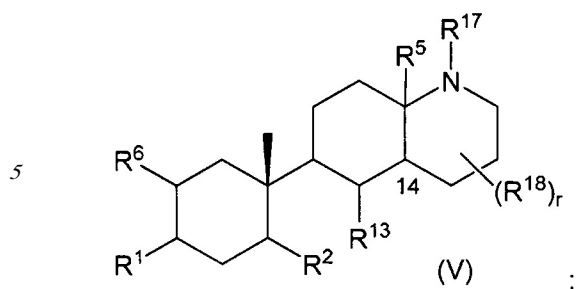
35 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиофен-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола;

(1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(гидроксиметил)-3а-метил-3-(тиофен-2-ил)-3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1H-инден-6-ил)-4-метилциклогексанола;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(пиридин-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола; и

40 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-4-(гидроксиметил)-7а-метил-1-(тиазол-2-ил)октагидро-1H-инден-1-ола.

22. Соединение формулы (V):



в которой:

10 r равно 1;

R^1 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

15 R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь;

20 R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

R^{17} представляет собой водород;

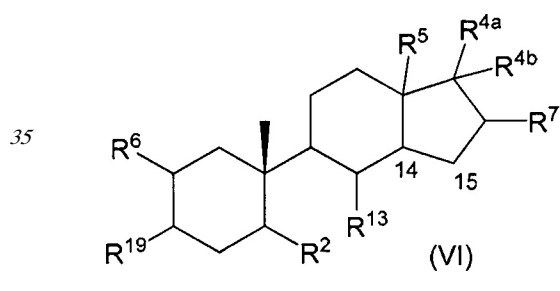
R^{18} представляет собой оксо; и

25 каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

или его стереоизомер, или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.22, которое представляет собой (4aS,5R,6S,8aS)-5-(аминометил)-6-((1R,2S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилциклогексил)-8a-метилоктагидрохинолин-2(1H)-он.

30 24. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (VI):



40 в которой:

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^{4a} и R^{4b} вместе образуют C_1-C_6 алкилиден;

45 R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил или R^5 представляет собой прямую связь с углеродом в положении C14;

R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$ или $-R^8-N(R^9)_2$;

R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или линейную или
5 разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

или его стереоизомер или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль.

10 25. Соединение по п.24, в котором:

R^2 представляет собой $-R^8-OR^9$;

R^{4a} и R^{4b} вместе образуют C_1-C_6 алкилиден;

R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил;

15 R^6 представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^{13} представляет собой $-R^8-OR^9$;

20 R^{19} представляет собой $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$;

каждый R^8 независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную C_1-C_6 алкиленовую цепь; и

каждый R^9 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

25 26. Соединение по п.25, которое представляет собой N-((1S,3S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(гидроксиметил)-7a-метил-1-метиленоктагидро-1H-инден-5-ил)-4-метилциклогексил)ацетамид.

27. Фармацевтическая композиция, обладающая SHIP1-модулирующей способностью, содержащая эффективное количество соединения по п.1 или п.22, или его стереоизомер,
30 или энантиомер, или их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

28. Способ модуляции SHIP1, включающий введение эффективного количества соединения по п.1 или 22, или его стереоизомера, или энантиомера, или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п.27 млекопитающему,
35 нуждающемуся в таком лечении.

29. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с модулированием SHIP1, включающий введение эффективного количества соединения по п.1 или 22, или его стереоизомера, или энантиомера, или их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п.27 млекопитающему,
40 нуждающемуся в таком лечении, где заболевание, расстройство или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, расстройство или состояние, воспалительное заболевание, расстройство или состояние, или неопластическое или клеточно-пролиферативное заболевание, расстройство или состояние.