

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037584**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2021.04.16

(21) Номер заявки

201892514

(22) Дата подачи заявки

2017.05.18

(51) Int. Cl. *C07J 71/00* (2006.01)*C07J 9/00* (2006.01)*C07J 17/00* (2006.01)*C07J 33/00* (2006.01)*C07J 41/00* (2006.01)*C07J 43/00* (2006.01)*C07J 51/00* (2006.01)*C07J 13/00* (2006.01)*C07J 21/00* (2006.01)*C07J 31/00* (2006.01)

(54) ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ, В ЧАСТНОСТИ ОБЕТИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

(31) 1608777.7

(32) 2016.05.18

(33) GB

(43) 2019.05.31

(86) PCT/GB2017/051385

(87) WO 2017/199033 2017.11.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЭнЗиПи ЮКей ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Уэймаут-Уилсон Александер Чарльз,
Комста Зофия, Уоллис Лаура, Эванс
Тимоти, Дэвис Юань, Оттер Карл,
Батчелор Риз (GB)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)

(56) EP-A1-1985621

WO-A2-2006122977

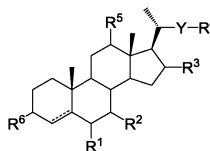
GIOIELLO ANTIMO ET AL.: "Extending SAR of bile acids as FXR ligands: discovery of 23-N-(carbocinnamyloxy)-3[alpha],7[alpha]-dihydroxy-6[alpha]-ethyl-24-nor-5[beta]-cholan-23-amine", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 19, no. 8, 15 April 2011 (2011-04-15), pages 2650-2658, XP002711363, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2011.03.004 [retrieved on 2011-03-10] page 2652, scheme 1

UEKAWA T. ET AL.: "Short-step Synthesis of Chenodiol from Stigmasterol", BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY BIOCHEMISTRY, JAPAN SOCIETY FOR BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY, AND AGROCHEMISTRY, TOKYO, JAPAN, vol. 68, no. 6, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 1332-1337, XP003016017, ISSN: 0916-8451, DOI: 10.1271/BBB.68.1332, cited in the application, page 1333, schemes 2 and 3

CN-A-105348365

WO-A1-2016079517

(57) Изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



(I)

где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Y являются такими, как они определены здесь. Эти соединения являются промежуточными соединениями в синтезе синтетических желчных кислот, которые полезны при лечении таких состояний, как заболевание печени.

B1

037584

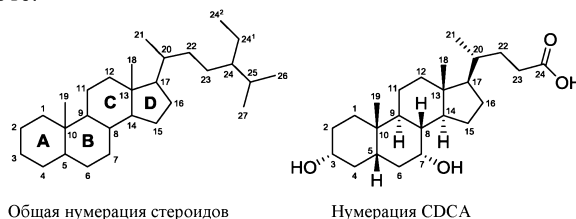
037584

B1

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются промежуточными соединениями при синтезе производных желчных кислот с фармакологической активностью. В частности, изобретение относится к промежуточным соединениям при синтезе обетихоловой кислоты и ее аналогов. Кроме того, изобретение относится к способу синтеза этих промежуточных соединений и к способу получения обетихоловой кислоты и аналогов обетихоловой кислоты из соединений по изобретению.

Желчные кислоты представляют собой стероидные кислоты, которые обнаружены в желчи млекопитающих и включают такие соединения, как холевая кислота, хенодезоксихолевая кислота, литохолевая кислота и дезоксихолевая кислота, все из которых обнаружены у человека. Многие желчные кислоты представляют собой природные лиганды фарнезоидного X-рецептора (FXR), который экспрессируется в печени и кишечнике млекопитающих, включая человека.

Желчные кислоты являются производными стероидов и нумеруются таким же образом. На следующем ниже изображении показана общая система нумерации стероидов и нумерация атомов углерода в хенодезоксихолевой кислоте.



Общая нумерация стероидов

Нумерация CDCA

Было обнаружено, что агонисты FXR являются полезными в лечении холестатических расстройств печени, включающих первичный билиарный цирроз и неалкогольный стеатогепатит (см. обзор Jonker et al., в *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2012, 130, 147-158).

Урсодезоксихолевая кислота (UDCA), желчная кислота, первоначально выделенная из желчного пузыря медведей, в настоящее время используется в лечении холестатических расстройств печени, хотя, по-видимому, она неактивна в отношении FXR.

Наряду с их действием на FXR, желчные кислоты и их производные также являются модуляторами рецептора TGR5, сопряженного с G-белком. Он является представителем родопсин-подобного суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком, и играет важную роль в сигнальной сети желчных кислот, которая дополняет роль FXR.

Вследствие важности агонистов FXR и TGR5 в лечении холестатических расстройств печени были предприняты попытки разработать новые соединения, которые обладают агонистической активностью в отношении этих рецепторов. Одним из особенно активных соединений является обетихоловая кислота, которая является сильным агонистом как FXR, так и TGR5. Обетихоловая кислота описана в WO 02/072598 и EP1568706, в обоих из которых описан способ получения обетихоловой кислоты из 7-кетолитохолевой кислоты, которую получают из холевой кислоты. Другие способы получения обетихоловой кислоты и ее производных описаны в WO 2006/122977, US 2009/0062256 и WO 2013/192097, и все из этих способов также начинаются с 7-кетолитохолевой кислоты.

Из количества патентных публикаций, направленных на способы получения обетихоловой кислоты, понятно, что совсем не просто синтезировать это соединение, и действительно, способ, который используют в настоящее время, начинается с холевой кислоты, имеет 12 стадий и низкий общий выход.

Кроме неэффективности и высокой стоимости этого способа также существуют проблемы со стоимостью и доступностью исходных веществ. Холевая кислота, используемое в настоящее время исходное вещество для получения обетихоловой кислоты, представляет собой природную желчную кислоту, которую обычно получают при забое коров и других животных. Это означает, что доступность холевой кислоты и других желчных кислот ограничена количеством крупного рогатого скота, доступного для забоя. Так как заболеваемость холестатическим заболеванием печени увеличивается по всему миру, потребность в синтетических желчных кислотах, таких как обетихоловая кислота, также по-видимому увеличится, и вызывает сомнения, что предложение желчных кислот из природных источников будет по-прежнему достаточным для удовлетворения спроса.

Кроме того, применение исходного вещества, полученного из животных, означает, что существует возможность заражения вещества инфекционными агентами, такими как вирусы или прионы, которые могут быть не только опасными для работников, но также могут потенциально загрязнять конечные продукты, если не предприняты меры для предотвращения этого.

Хотя некоторых пациентов с холестатическим заболеванием печени можно лечить урсодезоксихолевой кислотой, она также представляет собой природную желчную кислоту и связана с теми же проблемами ограниченной доступности и высокой стоимости.

В попытке решить проблемы, связанные с использованием желчных кислот в качестве исходных веществ, авторы настоящего изобретения разработали способ синтеза синтетических производных желчных кислот, таких как обетихоловая кислота, где в качестве исходных веществ используются растительные стеринны.

Авторы изобретения разработали способ получения синтетических желчных кислот, который сле-

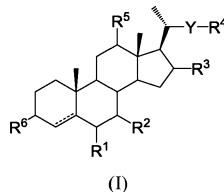
дует через новые промежуточные соединения и который дает конечный продукт со значительно более высоким выходом, чем имеющиеся в настоящее время способы. Этот способ является гибким и в нем может быть использован целый ряд различных исходных веществ, включающих животные, грибковые и растительные стерины.

Подходящие животные стерины, которые могут быть использованы в качестве исходных веществ, включают дезоксихолевую кислоту, холевую кислоту, в то время как грибковые стерины включают эрго-стерин.

Растительные стерины широкодоступны по значительно меньшей стоимости, чем желчные кислоты, и в действительности часто являются отходами производства в других процессах. Подходящие растительные стерины и производные растительных стерин, которые могут быть использованы в качестве исходных веществ, включают бис-норхололен (также известный как 20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-он), андростендион, андростендиендион, дегидроэпиандростерон, стигмастерин, брассикастерин, кампестерин и β -ситостерин.

Наши патентные заявки PCT/GB2015/053516 (WO 2016/079517), PCT/GB2015/053517 (WO 2016/079518), PCT/GB2015/053518 (WO 2016/079519) и PCT/GB2015/053519 (WO 2016/079520) относятся к промежуточным соединениям в этом способе, а также к способам получения промежуточных соединений и способам их превращения в желаемые продукты. Настоящая заявка относится к дополнительным соединениям, которые являются аналогами соединений, описанных в WO 2016/079517, WO 2016/079518, WO 2016/079519 и WO 2016/079520.

В настоящем изобретении предложено соединение общей формулы (I)



где --- представляет собой одинарную или двойную углерод-углеродную связь;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, OR^{7a} и $NR^{7a}R^{7b}$;

где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

или R^1 и R^2 вместе образуют эпоксидную группу;

R^2 представляет собой $=O$ или OH или защищенный OH , или R^2 и R^1 вместе образуют эпоксидную группу;

R^3 представляет собой H, галоген или OH или защищенный OH ;

когда --- представляет собой двойную углерод-углеродную связь, Y представляет собой связь или алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую линкерную группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, и которая возможно замещена одной или более группами R^{13} ;

когда --- представляет собой одинарную углерод-углеродную связь, Y представляет собой связь или алкиленовую линкерную группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, и которая возможно замещена одной или более группами R^{13} ;

каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, OR^8 или NR^8R^9 ;

где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(BR^{10}R^{11})_2$, азид или группу-миметик карбоновой кислоты;

где каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой:

a) водород или

b) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и 6-14-членной арильной или 5-14-членной гетероарильной группы, каждая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$; или

c) 6-14-членную арильную или 5-14-членную гетероарильную группу, каждая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$; или

d) полиэтиленгликолевый остаток или

e) когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $CH(BR^{10}R^{11})_2$, R^{10} и R^{11} вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием 3-10-членного гетероциклического кольца;

каждый R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 6-14-членной арильной или 5-14-членной гетероарильной группы, каждая из которых возможно замещена одним или более замести-

телями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; или

Y и R^4 вместе образуют группу $=CH_2$;

R^5 представляет собой H или OH или защищенную группу OH;

R^6 представляет собой $=O$;

или его соль или его изотопный вариант.

Соединения общей формулы (I) являются промежуточными соединениями в синтезе фармацевтически активных соединений, таких как обетиховая кислота и ее производные.

В настоящем описании, за исключением случаев, когда в контексте требуется иное содержание вследствие языка выражения или необходимо подразумеваемого положения, слово "включает", или варианты, такие как "включает" или "включающий", используют в инклюзивном смысле, то есть для указания наличия заявленных признаков, но не для исключения наличия или исключения добавления дополнительных признаков в различных воплощениях по изобретению.

Все публикации, включая, но без ограничения ими, патенты и патентные заявки, приведенные в данном описании изобретения, включены в данное описание изобретения посредством ссылки, как если бы было специально и индивидуально указано, что каждая отдельная публикация включена в данное описание изобретения посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена.

В настоящей заявке термин " C_{1-20} " алкил относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, имеющей от 1 до 20 атомов углерода. Термин охватывает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Другие алкильные группы, например C_{1-12} алкил, C_{1-10} алкил, C_{1-6} алкил или C_{1-3} алкил являются такими, как они определены выше, но содержат различное число атомов углерода.

Термины "гетероциклический" и "гетероцикл" относятся к неароматической циклической группе, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, S и B, и возможно замещенной одним или несколькими фрагментами $=O$. Примеры гетероциклических групп включают пирролидин, пиперидин, морфолин, пиперазин, тетрагидрофуран, диоксолан (например, 1,3-диоксолан), диоксан (например, 1,3-диоксан) и циклические тиоэфиры. Термин также включает бициклические и мостиковые группы, такие как 9-борабицикло(3.3.1)нонан (9-BBN).

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду, а термин "галогено" относится к группам фторо, хлоро, бромо или йодо.

Термин " C_{1-6} галогеналкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе, как она определена выше, имеющей от 1 до 6 атомов углерода и замещенной одним или более атомами галогена, вплоть до пергалогенового замещения. Примеры включают трифторметил, хлорэтил и 1,1-дифторэтил.

Термин " C_{2-20} алкенил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры включают этенил, проп-1-енил, гекс-2-енил и т.д. Другие алкенильные группы, например C_{2-12} алкенил, C_{2-10} алкенил, C_{2-8} алкенил, C_{2-6} алкенил, C_{2-5} алкенил, C_{2-4} алкенил или C_{2-3} алкенил являются такими, как они определены выше, но содержат различное число атомов углерода.

Термин " C_{2-20} алкинил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры включают этинил, проп-1-инил, гекс-2-инил и т.д. Другие алкинильные группы, например C_{2-12} -алкинил, C_{2-10} алкинил, C_{2-8} -алкинил, C_{2-6} алкинил, C_{2-5} алкинил, C_{2-4} алкинил или C_{2-3} алкинил являются такими, они определены выше, но содержат различное число атомов углерода.

Термин "алкилен" относится к неразветвленной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной цепи. Подходящим алкиленом является C_{1-20} алкилен, C_{1-12} алкилен, C_{1-10} алкилен, C_{1-8} алкилен, C_{1-6} алкилен, C_{1-5} алкилен, C_{1-4} алкилен, C_{1-3} алкилен или C_{1-2} алкилен. Примеры алкиленовых групп включают $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ и $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$.

Термин "алкенилен" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Подходящим алкениленом является C_{2-20} алкенилен, C_{2-12} алкенилен, C_{2-10} алкенилен, C_{2-8} алкенилен, C_{2-6} алкенилен, C_{2-5} алкенилен, C_{2-4} алкенилен или C_{2-3} алкенилен. Примеры алкениленовых групп включают $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CH-$, $-CH_2CH=C(CH_3)-$ и $-CH_2CH=C(CH_2CH_3)-$.

Термин "алкинилен" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Подходящим алкиниленом является C_{2-20} алкинилен, C_{2-12} алкинилен, C_{2-10} алкинилен, C_{2-8} алкинилен, C_{2-6} алкинилен, C_{2-5} алкинилен, C_{2-4} алкинилен или C_{2-3} алкинилен. Примеры алкиниленовых групп включают $-C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2CH_2C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv CCH_2-$ и $-CH_2C\equiv C-CH_2CH_2-$.

Термины "арил" и "ароматический" относятся к циклической группе с ароматической природой, имеющей от 6 до 14 кольцевых атомов углерода (если не указано иное) и содержащей вплоть до трех колец. Когда арильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны быть ароматическими по природе. Примеры включают фенил, нафтил и антраценил, а также частично насыщенные систе-

мы, такие как тетрагидронафтил, инданил и инденил.

Термины "гетероарил" и "гетероароматический" относятся к циклической группе с ароматической природой, имеющей от 5 до 14 кольцевых атомов (если не указано иное), по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S, и содержащей вплоть до трех колец. Когда гетероарильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны быть ароматическими по природе. Примеры гетероарильных групп включают пиридин, пиримидин, индол, бензофуран, бензимидазол и индолен.

Термин "изотопный вариант" относится к изотопно-меченым соединениям, которые идентичны соединениям, указанным в формуле (I), за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающегося в природе, или в которых увеличена доля атома, имеющего атомную массу или массовое число, которые реже встречаются в природе (последняя ситуация называется "изотопным обогащением"). Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ^2H (дейтерий), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I , которые могут быть изотопами, встречающимися в природе или не встречающимися в природе.

Полиэтиленгликоль (PEG) представляет собой полиэфирное соединение, которое в линейной форме имеет общую формулу $\text{H}[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n-\text{OH}$. Полиэтиленгликолевый остаток представляет собой PEG, в котором концевой H заменен связью, связывающей его с остальной частью молекулы. Разветвленные варианты, включая сверхразветвленные и дендритные варианты, также рассматриваются и в целом известны в данной области техники. Обычно разветвленный полимер имеет центральную разветвленную скелетную группировку и множество линейных полимерных цепей, связанных с центральным разветвленным скелетом. PEG часто используют в разветвленных формах, которые могут быть получены путем добавления этиленоксида к различным полиолам, таким как глицерин, олигомеры глицерина, пентаэритрит и сорбит. Центральная разветвленная группировка также может быть получена из нескольких аминокислот, таких как лизин. Разветвленный полиэтиленгликоль может быть представлен в общей форме как $\text{R}(\text{PEG}-\text{OH})_m$, где R происходит из скелетной группировки, такой как глицерин, олигомеры глицерина или пентаэритрит, и m представляет собой число ответвлений. Также могут быть использованы молекулы PEG с большим количеством ответвлений, такие как молекулы, описанные в US 5932462; US 5643575; US 5229490; US 4289872; US 2003/0143596; WO 96/21469; и WO 93/21259.

Полимеры PEG могут иметь среднюю молекулярную массу, например, 600-2000000, 60000-2000000, 40000-2000000, 400000-1600000, 800-1200000, 600-40000, 600-20000, 4000-16000 или 8000-12000 Да.

Термин "защищенный OH" относится к группе OH, защищенной любой подходящей защитной группой.

Подходящие защитные группы включают сложные эфиры, такие как, например, когда R^2 и/или R^3 и/или R^5 являются защищенной группой OH, R^2 и/или R^3 и/или R^5 и/или R^6 могут независимо быть группой $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, где R^{14} представляет собой группу R^{10} , как она определена выше.

Также подходят силиловые эфиры, и в этом случае R^2 и/или R^3 и/или R^5 независимо могут быть группой $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой:

а) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $\text{N}(\text{R}^{19})_2$, 6-14-членной арильной или 5-14-членной гетероарильной группы, каждая из которых возможно замещена C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, галогеном, NO_2 , CN, OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $\text{N}(\text{R}^{19})_2$; или

б) 6-14-членную арильную или 5-14-членную гетероарильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $\text{N}(\text{R}^{19})_2$;

каждый R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила.

Силиловые эфиры особенно подходят для защиты OH, находящейся в положении R^2 (J. Med. Chem., 2014, 57, 937-954). В этом случае особенно целесообразно, чтобы каждый R^{16} независимо являлся C_{1-6} алкилом. Примером силильной защитной группы для OH группы, находящейся в положении R^2 , является трет-бутилдиметилсилокси группа.

Другие подходящие защитные группы для группы OH хорошо известны специалистам в данной области (см. Wuts, P.G.M. и Greene, T.W. (2006) "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA).

Ссылки на защитную группу, которая является стабильной в основных условиях, означает, что защитная группа не может быть удалена обработкой основанием.

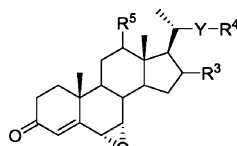
Подходящие соли соединений общей формулы (I) включают соли присоединения основания, такие как натриевые, калиевые, кальциевые, алюминийевые, цинковые, магниевые соли и соли других металлов, а также холин, диэтанолламин, этанолламин, этиламин, меглумин и другие хорошо известные соли присоединения основания, как обобщено в Paulekuhn et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672 и/или известно специалистам в данной области.

Термин "группа-миметик карбоновой кислоты" относится к известным изостерам карбоновой кислоты, включая тетразол, $-\text{SO}_2\text{-NHR}^{30}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{30}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{30}$; где R^{30} представляет собой H, C_{1-6} алкил C_{3-7} циклоалкил или арил (например, фенил), возможно замещенный, например, C_{1-4} алкилом, галогеном, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкилом), $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкилом) SO_2 -фенилом или SO_2 -толилом. Тетразольные группы включают тетразол-5-ил и тетразол-1-ил и могут быть возможно замещены, например, C_{1-4} алкилом, галогеном, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкилом), $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкилом) SO_2 -фенилом или SO_2 -толилом.

Такие групп-миметики карбоновой кислоты хорошо известны в данной области и обсуждаются, например, в "On Medicinal Chemistry"; M. Stocks, L. Alcaraz, E. Griffen; Pub: Sci-ink Ltd (April 2007).

Особенно подходящие группы-миметики карбоновой кислоты включают тетразол, $\text{C}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{30}$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{30}$; причем особенно подходящим является тетразол.

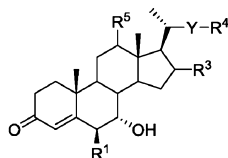
В некоторых случаях соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (IA)



(IA)

где R^3 , Y, R^4 и R^5 являются такими, как они определены для общей формулы (I).

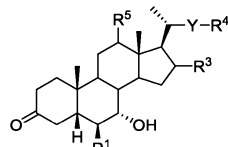
В других случаях соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (IB)



(IB)

где R^1 , R^3 , Y, R^4 и R^5 являются такими, как они определены для общей формулы (I).

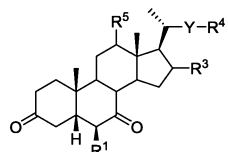
Альтернативно, соединение общей формулы (I) может представлять собой соединение общей формулы (IC)



(IC)

где R^1 , R^3 , Y, R^4 и R^5 являются такими, как они определены для общей формулы (I).

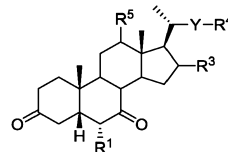
Соединение общей формулы (I) может представлять собой соединение общей формулы (ID)



(ID)

где R^1 , R^3 , Y, R^4 и R^5 являются такими, как они определены для общей формулы (I).

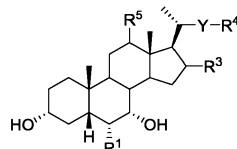
Соединение общей формулы (I) может представлять собой соединение общей формулы (IE)



(IE)

где R^1 , R^3 , Y, R^4 и R^5 являются такими, как они определены для общей формулы (I).

Соединения общей формулы (I) могут быть превращены в соединения общей формулы (IF)



(IF)

где R^1 , R^3 , Y , R^4 и R^5 являются такими, как они определены для общей формулы (I).

Соединения общей формулы (IF) представляют собой аналоги обетихоловой кислоты, в которой боковая цепь имеет заместитель R^4 , как он определен выше.

В некоторых подходящих соединениях общих формул (I), (IB), (IC), (ID) и (IE) R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, OR^{7a} или $NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из H или C_{1-4} алкила.

В более подходящих соединениях общих формул (I), (IB), (IC), (ID) и (IE) R^1 может быть C_{1-4} алкилом, возможно замещенным одним или более заместителями, выбранными из галогена, OR^{7a} или $NR^{7a}R^{7b}$, где каждый из R^{7a} и R^{7b} независимо представляет собой H, метил или этил, особенно H или метил.

Более предпочтительно R^1 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

В особенно подходящих соединениях R^1 представляет собой этил.

В некоторых соединениях общих формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) Y представляет собой связь.

В некоторых соединениях общих формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) Y и R^4 вместе образуют $=CH_2$ группу.

В других соединениях общей формулы (I), в частности соединениях формул (IA) и (IB), Y представляет собой алкиленовую или алкениленовую линкерную группу, имеющую от 1 до 15 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8 атомов углерода, и которая возможно замещена одной или более группами R^{13} , как она определена выше. Обычно каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, OR^8 или NR^8R^9 , где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, метила или этила, особенно H или метила.

В некоторых более подходящих соединениях общей формулы (I), в частности соединениях формул (IA) и (IB), Y представляет собой связь или незамещенный алкиленовый или алкениленовый линкер, имеющий от 1 до 15 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8 атомов углерода.

В других более подходящих соединениях общей формулы (I), в частности соединениях формул (IA) и (IB), Y представляет собой связь, незамещенную C_{1-3} алкиленовую группу, C_{1-3} алкиленовую группу, замещенную OH, или C_{1-3} алкениленовую группу. Например, Y может представлять собой связь, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-CH_2-$, $-CH=CH-$ или $-CH=C(CH_3)-$, особенно $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ или $-CH=C(CH_3)-$.

В других подходящих соединениях общей формулы (I), в частности соединениях общих формул (IC), (ID) и (IE), Y представляет собой алкиленовую линкерную группу, имеющую от 1 до 15 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8 атомов углерода, и которая возможно замещена одной или более группами R^{13} , как она определена выше. Обычно каждый R^{13} независимо представляет собой галоген, OR^8 или NR^8R^9 , где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, метила или этила, особенно H или метила.

В некоторых более подходящих соединениях общей формулы (I), в частности соединениях общих формул (IC), (ID) и (IE), Y представляет собой связь или незамещенный алкиленовый линкер, имеющий от 1 до 15 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8 атомов углерода.

В других более подходящих соединениях общей формулы (I), в частности соединениях формул (IC), (ID) и (IE), Y представляет собой связь или алкиленовую группу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода, и которая возможно замещена одной или двумя группами R^{13} , где R^{13} является предпочтительно OH, например Y представляет собой связь, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(OH)-CH_2-$, особенно $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$.

В некоторых подходящих соединениях общей формулы (I) Y представляет собой алкиленовый линкер, имеющий от 1 до 15 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 12, от 1 до 10 или от 1 до 8 атомов углерода, и замещенный OH группой. В этом случае OH группа может быть отделена от фрагмента R одной группой CH_2 , так что линкер Y представляет собой группу $Y^4-CH(OH)-CH_2-$, где Y^4 является таким, как определено для Y , но он короче на два атома углерода. Например, Y может быть $-CH(OH)-CH_2-$.

Этот линкер Y особенно подходит, когда R^4 представляет собой CN или R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, где R^{10} и R^{11} являются такими, как они определены выше, но особенно, где группы OR^{10} и OR^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую ацетальную группу, например 1,3-диоксановое или 1,3-диоксолановое кольцо.

В некоторых подходящих соединениях общей формулы (I) R^3 представляет собой H.

В других подходящих соединениях общей формулы (I) R^3 представляет собой OH.

В еще других подходящих соединениях общей формулы (I) R^3 представляет собой защищенную группу OH. Когда R^3 представляет собой защищенную группу OH, это может быть группа, которая нестабильна в основной среде, так что при обработке основанием защищенная OH группа превращается в OH группу. Примеры таких групп хорошо известны в данной области и включают группу $OC(O)R^{14}$, как она определена выше, в которой R^{14} представляет собой группу R^{10} , как она определена выше для общей

формулы (I).

В соединениях общей формулы (I), когда R^3 отличен от водорода, он предпочтительно находится в положении "вверх", то есть в бета-конфигурации.

Особенно подходящие группы R^{14} являются такими, как определено ниже для R^{10} .

Альтернативно, R^3 может быть защищенной группой OH, которая является стабильной в основной среде. Примеры таких групп включают $OSi(R^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой:

а) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, возможно замещенные одним или более заместителями, выбранными из галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $N(R^{19})_2$, или 6-14-членной арильной или 5-14-членной гетероарильной группы, каждая из которых возможно замещена C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, галогеном, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $OSO_3R^{19}HN(R^{19})_2$; или

б) 6-14-членную арильную или 5-14-членную гетероарильную группу, каждая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $N(R^{19})_2$;

каждый R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила.

Предпочтительно каждый R^{16} независимо выбран из:

а) C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила или C_{2-10} алкинила, возможно замещенного одним или более заместителями, как они описаны выше; или

б) 6-10-членной арильной или 5-10-членной гетероарильной группы, возможно замещенной одним или более заместителями, как они описаны выше.

Более предпочтительно каждый R^{16} независимо выбран из:

а) C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила или C_{2-10} алкинила, возможно замещенного одним или более заместителями, как они описаны выше; или

б) 6-10-членной арильной группы, возможно замещенной одним или более заместителями, как они описаны выше.

Еще более предпочтительно каждый R^{16} независимо выбран из C_{1-10} алкила или фенила, любой из которых может быть возможно замещен, как описано выше. Примеры $OSi(R^{16})_3$ включают триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), трифенилсилил (TPS), три-изопропилсилил (TIPS), диметилгексилсилил (TDS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS или TBS), ди-трет-бутилметилсилил (DTBMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS) и диметилизопропилсилил (DMTPS), в частности TMS, TES, TIPS, TBDMS и TBDPS.

В соединениях общих формул (I), (IA), (TB), (IC), (ID) и (IE) R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $CH(BR^{10}R^{11})_2$, азид или группу-миметик карбоновой кислоты, такую как тетразол.

Когда они присутствуют во фрагменте R^4 , предпочтительно каждый из R^{10} и R^{11} независимо друг от друга представляет собой:

а) водород или

б) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителями, как они описаны выше; или

с) 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную группу, каждая из которых возможно замещена одним или более заместителями, как они описаны выше; или

д) полиэтиленгликолевый остаток; или

е) когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $CH(BR^{10}R^{11})_2$, группы R^{10} и R^{11} вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием 3-10-членного гетероциклического кольца.

Более предпочтительно каждый из R^{10} и R^{11} независимо друг от друга представляет собой:

а) водород или

б) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителями, как они описаны выше; или

с) 6-10-членную арильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, как они описаны выше; или

е) когда R^4 представляет собой $NR^{10}R^{11}$, группы R^{10} и R^{11} вместе с азотом, к которому они присоединены, объединяются с образованием пирролидинового или пиперидинового кольца, или когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, группы OR^{10} и OR^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием циклического ацетала, в частности 1,3-диоксанового или 1,3-диоксоланового кольца; или когда R^4 представляет собой $BR^{10}R^{11}$, группы R^{10} и R^{11} вместе с атомом бора, к которому они присоединены, объединяются с образованием мостикового борсодержащего кольца, такого как 9-BBN.

Кроме того, когда R^4 представляет собой $NR^{10}R^{11}$, R^{10} может быть H или C_{1-4} алкилом, и R^{11} может представлять собой 5-10-членную гетероарильную группу, такую как тетразол.

Подходящие заместители для алкильной, алкенильной и алкинильной R^{10} и R^{11} групп и алкильной,

алкенильной и алкинильной R групп включают галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , C(O)OR^{19} , $\text{C(O)N(R}^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $\text{OSO}_3\text{R}^{19}$, $\text{N(R}^{19})_2$ и 6-10-членную арильную или 5-14-членную гетероарильную группу, каждая из которых возможно замещена C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, галогеном, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $\text{OSO}_3\text{R}^{19}$ или $\text{N(R}^{19})_2$; где R^{19} такой, как указано выше.

Более подходящие заместители для этих групп R^{10} , R^{11} и R^{16} включают галоген, OR^{19} , C(O)OR^{19} , $\text{N(R}^{19})_2$, SO_3R^{19} , $\text{OSO}_3\text{R}^{19}$ и 6-10-членную арильную группу, возможно замещенную, как описано выше, более предпочтительно возможно замещенную галогеном, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} галогеналкилом, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкилом, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ галогеналкилом, C(O)OH , SO_2OH , $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкилом) или $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкилом) $_2$; например фтором, хлором, метилом, этилом, трифторметилом, метокси, этокси, трифторметокси, C(O)OH , SO_2OH , amino, метиламино или диметиламино.

Подходящие заместители для арильных и гетероарильных R^{10} , R^{11} и R^{16} групп включают C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} или $\text{N(R}^{19})_2$.

Более подходящие заместители для этих R^{10} , R^{11} и R^{16} групп включают C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, галоген, OR^{19} или $\text{N(R}^{19})_2$; в частности галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ галогеналкил, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) или $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$.

Конкретные примеры заместителей для арильных и гетероарильных R^{10} , R^{11} и R^{16} групп включают фтор, хлор, метил, этил, трифторметил, метокси, этокси, трифторметокси, amino, метиламино и диметиламино.

Как указано выше, каждый R^{19} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, или 6-14-членной арильной или 5-14-членной гетероарильной групп, каждая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила.

Предпочтительно R^{19} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или 6-10-членную арильную или 5-10-членную гетероарильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила или C_{1-4} галогеналкила.

Более предпочтительно R^{19} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила или C_{1-4} галогеналкила.

Конкретные примеры R^{19} включают H, метил, этил, трифторметил или фенил, возможно замещенный одной или более фтор, хлор, металльными, этильными или трифторметильными группами.

Предпочтительно R^4 представляет собой галоген, CN , C(O)R^{10} , $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$, азид, группу-миметик карбоновой кислоты или $\text{CH}(\text{BR}^{10}\text{R}^{11})_2$, или Y и R^4 вместе образуют $=\text{CH}_2$ группу, где R^{10} и R^{11} являются такими, как они описаны выше.

В других подходящих соединениях R^4 представляет собой галоген, CN , C(O)R^{10} , $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$ или $\text{CH}(\text{BR}^{10}\text{R}^{11})_2$, или Y и R вместе образуют $=\text{CH}_2$ группу, где R и R являются такими, как они описаны выше.

Более предпочтительно R^4 представляет собой галоген, CN , C(O)R^{10} , $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$, $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, азид или группу-миметик карбоновой кислоты, или Y и R^4 вместе образуют $=\text{CH}_2$ группу; где R^{10} и R^{11} являются такими, как они описаны выше.

Когда R^4 представляет собой группу-миметик карбоновой кислоты, она предпочтительно представляет собой тетразольную группу. Другие подходящие группы-миметики карбоновой кислоты известны в данной области и включают $\text{C(O)NH-SO}_2\text{R}^{30}$ и $\text{NHC(O)NH-SO}_2\text{R}^{30}$, где R^{30} такой, как он определен выше.

В других более подходящих соединениях R представляет собой галоген, CN , C(O)R^{10} , $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$, $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, или Y и R^4 вместе образуют $=\text{CH}_2$ группу; где R^{10} и R^{11} являются такими, как они описаны выше.

В некоторых особенно подходящих соединениях R^4 представляет собой галоген, CN , C(O)R^{10} , $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$ или азид, где R^{10} и R^{11} являются такими, как они описаны выше, но предпочтительно каждый независимо представляет собой H или C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный, как описано выше, или, когда R^4 представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^{11} также может предпочтительно быть гетероарильной группой, такой как тетразол; или когда R^4 представляет собой $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, группы OR^{10} и OR^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклическую ацетальную группу, в частности 1,3-диоксановую или 1,3-диоксолановую группу.

В других особенно подходящих соединениях R^4 представляет собой галоген, CN , C(O)R^{10} , $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ или $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$; где R^{10} представляет собой H или C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный, как описано выше, или когда R представляет собой $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, группы OR^{10} и OR^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклическую ацетальную группу, в частности 1,3-диоксановую или 1,3-диоксолановую группы.

В других особенно подходящих соединениях R^4 представляет собой группу-миметик карбоновой кислоты, подходящим образом тетразол.

В некоторых особенно подходящих соединениях R^4 представляет собой галоген, CN , C(O)R^{10} , $\text{CH(OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ или $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$; где каждый R^{10} и R^{11} независимо представляют собой H или C_{1-4}

алкил, или R^{10} и R^{11} вместе с атомами углерода и кислорода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членную циклическую группу.

Примеры групп R^4 включают Cl, Br, CN, C(O)H, CH(OR¹⁰)₂, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан и CH[C(O)OR¹⁰]₂; где R^{10} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил.

Другие примеры групп R^4 включают азид и тетразол.

Другие примеры групп R^4 еще включают -NH-тетразол, -C(O)NHSO₂R³⁰ и -NHC(O)NHSO₂R³⁰; где R^{30} является таким, как он определен выше, а замещенные тетразолы являются такими, как они определены выше.

В некоторых подходящих соединениях общих формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) R^5 представляет собой H.

В других подходящих соединениях общих формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) R^5 представляет собой OH.

В еще других подходящих соединениях общих формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) R^5 представляет собой защищенную OH группу.

Когда R^5 представляет собой защищенную OH группу, это может быть группа, которая нестабильна в основной среде, так что при обработке основанием защищенная OH группа превращается в OH группу. Примеры таких групп хорошо известны в данной области и включают группу OC(O)R¹⁴, как определено выше, в которой R^{14} представляет собой группу R^{10} , как определено выше для общей формулы (I). Особенно подходящие группы R^{14} являются такими, как указано выше для R^{10} .

Альтернативно, R^5 может быть защищенной OH группой, которая является стабильной в основной среде. Примеры таких групп включают OSi(R¹⁶)₃, где каждый R^{16} является таким, как он определен выше.

Особенно подходящие группы R^{16} определены выше.

Конкретные соединения общей формулы (I) включают следующие соединения:

(6 α ,7 α ,20S)-20-(1-бромметил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-он;
 (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегн-4-ен-3-он;
 (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-азидометил-прегна-4-ен-3-он;
 (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;
 (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;
 (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;
 (5 β ,6 β)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;
 (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;
 (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-ова кислота;
 (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холано-24-нитрил;
 (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холано-24-нитрил;
 (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холано-24-нитрил;
 (5 β ,6 β)-3,7-диоксо-6-этил-холано-24-нитрил;
 (3 α ,5 β ,6 β)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холано-24-нитрил;
 (6 α ,7 α ,20R)-20-(1-цианометил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-он;
 (6 β ,7 α ,20R)цианометил-6-этил-7-гидрокси-4-прегнен-3-он;
 (5 β ,6 β ,7 α ,20R)цианометил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он;
 (5 β ,6 β ,20R)цианометил-6-этил-7-оксо-прегна-3-он;
 (6 β ,7 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-он;
 (5 β ,6 β ,7 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он;
 (5 β ,6 β ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-дион;
 (5 β ,6 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-дион;
 или их соли.

Как будет обсуждено более подробно ниже, соединения формулы (IF) являются аналогами обети-холевой кислоты и аналогичных соединений общей формулы (XXI) и могут быть использованы в качестве синтетических предшественников таких соединений.

Соединения общей формулы (IF) могут быть получены из соединений общей формулы (IE) путем восстановления соединения общей формулы (IE) с использованием подходящего восстановителя, где R^3 и/или R^5 являются защищенным OH, и с возможным удалением защитной группы (групп) с получением соединения общей формулы (IF), как она определена выше, где удаление защитной группы можно осуществлять до или после восстановления.

Восстановителем обычно является гидрид, такой как боргидрид натрия, который может быть использован в растворителе, таком как смесь тетрагидрофурана и воды. Обычно эту реакцию проводят в основных условиях, например в присутствии сильного основания, такого как гидроксид натрия или калия, и при температуре примерно от 0 до 110°C, более обычно от 60 до 100°C.

Соединения общей формулы (IE) могут быть получены из соединений общей формулы (ID), как она

определена выше, с помощью эпитеризации.

Реакция эпитеризации подходящим образом включает обработку соединения общей формулы (ID) основанием. Соединение общей формулы (ID) может быть растворено в спиртовом растворителе, возможно смешанном с водой, и приведено в контакт с основанием, например гидроксидом натрия или калия или алкоксидом натрия или калия, обычно этоксидом.

Если в соединении общей формулы (ID) R^3 и/или R^5 представляют собой защищенный ОН, например группу $OC(O)R^{14}$, где R^{14} является таким, как он определен выше, но особенно является C_{1-6} алкилом или фенилом, то он будет удаляться во время реакции эпитеризации с получением соединения общей формулы (IE), в котором R^3 и/или R^5 представляют собой ОН. Другие защитные группы для ОН, которые являются стабильными в основных условиях (например, группа $OSi(R^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо, как определено выше, но особенно если он представляет собой C_{1-6} алкил или фенил), могут быть удалены впоследствии с получением соединения общей формулы (IE), в котором R^3 и/или R^5 представляют собой ОН.

Соединение общей формулы (ID) может быть получено окислением соединения общей формулы (IC), как она определена выше, с использованием любого подходящего способа.

Одним из подходящих способов является окисление периодианом Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он), которое может быть осуществлено в хлорсодержащем растворителе, таком как хлороформ или дихлорметан, при температуре примерно от -5 до 40°C , или от 0 до 30°C , например от 15 до 25°C , подходящим образом при комнатной температуре.

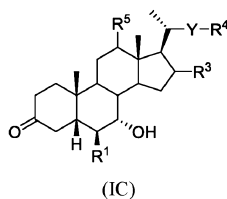
Альтернативным способом окисления является окисление с использованием гипохлорита, например гипохлорита натрия, в кислых условиях, например обеспеченных уксусной кислотой. Реакцию можно проводить в водном растворителе при температуре от 0 до 15°C , более обычно при температуре примерно от 0 до 10°C .

Другие способы окисления включают реакцию Джонса с использованием дихромата натрия или, более типично, триоксида хрома в разбавленной серной кислоте. Этот способ известен как надежный для чистого превращения гидроксильных групп желчной кислоты в соответствующие кето-производные (Bortolini et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 5802). Альтернативно, окисление может быть осуществлено с использованием TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси) или его производного.

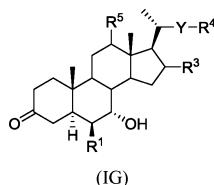
Соединения общей формулы (IC) могут быть получены из соединений общей формулы (IB), как она определена выше, путем восстановления.

Восстановление может представлять собой гидрирование, обычно каталитическое гидрирование. Подходящие катализаторы для каталитического гидрирования включают палладий/углерод, палладий/карбонат кальция, палладий/оксид алюминия, платина/палладий или никелевый катализатор Ренея. Реакцию можно проводить в органическом растворителе, который может представлять собой спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол или изопропанол; этилацетат; пиридин; уксусную кислоту; циклопентилметилловый простой эфир (CPME), ацетонитрил (MeCN) или N,N-диметилформамид (DMF). Органический растворитель возможно может быть смешан с соразтворителем, таким как ацетон или вода, и/или также может быть добавлено основание, такое как триэтиламин.

Выбор катализатора и растворителя влияет на соотношение требуемого продукта общей формулы (IC)



к его изомеру общей формулы (IG)



Он также влияет на скорость конверсии промежуточного продукта реакции с образованием продукта.

Более подходящим образом используют катализатор палладий/углерод или палладий/карбонат кальция. Обычно в катализаторе палладий присутствует в количестве 5-10 мас.% по отношению к массе матрицы (где матрица представляет собой углерод, карбонат кальция и т.д.).

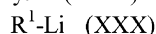
Особенно подходящие растворители и катализаторы, используемые для реакции, включают смесь DMF и MeCN с катализатором палладий/карбонат кальция и DMF с катализатором палладий/углерод.

При гидрировании соединения формулы (IB) также происходит восстановление любых алкеновых

связей, если они присутствуют, в линкере Y.

Соединения общей формулы (IB) могут быть получены из соединений общей формулы (IA), как она определена выше, путем селективного алкилирования металлоорганическим реагентом.

Подходящие металлоорганические реагенты включают реагенты Гилмана, образованные посредством реакции алкиллитиевого соединения формулы (XXX)



где R^1 является таким, как определено для общей формулы (I);

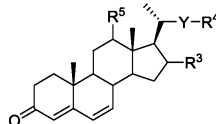
и соли меди(I), в частности галогенида меди(I), такого как йодид меди(I).

Реакцию можно проводить в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, других простых эфирах, таких как диэтиловый эфир, или их смесях.

Альтернативно, добавление может быть осуществлено с использованием реагентов Гриньяра R^1MgX , где R^1 является таким, как определено для общей формулы (I), и X представляет собой галогенид, например этилмагния бромид, и реакцию подходящим образом осуществляют в присутствии соли цинка(II), такой как хлорид цинка, и каталитического количества соли или комплекса меди(I) или меди(II), например хлорида меди(I), хлорида меди(II) или ацетилацетонатного (асас) комплекса меди(I) или меди(II).

Реакция может быть осуществлена в органическом растворителе, например в простом эфире, таком как THF (тетрагидрофуран), 2-метил-THF, метил-трет-бутиловый эфир (tBME), диэтиловый эфир. Неожиданно, температура реакции не является особенно значимой, и в то время как в некоторых случаях реакция может быть осуществлена при пониженной температуре, например при примерно от -25 до 0°C, она также была успешно осуществлена при более высоких температурах вплоть до примерно 55°C.

Соединения общей формулы (IA) могут быть получены из соединений формулы (II)



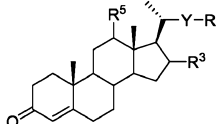
(II)

где R^3 , R^4 , R^5 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I);

путем окисления, например, с использованием метилтриоксорения (МТО), монопероксифталата (ММРР) или 3-хлорпероксибензойной кислоты (mCPBA).

Реакция с использованием ММРР может быть осуществлена в органическом растворителе, таком как этилацетат, и, при использовании mCPBA, реакция может быть осуществлена в растворителе, таком как дихлорметан или толуол. Подходящим образом, реакцию осуществляют при температуре флегмообразования растворителя или немного ниже ее.

Соединения общей формулы (II) могут быть получены из соединений общей формулы (III)



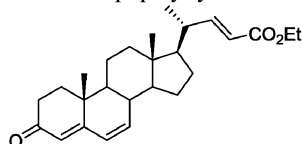
(III)

где R^3 , R^4 , R^5 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I);

путем реакции с окислителем, таким как хлорант.

Реакция может быть осуществлена в кислых условиях, например в присутствии уксусной кислоты, и в органическом растворителе, таком как толуол.

Известны аналоги соединений общих формул (IA), (II) и (III) и, например, в Uekawa et al. в Biosci. Biotechnol. Biochem., 2004, 68, 1332-1337 описан синтез (22E)-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты этилового эфира из стигмастерина с его последующим превращением в (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты этиловый эфир, который имеет формулу



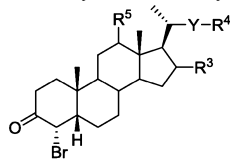
Затем Uekawa et al. продолжают описывать превращение этого соединения в (6 α ,7 α ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты этиловый эфир, аналог соединения общей формулы (IA), в котором R^3 и R^5 представляют собой H, Y представляет собой -CH=CH-, и группа в позиции R^4 представляет собой C(O)OCH₂CH₃.

Другие соединения общих формул (IA), (II) и (III) могут быть получены аналогичными способами из фитостеринов, аналогичных стигмастерину.

Стигмастерин и другие фитостерины представляют собой растительные стериды и являются легко-

доступными или могут быть получены известными путями.

Соединения общей формулы (III) также могут быть получены из соединений общей формулы (IV)

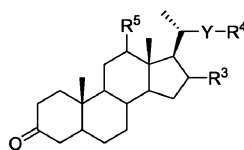


(IV)

где R^3 , R^4 , R^5 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I);

путем реакции с бромидом лития и основанием, таким как карбонат лития. Реакция может быть осуществлена в растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF), и при температуре от примерно 120 до 180°C.

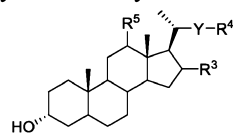
Соединения общей формулы (IV) могут быть получены бромированием соединения общей формулы (V)



(V)

где R^3 , R^4 , R^5 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I); используя, например, бром в уксусной кислоте.

Соединения общей формулы (V) могут быть получены из соединений общей формулы (VI)



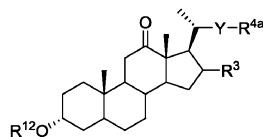
(VI)

где R^3 , R^4 , R^5 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I);

путем окисления, как правило, окислителем на основе хрома или гипохлоритом натрия.

Аналоги соединений общей формулы (VI), в которых группа в положении R^4 представляет собой $C(O)OR^{10b}$, где R^{10b} представляет собой C_{1-6} алкил или бензил, могут быть получены из аналогов соединений общей формулы (VI), в которых группа в положении R^4 представляет собой $C(O)OH$, путем этерификации, как правило, путем реакции с подходящим спиртом в кислых условиях. Аналог может быть превращен в соединение общей формулы (VI) путем преобразования группы $C(O)OR^{10b}$ в группу R^4 , как указано выше, с использованием одного из способов, описанных ниже.

Аналоги общей формулы (VI), в которой группа в положении R^4 представляет собой $C(O)OH$ и R^5 представляет собой H, могут быть получены из соединений общей формулы (VII)



(VII)

где R^3 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I);

R^{4a} представляет собой $C(O)OR^{10b}$, где R^{10b} представляет собой C_{1-6} алкил или бензил; и

R^{12} представляет собой защитную группу;

путем взаимодействия с восстановителем, обычно гидразином, в щелочных условиях и в спиртовом или гликолевом растворителе, например в диэтиленгликоле. При необходимости боковая цепь может быть превращена в желаемую группу R^4 , как указано выше, что более подробно будет описано ниже.

Если R^{12} представляет собой защитную группу, которая является стабильной в основных условиях, за этой реакцией может следовать реакция удаления защитной группы R^{12} , чтобы оставить группу OH.

Защитные группы для OH обсуждались выше, и, например, R^{12} может представлять собой группу $C(O)R^{14}$, где R^{14} такой, как он определен выше, в частности C_{1-6} алкил или бензил. Также пригодны силиловые простые эфиры, и в этом случае R^{12} может представлять собой группу $Si(R^{16})_3$, где R^{16} является таким, как он определен выше, но особенно представляет собой C_{1-6} алкил или фенил. Другие подходящие защитные группы для OH хорошо известны специалистам в данной области (см. Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. (2006) "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA).

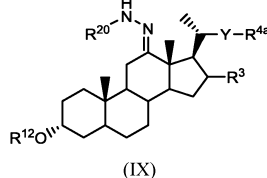
Особенно подходящие группы R^{12} включают группы, которые нестабильны в присутствии основания, поскольку при этом не возникает необходимость в дополнительной стадии для удаления защитной

группы. Примером группы R^{12} , которая нестабильна в основных условиях, является группа $C(O)R^{14}$, где R^{14} является таким, как он определен выше, и представляет собой, в частности, C_{1-6} алкил или фенил.

Альтернативно, реакцию можно проводить в 2 стадии, так что соединение общей формулы (VII) подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (VIII)



где R^{20} представляет собой уходящую группу, такую как толуолсульфонил или метансульфонил; с получением соединения общей формулы (IX)



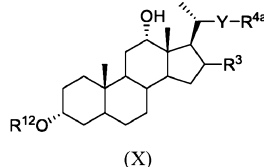
где R^3 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I);

R^{4a} и R^{12} имеют значения, определенные для общей формулы (VII);

R^{20} имеет значение, определенное для общей формулы (VIII);

с последующим восстановлением подходящим восстановителем. Примерами восстановителей, которые могут быть использованы в этой реакции, являются гидриды, такие как боргидрид натрия, циано-боргидрид натрия, лития алюмогидрид и т.д.

Соединения общей формулы (VII) могут быть получены из соединений общей формулы (X)



где R^3 и Y имеют значения, определенные в общей формуле (I)

R^{4a} является таким, как он определен выше для общей формулы (VII); и

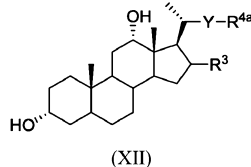
R^{12} является таким, как он определен выше для общей формулы (VII); и

подходящим образом является группой $-C(O)C_{1-6}$ алкил;

путем реакции с окислителем, например гипохлоритом натрия.

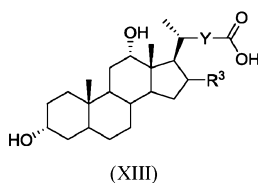
Реакцию можно проводить в кислых условиях, например в присутствии уксусной кислоты, и в органическом растворителе, таком как этилацетат.

Соединения общей формулы (X) могут быть получены из соединений общей формулы (XII)



где R^3 и Y имеют значения, определенные для общей формулы (I); R^{4a} является таким, как он определен выше для общей формулы (VII); путем взаимодействия с агентом, подходящим для введения защитной группы R^{12} . Например, когда R^{12} представляет собой $C(O)R^{14}$, то соединение общей формулы (XII) можно подвергнуть взаимодействию с ангидридом карбоновой кислоты или хлорангидридом кислоты в присутствии слабого основания, такого как пиридин, с подходящим катализатором 4-диметиламинопиридином (DMAP). Реакцию можно проводить в растворителе, таком как этилацетат.

Соединения общей формулы (XII) могут быть получены этерификацией соединений общей формулы (XIII)



где R^3 и Y имеют значения, определенные для общей формулы (I);

с последующим превращением сложноэфирной группы в группу R^{4a} , как определено выше.

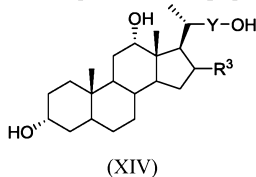
Реакцию этерификации можно проводить путем взаимодействия кислоты общей формулы (XIII) с подходящим спиртом в кислых условиях.

Соединения общей формулы (XIII) известны. Например, соединение общей формулы (XIII), в котором Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, а R^3 представляет собой H, представляет собой дезоксихолевую кислоту, которая легко доступна из ряда источников.

Другие соединения с различными значениями для Y и R^3 могут быть использованы в качестве аль-

тернативных исходных материалов.

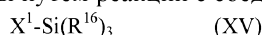
Любое из соединений (I)-(VII) и (IX)-(XIII), как они определены выше, может быть получено путем превращения находящихся в боковой цепи карбоновой кислоты, сложного эфира, ОН группы или защищенной группы ОН в группу R^4 , как она определена выше. Это превращение может быть осуществлено известными способами. Например, в соединении общей формулы (XII) сложноэфирная группа может быть сначала восстановлена с образованием спирта общей формулы (XIV)



где Y представляет собой $Y-CH_2-$ и Y^2 является таким, как он определен для Y, за исключением того, что он короче по меньшей мере на один атом углерода;

и R^3 является таким, как он определен выше для общей формулы (I).

Реакцию можно проводить в две или более стадий. На первой стадии группы ОН в соединении общей формулы (XII) могут быть защищены путем реакции с соединением общей формулы (XV)



где R^{16} является таким, как он определен выше, а X^1 представляет собой уходящую группу, например галогенид, такой как хлорид, или сульфатную уходящую группу, такую как трифторметансульфонат (трифлат), метансульфонат (мезилат) или толуолсульфонат (тозилат);

в присутствии основания, такого как 2,6-лутидин или триэтиламин. На второй стадии продукт этой реакции восстанавливают, подходящим образом с использованием гидроксида, такого как лития алюмогидрид или боргидрид лития. Эту реакцию подходящим образом осуществляют в органическом растворителе, например в смеси метанола и тетрагидрофурана.

Аналоги соединений общей формулы (III), в которых R^4 представляет собой ОН, также могут быть получены из растительных стероидов. Например, на схеме 3 примера 1 показано получение соединения общей формулы (III) из стигмастерина путем окисления Оппенауэра с последующим озонолизом и восстановлением боргидридом натрия.

Альтернативно, аналоги соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых группа в положении R^4 представляет собой -ОН, могут быть получены из аналогов соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой $OC(O)R^1$, путем взаимодействия с основанием, обычно гидроксидом натрия, как показано на схеме 3 и в примере 1, стадия С, и в примере 7, схема 8.

Спирты с боковой цепью $Y-OH$ ($Y-CH_2-OH$) могут быть превращены в соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(O)H$, путем окисления, например, с использованием оксалилхлорида в присутствии диметилсульфоксида и основания, такого как триметиламин. Альтернативно, окисление может быть проведено с использованием периодина Десса-Мартина, как показано на схемах 3 и 8 примеров 1 и 6, или с использованием гипохлорита натрия.

В соединениях общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(O)H$, боковая цепь может быть удлинена, например, с помощью реакции олефинирования соединением общей формулы (XVI)



где Y^3 является таким, как он определен для Y в общей формуле (I), за исключением того, что он может иметь более короткую углеродную цепь, так что линкер Y общей формулы (I) может представлять собой фрагмент $-Y^2-CH_2CH_2-Y^3-$, где Y^2 и Y^3 являются таким, как они определены для Y, за исключением того, что они короче по длине;

R^{27} представляет собой подходящим образом C_{1-6} алкил или бензил;

с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $Y^2-CH=CH-Y^3-C(O)OR^{27}$.

Реакцию олефинирования можно проводить при температуре примерно от 15 до 25°C, подходящим образом при комнатной температуре, в растворителе, таком как дихлорметан. Эта реакция проиллюстрирована на схеме 8 примера 7.

Эти соединения, в свою очередь, могут быть превращены в соединения, в которых R^4 представляет собой группу-миметик карбоновой кислоты $C(O)NHSO_2R^{30}$, где R^{30} является таким, как он определен выше, реакцией с



где R^{30} является таким, как он определен выше, в присутствии сочетающего агента, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI).

Аналоги соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых группа в положении R^4 представляет собой ОН, могут быть защищены силильной защитной группой. Это может быть достигнуто путем взаимодействия с соединением общей формулы (XV), как описано выше, обычно в органическом растворителе и в присутствии основания, например имидазола или триэтиламина. Эта реакция показана в

примере 1D.

Как показано на схеме 3 примера 1, аналоги соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых группа в положении R^4 представляет собой OH, также могут быть превращены в аналоги соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых группа в положении R^4 представляет собой сульфонат, например метансульфонат или толуолсульфонат, путем взаимодействия с сульфонилгалогенидом, таким как метансульфонилхлорид, в присутствии катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP). Альтернативно, они могут быть превращены в соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой галоген, например бром, путем взаимодействия с галогенирующим агентом, например бромлирующим агентом, таким как тетрабромид углерода, как показано в примере 1J, или N-бромсукцинимид, как показано в примере 3A.

Такие сульфонатные или галогенидные соединения затем могут быть превращены в соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой циано, путем взаимодействия с цианидной солью, например цианидом натрия или калия (см. примеры 1I и 5, схема 6). Альтернативно, реакция с ацетонитрилом в присутствии основания, такого как н-бутиллитий, приводит к реакции удлинения цепи, так что, например, боковая цепь $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{метансульфонил}$ или $-\text{CH}_2-\text{Br}$ превращается в боковую цепь $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$ (см. пример 4, схема 5).

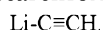
Соединения с сульфонатной или бромидной боковой цепью также могут быть превращены в соединения, в которых R^4 представляет собой нитро, путем взаимодействия с нитрометаном в присутствии основания.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или ее сложный эфир, могут быть превращены в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2-\text{CH}=\text{CH}_2$, путем взаимодействия с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в присутствии ацетата меди(II), используя способ, аналогичный реакции Хундсдикера (см. J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407 и V.C. Edelsztein et al. Tetrahedron 65 (2009), 3615-3623).

Соединения с боковой цепью $-\text{Y}^2-\text{CH}=\text{CH}_2$, в свою очередь, могут быть окислены, например, с помощью тетраоксида осмия, как описано в J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407, с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$. Эти соединения могут быть окислены до соединений, в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(\text{O})\text{H}$, которая затем может быть защищена в виде 1,3-диоксана или 1,3-диоксолана путем взаимодействия с 1,3-пропандиолом или 1,2-этандиолом в присутствии кислотного катализатора, такого как толуолсульфокислота. Аналогичные реакции могут быть использованы для получения эквивалентных циклических тиоэфиров.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII) с боковой цепью $-\text{Y}-\text{CH}=\text{CH}_2$ также могут быть получены восстановлением соединения с боковой цепью $-\text{Y}-\text{C}\equiv\text{CH}$, как правило, путем гидрирования на палладиевом катализаторе, например катализаторе Линдлара.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII) с боковой цепью $-\text{Y}-\text{C}\equiv\text{CH}$ могут быть получены из соединений с боковой цепью $\text{Y}-\text{X}$, где X представляет собой галогенидную группу, особенно бром, путем взаимодействия с металлоорганическим реагентом, например



Как описано выше, соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), где R^4 представляет собой галоген, могут быть получены из соответствующего соединения, в котором R^4 представляет собой OH (например, соединения общей формулы (XIV)) путем реакции галогенирования. Например, когда R^4 представляет собой бром, то соединение, в котором R^4 представляет собой OH, может быть подвергнуто взаимодействию с бромлирующим агентом, таким как тетрабромид углерода, N-бромсукцинимид или трибромид фосфора.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), в которых боковая цепь $-\text{Y}-\text{R}^4$ представляет собой $-\text{CH}_2-\text{OH}$, также могут быть превращены в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $=\text{CH}_2$. Этого можно достичь с помощью реакции элиминирования, когда соединение, в котором боковая цепь $-\text{Y}-\text{R}^4$ представляет собой $-\text{CH}_2-\text{OH}$, подвергают взаимодействию с кислотой, такой как фосфорная кислота, серная кислота или толуолсульфокислота. Аналогичную реакцию можно использовать для превращения соединения с боковой цепью $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{OH}$ в соединение с боковой цепью $-\text{Y}^2-\text{C}=\text{CH}_2$. Альтернативно, соединения, в которых боковая цепь представляет собой $=\text{CH}_2$, могут быть получены окислением $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{OH}$ до $\text{Y}^2-\text{CH}(\text{O})$, а затем превращением в алкен с использованием реакции олефинирования.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII) с боковой цепью $\text{Y}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $=\text{CH}_2$ или $-\text{Y}-\text{C}=\text{CH}_2$ могут быть подвергнуты взаимодействию с бораном формулы $\text{H}-\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$ с получением соединений, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{BR}^{10}\text{R}^{11})_2$, $-\text{CH}_2-\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$ или $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$ соответственно.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{CH}_2-\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$ или $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, могут быть подвергнуты взаимодействию, например, с феноксиуксусной кислотой с получением соответствующего соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой $-\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$,

могут быть получены из соответствующих соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой галоген, например бром, путем взаимодействия со сложным эфиром малоновой кислоты в присутствии основания, такого как гидрид натрия. Реакция этого типа проиллюстрирована на схеме 3 примера 1 и описана в примере 1K для соединения общей формулы (II).

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой сложноэфирную малонатную группу $-\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}]_2$, могут быть нагреты в основных или кислых условиях с получением соединений, в которых R^4 представляет собой $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или, когда используют основные условия, то соответствующей соли. Эта реакция показана в примере 3, схема 4, стадия L.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, также могут быть превращены в соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}_2$, путем взаимодействия с фосгеном с образованием хлорангидрида кислоты с последующей реакцией с диазометаном.

Диазометан может быть образован *in situ* с использованием традиционных способов, например обработкой N-нитрозо-N-метилмочевины водным гидроксидом натрия или калия в диэтиловом эфире. Подходящим образом диазометан используют в избытке, обычно в количестве более 2 эквивалентов по сравнению с хлорангидридом кислоты. Реакцию обычно проводят в органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, толуол или их смеси. Реакцию проводят при температуре примерно от -5 до 15°C , обычно при $0-10^\circ\text{C}$.

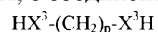
Соединение с боковой цепью $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}_2$ можно обработать водным соединением серебра, например нитратом серебра, при повышенной температуре и в присутствии спирта формулы



где R^{10a} является таким, как он определен для R^{10} в общей формуле (I), за исключением того, что он не является H. Наиболее предпочтительно R^{10a} представляет собой C_{1-6} алкил или бензил. В этих условиях соединение подвергается перегруппировке Вольфа, образуя соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ и, таким образом, эту последовательность можно использовать для удлинения боковой цепи.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), в которых боковая цепь представляет собой $\text{YC}(\text{O})\text{OH}$, то есть $\text{Y}^2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, могут быть превращены в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{CN}$, путем взаимодействия с нитритом натрия в кислых условиях, например в присутствии трифторуксусной кислоты и трифторуксусного ангидрида (C.D. Scheingart and A.T. Hofmann, *Journal of Lipid Research*, (1988), 29, 1387-1395; Valentina Sepe et al., *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 5187-5194).

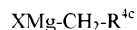
Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, могут быть превращены в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ или $-\text{Y}-\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$, где R^{10} и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклическую группу. Это может быть достигнуто путем взаимодействия соединения, в котором боковая цепь представляет собой $\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, с соединением формулы



где X^3 представляет собой O или S, а p составляет 2-4, но обычно равно 2 или 3;

или с защищенной версией такого соединения, например, в котором OH или SH группы защищены триметилсилилом, как показано на схеме 3, примера 1F и на первой стадии схемы 7 примера 6.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, также могут быть превращены в соединения с боковой цепью $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$ или $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$ путем взаимодействия с соответствующим металлоорганическим реагентом, как правило, с реагентом Гриньяра формулы



где X представляет собой галоген, обычно бром, а R^{4c} представляет собой $-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$ или $\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$.

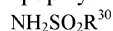
Пример этой реакции показан на схеме 3 примера 1.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$, могут быть превращены в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, путем взаимодействия с кислотой. После этого альдегид может быть окислен с образованием карбоновой кислоты, и/или алкениновая связь может быть восстановлена путем гидрирования с получением насыщенной боковой цепи, в которой Y представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой $-\text{N}_3$, могут быть получены из аналогов соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой уходящую группу, такую как толуолсульфонил, метансульфонил, или из соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой галоген (например, бром), путем взаимодействия с азидом натрия. Это проиллюстрировано в примере 1G.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой NH_2 , могут быть получены путем восстановления соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII) в который R^4 представляет собой азид, как проиллюстрировано в примере 1G.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой $-NHC(O)NHSO_2R^{30}$, могут быть получены из соединений, в которых R^4 представляет собой NH_2 , с использованием реакции сочетания с соединением формулы



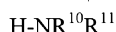
где R^{30} является таким, как он определен выше;

в присутствии реагента, такого как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI) или фосген.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой тетразол-5-ил, могут быть получены из соединений общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой CN, путем взаимодействия с азидотриметилсиланом/дибутилстаннаноном или Bu_3SnN_3 , как описано в патенте US 2016/0145295. Альтернативно, соединение, в котором R^4 представляет собой CN, можно подвергнуть взаимодействию с азидом натрия в присутствии кислоты. Например, NaN_3/NH_4Cl в толуоле/DMF (Organic and Biomolecular Chemistry, 2008, 6, 4108) или $NaN_3/NEt_3 \cdot HCl$ в DMF (Brown et al., Bioorg Med Chem Lett, 2002, vol. 12, pg 3171). Альтернативно, соединение общей формулы (I), в котором R^4 представляет собой азид, можно подвергнуть взаимодействию с подходящим цианидсодержащим соединением, например толуолсульфонилцианидом, в восстановительных условиях с получением соединения, в котором R^4 представляет собой тетразол-1-ил.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), в которых R^4 представляет собой аминотетразол, могут быть получены из аналога, в котором группа в положении R^4 представляет собой метансульфонил, путем взаимодействия с 5-аминотетразолом.

Соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XIII), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(O)H$, также могут быть превращены в соединения $-Y^2-CH_2-NR^{10}R^{11}$ путем восстановительного аминирования, используя восстановитель, такой как гидрид, боргидрид или цианоборгидрид (например, боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия), и амин формулы

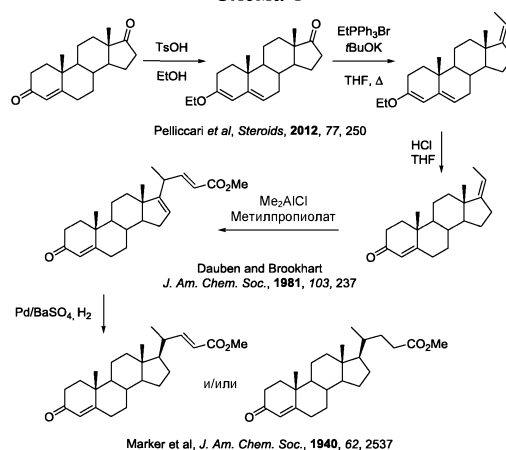


где R^{10} и R^{11} такие, как они определены выше.

Другие реакции модификации боковых цепей соединений со структурой стероидного типа, таких как соединения общих формул (I)-(VII) и (IX)-(XII), обсуждаются Shingate & Hazra, Chem. Rev. 2014, 114, 6349-662, этот литературный источник включен посредством ссылки.

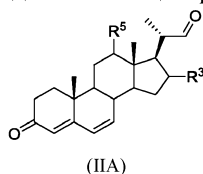
Альтернативный путь к аналогам соединений общей формулы (III), в которых группа в положении R^4 представляет собой сложный эфир, показан на схеме 1, где андростендион превращают в соединение общей формулы (V), в котором R^3 и R^5 представляют собой H; R^4 представляет собой $-C(O)OCH_3$ и Y представляет собой $-CH_2CH_2-$ или $-CH=CH-$.

Схема 1

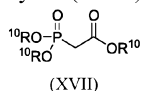


Сложноэфирная группа в боковой цепи может быть превращена в группу R^4 с использованием способов, описанных выше.

Альтернативный путь к соединениям общей формулы (VI), в которых Y представляет собой алкениловую группу, заключается в использовании реакции олефинирования, например олефинирования Хорнера-Вадсворта-Эммонса (HWE) для соединения общей формулы (IIA)



которое представляет собой соединение общей формулы (II), в котором Y представляет собой связь, а R⁴ представляет собой C(O)H, и где R³ и R⁵ такие, как они определены для общей формулы (I); с использованием соединения общей формулы (XVII)



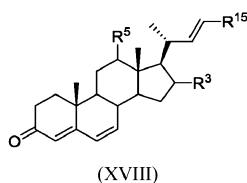
где R¹⁰ является таким, как он определен для общей формулы (I).

Реакция может быть осуществлена в стандартных условиях HWE, например с использованием основания, такого как гидрид натрия.

Соединения общей формулы (XVII) легкодоступны или они могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Другие реакции олефинирования, такие как олефинирование Теббе, реакция Виттига или олефинирование Жулии-Кочински, также приведут к образованию соединений общей формулы (III), в которых Y представляет собой алкениленовую группу. Эти реакции олефинирования известны специалисту в области химии.

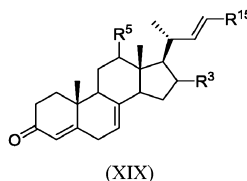
Соединения общей формулы (IIA) могут быть получены взаимодействием соединения общей формулы (XVIII) с озоном



где R³ и R⁵ имеют значения, определенные для общей формулы (I), и R¹⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил.

Пример реакции этого типа приведен в US 2624748.

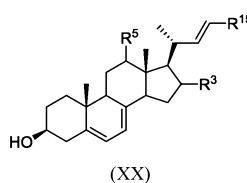
Соединения общей формулы (XVIII) могут быть получены взаимодействием соединений общей формулы (XIX)



где R³ и R⁵ имеют значения, определенные для общей формулы (I), и R¹⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил;

с кислотой в растворителе, таком как метанол.

Соединения общей формулы (XIX) могут быть получены окислением соединения общей формулы (XX)

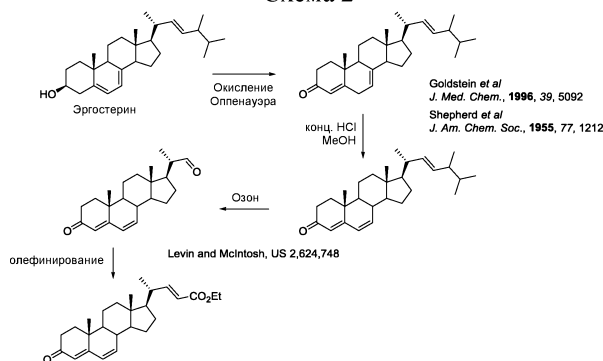


где R³ и R⁵ имеют значения, определенные для общей формулы (I), и R¹⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, используя окисление Оппенауэра.

Примеры превращения соединений общей формулы (XX) в соединения общей формулы (XVIII) раскрыты в Shepherd et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1212-1215 и Goldstein, J. Med. Chem. 1996, 39, 5092-5099.

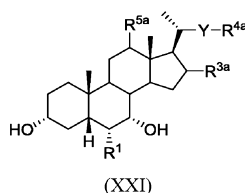
Одним из примеров соединения общей формулы (XX) является эргостерин, который представляет собой грибковый стерин, и на схеме 2 ниже показано превращение эргостерина в соединение, аналогичное соединению общей формулы (II), в котором оба R³ и R⁵ представляют собой H, Y представляет собой CH=CH₂, но в котором R⁴ замещен C(O)OR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой этил.

Схема 2



Это соединение может быть превращено в соединение общей формулы (II) путем модификации боковой цепи, например, как описано выше.

Соединения общей формулы (I) представляют собой синтетические предшественники соединений общей формулы (XXI)



где R^1 и Y имеют значения, указанные в общей формуле (I);

R^{3a} представляет собой H , галоген или OH ;

R^{4a} представляет собой $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} или OSO_2R^{10} и

R^{5a} представляет собой H или OH .

Соединения общей формулы (XXI) являются сильнодействующими агонистами FXR и TGR5 и включают, в частности, соединения, в которых R^1 представляет собой этил. А также включают следующие соединения.

Соединения, в которых R^4 представляет собой $C(O)OH$, например:

обетихоловую кислоту, которая представляет собой соединение формулы (XXI), в котором R^1 представляет собой этил, оба R^{3a} и R^{5a} представляют собой H , Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, а R^{4a} представляет собой $C(O)OH$; и

соединение формулы (XXI), в котором R^1 представляет собой этил, оба R^{3a} и R^{5a} представляют собой H , Y представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$, а R^{4a} представляет собой $C(O)OH$; и

соединение формулы (XXI), в котором R^1 представляет собой этил, R^{3a} представляет собой H , R^{5a} представляет собой OH , Y представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$, а R^{4a} представляет собой $C(O)OH$.

Соединения, в которых R^{4a} представляет собой OSO_3H или его соль, например:

соединение формулы (XXI), в котором R^1 представляет собой этил, оба R^{3a} и R^{5a} представляют собой H , Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, а R^{4a} представляет собой OSO_3H или его соль; и

соединение формулы (XXI), в котором R^1 представляет собой этил, R^{3a} представляет собой H , R^{5a} представляет собой OH , Y представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$, а R^{4a} представляет собой OSO_3H или его соль; и

соединение формулы (XXI), в котором R^1 представляет собой этил, R^{3a} представляет собой OH , R^{5a} представляет собой H , Y представляет собой $-CH_2CH_2-$, а R^{4a} представляет собой OSO_3H или его соль.

Поэтому по дополнительному аспекту изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (XXI), как она определена выше, причем способ включает превращение соединения общей формулы (I) в соединение общей формулы (XXI) с помощью способа, включающего стадию превращения заместителя $-R^4$ в боковой цепи соединения общей формулы (I) в группу R^{4a} , как она определена выше для общей формулы (XXI).

Когда R^3 и/или R^5 в соединении общей формулы (I) представляют собой защитную группу для OH , то эту защитную группу также удаляют на соответствующей стадии способа с получением соединения общей формулы (XXI), в котором R^{3a} и/или R^{5a} представляют собой OH .

Превращение заместителя $-R^4$ в боковой цепи соединения общей формулы (I) в группу R^{4a} , как она определена выше для общей формулы (XXI), может иметь место на любой стадии способа. Например, соединение общей формулы (IA) может быть превращено в аналог, в котором заместитель в боковой цепи представляет собой группу R^{4a} , как она определена выше, и этот аналог может быть превращен, в свою очередь, в аналоги соединений общих формул (IB), (IC), (ID) и (IE), которые затем могут быть восстановлены, как описано выше, с целью превращения соединений общих формул (IE)-(IF) в соединение общей формулы (XXI).

Альтернативно, соединение общей формулы (IB) может быть превращено в аналог, в котором за-

меститель в боковой цепи представляет собой группу R^{4a} , как она определена выше, и этот аналог может быть превращен, в свою очередь, в аналоги соединений общих формул (IC), (ID) и (IE), которые затем могут быть восстановлены, как описано выше, для превращения соединения общих формул (IE)-(IF) в соединения общей формулы (XXI).

Альтернативно, соединение общей формулы (IC) может быть превращено в аналог, в котором заместитель в боковой цепи представляет собой группу R^{4a} , как она определена выше, и этот аналог может быть превращен, в свою очередь, в аналоги соединений общей формулы (ID) и (IE), которые затем могут быть восстановлены, как описано выше, для превращения соединения общей формулы (IE)-(IF) в соединения общей формулы (XXI).

Альтернативно, соединение общей формулы (ID) может быть превращено в аналог, в котором заместитель в боковой цепи представляет собой группу R^{4a} , как она определена выше, и этот аналог может быть превращен в аналог соединения общей формулы (IE), которое может затем быть восстановлено, как описано выше, для превращения соединения общей формулы (IE)-(IF) в соединения общей формулы (XXI).

Альтернативно, соединение общей формулы (IE) может быть превращено в аналог, в котором заместитель в боковой цепи представляет собой группу R^{4a} , как она определена выше, и этот аналог затем может быть восстановлен, как описано выше, для превращения соединения общей формулы (IE)-(IF) в соединения общей формулы (XXI).

Альтернативно, соединение общей формулы (IE) может быть превращено в соединения общей формулы (IF) описанным выше способом и соединения общей формулы (IF) может быть превращено в соединения общей формулы (XXI) путем превращения заместителя $-R^4$ в боковой цепи в группу R^{4a} , как она определена выше для общей формулы (XXI).

Например, соединения общей формулы (IF), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(OH)CH_2-CH(OR^{10})(OR^{11})$, в частности такие соединения, в которых R^{10} и R^{11} образуют циклическую эфирную группу, могут быть подвергнуты удалению защитных групп с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(OH)CH_2-C(O)H$. После отщепления воды образуется соединение с боковой цепью $-Y^2-CH=CH-C(O)H$, и это соединение может быть окислено до соединения с боковой цепью $-Y^2-CH=CH-C(O)OH$, которое представляет собой соединения общей формулы (XXI).

Гидрирование этого соединения приводит к насыщению двойной связи боковой цепи, что дает соединения общей формулы (XXI), в котором боковая цепь представляет собой $-Y^2-CH_2CH_2-C(O)OH$.

Соединения общей формулы (IF), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-CH_2-CN$, могут быть гидролизованы с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-Y^2-CH_2-C(O)OH$.

Соединения формулы (XXI) могут быть получены из других соединений общей формулы (XXI). Например, соединения общей формулы (XXI), в котором R^{4a} представляет собой $C(O)OR^{10}$, может быть превращено в соединения общей формулы (XXI), в котором R^{4a} представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} или OSO_3R^{10} .

Соединения общей формулы (XXI), в которых R^{4a} представляет собой SO_3R^{10} , могут быть синтезированы из соединений общей формулы (XXI), в которых R^{4a} представляет собой $C(O)OH$, способами, раскрытыми в WO 2008/002573, WO 2010/014836 и WO 2014/066819.

Таким образом, соединения формулы (XXI), в котором R^{4a} представляет собой $C(O)OH$, можно подвергнуть взаимодействию с C_{1-6} алканойлхлоридом или бензоилхлоридом или с C_{1-6} алкановым ангидридом для защиты групп OH. Защищенное соединение затем может быть подвергнуто взаимодействию с восстановителем, таким как гидрид, например алюминийгидрид лития или боргидрид натрия, для восстановления карбоксильной группы до OH. Спиртовая группа может быть замещена галогеном, например бромом или йодом, по способу, в котором используют трифенилфосфин/имидазол/галоген, описанному в Classon et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130. Затем галогенированное соединение можно подвергнуть взаимодействию с сульфитом натрия в спиртовом растворителе с получением соединения с заместителем SO_3Na^+ .

Соединения общей формулы (XXI), в котором R^{4a} представляет собой OSO_3R^{10} , может быть получено путем взаимодействия спирта, полученного после восстановления защищенной карбоновой кислоты, как описано выше, с хлорсульфоновой кислотой в присутствии основания, такого как триэтиламин, с получением защищенной соли триэтиламина. Защитные группы могут быть удалены с помощью основного гидролиза, как описано выше. Восстановление карбоновой кислоты с последующим взаимодействием полученного спирта с сульфонилхлоридом дает соединения общей формулы (XXI), в котором R^{4a} представляет собой OSO_2R^{10} .

Соединения общей формулы (XXI), в которых R^{4a} представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, могут быть получены из карбоновой кислоты путем взаимодействия с амином формулы $H-NR^{10}R^{11}$ в подходящем растворителе при нагревании. Соединения общей формулы (XXI), в которых R^{4a} представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$ или OSO_3R^{10} , также могут быть получены способами, аналогичными способом, описанным в Festa et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495.

Способы модификации боковых цепей также применимы к соединениям общих формул (I)-(VII) и

(IX)-(XIII).

Далее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры.

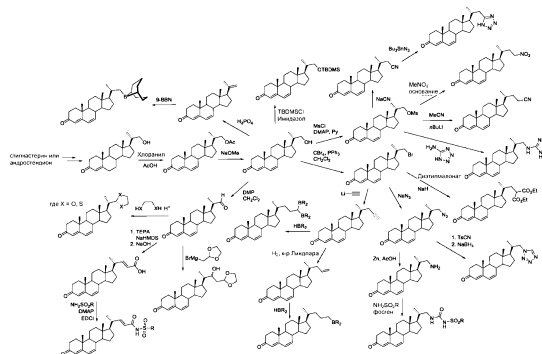
Сокращения, используемые в примерах.

AcOH	Уксусная кислота
Aq.	Водный
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Бутиллитий
DCM	Дихлорметан
DMF	N,N-диметилформамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMP	Периодинан Десса-Мартина
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
EtMgBr	Этилмагнийбромид
ч	Час
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол
HMPO	(20S)-20-гидроксиметил-прегна-4-ен-3-он, также известный как 20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-он и 3-кето-бис-норхоленол
IPA	Изопропанол
<i>m</i> CPBA	Мета-хлорпероксибензойная кислота
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
Mesyl	Метансульфонил
MsCl	Метансульфонилхлорид
MTO	Метилтриоксорений (VI)
NaOMe	Метилат натрия
PhMe	Толуол
PTFE	Политетрафторэтилен
Py	Пиридин
TBDMSCl	трет-Бутилдиметилсилилхлорид
TBME	трет-Бутилметилэфир
TEPA	Триэтилфосфоацетат
THF	Тетрагидрофуран
TLC	Тонкослойная хроматография
TMSOTf	Триметилсилилтрифторметансульфонат
Tosyl	Толуолсульфонил
<i>p</i> TSA · H ₂ O	пара-Толуолсульфокислота моногидрат
UNP	Пероксид мочевины

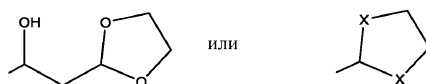
Пример 1. Получение соединений общей формулы (II).

На схеме 3 ниже показано превращение аналога соединения общей формулы (III), в котором боковая цепь представляет собой -CH₂OH, в аналоги соединения общей формулы (II), в которых боковая цепь представляет собой -CH₂OC(O)CH₃ и -CH₂OH, и последующее превращение этого соединения в другие соединения общей формулы (II) с различными боковыми цепями.

Схема 3



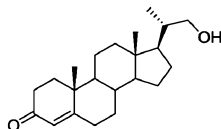
Как показано на схеме 3, аналог общей формулы (II) с боковой цепью -CH₂OH может быть превращен в соединения общей формулы (II) с боковыми цепями, включающими -CH₂-9-борабицикло(3.3.1)нонил, -CH₂CH₂CH[B(алкил)]₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂Br, -CH₂-CH[C(O)OEt]₂, -CH₂-C≡CH, -CH₂-CH=CH₂, =CH₂, -C(O)H, -CH₂NH₂,



где X представляет собой O или S;

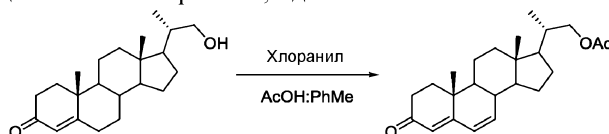
алкил может быть C_{1-6} алкилом, а Et представляет собой этил; а также группы-миметики карбоновой кислоты, включающие $-C(O)NHSO_2R^{30}$ и $-NHC(O)NH-SO_2R^{30}$. Синтез соединений общей формулы (II), показанных на схеме 3, описан ниже.

А. Синтез (20S)-20-гидроксиметил-прегна-4-ен-3-она



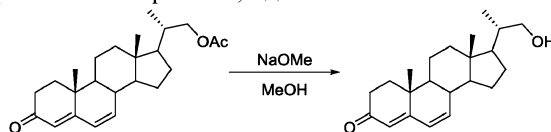
(20S)-20-Гидроксиметил-прегна-4-ен-3-он (НМРО) может быть получен хемоселективным восстановлением динорхоленаляльдегида ((20S)-20-формил-прегна-4-ен-3-она) $NaBH_4$ в первичном спирте (Barry M. Trost, Alvin C. Lavoie J. Am. Chem. Soc, 1983, 705(15), 5075-5090).

В. Синтез (20S)-20-ацетоксиметил-прегна-4,6-диен-3-она



НМРО (300 г, 0,913 моль) загружали в реакционный сосуд с последующим добавлением $AcOH$ (0,9 л) и толуола (0,3 л) при перемешивании. Затем добавляли параклоранил (245 г, 1,00 моль) и реакционную смесь нагревали до $110^\circ C$ и поддерживали при этой температуре в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до $5^\circ C$ и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. Получившееся твердое вещество отфильтровывали и осадок на фильтре промывали холодной предварительно смешанной смесью 3:1 $AcOH$:толуол (4×150 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в ацетоне (900 мл), затем по каплям при перемешивании добавляли 3,5% мас./мас. водного $NaOH$ (3,0 л), поддерживая температуру ниже $30^\circ C$. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и осадок на фильтре промывали предварительно смешанной смесью 1:1 ацетон:вода (1,5 л). Осадок на фильтре затем суспендировали в смеси 1:1 ацетон:вода (600 мл) при $20^\circ C$, отфильтровывали и промывали предварительно полученной смесью 1:1 ацетон:вода (1,0 л). Твердое вещество сушили под вакуумом при $65-70^\circ C$ с получением желаемого продукта (224 г, 67%) в виде бежевого твердого вещества. δH (400 МГц, $CDCl_3$); 6,17-6,12 (1H, m, C6-CH), 6,10 (1H, dd, $J=9,9, 2,0$, C7-CH), 5,68 (1H, s, C4-CH), 4,10 (1H, dd, $J=10,7, 3,5$, C22- CH_aH_b), 3,79 (1H, dd, $J=10,7, 7,4$, C22- CH_aH_b), 2,58 (1H, ddd, $J=17,9, 14,4, 5,4$, C2- CH_aH_b), 2,49-2,39 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,20 (1H, brt, $J=10,2$, C8-CH), 2,10-1,97 (1H, m), 2,06 (3H, s, $OC(O)CH_3$), 1,96-1,66 (4H, m), 1,62-1,53 (1H, m), 1,52-1,16 (8H, m), 1,12 (3H, s, C19- CH_3), 1,04 (3H, d, $J=6,6$, C21- CH_3), 0,79 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, $CDCl_3$); 199,6, 171,3, 163,8, 141,2, 127,9, 123,6, 69,4, 53,2, 52,6, 50,7, 43,6, 39,4, 37,7, 36,1, 35,8, 33,9, 33,9, 27,6, 23,8, 21,0, 20,7, 17,1, 16,3, 11,9.

С. Синтез (20S)-20-гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-она



(20S)-20-Ацетоксиметил-прегна-4,6-диен-3-он (25 г, 67,5 ммоль) суспендировали в $MeOH$ (250 мл) и добавляли метоксид натрия (25% мас./об. раствор в $MeOH$) до достижения pH 12. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. pH устанавливали на уровне pH 4 путем добавления смолы Finex CS08GH⁺. Смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с одновременным выпариванием с $PhMe$ (2×250 мл). Остаток сушили в вакуумной печи при $30^\circ C$ в течение 48 ч с получением желаемого продукта (22,15 г, 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества. δH (400 МГц, $CDCl_3$); 6,16-6,11 (1H, m, C7-CH), 6,09 (1H, dd, $J=9,9, 2,3$, C6-CH), 5,67 (1H, s, C4-CH), 3,65 (1H, dd, $J=10,5, 3,3$, C22- CH_aH_b), 3,59 (1H, dd, $J=10,5, 6,7$, C22- CH_aH_b), 2,57 (1H, ddd, $J=18,0, 14,4, 5,5$, C2- CH_aH_b), 2,45-2,38 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,19 (1H, brt, $J=10,4$, C8-CH), 2,11-1,76 (5H, m), 1,71 (1H, td, $J=13,9, 5,3$, C1- CH_aH_b), 1,65-1,16 (9H, m), 1,11 (3H, s, C19- CH_3), 1,06 (3H, d, $J=6,6$, C21- CH_3), 0,78 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, $CDCl_3$); 199,7, 164,0, 141,4, 127,9, 123,5, 67,8, 53,2, 52,3, 50,7, 43,5, 39,4, 38,7, 37,8, 36,1, 33,9, 33,9, 27,6, 23,8, 20,7, 16,7, 16,3, 12,0.

Д. Синтез (20S)-20-трет-бутилдиметилсилилоксиметил-прегна-4,6-диен-3-она



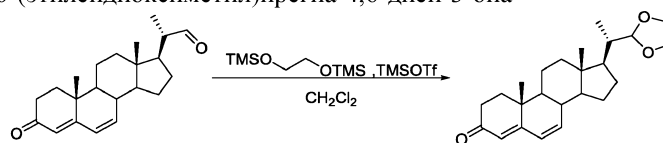
(20S)-20-Гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-он (1,00 г, 3,04 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (10 мл), и раствор охлаждали до 0°C . Добавляли имидазол (414 мг, 6,09 ммоль) и TBDMSCl (551 мг, 3,65 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и воду (20 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (20 мл), насыщенным водным хлоридом натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-25% EtOAc в гептане) с получением желаемого продукта (890 мг, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3); 6,14 (1H, dd, $J=9,9, 1,3$, C7-CH), 6,09 (1H, dd, $J=9,8, 2,4$, C6-CH), 5,66 (1H, s, C4-CH), 3,58 (1H, dd, $J=9,7, 3,4$, C22- CH_aH_b), 3,28 (1H, dd, $J=9,7, 7,2$, C22- CH_aH_b), 2,57 (1H, ddd, $J=17,9, 14,4, 5,4$, C2- CH_aH_b), 2,47-2,37 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,19 (1H, brt, $J=10,3$, C8-CH), 2,07 (1H, dt, $J=12,9, 3,3$), 2,00 (1H, dd, $J=8,5, 2,1$), 1,94-1,63 (3H, m), 1,60-1,15 (9H, m), 1,11 (3H, s, C19- CH_3), 1,00 (3H, d, $J=6,7$, C21- CH_3) 0,89 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,77 (3H, s, C18- CH_3) 0,03 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); δC (100 МГц, CDCl_3); 199,6, 163,9, 141,5, 127,8, 123,5, 67,7, 53,2, 52,5, 50,7, 43,5, 39,4, 39,0, 37,8, 36,1, 34,0, 33,9, 27,6, 25,9, 25,9, 25,9, 23,9, 20,7, 18,4, 16,9, 16,3, 12,0, -5,3, -5,4; (IR) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 3027, 2956, 2930, 2891, 2857, 1677, 1077, 753; HRMS (ESI-TOF) m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{Si}$ 442,3267, найдено 443,3338.

Е. Синтез (20S)-20-формил-прегна-4,6-диен-3-она



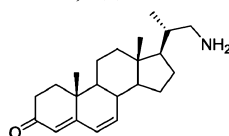
(20S)-20-Гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-он (3,01 г, 9,16 ммоль) растворили в безводном CH_2Cl_2 (60 мл) и раствор охладили до 0°C . В течение 10 мин порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (5,83 г, 13,7 ммоль), затем реакционную смесь оставили медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 22 ч. Смесь охладили до 0°C и порциями добавили смесь (1:1) из 10% водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и 2% водн. NaHCO_3 (75 мл). Добавили CH_2Cl_2 (50 мл) и слои разделили. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc в гептане), получая желаемый продукт (1,23 г, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3); 9,59 (1H, d, $J=3,2$, CHO), 6,12 (2H, s, C6-CH и C7-CH), 5,68 (1H, s, C4-CH), 2,58 (1H, ddd, $J=17,9, 14,4, 5,4$), 2,49-2,36 (2H, m), 2,22 (1H, t, $J=10,6$, C8-CH), 2,08-1,81 (4H, m), 1,73 (1H, td, $J=13,8, 5,1$, C1- CH_aH_b), 1,65-1,20 (8H, m), 1,15 (3H, d, $J=6,9$, C21- CH_3), 1,13 (3H, s, C19- CH_3), 0,82 (3H, d, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 204,6, 199,5, 163,6, 140,8, 128,1, 123,7, 52,8, 50,8, 50,7, 49,4, 44,0, 39,2, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 27,0, 24,1, 20,6, 16,3, 13,5, 12,3; (IR) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 3030, 2934, 2706, 1717, 1655, 1615, 1581; HRMS (ESI-TOF) m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 326,2246; найдено 327,2318.

Ф. Синтез (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она

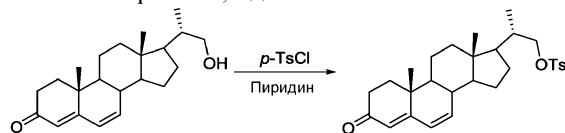


К раствору (20S)-20-формил-прегна-4,6-диен-3-она (3,89 г, 12 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 об., 20 мл) в атмосфере аргона добавили 1,2-бис-(триметилсилилокси)этан (2,94 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь охладили до -78°C и добавили TMSOTf (108 мкл, 0,6 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавили CH_2Cl_2 (100 мл), промыли водой (2×100 мл) и 5%-ным водным раствором NaCl (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле получили желаемый продукт (2,42 г, 55%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. δH (700 МГц, CDCl_3); 6,12 (2H, m), 5,67 (1H, m), 4,86 (1H, d, $J=2,0$), 3,94 (2H, m), 3,86 (2H, m), 2,56 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,19 (1H, t, $J=10,6$), 2,05-1,95 (3H, m), 1,85-1,20 (12H, m), 1,11 (3H, s), 0,95 (3H, d, $J=6,7$), 0,77 (3H, s). δC (176 МГц, CDCl_3); 199,7, 163,9, 141,4, 127,9, 123,6, 105,6, 65,3, 65,1, 52,9, 52,2, 50,6, 43,7, 39,3, 39,3, 37,8, 36,1, 34,0, 33,9, 27,3, 23,9, 20,67, 16,3, 11,7 11,6.

Г. Синтез (20S)-20-(1-аминометил)прегна-4,6-диен-3-она

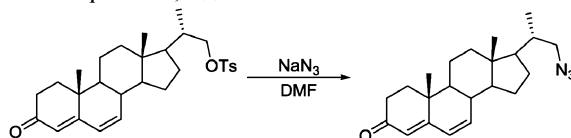


(i) Синтез (20S)-тозилоксиметил-прегна-4,6-диен-3-она



К раствору (20S)-гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-она (1,50 г, 4,58 ммоль) в пиридине (50 мл) при 0°C добавляли паратолуолсульфонил хлорид (1,79 г, 9,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Реакцию останавливали 1 М водной HCl (75 мл) и разбавляли этилацетатом (150 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл), 5% водным бикарбонатом натрия (75 мл), 5% водным NaCl (50 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гептан-EtOAc) с получением желаемого продукта (1,59 г, 72%) в виде желтого порошка. R_f : 0,36 (3:2, гептан:этилацетат); ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 7,78 (2H, d, $J=8,2$, Ar-H), 7,35 (2H, d, $J=8,2$, Ar-H), 6,10 (2H, br, s, C6H и C7H), 5,67 (1H, s, C4H), 3,97 (1H, dd, $J=9,3$, 3,2, C22H), 3,80 (1H, dd, $J=9,3$, 6,4, C22H), 2,56 (1H, ddd, $J=17,6$, 14,6, 5,6, C2H), 2,45-2,41 (4H, m, C2H и Ts-CH₃), 2,17 (1H, t, $J=10,5$), 2,01-1,96 (2H, m), 1,80-1,67 (4H, m), 1,54 (1H, dq, $J=13,5$, 3,1), 1,41 (1H, qd, $J=13,1$, 3,9), 1,30-1,23 (3H, m), 1,23-1,17 (3H, m), 1,10 (3H, s, C19H), 1,00 (3H, d, $J=6,7$, C21H), 0,73 (3H, s, C18H). ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 197,9, 162,0, 142,9, 139,2, 131,3, 128,0, 126,2, 126,1, 121,9, 73,6, 51,3, 49,9, 48,8, 41,7, 37,4, 35,9, 34,4, 34,3, 32,2, 32,1, 25,6, 21,9, 20,0, 18,8, 15,1, 14,5, 10,1.

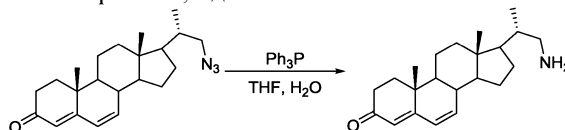
(ii) Синтез (20S)-азидометил-прегна-4,6-диен-3-она



К суспензии (20S)-тозилоксиметил-прегна-4,6-диен-3-она (1,58 г, 3,27 ммоль) в смеси DMF (24 мл) и воды (59 мкл) добавили азид натрия (273 мг, 4,20 ммоль).

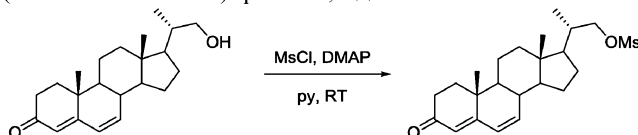
Реакционную смесь нагрели до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию остановили 2%-ным водн. бикарбонатом натрия (50 мл) при 40°C и разбавили этилацетатом (100 мл). Слои разделили, и органический слой промыли 2%-ным водн. бикарбонатом натрия (50 мл), 5%-ным водн. NaCl (50 мл) и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан-EtOAc), получая желаемый продукт (1,01 г, выход 91%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. R_f : 0,54 (3:2, гептан:этилацетат); ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,12 (1H, d, $J=9,9$, C6H), 6,10 (1H, dd, $J=9,9$, 2,1, C7H), 5,67 (1H, s, C4H), 3,38 (1H, dd, $J=11,9$, 3,3, C22H), 3,07 (1H, dd, $J=11,9$, 7,3, C22H), 2,57 (1H, ddd, $J=17,8$, 14,7, 5,4, C2H), 2,46-2,41 (1H, m, C2H), 2,17 (1H, t, $J=10,6$), 2,04 (1H, dt, $J=12,8$, 3,3), 2,00 (1H, ddd, $J=13,2$, 5,4, 2,1), 1,93-1,86 (1H, m), 1,86-1,81 (1H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,56 (1H, dq, $J=13,4$, 3,7), 1,44 (1H, dq, $J=13,0$, 4,0), 1,40-1,28 (6H, m), 1,1 (3H, s, C19H), 1,06 (3H, d, $J=6,7$, C21H), 0,77 (3H, s, C18H). ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,9, 163,8, 141,1, 128,0, 123,6, 57,9, 53,2, 53,0, 50,6, 43,6, 39,3, 37,7, 36,9, 36,0, 34,0, 33,9, 27,8, 23,8, 20,6, 17,8, 16,3, 12,0.

(iii) Синтез (20S)-аминометил-прегна-4,6-диен-3-она



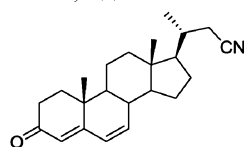
К раствору (20S)-азидометил-прегна-4,6-диен-3-она (99 мг, 0,29 ммоль) и трифенилфосфина (106 мг, 0,40 ммоль) в THF (1,1 мл) в атмосфере аргона добавили ацетон (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл) и водным раствором соляной кислоты (10 мл, 2 М). Водную фазу подщелочили с помощью водного раствора гидроксида натрия (6,5 мл, 2 М) до pH 11 и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органическую фазу отделили и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая (20S)-аминометил-прегна-4,6-диен-3-он в виде почти белого порошка (28 мг, выход 30%), R_f 0,23 (4:1, CH_2Cl_2 :MeOH); ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,12-6,07 (2H, m, C6H и C7H), 5,67 (1H, s, C4H), 3,05 (1H, dd, $J=12,7$, 3,1, C22H_aH_b), 2,74 (1H, dd, $J=12,7$, 8,3, C22H_aH_b), 2,58 (1H, ddd, $J=17,9$, 14,5, 5,4, C2H_aH_b), 2,46-2,41 (1H, m, C2H_aH_b), 2,18 (1H, t, $J=10,5$), 2,05-1,94 (3H, m), 1,90-1,81 (2H, m), 1,68 (1H, td, $J=13,9$, 5,6), 1,55 (1H, dq, $J=13,4$, 3,4), 1,45-1,17 (9H, m), 1,20 (3H, скрытый d, $J=6,7$, C21H), 1,11 (3H, s, C18H), 0,78 (3H, s, C19H). ^{13}C ЯМР (140 МГц, CDCl_3): δ = 199,5, 163,6, 140,8, 128,0, 123,7, 53,2, 52,8, 50,6, 45,3, 43,6, 39,3, 37,6, 36,0, 36,0, 35,1, 34,0, 33,9, 27,8, 23,7, 20,7, 17,3, 16,3.

Н. Синтез (20S)-20-(1-мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она

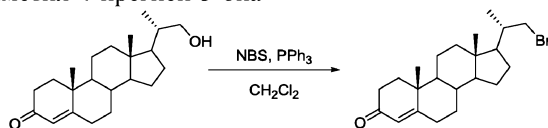


К раствору (20S)-20-гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 3,05 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли DMAP (19 мг, 0,15 ммоль). По каплям добавляли MsCl (1,18 мл, 15,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли воду (10 мл). Добавляли EtOAc (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали 2 М водной HCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-50% EtOAc в гептане) с получением желаемого продукта (1,01 г, 82%) в виде оранжевого твердого вещества. δ H (400 МГц, CDCl_3): 6,12 (2H, brs, C6-CH и C7-CH), 5,68 (1H, s, C4-CH), 4,21 (1H, dd, $J=9,4, 3,2$, C22- CH_aH_b), 4,01 (1H, dd, $J=9,4, 6,6$, C22- CH_aH_b), 3,01 (3H, s, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{CH}_3$), 2,58 (1H, ddd, $J=18,0, 14,4, 5,5$, C2- CH_aH_b), 2,49-2,39 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,21 (1H, brt, $J=10,5$, C8-CH), 2,09-1,80 (5H, m), 1,73 (1H, td, $J=13,8, 5,2$, C1- CH_aH_b), 1,63-1,53 (1H, m), 1,52-1,18 (7H, m), 1,13 (3H, s, C19- CH_3), 1,12 (3H, d, $J=6,1$, C21- CH_3), 0,80 (3H, s, C18- CH_3); δ C (100 МГц, CDCl_3): 199,5, 163,6, 140,9, 128,0, 123,7, 74,8, 53,1, 51,8, 50,6, 43,6, 39,3, 37,7, 37,2, 36,3, 36,0, 33,9, 33,9, 27,5, 23,8, 20,6, 16,9, 16,3, 12,0.

I. Синтез (20R)-20-(1-цианометил)прегна-4,6-диен-3-она

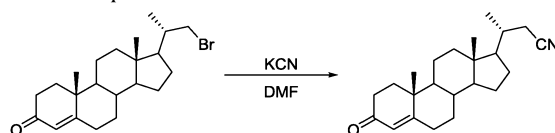


(i) Синтез (20S)-20-бромметил-4-прегнен-3-она



К раствору (20S)-гидроксиметил-4-прегнен-3-она (50 г, 0,15 моль) в CH_2Cl_2 (350 мл) при 0°C добавили трифенилфосфин (43,6 г, 0,17 моль). Порциями добавили N-бромсукцинимид (29,6 г, 0,17 моль) и реакционную смесь перемешивали при 18°C. Через 18 ч реакционную смесь охладили до 0°C и добавили трифенилфосфин (19,8 г, 0,08 моль), а затем порциями N-бромсукцинимид (13,5 г, 0,08 моль). Смесь нагрели до 18°C. Через 2 ч реакционную смесь промыли водой (350 мл) и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (350 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным бикарбонатом натрия (350 мл) и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным хлоридом натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан-EtOAc), получая желаемый продукт (47,1 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,72 (1H, s), 3,50 (1H, dd, $J=9,8, 2,7$, C22- CH_aH_b), 3,35 (1H, dd, $J=9,8, 5,9$, C22- CH_aH_b), 2,45-2,32 (3H, m), 2,27 (1H, ddd, $J=14,6, 4,1, 2,5$), 2,04-1,98 (2H, m), 1,91-1,82 (2H, m), 1,72-1,64 (3H, m), 1,56-1,50 (2H, m), 1,43 (1H, dq, $J=13,1, 4,1$), 1,33-1,27 (2H, m), 1,22 (1H, dd, $J=13,0, 4,2$), 1,20-1,13 (1H, m), 1,18 (3H, s), 1,09 (3H, d, $J=6,4$), 1,09-1,00 (2H, m), 0,94 (1H, ddd, $J=12,3, 10,9, 4,1$), 0,74 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 197,5, 169,3, 121,8, 53,5, 51,6, 51,6, 41,4, 40,4, 37,3, 36,5, 35,7, 33,6, 33,6, 31,9, 30,8, 29,9, 25,5, 22,0, 18,9, 16,6, 15,3, 10,3.

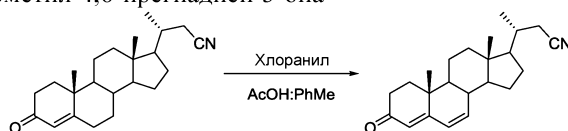
(ii) Синтез (20R)-20-цианометил-4-прегнен-3-она



К суспензии (20S)-20-бромметил-4-прегнен-3-она (15 г, 38,1 ммоль) в DMF (225 мл) добавили цианид калия (7,5 г, 114 ммоль). Суспензию перемешивали при 80°C в течение 41 ч, затем охладили до комнатной температуры. Добавили EtOAc (250 мл), воду (500 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×250 мл) и объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным NaCl (250 мл) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc), получая желаемый продукт (9,7 г, 75%) в виде белого твердого вещества. δ H (700 МГц, CDCl_3): 5,73 (1H, s, C4-CH), 2,45-2,32 (4H, m), 2,27 (1H, ddd, $J=14,6, 4,2, 2,7$), 2,24 (1H, dd, $J=16,8, 7,1$), 2,04-1,99 (2H, m), 1,89-1,78 (3H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,57-1,51 (2H, m), 1,43 (1H, dq, $J=13,2, 4,0$), 1,31-1,16 (4H, m), 1,18 (3H, s), 1,17 (3H, d, $J=6,7$), 1,11-1,01 (2H, m), 0,94 (1H, ddd, $J=12,3, 10,7, 4,1$), 0,74 (3H, s); δ C (176 МГц, CDCl_3): 199,5, 171,2, 123,9, 118,9, 55,7, 54,7, 53,6, 42,5, 39,2, 38,5, 35,7, 35,6, 34,0.

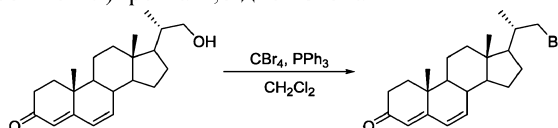
33,6, 32,8, 31,9, 28,0, 24,8, 24,1, 20,9, 19,3, 17,4, 12,1.

(iii) Синтез (20R)цианометил-4,6-прегнадиен-3-она



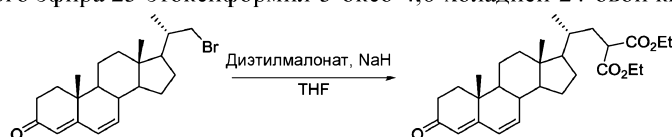
К суспензии (20R)цианометил-4-прегнен-3-она (9,1 г, 26,8 ммоль) в толуоле (36 мл) и уксусной кислоте (0,15 мл) добавили параклоранил (7,2 г, 39,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин, после чего охладили до комнатной температуры. Суспензию отфильтровали, промыли толуолом (25 мл). Филтрат сконцентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc). Затем материал растворили в смеси ацетона (35 мл) и метанола (23 мл) и добавили по каплям 0,5 М водный NaOH (200 мл). Затем добавили воду (100 мл) и образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промыли водой (2×50 мл) и смесью ацетон:вода 2:1 (2×20 мл). Твердое вещество сушили *in vacuo*, получая желаемый продукт (5,4 г, 60%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. δH (700 МГц, CDCl_3); 6,11 (2H, s), 5,67 (1H, s), 2,57 (1H, ddd, $J=18,0$, 14,4, 5,4), 2,45-2,42 (1H, m), 2,37 (1H, dd, $J=16,7$, 3,7), 2,25 (1H, dd, $J=16,7$, 7,2), 2,01 (1H, t, $J=10,4$), 2,03 (1H, dt, $J=12,8$, 3,3), 2,00 (1H, ddd, $J=13,2$, 5,4, 2,1), 1,96-1,91 (1H, m), 1,88-1,81 (1H, m), 1,74-1,70 (1H, m), 1,58 (1H, dq, $J=13,4$, 3,6), 1,44 (1H, dq, $J=4,4$, 3,9), 1,36-1,20 (7H, m), 1,18 (3H, d, $J=6,7$), 1,11 (3H, s), 0,79 (3H, s); δC (176 МГц, CDCl_3); 199,6, 163,67, 140,8, 128,1, 123,7, 118,8, 54,6, 53,2, 50,5, 43,5, 39,1, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 33,5, 28,0, 24,8, 23,6, 20,6, 19,3, 16,3, 12,0.

J. Синтез (20S)-20-(1-бромметил)прегна-4,6-диен-3-она



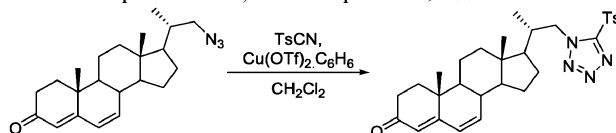
К раствору (20S)-20-гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 3,05 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (10 мл) добавили тетрабромид углерода (1,52 г, 4,57 ммоль). Затем добавили трифенилфосфин (1,20 г, 4,57 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры и добавили воду (20 мл). Слои разделили и органический слой промыли 5%-ным водным NaHCO_3 (20 мл), 10%-ным водным NaCl (20 мл) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-25% ацетона в гептане), получая желаемый продукт (980 мг, 82%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3); 6,09-6,00 (2H, m, C6-CH и C7-CH), 5,59 (1H, s, C4-CH), 3,43 (1H, dd, $J=9,8$, 2,7, C22- CH_aH_b), 3,29 (1H, dd, $J=9,8$, 5,8, C22- CH_aH_b), 2,50 (1H, ddd, $J=17,9$, 14,4, 5,4, C2- CH_aH_b), 2,40-2,30 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,13 (1H, brt, $J=9,8$, C8-CH), 2,01-1,57 (5H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,44-1,10 (8H, m), 1,05 (3H, s, C19- CH_3), 1,03 (3H, d, $J=6,5$, C21- CH_3), 0,72 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 199,2, 163,6, 141,0, 127,9, 123,6, 53,5, 53,1, 50,6, 43,4, 43,3, 39,2, 37,7, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 27,4, 23,6, 20,6, 18,6, 16,3, 12,3.

K. Синтез этилового эфира 23-этоксиформил-3-оксо-4,6-холоадиен-24-овой кислоты



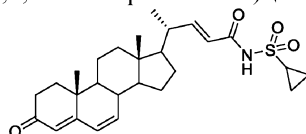
Гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 226 мг, 5,64 ммоль) суспендировали в безводном THF (10 мл) и смесь охладили до 0°C. По каплям добавили диэтилмалонат (1,17 мл, 7,68 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Раствор (20S)-20-(бромметил)прегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 2,56 ммоль) в безводном THF (10 мл) добавили по каплям и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры и добавили воду (10 мл). Затем добавили EtOAc (25 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические экстракты промыли 10%-ным водным NaCl (50 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-25% ацетона в гептане), получая желаемый продукт (1,00 г, 83%) в виде прозрачного масла. δH (400 МГц, CDCl_3); 6,17-6,07 (2H, m, C6-CH и C7-CH), 5,67 (1H, s, C4-CH), 4,29-4,14 (4H, m, 2×C(O)OCH₂), 3,44 (1H, dd, $J=10,9$, 3,7, EtO₂CCH), 2,57 (1H, ddd, $J=17,9$, 14,4, 5,4, C2- CH_aH_b), 2,43 (1H, dddd, $J=17,8$, 5,1, 2,0, 0,8, C2- CH_aH_b), 2,24-2,12 (2H, m), 2,10-1,93 (3H, m), 1,87-1,77 (1H, m), 1,71 (1H, td, $J=16,2$, 5,2, C1- CH_aH_b), 1,59-1,35 (4H, m), 1,34-1,14 (12H, m), 1,11 (3H, s, C18- CH_3), 0,96 (3H, d, $J=6,2$, C21- CH_3), 0,75 (3H, s, C19- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 199,5, 170,0, 169,6, 163,8, 141,3, 127,9, 123,6, 61,4, 61,2, 56,2, 53,4, 50,6, 49,8, 43,5, 39,5, 37,7, 36,1, 35,0, 34,3, 34,0, 33,9, 28,0, 23,7, 20,7, 18,2, 16,3, 14,2, 14,1, 11,9.

L. Синтез (20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-прегна-4,6-диен-3-она

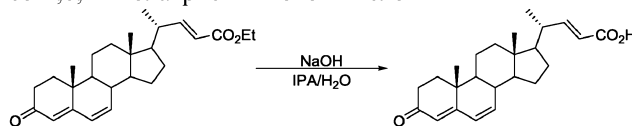


К раствору (20S)-азидометил-прегна-4,6-диен-3-она (500 мг, 1,41 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили паратолуолсульфонилцианид (282 мг, 1,55 ммоль). Затем добавили комплекс трифторметансульфонат меди (I)-бензол (71 мг, 0,141 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После чего добавили толуол (5 мл), паратолуолсульфонилцианид (128 мг, 0,708 ммоль), комплекс трифторметансульфонат меди (I)-бензол (71 мг, 0,141 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение 24 ч. Добавили воду (10 мл), CH_2Cl_2 (30 мл) и слои разделили. Органический слой промыли 10%-ным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2%-ным водным NaHCO_3 (2×20 мл), 10%-ным водным NaCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане), получая желаемый продукт (381 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3); 8,03-7,97 (2H, m, ArH), 7,46 (2H, m, ArH), 6,14 (2H, brs, C6-CH и C7-CH), 5,69 (1H, s, C4-CH), 4,80 (1 H, dd, $J=13,4$, 3,9, C22- CH_aH_b), 4,45 (1H, dd, $J=13,4$, 10,5, C22- CH_aH_b), 2,26-2,53 (1H, m), 2,51 (3H, s, ArCH_3), 2,49-2,28 (2H, m), 2,24 (1H, appt, $J=10,5$), 2,13-1,97 (2H, m), 1,96-1,87 (1H, m), 1,79-1,63 (2H, m), 1,53-1,18 (8H, m), 1,13 (3H, s, C19- CH_3), 0,89 (3H, d, $J=6,6$, C21- CH_3), 0,86 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 199,5, 163,6, 147,5, 140,8, 134,3, 130,4, 129,3, 128,1, 123,7, 55,1, 53,9, 53,2, 50,7, 44,0, 39,4, 37,8, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 31,9, 27,5, 23,8, 22,7, 21,9, 20,6, 16,5, 16,3, 12,0.

M. Синтез N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)циклопропилсульфонамида

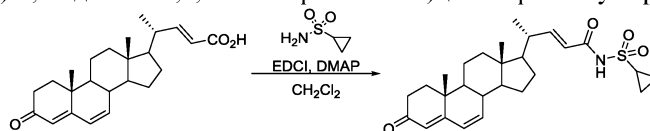


(i) Синтез (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты



(22E)-3-Оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты этиловый эфир (10 г, 25,2 ммоль) суспендировали в IPA (100 мл) и смесь нагрели до 60°C . Добавили 0,5 М водный NaOH (60 мл, 30 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Летучие вещества удалили при пониженном давлении и добавили EtOAc (250 мл). Смесь подкислили до pH 1, используя 2 М водный HCl и дополнительно добавили EtOAc (100 мл). Слои разделили, органический слой промыли водой (3×100 мл) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в EtOAc (200 мл) при нагревании и затем охлаждали до -20°C в течение 18 ч. Полученное твердое вещество отфильтровали, промыли EtOAc (20 мл). Затем полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении, получая желаемый продукт (4,55 г, 49%) в виде коричневого твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3); 6,94 (1H, dd, $J=15,6$, 9,0, C23-CH), 6,11 (2H, brs, C6-CH и C7-CH), 5,77 (1H, dd, $J=15,6$, 0,6, C22-CH), 5,68 (1H, s, C4-CH), 2,58 (1H, ddd, $J=18,0$, 14,4, 5,4, C2- CH_aH_b), 2,51-2,40 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,40-2,28 (1H, m), 2,21 (1H, appt, $J=10,1$), 2,10-1,95 (2H, m), 1,89-1,65 (3H, m), 1,64-1,53 (1H, m), 1,53-1,39 (1H, m), 1,38-1,18 (7H, m), 1,12 (3H, s, C19- CH_3), 1,12 (3H, d, $J=6,6$, C21- CH_3), 0,81 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 199,7, 171,8, 163,9, 156,9, 141,1, 128,0, 123,6, 118,6, 54,7, 53,2, 50,7, 43,7, 39,7, 39,3, 37,7, 36,1, 33,9, 33,9, 27,8, 23,7, 20,6, 19,1, 16,3, 12,1.

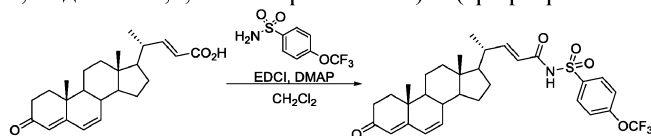
(ii) Синтез N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)циклопропилсульфонамида



К раствору (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (2,00 г, 5,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавили EDCI (1,69 г, 10,9 ммоль) и DMAP (1,33 г, 10,9 ммоль). Затем добавили циклопропансульфонамид (1,97 г, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавили воду (25 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25 мл) и объединенные органические экстракты промыли 2 М водным HCl (20 мл), 10%-ным водным NaCl (10 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% ацетона в толуоле), получая желаемый продукт (1,68 г, 66%) в виде почти белого твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3); 8,90 (1H, s, NH), 6,95 (1H, dd, $J=15,5$, 9,0, C23-CH), 6,11 (2H, brs, C6-CH и C7-CH), 5,86 (1H, dd, $J=15,5$, 0,5, C22-CH), 5,68 (1H, s, C4-CH), 3,00 (1H, dddd, $J=12,8$, 9,5, 8,1, 4,8, SO_2CH), 2,64 (1H, ddd, $J=18,1$, 14,4, 5,4, C2- CH_aH_b), 2,51-2,41 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,40-

2,28 (1H, m), 2,25-2,15 (1H, m), 2,09-1,96 (2H, m), 1,85-1,64 (3H, m), 1,63-1,52 (1H, m), 1,51-1,17 (9H, m), 1,17-1,07 (5H, m), 1,12 (3H, s, C19-CH₃), 0,80 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 МГц, CDCl₃); 200,0, 164,2, 164,1, 155,5, 141,3, 127,9, 123,6, 119,4, 54,7, 53,2, 50,6, 43,8, 39,8, 39,3, 37,8, 36,1, 33,9, 33,9, 31,5, 28,1, 23,7, 20,6, 19,1, 16,3, 12,2, 6,3, 6,3.

N. Синтез N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



К раствору (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (2,00 г, 5,43 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) добавили EDCI (1,69 г, 10,9 ммоль) и DMAP (1,33 г, 10,9 ммоль). Затем добавляли 4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (3,93 г, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавили воду (25 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×25 мл) и объединенные органические экстракты промыли 2 М водным HCl (20 мл), 10%-ным водным NaCl (10 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. Часть его очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане), получая желаемый продукт в виде почти белого твердого вещества. δ H (400 МГц, MeOD); 8,16-8,11 (2H, m, ArH), 7,52-7,46 (2H, m, ArH), 6,82 (1H, dd, J=15,4, 9,0, C23-CH), 6,20 (1H, brdd, J=9,8, 1,4, C6-CH), 6,15 (1H, dd, J=9,9, 1,4, C7-CH), 5,82 (1H, dd, J=15,4, 0,7, C22-CH), 5,64 (1H, s, C4-CH), 2,62 (1H, ddd, J=18,2, 14,5, 5,4, C2-CH_aH_b), 2,42-2,20 (3H, m), 2,12-1,98 (2H, m), 1,88-1,63 (3H, m), 1,63-1,55 (1H, m), 1,49 (1H, dd, J=12,6, 3,8), 1,40-1,18 (7H, m), 1,14 (3H, s, C19-CH₃), 1,08 (3H, d, J=6,6, C21-CH₃), 0,81 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 МГц, MeOD); 202,3, 167,2, 165,9, 156,7, 154,0, 143,3, 139,7, 131,8, 128,8, 123,9, 123,0 (q, J=254), 121,9, 120,6, 56,0, 54,6, 52,2, 44,9, 40,9, 40,6, 39,1, 37,4, 35,0, 34,7, 30,2, 29,0, 24,7, 21,7, 19,5, 16,6, 12,5.

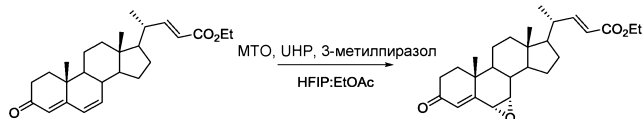
O. Синтез (20S)-(N-бензил)аминометил-прегна-4,6-диен-3-она



(20S)-Формил-прегна-4,6-диен-3-он (98 мг, 0,30 ммоль) и бензиламин (21 мкл, 0,30 ммоль) растворили в 1,2-дихлорэтаноле (1,0 мл) в атмосфере аргона. Добавили триацетоксиборгидрид натрия (96 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем погасили с помощью водного раствора бикарбоната натрия (5%-ный, 2 мл). Смесь разбавили EtOAc (10 мл) и водой (5 мл). Водную фазу отделили и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические фазы объединили и сконцентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан-EtOAc), получая (20S)-(N-бензил)аминометил-прегна-4,6-диен-3-он в виде бежевого порошка (51 мг, выход 41%), R_f 0,15 (EtOAc); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 7,34 (4H, d, J=4,5, Bn-CH), 7,29-7,23 (1H, m, Bn-CH), 6,15 (1H, d, J=10,2, C6H), 6,11 (1H, dd, J=9,6, 2,0, C7H), 5,68 (1H, s, C4H), 3,84 (1H, d, J=13,1, Bn-CH_aH_b), 3,75 (1H, d, J=13,1, Bn-CH_aH_b), 2,69 (1H, dd, J=11,6, 3,0, C22H_aH_b), 2,58 (1H, ddd, J=17,2, 14,5, 5,3, C2H_aH_b), 2,44 (1H, dd, J=17,4, 4,4, C2H_aH_b), 2,35 (1H, dd, J=11,5, 8,3, C22H_aH_b), 2,20 (1H, t, J=10,7, H8), 2,07 (1H, dt, J=12,6, 3,0), 2,04-1,97 (1H, m, C1H_aH_b), 1,92-1,68 (3H, m), 1,68-1,60 (1H, m, C20H), 1,60-1,52 (1H, m), 1,44 (1H, dq, J=12,8, 3,9), 1,40-1,18 (7H, m), 1,13 (3H, s, C18H), 1,04 (3H, d, J=6,6, C21H), 0,78 (3H, s, C19H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 199,7, 164,0, 141,4, 140,5, 128,4, 128,1, 127,8, 126,9, 123,5, 54,9, 54,2, 54,0, 53,3, 50,7, 43,5, 39,5, 37,7, 36,5, 36,0, 34,0, 33,9, 27,9, 23,8, 20,7, 17,8, 16,3, 12,0.

Пример 2. Получение соединений общей формулы (IA).

A. Эпоксидирование (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты этилового эфира метилтриоксорениумом с образованием (6 α ,7 α ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холатриен-24-овой кислоты этилового эфира



К раствору (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты этилового эфира (5,00 г, 12,6 ммоль) в HFIP (20 мл, 4 объема) и EtOAc (10 мл, 2 объема) добавили МТО (37 мг, 0,126 ммоль), 3-метилпиразол (122 мкл, 1,51 ммоль) и смесь охладил до 5°C. Порциями добавили УНР (1,30 г, 13,9 ммоль) и смесь перемешивали при 5°C в течение 24 ч. Через 24 ч повторно добавили МТО (37 мг, 0,126 ммоль) и УНР (1,30 г, 13,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 18 ч. Затем реакцию остановили, порциями добавляя 12%-ный водный NaHSO₃ (15 мл), поддерживая температуру <25°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре окружающей среды, чтобы гарантировать, что весь пероксид погашен. Затем добавили воду (12,5 мл), EtOAc (5 мл) и слои разделили. Органическую фазу промы-

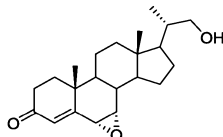
ли 5%-ным водным NaHCO_3 (20 мл), водой (20 мл) и затем сконцентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал (5,72 г) кристаллизовали из EtOAc (15 мл).

Другие реакции эпексидирования соединений формулы (II).

Общая процедура А. Эпексидирование, катализируемое МТО.

К раствору соединения общей формулы (II) (1 экв.) и МТО (1% мол.) в EtOAc (2 об.) и HFIP (4 об.) добавляли 3-метилпиразол (0,12 экв.), и смесь охлаждали до 5°C . Добавляли UHP (1,1 экв.) и смесь перемешивали в течение 18-50 ч до завершения по результатам TLC анализа. Затем реакционную смесь гасили добавлением 12% водного NaHSO_3 (3 об.), а затем разделяли между водой (2,5 об.) и EtOAc (1 об.). Фазы разделяли и органическую фазу промывали 5% водным NaHCO_3 (4 об.) и водой (4 об.). После концентрирования при пониженном давлении сырой остаток очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , элюируя с градиентом гептан:EtOAc).

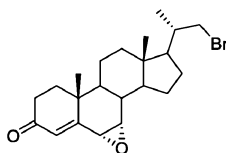
В. Эпексидирование (20S)-20-гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпексид-20-гидроксиметил-прегн-4-ен-3-она



(20S)-20-Гидроксиметил-прегна-4,6-диен-3-она (500 мг, 1,52 ммоль) эпексидировали с использованием МТО согласно общей процедуре А с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества.

δH (400 МГц, CDCl_3); 6,11 (1H, s, C4-CH), 3,66 (1H, dd, $J=10,4$, 3,3, C22- CH_2H_b), 3,45 (1H, d, $J=3,7$, C6-CH), 3,42-3,32 (2H, m, C7-CH и C22- CH_2H_b), 2,56 (1H, ddd, $J=18,2$, 14,1, 5,5, C2- CH_2H_b), 2,45 (1H, dddd, $J=18,0$, 5,3, 2,0, 0,8, C2- CH_2H_b), 2,02 (1H, dt, $J=12,8$, 2,7, C12- CH_2H_b), 1,98-1,83 (4H, m), 1,71 (1H, td, $J=13,6$, 5,5, C1- CH_2H_b), 1,65-1,16 (10H, m), 1,10 (3H, s, C19- CH_3), 1,06 (3H, d, $J=6,6$, C21- CH_3), 0,77 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 198,3, 162,7, 131,1, 67,8, 54,6, 52,5, 52,5, 51,1, 43,2, 40,6, 39,2, 38,8, 35,6, 34,7, 34,1, 33,9, 27,8, 23,8, 19,9, 17,2, 16,7, 11,9.

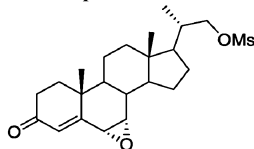
С. Эпексидирование (20S)-20-(1-бромметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(1-бромметил)-6,7-эпексид-прегн-4-ен-3-она



(20S)-20-(1-Бромметил)прегна-4,6-диен-3-он (500 мг, 1,28 ммоль) эпексидировали с использованием МТО в соответствии с общей процедурой А с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 56%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

δH (400 МГц, CDCl_3); 6,12 (1H, s, C4-CH), 3,52 (1H, dd, $J=9,8$, 2,6, C22- CH_2H_b), 3,46 (1H, d, $J=3,7$, C6-CH), 3,39-3,17 (2H, m, C7-CH и C22- CH_2H_b), 2,56 (1H, ddd, $J=18,1$, 14,0, 5,4, C2- CH_2H_b), 2,47 (1H, dddd, $J=18,0$, 5,5, 2,2, 0,9, C2- CH_2H_b), 2,05-1,84 (5H, m), 1,79-1,66 (2H, m), 1,58-1,46 (1H, m), 1,44-1,19 (7H, m), 1,11 (3H, d, $J=6,3$, C21- CH_3), 1,10 (3H, s, C19- CH_3), 0,78 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 198,2, 162,6, 131,2, 54,5, 53,5, 52,5, 51,2, 43,1, 43,0, 40,6, 39,0, 37,8, 35,6, 34,7, 34,1, 33,9, 27,6, 34,6, 19,9, 18,6, 17,2, 12,2.

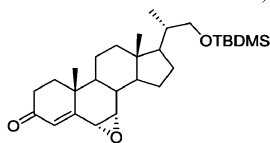
Д. Эпексидирование (20S)-20-(1-мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(1-мезилоксиметил)-6,7-эпексид-прегн-4-ен-3-она



(20S)-20-(1-Мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-он (500 мг, 1,24 ммоль) эпексидировали с использованием МТО в соответствии с общей процедурой А с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества.

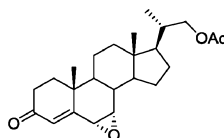
δH (400 МГц, CDCl_3); 6,12 (1H, s, C4-CH), 4,22 (1H, dd, $J=9,4$, 3,2, C22- CH_2H_b), 3,99 (1H, dd, $J=9,4$, 6,9, C22- CH_2H_b), 3,46 (1H, brd, $J=3,7$, C6-CH), 3,34 (1H, brd, $J=3,6$, C7-CH), 3,01 (3H, s, $\text{OS}(\text{O}_2)\text{CH}_3$), 2,56 (1H, ddd, $J=18,2$, 14,1, 5,5, C2- CH_2H_b), 2,50-2,41 (1H, m), 2,05-1,80 (6H, m), 1,72 (1H, td, $J=13,6$, 5,6, C1- CH_2H_b), 1,65-1,17 (8H, m), 1,11 (3H, d, $J=6,5$, C21- CH_3), 1,10 (3H, s, C19- CH_3), 0,76 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3); 198,2, 162,5, 131,2, 74,7, 54,5, 52,5, 51,8, 51,1, 43,3, 40,6, 39,1, 37,3, 36,4, 35,6, 34,7, 34,1, 33,9, 27,7, 23,7, 19,9, 17,2, 16,8, 11,9.

Е. Эпоксидирование (20S)-20-(1-трет-бутилдиметилсилилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(1-трет-бутилдиметилсилилоксиметил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она



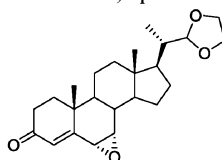
(20S)-20-(1-трет-бутилдиметилсилилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-он (500 мг, 1,13 ммоль) эпоксидировали с использованием МТО в соответствии с общей процедурой А с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 19%) в виде светло-коричневого твердого вещества. δ H (400 МГц, CDCl₃): 6,11 (1H, s, C4-CH), 3,58 (1H, dd, J=9,6, 3,3, C22-CH_aH_b), 3,45 (1H, d, J=3,7, C6-CH), 3,42 (1H, brd, J=3,5, C7-CH), 3,28 (1H, dd, J=9,6, 7,2, C22-CH_aH_b), 2,55 (1H, ddd, J=18,2, 14,1, 5,5, C2-CH_aH_b), 2,49-2,40 (1H, m, C2-CH_aH_b), 2,02 (1H, td, J=12,8, 3,0, C12-CH_aH_b), 1,98-1,82 (4H, m), 1,71 (1H, td, J=13,6, 5,5, C1-CH_aH_b), 1,61-1,14 (9H, m), 1,10 (3H, s, C19-CH₃), 1,00 (3H, d, J=6,6, C21-CH₃), 0,89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0,75 (3H, s, C18-CH₃), 0,06 (6H, d, J=0,6, 2 \times SiCH₃); δ C (100 МГц, CDCl₃): 198,3, 162,8, 131,1, 67,7, 54,7, 52,6, 52,3, 51,1, 43,1, 40,7, 39,2, 39,0, 35,6, 34,7, 34,1, 33,9, 27,8, 26,0, 26,0, 26,0, 23,8, 19,9, 18,4, 17,2, 16,9, 11,9, -5,3, -5,4.

Ф. Эпоксидирование (20S)-20-ацетоксиметил-прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она



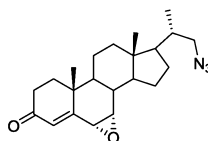
Продукт был получен в соответствии с общей процедурой катализируемого МТО эпоксидирования на 200-граммовом масштабе с выходом 50% (105 г) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. δ H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,11 (1H, s), 4,09 (1H, dd, J=10,7, 3,4), 3,79 (1H, dd, J=10,7, 7,4), 3,45 (1H, d, J=3,7), 3,34 (1H, d, J=3,5), 2,55 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,02-1,85 (5H, m), 1,78-1,68 (2H, m), 1,55-1,20 (8H, m), 1,10 (3H, s), 1,02 (3H, d, J=6,6), 0,76 (3H, s); δ C ЯМР (175 МГц, CDCl₃): δ = 198,3, 171,3, 162,7, 131,1, 69,3, 54,6, 52,5, 52,4, 51,1, 43,2, 40,6, 39,1, 35,8, 35,6, 34,6, 34,1, 33,9, 27,7, 23,7, 21,0, 19,9, 17,2, 17,1, 11,8.

Г. Эпоксидирование (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она (пример 1F) с образованием (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегн-4-ен-3-она



(20S)-20-(Этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-он (3,15 г, 8,5 ммоль) и ВНТ (57 мг, 0,26 ммоль) загрузили в колбу в атмосфере аргона с последующим добавлением EtOAc (8 об., 25 мл) и воды (2,5 об., 7,9 мл), и смесь нагрели до 80°C. Добавили по каплям mCPBA 70% (3,69 г, 15 ммоль) в EtOAc (5 об., 16 мл) в течение 10 мин, а затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя). Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры и промыли 1 М водным NaOH (3 \times 50 мл) и 10%-ным водным Na₂S₂O₃ (3 \times 50 мл). После отрицательного испытания на наличие пероксидов органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали in-vacuo при 40°C. После очистки колоночной хроматографией и концентрирования in-vacuo при 40°C получили (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-4-ен-3-он в виде белого кристаллического твердого вещества (1,15 г). δ H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,31 (1H, s), 4,85 (1H, d, J=2,0), 4,0-3,8 (2H, m), 3,45 (1H, d, J=3,7), 3,35 (1H, d, J=3,6), 2,59-2,43 (2H, m), 2,05-1,68 (8H, m), 1,55-1,20 (10H, m), 1,10 (3H, s), 0,93 (3H, d, J=6,6), 0,75 (3H, s). δ C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 198,6, 163,0, 131,0, 105,9, 65,2, 65,0, 54,7, 52,5, 51,9, 50,8, 43,4, 40,6, 39,3, 39,0, 35,6, 34,6, 34,1, 33,8, 27,4, 23,8, 19,9, 17,2, 11,6, 11,6.

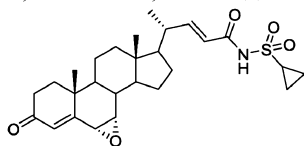
Н. Эпоксидирование (20S)-азидометил-прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-азидометил-прегн-4-ен-3-она



К раствору (20S)-азидометил-прегна-4,6-диен-3-она (203 мг, 0,598 ммоль) и 3-метилпиразола (3 мкл, 0,04 ммоль) в HFIP (0,8 мл) в атмосфере аргона при 10°C добавили МТО (3,2 мг, 0,013 ммоль) и

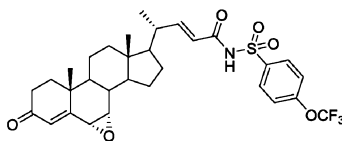
УНР (64 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч и погасили 5%-ным водным бисульфитом натрия (1,0 мл). Реакционную смесь разбавили этилацетатом (10 мл), промыли водой (10 мл) и 10%-ным водным бикарбонатом натрия (10 мл). Органическую фазу отделили и сконцентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($R_f = 0,42$ в системе гептан:EtOAc 3:2), получая желаемый продукт (99 мг, 47%) в виде бесцветного порошка. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): $\delta = 6,11$ (1H, s, C4-CH), 3,46 (1H, d, $J=3,7$, C6-CH), 3,39 (1H, dd, $J=11,9$, 3,3, C22- CH_aH_b), 3,34 (1H, d, $J=3,7$, C7-CH), 3,06 (1H, dd, $J=11,9$, 7,5, C22- CH_aH_b), 2,55 (1H, ddd, $J=18,0$, 14,3, 5,5, C2- CH_aH_b), 2,48-2,44 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2,00 (1H, dt, $J=11,9$, 3,3), 1,97-1,90 (3H, m), 1,87 (1H, td, $J=10,8$, 1,4, C8-CH), 1,74-1,63 (2H, m), 1,53 (1H, dq, $J=12,7$, 3,5), 1,49-1,45 (1H, m), 1,41-1,23 (5H, m), 1,22 (1H, td, $J=12,7$, 3,5), 1,10 (3H, s, C18- CH_3), 1,06 (3H, d, $J=6,6$, C21- CH_3), 0,78 (3H, s, C19- CH_3). ^{13}C ЯМР (140 МГц, CDCl_3): $\delta = 198,3$, 162,6, 131,1, 57,9, 54,6, 52,9, 52,5, 51,2, 43,2, 40,6, 39,1, 36,9, 35,6, 34,6, 34,1, 33,9, 28,0, 23,7, 19,9, 17,7, 17,2 11,9.

I. Эпоксидирование N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)циклопропилсульфонамида с образованием N-((6 α ,7 α ,22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холадиен-24-ил)циклопропилсульфонамида



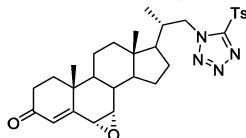
Продукт был получен в соответствии с общей процедурой катализируемого МТО эпоксидирования в масштабе 1 г с выходом 68% (697 мг) в виде почти белого твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3): 8,69 (1H, brs, NH), 6,93 (1H, dd, $J=15,4$, 9,6, C23-CH), 6,12 (1H, s, C4-CH), 5,83 (1H, m, C22-CH), 3,47 (1H, d, $J=14,7$, C6-CH), 3,36-3,32 (1H, m, C7-CH), 3,00 (1H, dddd, $J=12,8$, 9,5, 8,1, 4,8, SO_2CH), 2,67-2,40 (2H, m), 2,39-2,27 (1H, m), 2,09-1,64 (7H, m), 1,62-1,18 (11H, m), 1,11 (3H, d, $J=6,1$, C21- CH_3), 1,10 (3H, s, C19- CH_3), 0,78 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3): 198,6, 164,0, 162,8, 156,6, 131,1, 119,3, 54,6, 54,5, 52,6, 51,2, 43,4, 40,6, 39,8, 39,1, 35,6, 34,6, 34,1, 33,9, 31,5, 28,2, 23,7, 19,9, 19,1, 17,2, 12,1, 6,3, 6,3.

J. Эпоксидирование N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида с образованием N-((6 α ,7 α ,22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холадиен-24-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



Продукт был получен в соответствии с общей процедурой катализируемого МТО эпоксидирования в масштабе 1 г с выходом 5% (50 мг) в виде бесцветного твердого вещества. δH (400 МГц, MeOD): 8,17-8,09 (2H, m, ArH), 7,52-7,46 (2H, m, ArH), 6,82 (1H, dd, $J=15,4$, 8,9, 3,7, C23-CH), 6,07 (1H, s, C4-CH), 5,84 (1H, dd, $J=15,4$, 0,7, C22-CH), 3,49 (1H, d, $J=3,8$, C6-CH), 3,37-3,33 (1H, m, C7-CH), 2,62 (1H, ddd, $J=18,2$, 14,6, 5,6, C2- CH_aH_b), 2,44-2,27 (2H, m), 2,08-1,88 (3H, m), 1,85-1,60 (2H, m), 1,60-1,49 (1H, m), 1,48-1,17 (9H, m), 1,12 (3H, s, C19- CH_3), 1,07 (3H, d, $J=6,6$, C21- CH_3), 0,80 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, MeOD): 201,0, 166,2, 166,1, 156,5, 153,9, 139,8, 131,8, 131,4, 122,0, 121,7 (q, $J=256$), 120,8, 55,9, 55,7, 53,6, 52,8, 44,6, 42,3, 41,0, 40,5, 36,9, 35,9, 35,2, 35,0, 29,2, 24,6, 21,0, 19,5, 17,3, 12,4.

K. Эпоксидирование (20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-6,7-эпокси-прегна-4-ен-3-она



Продукт был получен в соответствии с общей процедурой катализируемого МТО эпоксидирования в масштабе 300 мг с выходом 33% (103 мг) в виде бесцветного твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl_3): 8,00-7,94 (2H, m, ArH), 7,47-7,41 (2H, m, ArH), 6,10 (1H, s, C4-CH), 4,77 (1H, dd, $J=13,4$, 3,9, C22- CH_aH_b), 4,42 (1H, dd, $J=13,4$, 3,9, C22- CH_aH_b), 3,46 (1H, d, $J=3,7$, C6-CH), 3,37-3,33 (1H, m, C7-CH), 2,61-2,37 (3H, m), 2,48 (3H, s, Ar CH_3), 2,37-2,24 (1H, m), 2,11-1,80 (3H, m), 1,76-1,61 (2H, m), 1,58-1,17 (8H, m), 1,09 (3H, s, C19- CH_3), 0,85 (3H, d, $J=7,0$, C21- CH_3), 0,81 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 МГц, CDCl_3): 198,2, 162,5, 153,3, 147,5, 134,4, 131,1, 130,4, 129,3, 55,1, 54,5, 53,8, 52,5, 51,2, 43,6, 40,6, 39,1, 37,7, 35,5, 34,6, 34,1, 33,9, 27,6, 23,8, 21,9, 19,9, 17,2, 16,4, 11,9.

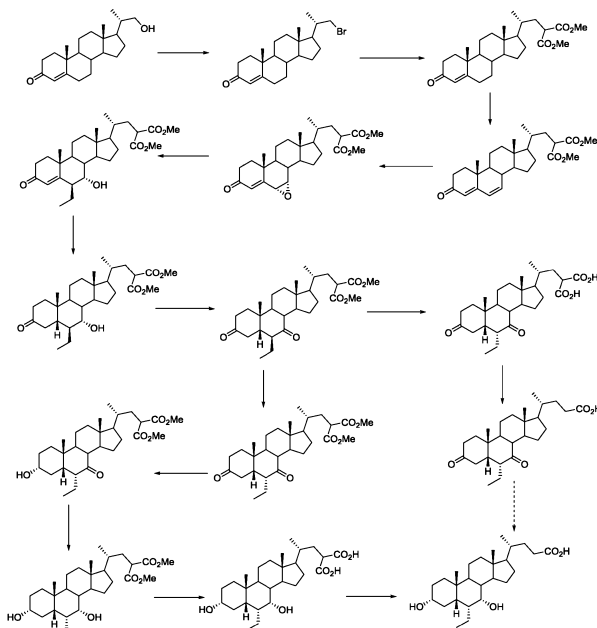
Пример 3. Получение соединений общей формулы (XXI) через соединения общей формулы (I) с боковой цепью, содержащей малонат.

Соединения общей формулы (II) могут быть превращены в соединения общей формулы (IA), как описано выше, и эти соединения затем могут быть превращены в соединения общей формулы (IB), (IC), (ID), (IE) и (IF) способами, описанными ниже. Соединение общей формулы (IF) может быть превращено

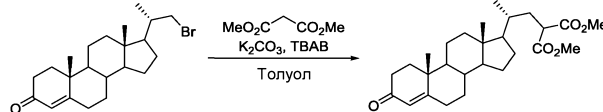
в соединение общей формулы (XXI).

Ниже, на схеме 4, показано превращение соединения общей формулы (II), в котором $-YR^4$ представляет собой CH_2OH , через соединения формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), в которых $-YR^4$ представляет собой $-CH_2CH[C(O)OMe]_2$, в соединение общей формулы (XXI), в котором R^{4a} представляет собой $C(O)OH$.

Схема 4

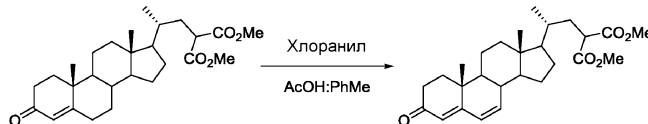


А. Синтез 23-карбокси-3-оксо-4-холен-24-овой кислоты диметилового эфира



К суспензии (20S)-20-бромметил-4-прегнен-3-она (15 г, 38,1 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (1,2 г, 3,8 ммоль) и карбоната калия (26,3 г, 191 ммоль) в толуоле (150 мл) добавили диметилмалонат (13,1 мл, 114 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 91 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и вылили в воду (150 мл). Слои разделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным хлоридом натрия (100 мл) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан-EtOAc), получая желаемый продукт (14,8 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (700 МГц, $CDCl_3$): δ = 5,72 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,48 (1H, dd, J =11,0, 4,0), 2,44-2,36 (2H, m), 2,33 (1H, dt, J =17,0, 3,6), 2,27 (1H, ddd, J =14,6, 4,1, 2,4), 2,18 (1H, ddd, J =13,7, 11,1, 2,5), 2,03-2,00 (2H, m), 1,95-1,89 (1H, m), 1,85-1,82 (1H, m), 1,71-1,67 (1H, m), 1,64-1,60 (1H, m), 1,54-1,39 (4H, m), 1,37-1,30 (2H, m), 1,19-1,09 (3H, m), 1,18 (3H, s), 1,05-0,99 (2H, m), 0,94-0,90 (1H, m), 0,93 (3H, d, J =6,5), 0,70 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, $CDCl_3$): δ = 199,6, 171,5, 170,4, 170,0, 123,8, 56,3, 55,8, 53,7, 52,6, 52,4, 49,4, 42,5, 39,6, 38,6, 35,7, 35,6, 35,1, 34,3, 34,0, 32,9, 32,0, 28,0, 24,1, 21,0, 18,1, 17,4, 11,9.

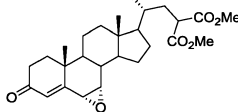
В. Синтез 23-карбокси-3-оксо-4,6-холоадиен-24-овой кислоты диметилового эфира



23-Карбокси-3-оксо-4-холен-24-овой кислоты диметиловый эфир (14,5 г, 32,7 ммоль) суспендировали в толуоле (60 мл) и уксусной кислоте (0,19 мл, 3,3 ммоль). Добавили параклоранил (8,8 г, 35,9 ммоль) и смесь при перемешивании кипятили с обратным холодильником в течение 65 мин. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Осадок на фильтре промыли толуолом (45 мл) и фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток (21,6 г) использовали без дополнительной очистки. Небольшую порцию его очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан-EtOAc), получая очищенный продукт. 1H ЯМР (700 МГц, $CDCl_3$): δ = 6,12 (1H, d, J =10,8), 6,08 (1H, dd, J =9,8, 2,2), 5,65 (1H, s), 3,74 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J =11,0, 3,9), 2,58 (1H, dd, J =14,3, 5,3), 2,53 (1H, dd, J =14,3, 5,3), 2,44-2,38 (1H, m), 2,21-2,15 (2H, m), 2,05-1,92 (3H, m), 1,83-1,77 (1H, m), 1,69 (1H, td, J =13,9, 5,2), 1,55-1,34 (5H, m), 1,31-1,11 (5H, m), 1,10 (3H, s), 0,93 (3H, d, J =6,3), 0,73 (3H, s);

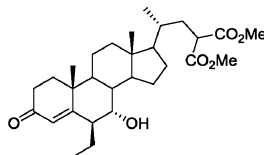
^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): $\delta = 199,6, 170,4, 170,0, 163,9, 141,4, 127,8, 123,5, 56,1, 53,4, 52,6, 52,4, 50,6, 49,4, 43,5, 39,5, 37,7, 36,0, 35,1, 34,3, 33,9, 33,9, 28,0, 23,7, 20,6, 18,1, 16,3, 11,9$.

С. Синтез (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметилового эфира



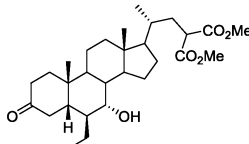
23-Карбокси-3-оксо-4,6-холандиен-24-овой кислоты диметиловый эфир (8,94 г, 19,5 ммоль) растворили в HFIP (35,8 мл) и EtOAc (17,9 мл) и раствор охладил до 10°C. В раствор добавили МТО (51 мг, 0,195 ммоль) и 3-метилпиразол (97 мкл, 1,17 ммоль), затем UHP (2,08 г, 21,4 ммоль) двумя порциями в течение 5 мин. Через 2 ч добавили дополнительные количества МТО (51 мг, 0,195 ммоль) и 3-метилпиразола (97 мкл, 1,17 ммоль) и раствор перемешивали в течение 16 ч. Затем снова добавили дополнительные количества МТО (51 мг, 0,195 ммоль), 3-метилпиразола (97 мкл, 1,17 ммоль) и UHP (0,38 г, 3,90 ммоль) и раствор перемешивали в течение 2 ч. Реакцию погасили, добавляя 5%-ный водный NaHSO_3 (36 мл) в течение 5 мин. Фазы разделили и органическую фазу промыли 5%-ным водным NaHSO_3 до тех пор, пока не получили отрицательный тест на пероксиды. Органическую фазу промыли 5%-ным водным NaHCO_3 (40 мл) и водой (40 мл), затем сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая желаемый продукт (7,07 г, 76%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): $\delta = 6,10$ (1H, s), 5,31 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,48 (1H, dd, $J=11,1, 4,0$), 3,45 (1H, d, $J=4,0$ Hz), 3,34 (1H, d, $J=3,6$ Hz), 2,55 (1H, ddd, $J=18,1, 14,4, 5,6$), 2,45 (1H, m), 2,19 (1H, ddd, $J=13,6, 11,1, 2,4$), 2,05-1,85 (5H, m), 1,70 (1H, td, $J=13,9, 5,2$), 1,53-1,25 (6H, m), 1,22-1,17 (2H, m), 1,09 (3H, s), 0,49 (3H, d, $J=6,5$), 0,72 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): $\delta = 198,4, 170,3, 170,0, 162,8, 131,1, 56,0, 54,6, 53,4, 52,6, 52,5, 52,4, 51,3, 49,3, 43,1, 40,6, 39,2, 35,5, 35,1, 34,5, 34,3, 34,1, 33,8, 28,1, 23,6, 19,9, 18,1, 17,2, 11,8$.

D. Синтез (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметилового эфира



К 0,5 М раствору ZnCl_2 в THF (15,7 мл, 0,6 экв.) добавили THF (24 мл, 4 об.) и в атмосфере аргона при -15°C добавили по каплям в течение 20 мин 1 М EtMgBr в TBME (23,6 мл, 1,8 экв.). В одну порцию добавили CuCl (65 мг, 0,05 экв.) и суспензию перемешивали в течение 10 мин. Добавили по каплям (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир (6 г), растворенный в THF (24 мл, 4 об.), в течение 30 мин и смесь перемешивали в течение 90 мин. Добавили по каплям насыщенный водный NH_4Cl (15 мл, 2,5 об.) и смесь нагрели до комнатной температуры. Твердые вещества удалили фильтрованием и осадок на фильтре промыли EtOAc (2×25 мл). Фильтрат промыли насыщенным водным NH_4Cl (2×100 мл) и водой (2×100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo*. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир в виде бесцветного кристаллического твердого вещества (55%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): $\delta = 5,77$ (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,74 (1H, s), 3,73 (3H, s), 3,48 (1H, dd, $J=11,1, 4,0$), 2,47 (1H, ddd, $J=17,5, 15,0, 5,0$), 2,37 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,05-1,94 (4H, m), 1,81-1,41 (11H, m), 1,40-1,34 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,20-1,12 (2H, m), 0,93 (3H, d, $J=6,4$), 0,91 (3H, t, $J=7,3$), 0,72 (3H, s). ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): $\delta = 199,1, 170,6, 170,4, 170,0, 128,6, 72,2, 56,3, 55,2, 52,6, 52,4, 50,1, 49,4, 44,2, 42,6, 39,1, 38,3, 37,5, 35,6, 35,1, 34,4, 34,1, 28,0, 26,3, 23,6, 20,9, 19,7, 18,1, 12,8, 11,8$.

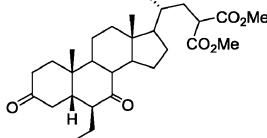
E. Синтез (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметилового эфира



Раствор (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-оной кислоты диметилового эфира (3,5 г) в DMF (10,5 мл, 3 об.) и MeCN (21 мл, 6 об.) продули аргоном 3 раза и охладил до -15°C. 5%-ный Pd на CaCO_3 добавили в одну порцию, колбу затем продули водородом 3 раза и перемешивали в течение 18 ч. Затем колбу продули аргоном 3 раза, суспензию отфильтровали через фильтр Whatman® GF/B (размер пор стекловолокна 1 мкм) и осадок промыли EtOAc (2×50 мл). Фильтрат промыли водой (2×50 мл) и 5%-ным водным NaCl (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали в

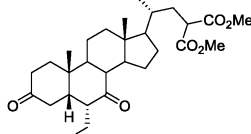
вакууме. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметиловый эфир (1,77 г, 51%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,75 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,70 (1H, s), 3,48 (1H, dd, J =11,0, 4,0), 3,35 (1H, dd, J =15,5, 13,6), 2,36 (1H, td, J =14,2, 4,8), 2,19 (1H, m), 2,14-2,08 (2H, m), 2,02-1,90 (4H, m), 1,81 (1H, dd, J =13,3, 4,5), 1,70-1,62 (2H, m), 1,54-1,34 (11H, m), 1,26-1,11 (2H, m), 1,04 (3H, s), 0,95 (3H, d, J =6,4), 0,94 (3H, d, J =7,0), 0,70 (3H, s). ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 213,7, 170,4, 170,1, 72,1, 56,4, 52,6, 52,4, 50,2, 49,8, 49,4, 47,0, 46,7, 42,8, 39,5, 37,7, 36,3, 36,0, 35,7, 35,2, 34,4, 34,1, 28,1, 27,7, 24,4, 23,8, 20,8, 18,2, 13,9, 11,8.

Ф. Синтез (5 β ,6 β)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметилового эфира



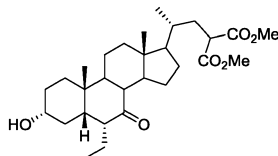
К раствору (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметилового эфира (1,77 г) в DCM (45 мл, 25 об.) в атмосфере аргона добавили DMP (1,83 г, 1,2 экв.) в 4 порции с интервалом 5 мин. Через 30 мин смесь распределили между EtOAc (50 мл) и 10%-ным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2%-ным водным NaHCO_3 и перемешивали в течение 1 ч. Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические фазы промыли 1 М водным NaOH (50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали in vacuo. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (5 β ,6 β)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметиловый эфир (1,54 г, 87%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,75 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J =10,9, 4,0), 2,42 (1H, t, J =11,4), 2,31-2,17 (5H, m), 2,05 (1H, m), 2,01-1,93 (2H, m), 1,89-1,78 (5H, m), 1,67-1,62 (1H, m), 1,58-1,46 (5H, m), 1,39-1,15 (5H, m), 1,14 (3H, s), 0,94 (3H, d, J =6,4), 0,85 (3H, t, J =7,4), 0,71 (3H, s). ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 214,6, 211,6, 170,4, 170,0, 57,2, 55,5, 52,6, 52,4, 50,3, 49,4, 48,5, 47,3, 44,9, 43,6, 43,2, 39,2, 35,8, 35,3, 35,1, 34,9, 34,3, 28,1, 24,6, 23,8, 23,5, 21,7, 18,2, 12,6, 12,2.

Г. Синтез (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметилового эфира



К (5 β ,6 β)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметиловому эфиру (1,46 г) в MeOH (36 мл, 25 об.) в атмосфере аргона добавили NaOMe (324 мг, 2 экв.) и раствор перемешивали при 40°C в течение 16 ч. По каплям добавили AcOH (5 мл) и раствор перемешивали в течение 5 мин. К раствору добавили EtOAc (100 мл) и промыли 5%-ным водным NaCl (2×100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали in vacuo. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметиловый эфир (0,45 г, 31%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,75 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J =11,0, 4,0), 2,74 (1H, dd, J =11,0, 6,6), 2,47 (1H, t, J =11,3), 2,29-2,16 (5H, m), 2,09-1,96 (3H, m), 1,89-1,80 (2H, m), 1,72-1,46 (6H, m), 1,39-1,34 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,32-1,23 (2H, m), 1,21-1,13 (2H, m), 1,10-1,07 (1H, m), 0,99-0,95 (1H, m), 0,94 (3H, d, J =6,5), 0,81 (3H, t, J =7,4), 0,68 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 212,1, 210,5, 170,3, 170,0, 55,3, 52,6, 52,4, 52,3, 52,2, 49,9, 49,34, 48,8, 43,7, 42,7, 38,8, 38,3, 36,6, 35,9, 35,4, 35,1, 34,2, 28,2, 24,5, 22,9, 22,2, 18,6, 18,2, 12,1, 11,8.

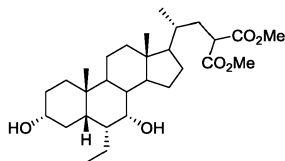
Н. Синтез (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметилового эфира



К суспензии NaBH_4 (27 мг, 1 экв.) в IPA (2,3 мл) при -20°C добавили раствор (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметилового эфира (350 мг) в EtOAc (2,3 мл, 6,5 об.) в течение 10 мин. Через 30 мин добавили по каплям 0,7 М H_2SO_4 (2,5 мл) в течение 10 мин и раствор оставили нагреваться до 18°C. Раствор разбавили EtOAc (50 мл), органическую фазу промыли водой (3×50 мл) и 5%-ным водным NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали in vacuo. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-23-карбокسي-24-овой кислоты диметиловый эфир (298 мг, 85%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,74 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,52 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J =11,0, 4,0), 2,69 (1H, dd, J =12,8, 5,9), 2,34 (1H, t, J =11,3), 2,21-2,16 (2H, m), 1,99-1,94 (2H, m), 1,85-1,68 (7H, m), 1,50-1,43 (4H, m), 1,37-1,23 (5H,

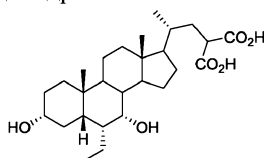
m), 1,21 (3H, s), 1,20-1,10 (4H, m), 0,92 (3H, d, $J=6,5$), 0,80 (3H, t, $J=7,4$), 0,64 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): $\delta = 212,8, 170,4, 170,0, 71,1, 55,3, 52,6, 52,4, 52,0, 50,7, 49,9, 49,4, 49,0, 43,7, 42,7, 39,0, 35,7, 35,1, 34,3, 34,2, 31,8, 29,8, 28,3, 24,6, 23,5, 21,8, 18,8, 18,2, 12,0, 12,0$.

I. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметилового эфира



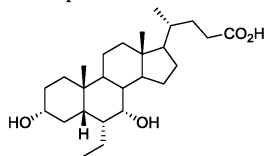
К раствору (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметилового эфира (200 мг) в THF (20 мл, 100 об.) и воды (5 мл, 25 об.) при 0°C добавили NaBH_4 (154 мг, 10 экв.) в три порции. Раствор перемешивали в течение 1 ч, позволяя нагреться до 18°C. По каплям добавили смесь MeOH/вода (10 мл, 1:1) и органический растворитель удалили *in vacuo*. К водному раствору добавили 2 М водный HCl (20 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (2×30 мл) и объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным NaHCO_3 (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo*. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир (90 мг, 45%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): $\delta = 3,75$ (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,48 (1H, dd, $J=11,0, 4,0$), 3,69 (1H, bs), 3,40 (1H, m), 2,18 (1H, m), 1,97-1,93 (2H, m), 1,85-1,75 (4H, m), 1,73-1,57 (4H, m), 1,51-1,11 (18H, m), 1,00 (1H, td, $J=14,3, 3,4$), 0,93 (3H, d, $J=6,5$), 0,90 (3H, t, $J=7,3$), 0,64 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): $\delta = 170,5, 170,1, 72,3, 70,9, 56,3, 52,6, 52,4, 50,5, 49,4, 45,2, 42,8, 41,2, 40,0, 39,6, 35,6, 35,5, 35,2, 34,4, 34,0, 33,2, 30,6, 28,2, 23,7, 23,2, 22,2, 20,7, 18,2, 11,8, 11,7$.

J. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-23-карбокси-24-овой кислоты

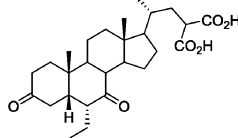


К раствору (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметилового эфира (70 мг) в IPA (2 мл, 28 об.) добавили 0,5 М водный NaOH (2 мл, 28 об.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Органический растворитель удалили *in vacuo* и водный раствор довели до pH 1 2 М водной H_2SO_4 . Добавили EtOAc (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным NaCl (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo*, получая (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-23-карбокси-24-овую кислоту в виде белого твердого вещества (54 мг, 81%). ^1H ЯМР (700 МГц, ацетон- d_6): $\delta = 3,58$ (1H, bs), 3,32 (1H, dd, $J=11,1, 3,6$), 3,18 (1H, m), 2,03 (1H, m), 1,90-1,62 (6H, m), 1,57 (1H, m), 1,48-1,31 (8H, m), 1,28-1,13 (6H, m), 1,11-1,05 (3H, m), 0,98 (3H, m), 0,87 (3H, d, $J=6,1$), 0,85 (1H, m), 0,79 (3H, s), 0,75 (3H, t, $J=7,3$), 0,74 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, ацетон- d_6): $\delta = 171,7, 171,3, 72,5, 70,4, 57,5, 51,4, 46,7, 43,4, 42,6, 41,3, 40,7, 36,7, 36,3, 36,2, 35,3, 34,6, 34,0, 31,5, 30,6, 29,0, 24,3, 23,7, 23,2, 21,6, 18,7, 12,3, 12,1$.

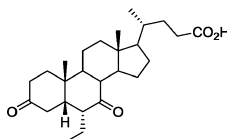
K. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овой кислоты



(3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-Этил-3,7-дигидрокси-холан-23-карбокси-24-овую кислоту (25 мг) растворили в ксилоле (1,25 мл, 50 об.) и пиридине (250 мкл, 10 об.), и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин. Охлажденный раствор разбавили EtOAc (20 мл) и промыли 1 М водным HCl (3×10 мл). Органическую фазу промыли водой (3×10 мл), 5%-ным водным NaCl (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овую кислоту в виде белого твердого вещества (19 мг, 82%). ^1H и ^{13}C ЯМР спектры совпадали со спектрами аутентичного образца (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овой кислоты.

L. Синтез (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты

К раствору (5 β ,6 β)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметилового эфира (100 мг) в IPA (1 мл, 10 об.) добавили 0,5 М водный раствор NaOH (1 мл, 10 об.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Органический растворитель удалили *in vacuo* и водный раствор довели до pH 1 с помощью 2 М водной H₂SO₄. Добавили EtOAc (10 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным NaCl (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo*, получая (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овую кислоту (100 мг, количественный выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 3,51 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,49 (1H, t, J=11,1), 2,34-1,80 (14H, m), 1,71-1,43 (7H, m), 1,33 (3H, s), 1,23-1,04 (3H, m), 0,98 (3H, d, J=6,1), 0,94 (1H, m), 0,80 (3H, d, J=7,3), 0,69 (3H, s).

M. Синтез (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-24-овой кислоты

(5 β ,6 α)-6-Этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овую кислоту (80 мг) растворили в ксилоле (4 мл, 50 об.) и пиридине (800 мкл, 10 об.) и раствор кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин. Охлажденный раствор разбавили EtOAc (25 мл) и промыли 1 М водным HCl (3×10 мл). Органическую фазу промыли водой (3×10 мл), 5%-ным водным NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-24-овую кислоту в виде белого твердого вещества (60 мг, 83%).

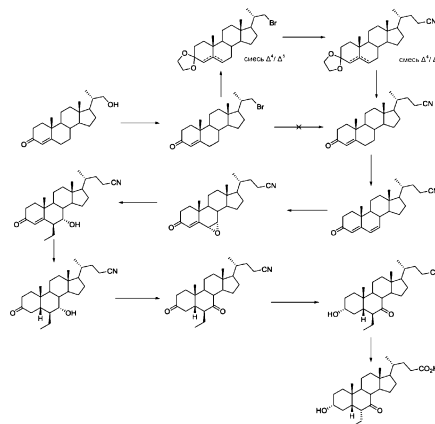
¹H и ¹³C ЯМР спектры совпадали со спектрами аутентичного образца целевого соединения, полученного, как описано в WO 2016/079520, пример 16.

Хотя соединение общей формулы (XXI) было получено из соединения общей формулы (IF) путем превращения содержащей малонат боковой цепи соединения общей формулы (IF) в карбоксильную группу, специалисту в данной области техники известно, что превращение малоната в карбоновую кислоту может быть осуществлено на более ранней стадии синтеза, как выше описано на стадиях M и N, и что карбоксильная группа может, если необходимо, быть защищена, например, в виде сложного эфира.

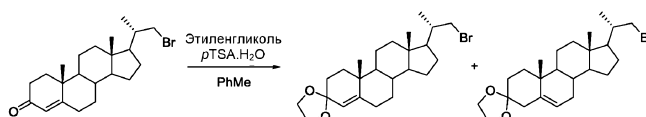
Пример 4. Получение аналога соединения общей формулы (I) и соединения общей формулы (XXI) через соединения общей формулы (I) с нитрильной боковой цепью (включая удлинение боковой цепи).

На схеме 5 показано превращение соединения общей формулы (II), в котором -YR⁴ представляет собой группу CH₂OH, которое превращают в соединение общей формулы (II), в котором -YR⁴ представляет собой -CH₂CH₂-CN, а затем в соединение общей формулы (XXI), в котором -YR^{4a} представляет собой -CH₂CH₂C(O)OH. Реакцию осуществляют через соединения общих формул (IA), (IB), (IC) и (IE), в которых -YR⁴ представляет собой -CH₂CH₂-CN. Соединение общей формулы (IE) затем превращают в 3-ОН аналог, и затем боковую цепь превращают в -CH₂CH₂C(O)OH.

Схема 5

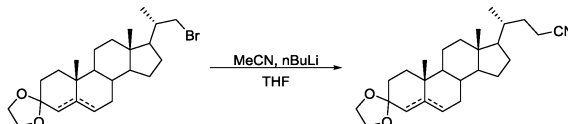


А. Синтез (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнена и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнена



К раствору (20S)-20-бромметил-4-прегнен-3-она (1,00 г, 2,59 ммоль) и этиленгликоля (2,0 мл, 36,25 ммоль) в толуоле (30 мл) добавили pTSA.H₂O (9,86 мг, 0,05 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником с использованием насадки Дина-Старка в течение 5 ч. Реакционной смеси дали остыть до комнатной температуры и вылили ее на 5%-ный водный NaHCO₃ (30 мл). Слои разделили и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. Образец очищали колоночной хроматографией (гептан/EtOAc), получая смесь (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнена и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнена с выходом 68% (соотношение Δ⁵:Δ⁴ составляло приблизительно 3,6:1). δH (700 МГц, CDCl₃): 5,35 (0,8H, dt, J=4,4, 2,2), 5,23 (0,2H, s), 4,02-3,96 (4H, m, CH₂O), 3,51 (0,8H, dd, J=9,7, 2,7), 3,51-3,49 (0,2H, m), 3,34 (0,8H, dd, J=9,7, 6,0), 3,33 (0,2H, dd, J=9,7, 6,1), 2,56 (0,8H, dq, J=14,1, 2,9), 2,20 (0,2H, td, J=13,9, 4,9, 1,8), 2,12 (0,8H, dd, J=14,2, 2,9), 2,05 (0,2H, ddd, J=14,0, 4,2, 2,4), 1,99-1,93 (2H, m), 1,91-1,83 (1H, m), 1,81-1,75 (2H, m), 1,74-1,62 (4H, m), 1,60 (0,8H, s), 1,561,51 (1H, m), 1,50-1,41 (2H, m), 1,37-1,25 (3H, m), 1,21 (1H, td, J=6,5, 4,2), 1,17-1,04 (3H, m), 1,09 (3H, d, J=6,4), 1,03 (3H, s), 1,01-0,84 (0,8H, m), 0,71 (2,4H, s), 0,70 (0,6H, s); δC (176 МГц, CDCl₃): 151,6, 140,2, 122,1, 119,65, 109,5, 106,2, 64,6, 64,5, 64,2, 64,2, 56,4, 55,7, 53,8, 53,7, 53,7, 49,6, 43,6, 43,5, 42,5, 42,4, 41,8, 39,5, 39,5, 37,9, 37,8, 37,4, 36,6, 36,3, 35,8, 34,9, 32,4, 32,1, 31,9, 31,9, 31,7, 31,1, 30,0, 27,6, 27,6, 24,2, 24,1, 21,0, 18,9, 18,7, 18,6, 17,6, 12,3, 12,2.

В. Синтез 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрила и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрила



Методика А.

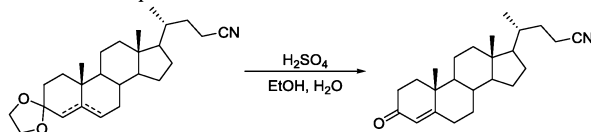
Раствор, содержащий MeCN (26,0 мг, 0,63 ммоль) в THF (1,85 мл), охладил до -78°C в атмосфере аргона и добавили по каплям n-BuLi (0,32 мл, 2 М раствор в циклогексане, 0,63 ммоль) в течение 2 мин. К этой смеси добавили по каплям раствор в THF (2,15 мл), содержащий (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнен и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнен (185 мг, 0,423 ммоль), в течение 30 мин. Реакционной смеси дали нагреться до 0°C в течение 4 ч, охладил до -78°C и погасили 10%-ным водным NH₄Cl (3 мл). Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл), 10%-ным водным NH₄Cl (20 мл) и органическую фазу отделили. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл) и объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным NaCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гептан:EtOAc (5:1). Фракцию, содержащую 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрил и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрил, получили с выходом 49% (соотношение Δ⁵:Δ⁴ составляло приблизительно 7:1). δH (700 МГц, CDCl₃): 5,35 (0,9H, dt, J=4,5, 2,2), 5,2 (0,1H, br s), 4,02-3,86 (4H, m), 2,56 (0,9H, dq, J=14,2, 2,9), 2,39-2,34 (0,1H, m), 2,34 (0,9H, ddd, J=16,9, 8,6, 5,1), 2,27 (0,9H, dt, J=16,8, 8,4), 2,27 (0,1H, dt, J=16,8, 8,4), 2,20 (0,1H, td, J=13,9, 5,0, 1,8), 2,12 (0,9H, dd, J=14,2, 3,0), 2,05 (0,1H, ddd, J=13,8, 4,4, 2,2), 2,01-1,95 (2H, m), 1,87-1,75 (4H, m), 1,73-1,70 (0,3H, m), 1,69-1,59 (3,4H, m), 1,58-1,52 (2H, m), 1,50-1,43 (2H, m), 1,39-1,25 (4,6H, m), 1,18 (1H, td, J=6,5, 4,2), 1,14-0,99 (4H, m), 1,03 (3H, s), 0,96 (2,7H, d, J=6,6), 0,94 (0,3H, d, J=6,7), 0,88 (0,9H, t, J=14,3), 0,70 (2,7H, s), 0,70 (0,3H, s); δC (176 МГц, CDCl₃): 151,6, 140,1, 122,1, 120,2, 119,6, 109,5, 106,2, 64,6, 64,4, 64,2, 56,7, 56,0, 55,5, 55,5, 53,8, 49,6, 42,6, 42,5, 41,8, 39,8, 39,7, 37,4, 36,6, 36,3, 35,7, 35,2, 35,2, 34,9, 32,4, 32,1, 31,9, 31,9, 31,7, 31,6, 31,5, 31,1, 30,0, 29,7, 28,1, 28,1, 24,2, 24,1, 22,7, 21,0, 18,9, 17,9, 17,9, 17,6, 14,3, 14,2, 14,1, 12,0, 11,9.

Методика В.

Раствор MeCN (2,06 мл, 39,43 ммоль) в THF (34 мл) добавили по каплям в течение 1,2 ч к раствору n-BuLi (19,72 мл, 2 М раствор в циклогексане, 39,43 ммоль) в THF (69 мл) при -60°C в атмосфере аргона. К полученной белой суспензии добавили по каплям раствор в THF (69 мл), содержащий (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнен и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнен (6,9 г, 15,77 ммоль), в течение 1,2 ч. Образовавшуюся густую суспензию нагрели до 0°C в течение 15 мин и по каплям добавили воду (69 мл). Слои разделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным NaCl (2×100 мл) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси EtOAc:гептан с градиентом EtOAc. Получили фракцию, содержащую 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрил и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрил, которая также содержит про-

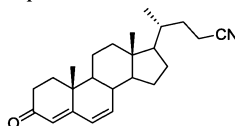
дукт двойного алкилирования MeCN (3,88 г).

С. Синтез 3-оксо-4-холено-24-нитрила



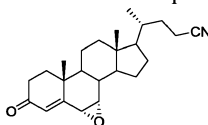
К раствору 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрила и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрила (3,75 г, 9,43 ммоль) в EtOH (75 мл) добавили раствор H_2SO_4 (1 мл концентрированной, 18,86 ммоль) в воде (7,5 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин и охладили до комнатной температуры. Белое твердое вещество отфильтровали и осадок на фильтре промыли EtOH (2×20 мл). К объединенной промывке и фильтрату добавили пиридин (3 мл) и смесь сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в EtOAc (100 мл), промыли 1 М водным раствором H_2SO_4 (100 мл), 5%-ным водным раствором NaHCO_3 (100 мл), 5%-ным водным раствором NaCl (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении, получая желаемый продукт (2,36 г). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,72 (1H, s, C4-CH), 2,45-2,25 (6H, m), 2,04-2,00 (2H, m), 1,89-1,82 (3H, m), 1,69 (1H, td, $J=7,0, 4,6$), 1,67-1,62 (1H, m), 1,59-1,51 (3H, m), 1,44 (1H, qd, $J=13,1, 4,0$), 1,39-1,25 (3H, m), 1,20-1,10 (3H, m), 1,18 (3H, s), 1,05-0,99 (2H, m), 0,96 (3H, d, $J=6,6$), 0,95-0,91 (1H, m), 0,73 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,6 (C=O), 171,4 (C=CH), 123,8 (C=CH), 120,2 (CN), 55,8, 55,5, 53,7, 42,6, 39,6, 38,6, 35,7, 35,6, 35,1, 34,0, 32,9, 32,0, 31,5, 28,1, 24,1, 21,0, 17,9, 17,4, 14,3, 12,0.

D. Синтез 3-оксо-4,6-холодиено-24-нитрила

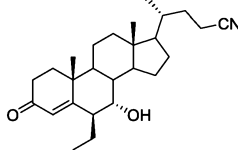


К раствору 3-оксо-4-холено-24-нитрила (2,25 г, 0,64 ммоль) в толуоле (2,25 мл) и AcOH (6,75 мл) добавили хлоранил (1,72 г, 0,70 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин и затем дали остыть до комнатной температуры. Смесь отфильтровали, промыли смесью AcOH:толуол (3:1, 20 мл) и объединенные фильтраты сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток концентрировали из толуола (3×40 мл) и ацетона (3×40 мл) и затем растворили в ацетоне (6,75 мл). Раствор добавили к водному раствору NaOH (22,5 мл, 3% мас./об.) и образовавшееся липкое твердое вещество отфильтровали и промыли смесью вода:ацетон (2×20 мл, 2:1). Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси EtOAc:гептан с градиентом EtOAc, получая желаемый продукт в виде желтого твердого вещества (1,33 г, выход 59%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,13 (1H, d, $J=11,0$), 6,10 (1H, dd, $J=9,8, 2,3$), 5,67 (1H, s), 2,57 (1H, ddd, $J=17,9, 14,5, 5,4$), 2,45-2,41 (1H, m), 2,39 (1H, ddd, $J=17,0, 8,3, 5,1$), 2,29 (1H, dt, $J=16,8, 8,4$), 2,20 (1H, t, $J=10,6$), 2,05 (1H, dt, $J=12,9, 3,4$), 2,00 (1H, ddd, $J=13,2, 5,3, 2,0$), 1,95-1,89 (1H, m), 1,88-1,80 (2H, m), 1,71 (1H, td, $J=9,7, 1,3$), 1,62-1,54 (2H, m), 1,44 (1H, qd, $J=9,7, 1,3$), 1,41-1,34 (2H, m), 1,30 (1H, ddd, $J=24,0, 11,7, 5,8$), 1,25-1,19 (3H, m), 1,17 (1H, q, $J=9,5$), 1,11 (3H, s), 0,97 (3H, d, $J=6,7$), 0,78 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,6, 163,8, 141,1, 127,9, 123,6, 120,1, 55,4, 53,4, 50,6, 43,6, 39,5, 37,7, 36,0, 35,2, 34,0, 33,9, 31,4, 28,1, 23,7, 20,6, 17,9, 16,3, 14,4, 11,9.

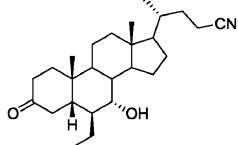
E. Синтез (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холено-24-нитрила



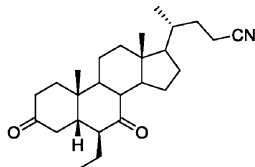
Раствор 3-оксо-4,6-холодиено-24-нитрила (1,25 г, 3,56 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) и HFIP (5 мл) в атмосфере аргона охладили до 10°C. Добавили МТО (8,9 мг, 0,036 ммоль), 3-метилпиразол (0,017 мл, 0,213 ммоль) и UHP (0,37 г, 3,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавили дополнительные порции МТО (8,9 мг, 0,036 ммоль), 3-метилпиразола (0,017 мл, 0,213 ммоль) и UHP (67 мг, 0,71 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 10°C. Реакцию погасили, добавляя 5%-ный водный раствор NaHSO_3 (15 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Водную фазу отделили и экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором NaCl (20 мл) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси EtOAc:гептан с градиентом EtOAc, получая желаемый продукт (0,92 г, 70%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,11 (1H, s), 3,46 (1H, d, $J=3,7$), 3,34 (1H, d, $J=3,6$), 2,55 (1H, ddd, $J=18,1, 14,3, 5,5$), 2,47-2,44 (1H, m), 2,41-2,37 (1H, ddd, $J=16,9, 8,3, 5,0$), 2,30 (1H, dt, $J=16,8, 8,4$), 2,01 (1H, dt, $J=12,9, 3,3$), 1,98-1,83 (5H, m), 1,71 (1H, td, $J=6,9, 5,2$), 1,61-1,56 (1H, m), 1,52 (1H, dq, $J=12,7, 3,6$), 1,46 (1H, ddd, $J=12,4, 11,4, 7,0$), 1,41-1,26 (5H, m), 1,22-1,17 (2H, m), 1,10 (3H, s), 0,97 (3H, d, $J=6,6$), 0,76 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 198,3, 162,6, 131,1, 120,1, 55,3, 54,6, 52,6, 51,3, 43,2, 50,6, 39,3, 35,6, 35,1, 34,6, 34,1, 33,9, 31,4, 28,2, 23,6, 19,9, 17,8, 17,2, 14,4, 11,8.

F. Синтез (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холено-24-нитрила

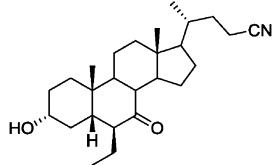
Раствор 0,5 М ZnCl_2 в THF (4,65 мл, 2,33 ммоль) охладили до -15°C и добавили по каплям 1 М раствор EtMgBr в TBME (4,65 мл, 4,65 ммоль) в течение 1 ч. Раствор (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холено-24-нитрила (0,95 г, 2,58 ммоль) в THF (4,75 мл) добавили в полученную смесь в течение 30 мин. Следующие порции 1 М EtMgBr в TBME (4,65 мл, 4,65 ммоль и 2,33 мл, 2,33 ммоль) добавили через 15 и 20 мин соответственно. Реакционную смесь погасили, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (2 мл), отфильтровали и осадок на фильтре промыли TBME (20 мл). Фильтрат промыли насыщенным водным NH_4Cl (3 \times 20 мл), 5%-ным мас./об. NaCl (2 \times 20 мл) и сконцентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси EtOAc :гептан, получая (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холено-24-нитрил с выходом 37%. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,78 (1H, s), 3,73 (1H, s), 2,48 (1H, ddd, J =17,5, 15,1, 4,9), 2,40-2,36 (2H, m), 2,32-2,26 (2H, m), 2,04-2,00 (2H, m), 1,94-1,89 (1H, m), 1,87-1,83 (1H, m), 1,81-1,73 (2H, m), 1,70 (1H, td, J =11,3, 2,1), 1,64-1,42 (8H, m), 1,40-1,33 (2H, m), 1,27-1,13 (3H, m), 1,22 (3H, s), 0,97 (3H, d, J =6,6), 0,92 (3H, t, J =7,4), 0,76 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,1, 170,4, 128,7, 120,1, 72,2, 55,5, 55,3, 50,1, 44,3, 42,6, 39,2, 38,3, 37,5, 35,6, 35,2, 34,1, 31,5, 28,0, 26,3, 23,6, 20,9, 19,7, 17,8, 14,3, 12,8, 11,9.

G. Синтез (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холано-24-нитрила

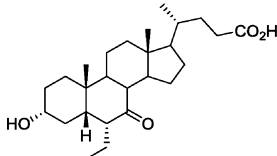
К раствору (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холено-24-нитрила (350 мг, 0,88 ммоль) в DMF (2,1 мл) в атмосфере аргона добавили Pd/C (83 мг, 10% Pd , 45% H_2O). Реакционный сосуд продули H_2 и перемешивали под H_2 в течение ночи. Pd/C отфильтровали через PTFE фильтр-шприц и фильтр промыли TBME (6 \times 2 мл). Фильтрат промыли 5%-ным мас./об. NaCl (2 \times 10 мл). Водную фазу экстрагировали TBME и объединенные органические фазы сконцентрировали до маслянистого остатка. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии с использованием смеси EtOAc :гептан получили (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холано-24-нитрил с выходом 74%. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,71 (1H, br, s), 3,34 (1H, dd, J =15,5, 13,4), 2,41-2,33 (2H, m), 2,30 (1H, dt, J =16,8, 8,4), 2,15-2,09 (2H, m), 2,02 (1H, dt, J =12,8, 3,5), 1,98 (1H, dd, J =11,9, 4,6), 1,94-1,89 (2H, m), 1,88-1,83 (1H, m), 1,82 (1H, dd, J =13,4, 4,6), 1,71-1,67 (1H, m), 1,65 (1H, td, J =5,6, 2,8), 1,60-1,14 (17H, m), 1,05 (3H, s), 0,98 (3H, d), 0,94 (3H, t, J =7,2), 0,88 (1H, t, J =7,1), 0,73 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 213,5, 120,2, 72,1, 55,6, 50,2, 49,9, 47,0, 46,7, 42,8, 39,5, 37,7, 36,3, 36,0, 35,7, 35,2, 34,2, 31,5, 28,1, 27,7, 24,4, 23,8, 20,8, 17,9, 14,3, 13,9, 11,8.

H. Синтез (5 β ,6 β)-3,7-диоксо-6-этил-холано-24-нитрила

К раствору (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холано-24-нитрила (245 мг, 0,61 ммоль) в DCM (6,13 мл) в атмосфере аргона добавили DMP (312 мг, 0,74 ммоль) в две порции, разделенные 5 мин. Полученную розовую суспензию перемешивали в течение 30 мин и погасили, добавляя смесь из водных растворов 10%-ный мас./об. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$; 2%-ный мас./об. NaHCO_3 (5 мл). Водную фазу экстрагировали TBME (3 \times 20 мл), объединенные органические фазы промыли 5%-ным мас./об. водным раствором NaCl (20 мл) и сконцентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси EtOAc :гептан, получая (5 β ,6 β)-3,7-диоксо-6-этил-холано-24-нитрил с выходом 88%. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 2,45 (1H, t, J =11,4), 2,38 (1H, ddd, J =16,9, 8,2, 5,1), 2,31-2,20 (5H, m), 2,06 (1H, dt, J =12,9, 3,4), 1,99 (1H, quintet, J =4,7), 1,92-1,78 (7H, m), 1,65 (1H, ddd, J =14,4, 9,9, 4,6), 1,60-1,53 (4H, m), 1,52-1,47 (1H, m), 1,40-1,29 (2H, m), 1,25-1,14 (3H, m), 1,16 (3H, s), 0,98 (3H, d, J =6,6), 0,84 (3H, t, J =7,4), 0,74 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 214,5, 211,5, 120,1, 57,4, 54,8, 50,1, 48,6, 47,2, 44,8, 43,7, 43,2, 39,1, 35,8, 35,3, 35,1, 35,0, 31,4, 28,2, 24,6, 23,9, 23,6, 21,7, 18,0, 14,3, 12,7, 12,3.

I. Синтез (3 α ,5 β ,6 β)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холано-24-нитрила

К суспензии NaBH_4 (19 мг, 0,50 ммоль) в IPA (0,8 мл), охлажденной до -20°C , добавили по каплям раствор (5 β ,6 β)-3,7-диоксо-6-этил-холано-24-нитрила (200 мг, 0,50 ммоль) в EtOAc (1,3 мл) в течение 13 мин. Медленно добавили раствор 0,5 М H_2SO_4 (0,5 мл) в воде (0,8 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин и разбавили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные органические фазы промыли 5%-ным мас./об. водным раствором NaCl (3×10 мл) и сконцентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси EtOAc: гептан, получая (3 α ,5 β ,6 β)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холано-24-нитрил с выходом 73%. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,59-3,55 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J, 11,9, 10,8), 2,38 (1H, ddd, J=16,9, 8,4, 5,0), 2,28 (1H, dt, J=16,8, 8,4), 2,20-2,16 (1H, m), 2,00-1,94 (2H, m), 1,93-1,83 (3H, m), 1,81-1,72 (3H, m), 1,70-1,64 (3H), 1,57-0,53 (1H, m), 1,52-1,43 (4H, m), 1,39-1,34 (1H, m), 1,32-1,25 (2H, m), 1,22 (3H, s), 1,19-1,11 (4H, m), 0,96 (3H, d, J=6,6), 0,95-0,90 (1H, m), 0,85 (3H, t, J=7,3), 0,69 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 215,3, 120,1, 70,6, 62,1, 54,6, 49,6, 48,7, 45,5, 42,9, 42,6, 39,8, 38,8, 35,6, 35,4, 35,0, 31,5, 29,6, 28,2, 26,6, 26,0, 24,9, 21,4, 18,0, 14,3, 13,1, 12,2.

J. Синтез (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-24-овой кислоты

Смесь из (3 α ,5 β ,6 β)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холано-24-нитрила (130 мг, 0,33 ммоль), MeOH (6 мл), воды (6 мл) и KOH (1,8 г, 32,14 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч, перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем кипятили с обратным холодильником еще в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и подкислили до pH 1 6М HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), объединенные органические фазы промыли 5%-ным мас./об. водным раствором NaCl (20 мл) и сконцентрировали с получением сырой (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-24-овой кислоты с выходом 82%. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры совпадали со спектрами аутентичного образца.

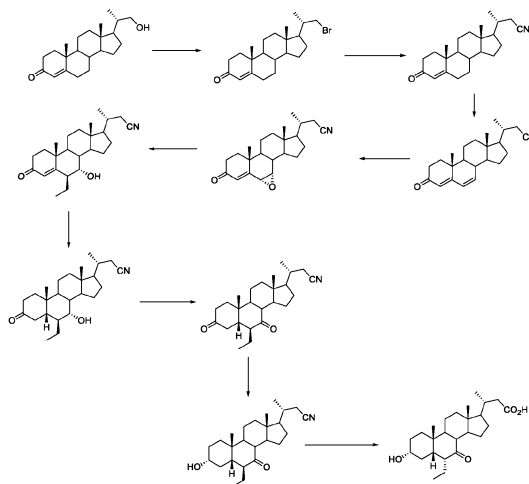
Продукт стадии J может быть превращен в соединение общей формулы (XXI), в котором R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, путем восстановления, например, с использованием боргидрида натрия.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, синтетический путь, показанный на схеме 5, может быть адаптирован путем конверсии нитрильной группы в карбоновую кислоту на более ранней стадии с последующей, если это необходимо, защитой карбоксильной группы, например, в виде сложного эфира.

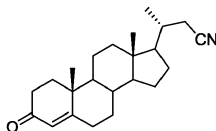
Пример 5. Получение аналога соединения общей формулы (I) и соединения общей формулы (XXI) через соединения общей формулы (I) с нитрильной боковой цепью (не включая удлинение боковой цепи).

На схеме 6 показан альтернативный маршрут, в котором боковую цепь не удлиняют.

Схема 6

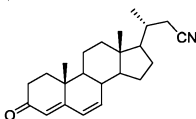


А. Синтез (20R)цианометил-4-прегнен-3-она



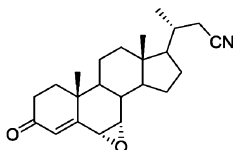
К суспензии (20S)-20-бромметил-4-прегнен-3-она (15 г, 38,1 ммоль) в DMF (225 мл) добавили цианид калия (7,5 г, 114 ммоль). Суспензию перемешивали при 80°C в течение 41 ч, затем охладили до комнатной температуры. Добавили EtOAc (250 мл), воду (500 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×250 мл), объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором NaCl (250 мл) и сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc), получая желаемый продукт (9,7 г, 75%) в виде белого твердого вещества. δ H (700 МГц, CDCl₃): 5,73 (1H, s, C4-CH), 2,45-2,32 (4H, m), 2,27 (1H, ddd, J=14,6, 4,2, 2,7), 2,24 (1H, dd, J=16,8, 7,1), 2,04-1,99 (2H, m), 1,89-1,78 (3H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,57-1,51 (2H, m), 1,43 (1H, qd, J=13,2, 4,0), 1,31-1,16 (4H, m), 1,18 (3H, s), 1,17 (3H, d, J=6,7), 1,11-1,01 (2H, m), 0,94 (1H, ddd, J=12,3, 10,7, 4,1), 0,74 (3H, s); δ C (176 МГц, CDCl₃): 199,5, 171,2, 123,9, 118,9, 55,7, 54,7, 53,6, 42,5, 39,2, 38,5, 35,7, 35,6, 34,0, 33,6, 32,8, 31,9, 28,0, 24,8, 24,1, 20,9, 19,3, 17,4, 12,1.

В. Синтез (20S)цианометил-4,6-прегнадиен-3-она



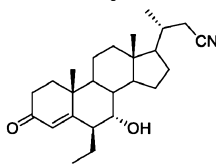
К суспензии (20R)цианометил-4-прегнен-3-она (9,1 г, 26,8 ммоль) в толуоле (36 мл) и уксусной кислоте (0,15 мл) добавили парахлоранил (7,2 г, 39,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 90 мин, после чего охладили до комнатной температуры. Суспензию отфильтровали и промыли толуолом (25 мл). Фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc). Затем материал растворили в ацетоне (35 мл) и метаноле (23 мл) и добавили по каплям 0,5 М водный раствор NaOH (200 мл). Затем добавили воду (100 мл) и образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промыли водой (2×50 мл) и смесью ацетон:вода 2:1 (2×20 мл). Твердое вещество сушили in vacuo, получая желаемый продукт (5,4 г, 60%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. δ H (700 МГц, CDCl₃): 6,11 (2H, s), 5,67 (1H, s), 2,57 (1H, ddd, J=18,0, 14,4, 5,4), 2,45-2,42 (1H, m), 2,37 (1H, dd, J=16,7, 3,7), 2,25 (1H, dd, J=16,7, 7,2), 2,01 (1H, t, J=10,4), 2,03 (1H, dt, J=12,8, 3,3), 2,00 (1H, ddd, J=13,2, 5,4, 2,1), 1,96-1,91 (1H, m), 1,88-1,81 (1H, m), 1,74-1,70 (1H, m), 1,58 (1H, dq, J=13,4, 3,6), 1,44 (1H, qd, J=4,4, 3,9), 1,36-1,20 (7H, m), 1,18 (3H, d, J=6,7), 1,11 (3H, s), 0,79 (3H, s); δ C (176 МГц, CDCl₃): 199,6, 163,67, 140,8, 128,1, 123,7, 118,8, 54,6, 53,2, 50,5, 43,5, 39,1, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 33,5, 28,0, 24,8, 23,6, 20,6, 19,3, 16,3, 12,0.

С. Эпоксидирование (20R)-20-(1-цианометил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20R)-20-(1-цианометил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она

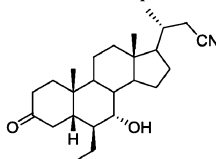


(20R)-Цианометил-4,6-прегнадиен-3-он (5,1 г, 15,1 ммоль) растворяли в HFIP (20 мл) и EtOAc (10 мл) и охладили до 10°C. Добавили МТО (38 мг, 1% мол.), 3-метилпиразол (73 мкл, 6% мол.) и UHP (1,6 г, 16,6 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C. Через 4 ч добавили МТО (38 мг, 1% мол.), 3-метилпиразол (73 мкл, 6% мол.), UHP (0,28 г, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C. Спустя еще 17 ч добавили МТО (38 мг, 1% мол.), 3-метилпиразол (73 мкл, 6% мол.), UHP (0,28 г, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C. Спустя еще 72 ч смесь погасили 5%-ным водным раствором бисульфита натрия (20 мл). Смесь разбавили EtOAc (80 мл), 5%-ным водным раствором бисульфита натрия (50 мл) и 5%-ным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (80 мл) и объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и сконцентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гептан-EtOAc), получая желаемый продукт (3,9 г, 73%) в виде почти белого твердого вещества. 1 H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,11 (1H, s, C4-CH), 3,46 (1H, d, J=3,9, C6-CH), 3,33 (1H, d, J=3,8, C7-CH), 2,55 (1H, ddd, J=5,6, 14,2, 18,1, C2-CH_aH_b), 2,48-2,45 (1H, m, C2-CH_aH_b), 2,39 (1H, dd, J=3,8, 16,7, C22-CH_aH_b), 2,23 (1H, dd, J=7,6, 16,8, C22-CH_aH_b), 2,01-1,91 (4H, m, C1-CH_aH_b, C12-CH_aH_b, C15-CH_aH_b, C16-CH_aH_b), 1,88 (1H, td, J=10,9, 1,3, C8-CH), 1,84-1,80 (1H, m, C20-CH), 1,72 (1H, td, J=5,2, 13,9, C1-CH_aH_b), 1,56-1,49 (2H, m, C11-CH_aH_b, C14-CH), 1,38-1,21 (6H, m, C9-CH, C11-CH_aH_b, C12-CH_aH_b, C15-CH_aH_b, C16-CH_aH_b, C17-CH), 1,18 (3H, d, J=6,8, C21-CH₃), 1,10 (3H, s, C19-CH₃), 0,77 (3H, s, C18-CH₃); 13 C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 198,3, 162,5, 131,2, 118,9, 54,6, 54,5, 52,5, 51,2, 43,2, 40,5, 38,9, 35,5, 34,6, 34,1, 33,8, 33,7, 28,2, 24,8, 23,6,

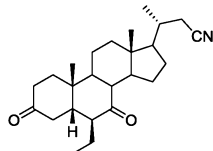
19,8, 19,3, 17,2, 11,9.

D. Синтез (6 β ,7 α ,20R)цианометил-6-этил-7-гидрокси-4-прегнен-3-она

THF (17 мл) поместили в реакционный сосуд, а затем 0,5 М раствор хлорида цинка в THF (16,8 мл), и смесь охладил до -15°C . По каплям добавили 1 М раствор этилмагнийбромида в TBME (16,8 мл) в течение примерно 1 ч, поддерживая температуру $< -7^{\circ}\text{C}$. К реакционной смеси добавили хлорид меди (I) (92 мг, 0,93 ммоль). (20R)цианометил-6,7- α -эпокси-4-прегнен-3-он (3,3 г, 9,3 ммоль) растворили в THF (19 мл) и добавили по каплям в реакционную смесь, поддерживая температуру $< -7^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при -15°C после завершения добавления. Через 1 ч по каплям добавили вторую порцию 1 М раствора этилмагнийбромида в TBME (17 мл). Смесь перемешивали при -15°C . Спустя еще 30 мин смесь погасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 мл) и оставили нагреваться до 15°C . Осадок отфильтровали и промыли TBME (50 мл). Фильтрат промыли насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 \times 50 мл) и 5%-ным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo*, получая (6 β ,7 α ,20R)цианометил-6-этил-7-гидрокси-4-прегнен-3-он (3,2 г, 89%) в виде почти белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,78 (1H, s), 3,73 (1H, t, $J=1,6$), 2,48 (1H, ddd, $J=17,5, 15,0, 4,9$), 2,40-2,36 (2H, m), 2,31 (1H, ddd, $J=8,7, 6,9, 1,9$), 2,23 (1H, dd, $J=16,7, 7,4$), 2,03 (1H, ddd, $J=13,4, 5,1, 2,3$), 1,99 (1H, dt, $J=12,7, 3,4$), 1,95-1,90 (1H, m), 1,83-1,76 (3H, m), 1,70 (1H, td, $J=5,7, 2,1$), 1,63-1,44 (6H, m), 1,37-1,16 (5H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (3H, d, $J=6,7$), 0,92 (3H, t, $J=7,4$), 0,76 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,1, 170,3, 128,7, 118,9, 72,1, 55,3, 54,8, 50,0, 44,2, 42,6, 38,9, 38,3, 37,5, 35,6, 34,1, 33,6, 28,0, 26,3, 24,8, 23,6, 20,8, 19,7, 19,3, 12,8, 11,9.

E. Синтез (5 β ,6 β ,7 α ,20R)цианометил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-она

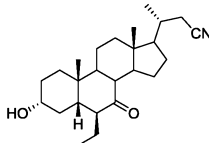
(6 β ,7 α ,20R)-Цианометил-6-этил-7-гидрокси-4-прегнен-3-он (3,1 г, 8,1 ммоль) растворили в DMF (54,5 мл) и добавили 10%-ный Pd/C (0,79 г 45%-ной дисперсии в воде). Смесь дегазировали и заполнили водородом. Через 18 ч 30 мин смесь дегазировали и заполнили аргоном, отфильтровали и промыли TBME (3 \times 60 мл). Фильтрат повторно отфильтровали и промыли TBME (2 \times 50 мл). Фильтрат промыли 5%-ным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и водную фазу повторно экстрагировали TBME (100 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором хлорида натрия (2 \times 100 мл) и сконцентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан-EtOAc), получая (5 β ,6 β ,7 α ,20R)цианометил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он (2,5 г, 80%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,69 (1H, s), 3,38 (1H, dd, $J=15,5, 13,4$), 2,39-2,34 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J=16,7, 7,4$), 2,14-2,08 (2H, m), 2,04-1,98 (2H, m), 1,94-1,90 (2H, m), 1,83-1,80 (2H, m), 1,76-1,74 (1H, m), 1,64 (1H, td, $J=11,2, 2,7$), 1,60-1,54 (2H, m), 1,51-1,40 (4H, m), 1,38-1,25 (4H, m), 1,21-1,15 (1H, m), 1,18 (3H, d, $J=6,7$), 1,05 (3H, s), 0,94 (3H, t, $J=7,1$), 0,74 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 213,7, 118,9, 71,7, 54,9, 50,0, 49,9, 47,0, 46,7, 42,7, 39,1, 37,7, 36,3, 35,9, 35,7, 34,0, 33,6, 28,1, 27,6, 24,8, 24,4, 23,7, 20,7, 19,3, 13,9, 11,9.

F. Синтез (5 β ,6 β ,20R)цианометил-6-этил-7-оксо-прегна-3-она

(5 β ,6 β ,7 α ,20R)-Цианометил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он (2,4 г, 6,3 ммоль) растворили в DCM (60,5 мл) и охладил до 0°C . В течение 1 мин добавили периодинан Десса-Мартина (DMP, 4,8 г, 11,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C . Через 1 ч добавили вторую порцию DMP (1,6 г, 3,8 ммоль). Через 2 ч добавили третью порцию DMP (1,6 г, 3,8 ммоль). Через 3 ч добавили четвертую порцию DMP (0,5 г, 1,3 ммоль). Через 3 ч 45 мин смесь разбавили смесью 10%-ный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /5%-ный водный раствор NaHCO_3 (120 мл) и TBME (90 мл) и энергично перемешали. Фазы разделили и водную фазу повторно экстрагировали TBME (60 мл). Объединенные органические фазы сконцентрировали и очищали флэш-хроматографией (гептан-EtOAc), получая (5 β ,6 β ,20R)цианометил-6-этил-

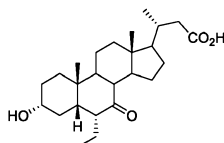
7-оксо-прегна-3-он (1,8 г, 75%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 2,43 (1H, t, $J=11,4$), 2,38 (1H, dd, $J=16,7$, 3,6), 2,30-2,20 (5H, m), 2,04 (1H, dt, $J=12,7$, 3,1), 2,01 (1H, dt, $J=9,4$, 4,7), 1,94-1,76 (7H, m), 1,66 (1H, ddd, $J=14,3$, 9,7, 4,3), 1,58-1,52 (4H, m), 1,33-1,21 (4H, m), 1,18 (3H, d, $J=6,7$), 1,15 (3H, s), 0,85 (3H, t, $J=7,4$), 0,75 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 214,4, 211,5, 118,8, 57,1, 54,0, 50,1, 48,4, 47,2, 44,7, 43,6, 43,2, 38,8, 35,8, 35,2, 34,9, 33,5, 28,1, 24,8, 24,5, 23,7, 23,4, 21,6, 19,3, 12,6, 12,3.

Г. Синтез (3 α ,5 β ,6 β ,20R)цианометил-6-этил-7-оксо-прегна



Боргидрид натрия (20 мг, 0,52 ммоль) суспендировали в изопропанол (0,8 мл) и охладили до -20°C . (5 β ,6 β ,20R)цианометил-6-этил-7-оксо-прегна-3-он (200 мг, 0,52 ммоль) растворили в этилацетате (1,7 мл) и ТВМЕ (1,2 мл) и добавили по каплям к холодной суспензии боргидрида. Смесь перемешивали при -20°C в течение 45 мин, затем погасили, добавляя 0,7 М серную кислоту (1,4 мл), и оставили нагреваться до 18°C . Смесь разбавили водой (10 мл) и ТВМЕ (10 мл) и фазы разделили. Водную фазу повторно экстрагировали ТВМЕ (10 мл) и объединенные органические экстракты промыли 5%-ным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сконцентрировали и очищали флэш-хроматографией, получая (3 α ,5 β ,6 β ,20R)цианометил-6-этил-7-оксо-прегна (113 мг, 56%, содержащий 10% 3 β -ОН) в виде бледно-желтого сиропа. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 4,00-3,99 (0,1H, m, H-3 β -ОН), 3,68-3,53 (0,9H, m, H-3 α -ОН), 2,57 (1H, dd, $J=11,6$, 11,1), 2,38 (1H, dd, $J=16,7$, 3,7), 2,23-2,20 (2H, m), 1,99-1,87 (5H, m), 1,83-1,64 (6H, m), 1,55-1,45 (3H, m), 1,31-1,18 (7H, m), 1,22 (3H, s), 1,17 (3H, d, $J=6,7$), 0,99-0,93 (1H, m), 0,84 (3H, t, $J=7,3$), 0,70 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 215,3 (3 α -C=O), 119,0 (CN), 70,5, 62,1, 54,0, 49,6, 48,7, 45,5, 42,8, 42,6, 39,8, 38,5, 35,6, 35,4, 33,6, 29,5, 28,2, 26,6, 26,0, 24,8, 24,8, 21,3, 19,4, 13,1, 12,2.

Н. Синтез (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-7-оксо-24-нор-литохолевой кислоты



(3 α ,5 β ,6 β ,20R)-Цианометил-6-этил-7-оксо-прегна (65 мг, 0,17 ммоль) растворили в метаноле (3 мл) и 30%-ном мас./об., растворе гидроксида калия (3 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 дней. Смесь охладили на ледяной бане и добавили 6 М хлористоводородную кислоту до pH 8 (2 мл). Добавили этилацетат (10 мл), а затем 6 М HCl до pH 1 (0,5 мл). Смеси дали нагреться до 18°C и фазы разделили. Органическую фазу промыли 5%-ным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сконцентрировали, получая (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-7-оксо-24-нор-литохолевую кислоту (69 мг, количественный выход) в виде бледно-желтого сиропа. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,56-3,52 (1H, m), 2,69 (1H, q, $J=6,2$), 2,48 (1H, dd, $J=15,0$, 3,3), 2,36 (1H, t, $J=11,3$), 2,22-2,17 (1H, m), 2,05-2,02 (1H, m), 1,99 (1H, dt, $J=12,8$, 3,3), 1,94-1,87 (2H, m), 1,84-1,69 (6H, m), 1,51-1,44 (3H, m), 1,32-1,09 (6H, m), 1,22 (3H, s), 1,03 (3H, d, $J=6,5$), 0,98-0,92 (1H, ddd, $J=24,4$, 12,3, 6,3), 0,86 (1H, q, $J=12,6$), 0,80 (3H, t, $J=7,4$), 0,69 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 212,9, 178,8, 71,2, 54,8, 52,0, 50,7, 49,9, 49,0, 43,7, 72,7, 41,2, 38,9, 35,7, 34,2, 33,5, 31,7, 29,8, 28,4, 24,6, 23,5, 21,8, 19,6, 18,8, 12,1, 12,0.

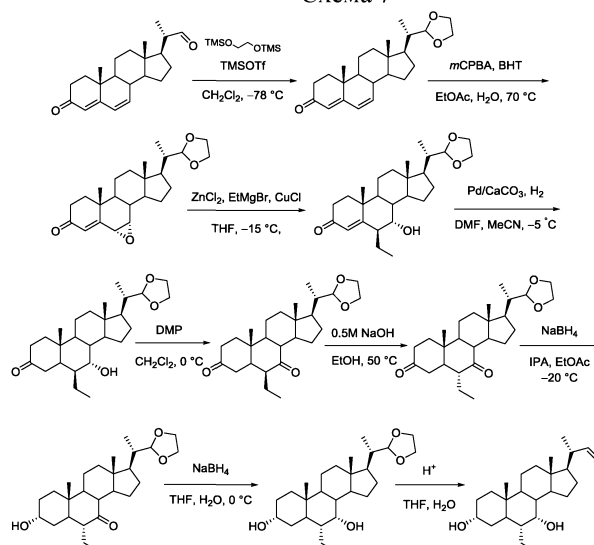
Альтернативно, продукт стадии Н можно превратить в соединение общей формулы (XXI), в котором R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, путем восстановления, например, боргидридом натрия.

Как очевидно специалисту в данной области техники, синтетический путь, показанный на схеме 5, может быть адаптирован путем конверсии нитрильной группы в карбоновую кислоту на более ранней стадии с последующей, если это необходимо, защитой карбоксильной группы, например, в виде сложного эфира.

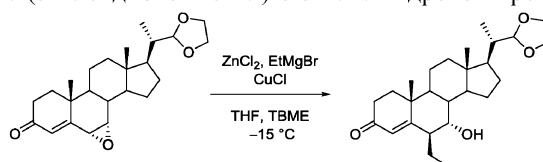
Пример 6. Получение соединения общей формулы (IF) с альдегидной боковой цепью.

На схеме 7 показан способ превращения соединения общей формулы (II) с альдегидной боковой цепью в соединение общей формулы (IF) с альдегидной боковой цепью. Первой стадией способа является защита альдегидной группы в виде диоксолановой группы. Затем соединение общей формулы (II) последовательно превращают в соединения общих формул (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) и (IF) с использованием реагентов, показанных на схеме 7, все еще с защищенной альдегидной группой. Затем защиту удаляют обработкой кислотой.

Схема 7

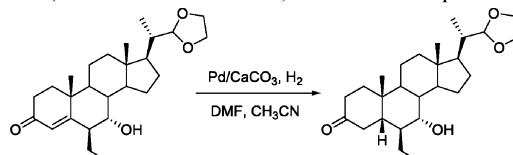


А. Синтез (6β,7α,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-она



0,5 М раствор ZnCl_2 в THF (3,1 мл) и THF (4 об., 4 мл) охладил до -15°C и по каплям добавили 1 М раствор EtMgBr в TBME (4,7 мл) в течение 10 мин, поддерживая температура ниже -12°C . Затем CuCl (13 мг, 0,13 ммоль) добавили одной порцией, а затем по каплям добавили раствор (6α,7α,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-4-ен-3-она (из примера 1F) (1,0 г, 2,6 ммоль) в THF (8 об., 8 мл) в течение 16 мин, поддерживая температуру ниже -12°C . Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 40 мин (TLC, элюент EtOAc : гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя), нагрели до комнатной температуры и погасили путем добавления по каплям насыщенного водного раствора NH_4Cl (2,5 об., 2,5 мл). Затем реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл), промыли насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×50 мл) и водой (2×50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C . После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (6β,7α,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-он в виде почти белого кристаллического твердого вещества (1,06 г). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,78 (1H, s), 4,85 (1H, d, $J=2,0$), 3,94 (2H, m), 3,89 (2H, m), 3,74 (1H, m), 2,46 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,06-1,93 (3H, m), 1,85-1,68 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,58-1,25 (6H, m), 1,25 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (1H, m), 0,95 (3H, d, $J=6,7$), 0,91 (3H, t, $J=7,4$), 0,75 (3H, s). ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,1, 170,4, 128,7, 106,0, 72,3, 65,2, 65,1, 55,1, 52,3, 49,6, 44,4, 42,9, 39,3, 39,1, 38,3, 37,5, 35,7, 34,1, 27,3, 26,4, 23,9, 20,9, 19,7, 12,8, 11,7, 11,6.

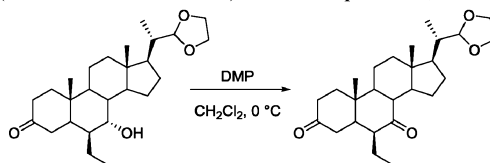
В. Синтез (5β,6β,7α,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-она



5%-ный Pd на CaCO_3 (90 мг, 0,2 мас.экв.) поместили в колбу в атмосфере аргона, а затем добавили раствор (6β,7α,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-она (450 мг, 1,1 ммоль) в DMF (3 об., 2,25 мл) и MeCN (6 об., 84,5 мл). Колбу продули аргоном, затем перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч (TLC, элюент EtOAc :гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) реакционную смесь продули аргоном, а затем отфильтровали через PTFE фильтр (размер пор 0,45 мкм). Фильтр промыли EtOAc (2×25 мл). Органическую фазу промыли водой (3×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C . После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (5β,6β,7α,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он в виде почти белого кристаллического твердого вещества (167 мг). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 4,85 (1H, d, $J=2,0$), 3,95 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,70 (1H, s), 3,37 (1H, dd, $J=13,5$, 15,5), 2,37 (1H, m), 2,11 (2H, m), 2,04-1,91 (4H, m), 1,81 (2H, m), 1,62-1,65 (3H, m), 1,55-1,40 (8H, m), 1,31-1,25 (2H, m), 1,18 (1H, m), 1,05 (3H, s), 0,95 (6H, m), 0,72 (3H, s). ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 213,8, 106,0,

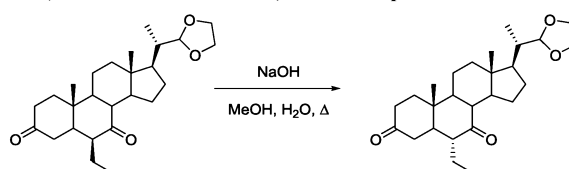
72,0, 65,2, 65,0, 52,4, 49,7, 49,6, 47,0, 46,8, 43,0, 39,3, 37,7, 36,3, 36,1, 35,8, 34,1, 31,9, 27,7, 27,4, 24,4, 24,0, 22,7, 20,8, 13,9, 11,6.

С. Синтез (5 β ,6 β ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-диона



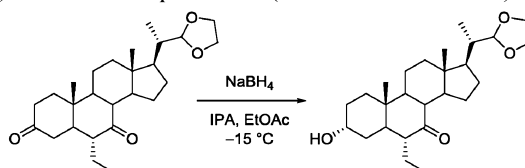
К раствору (5 β ,6 β ,7 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-она (110 мг, 0,25 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 об., 2,75 мл) в атмосфере аргона добавили периодинан Десса-Мартина (127 мг, 0,3 ммоль). Через 30 мин (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) реакцию смесь разбавили EtOAc и смесью 10%-ный Na₂S₂O₃/2%-ный NaHCO₃ и перемешивали в течение 1 ч. Фазы разделили и водный раствор экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промыли 1 М водным раствором NaOH (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали in vacuo при 40 °C, получая неочищенный (5 β ,6 β ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-дион в виде белого твердого вещества (104 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 4,85 (1H, d, J=2,0), 3,94 (2H, m), 3,84 (2H, m), 2,42 (1H, t, J=11,4), 2,32-2,19 (4H, m), 2,06 (1H, m), 2,02-1,75 (8H, m), 1,65 (1H, m), 1,59-1,39 (6H, m), 1,29-1,17 (2H, m), 1,15 (3H, s), 0,94 (3H, d, J=6,7), 0,84 (3H, t, J=7,3), 0,73 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 214,6, 211,6, 105,9, 65,2, 65,0, 57,1, 51,5, 49,8, 48,4, 47,4, 44,9, 43,6, 43,4, 39,2, 39,0, 35,8, 35,3, 34,9, 27,4, 24,8, 23,8, 23,4, 21,7, 12,6, 12,0, 11,7.

Д. Синтез (5 β ,6 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-диона

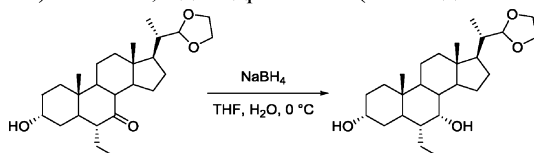


Раствор (5 β ,6 β ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-диона (100 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (20 об.) нагрели до 50 °C и добавили водный раствор 0,5 М NaOH (0,65 ммоль). Через 16 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) реакцию смесь разбавили EtOAc (10 мл), промыли водой (2×10 мл), а затем 5%-ным водным раствором NaCl (1×10 мл). Объединенные органические фазы промыли 1 М водным раствором NaOH (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и in vacuo при 40 °C, получая (5 β ,6 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-дион в виде прозрачного масла (80 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 4,85 (1H, d, J=2,0), 3,93 (2H, m), 3,84 (2H, m), 2,74 (1H, q, J=4,6), 2,47 (1H, t, J=11,3), 2,30-2,16 (4H, m), 2,10-2,02 (3H, m), 1,98 (1H, m), 1,91-1,79 (3H, m), 1,72 (5H, m), 1,47-1,37 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,23 (1H, m), 1,07 (1H, m), 0,98 (1H, m), 0,94 (3H, d, J=6,7), 0,81 (3H, t, J=7,4), 0,71 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 212,0, 210,6, 105,9, 65,2, 65,0, 52,3, 52,2, 51,3, 50,0, 48,4, 43,7, 42,9, 39,1, 38,7, 38,3, 36,7, 35,9, 35,5, 27,5, 24,7, 22,9, 22,2, 18,6, 11,9, 11,8, 11,7.

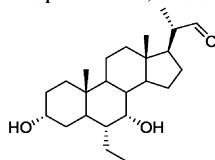
Е. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-7-она



NaBH₄ (80 мг, 0,2 ммоль) в IPA (1,6 мл) охладил до -15 °C. (5 β ,6 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-дион (80 мг, 0,2 ммоль) в EtOAc (1,6 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин. Через 30 мин (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) реакцию смесь нагрели до комнатной температуры и погасили, добавляя по каплям в течение 5 мин 0,7 М водный раствор H₂SO₄ (7 об.). Реакционную смесь разбавили EtOAc (10 мл), органическую фазу промыли водой (3×5 мл) и 5%-ным водным раствором NaCl (1×5 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали in vacuo при 40 °C, получая (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-7-он в виде прозрачного масла (60 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 4,85 (1H, d, J=1,9), 3,93 (2H, m), 3,84 (2H, m), 3,52 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J=5,7, 12,9), 2,21 (1H, m), 2,0-1,92 (2H, m), 1,86-1,67 (8H, m), 1,51-1,34 (6H, m), 1,25 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,20-1,10 (3H, m), 0,93 (3H, d, J=6,7), 0,88 (1H, m), 0,80 (3H, t, J=7,4), 1,66 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 212,7, 106,0, 71,2, 65,3, 65,0, 52,0, 51,3, 50,7, 50,0, 48,5, 43,7, 43,0, 39,2, 38,8, 35,7, 34,3, 31,8, 29,9, 27,6, 24,9, 23,5, 21,9, 18,8, 12,0, 11,9, 11,7.

F. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-20-(этилендиоксиметил)прегнана

К раствору (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-7-она (60 мг, 0,14 ммоль) в THF (5 мл) и воде (1,25 мл) при 0°C добавили одну порцию NaBH₄ (53 мг, 1,4 ммоль). Через 2 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и погасили, добавляя MeOH:H₂O 1:1 (2 мл), а затем по каплям в течение 5 мин 2 М водный раствор H₂SO₄ (1 мл). Реакционную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и промыли водой (3×20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл) и объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором NaCl (1×5 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C, получая (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-20-(этилендиоксиметил)прегнан в виде прозрачного масла (58 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 4,85 (1H, d, J=2,0), 3,94 (2H, m), 3,84 (2H, m), 3,40 (1H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,80-1,75 (5H, m), 1,70-1,63 (2H, m), 1,61-1,56 (1H, m), 1,53-1,12 (15H, m), 1,01 (1H, m), 0,94 (3H, d, J=6,7), 0,90 (5H, m), 0,67 (3H, s), ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 104,9, 71,2, 69,7, 64,1, 63,9, 51,1, 48,8, 44,1, 41,9, 40,0, 39,0, 38,3, 38,2, 34,4, 34,3, 32,8, 32,1, 29,5, 26,3, 22,8, 22,0, 21,1, 19,6, 10,5, 10,4, 10,4.

G. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-аля

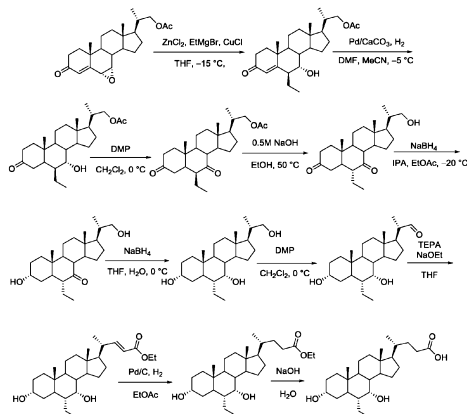
(3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-Этил-3,7-дигидрокси-20-(этилендиоксиметил)прегнан (58 мг, 0,14 ммоль) в MeCN (1 мл, 17 об.), H₂O (0,29 мл, 5 об.) и TFA (0,29 мл, 5 об.) кипятили с обратным холодильником. Через 2 ч (TLC, элюент 1:1 EtOAc: гептан, визуализация с использованием анисальдегидного красителя) реакционную смесь вылили на 5%-ный водный NaHCO₃ (30 мл) и разбавили CH₂Cl₂ (10 мл). После перемешивания в течение 15 мин фазы разделили и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C, получая (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-аль в виде смеси C20 эпимеров в виде прозрачного масла (51 мг). Данные ЯМР совпадают с таковыми для аутентичного образца (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-аля.

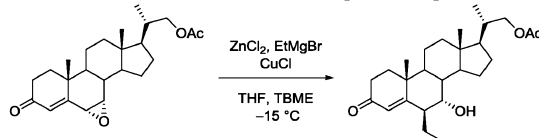
Соединение общей формулы (IF) с альдегидной боковой цепью затем может быть превращено в соединение общей формулы (XXI), в котором -YR^{4a} представляет собой C(O)OH, путем окисления с использованием любого подходящего способа. В одном из таких способов альдегид может быть непосредственно окислен до кислоты с использованием реакции Джонса или KMnO₄. Альтернативно, если необходимо удлинение цепи, то в результате реакции олефинирования с последующим омылением получают соединение, в котором R^{4a} представляет собой C(O)OH, но в котором Y был удлинен, как показано в примере 7.

Пример 7. Получение соединения общей формулы (XXI) через соединения общей формулы (I), содержащих в боковой цепи OH и альдегидную группу.

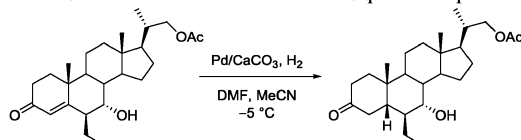
На схеме 8 ниже показан способ превращения соединения общей формулы (II), в котором -YR⁴ представляет собой -CH₂OH, в соединение общей формулы (XXI), в котором -YR^{4a} представляет собой CH₂CH₂C(O)OH

Схема 8

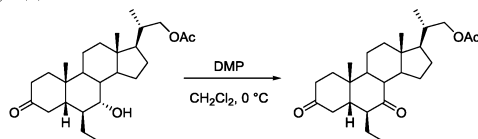


А. Синтез (6 β ,7 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-она

В реакционный сосуд в атмосфере аргона поместили 0,5 М раствор ZnCl_2 в THF (20,2 мл), а затем добавили THF (4 об., 26 мл) и охладили до -15°C . Добавили 1 М раствор EtMgBr в TBME (27 мл) в течение 10 мин при поддержании температуры ниже -12°C . Затем одной порцией добавили CuCl (84 мг, 0,84 ммоль). Добавили (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-ацетоксиметил-прегна-4-ен-3-он (6,5 г, 16,8 ммоль) в THF (8 об., 16 мл) в реакционный сосуд в течение 16 мин, поддерживая температуру ниже -12°C , и реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь погасили, добавляя по каплям насыщенный водный раствор NH_4Cl (2,5 об., 17 мл). Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат промыли насыщенным водным раствором NH_4Cl (2×50 мл) и 5%-ным водным раствором NaCl (2×50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C . Неочищенный (6 β ,7 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-он (6,7 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,77 (1H, s), 4,07 (1H, dd, $J=10,6$, 3,1), 3,79 (1H, dd, $J=10,6$, 7,4), 3,74 (1H, s), 2,47 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,32 (1H, t, $J=8,1$), 2,05 (3H, s), 2,04-1,98 (3H, m), 1,90-1,65 (5H, m), 1,60-1,35 (7H, m), 1,30-1,15 (6H, m), 1,02 (3H, d, $J=6,6$), 0,91 (3H, t, $J=7,3$), 0,76 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,2, 171,4, 170,9, 128,5, 72,1, 69,4, 55,3, 52,6, 49,9, 44,2, 42,6, 39,0, 38,3, 37,4, 35,8, 35,6, 34,1, 27,6, 26,3, 23,7, 21,0, 20,8, 19,7, 17,1, 12,8, 11,9.

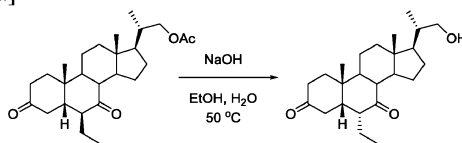
В. Синтез (5 β ,6 β ,7 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-она

5%-ный Pd/CaCO_3 (274 мг, 0,2 мас.экв.) поместили в колбу в атмосфере аргона. Поместили (6 β ,7 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-он (1,37 г, 3,3 ммоль) в DMF (3 об., 4,1 мл), а затем MeCN (6 об., 8,2 мл). Колбу продули аргоном, водородом и перемешивали при комнатной температуре. Спустя 24 ч реакционную смесь продули аргоном и отфильтровали через фильтрующий слой Whatman® GF/B (размер пор стекловолокна 1 мкм). Твердые вещества промыли EtOAc (2×25 мл). Фильтрат затем промыли H_2O (3×30 мл), сушили над Na_2SO_4 и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C . После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (5 β ,6 β ,7 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он в виде почти белого кристаллического твердого вещества (0,96 г, 69%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 4,08 (1H, dd, $J=10,7$, 3,4), 3,79 (1H, dd, $J=10,7$, 7,3), 3,71 (1H, s), 3,36 (1H, dd, $J=15,5$, 13,5), 2,36 (1H, td, $J=14,1$, 4,6), 2,11 (1H, m), 2,06 (3H, s), 2,03-1,10 (21H, m), 1,05 (3H, s), 1,03 (3H, d, $J=6,6$), 0,94 (3H, t, $J=7,1$), 0,73 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 213,7, 171,4, 72,0, 69,5, 52,7, 49,9, 49,8, 47,0, 46,7, 42,8, 39,3, 37,7, 36,3, 36,0, 35,8, 35,7, 34,2, 27,7, 27,6, 24,4, 23,9, 21,0, 20,8, 17,2, 13,9, 11,8.

С. Синтез (5 β ,6 β ,20S)-6-этил-3,7-диоксо-23,24-динор-холан-22-ол ацетата [или (5 β ,6 β ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-прегна-3,7-диона]

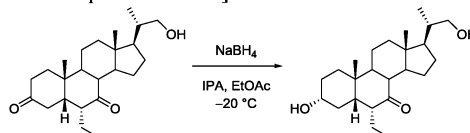
(5 β ,6 β ,7 α ,20S)-20-Ацетоксиметил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он (3,31 г, 7,9 ммоль) растворили в CH_2Cl_2 (25 об., 83 мл) в атмосфере аргона и охладили до 0°C . Периодинан Десса-Мартина (4,0 г, 9,5 ммоль) добавили порциями в течение 5 мин. Через 20 мин реакцию погасили, добавляя 10%-ный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2%-ный водный раствор NaHCO_3 (20 мл), и смесь перемешивали в течение 20 мин. Раствор разбавили EtOAc (100 мл) и H_2O (100 мл). Водный слой отделили и экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промыли 1 М водным раствором NaOH (50 мл), затем 5%-ным водным раствором NaCl (50 мл), и полученный мутный раствор пропустили через слой силикагеля и промыли его EtOAc (2×100 мл). После концентрирования *in vacuo* при 40°C с последующей очисткой с помощью колоночной хроматографии получили (5 β ,6 β ,20S)-6-этил-3,7-диоксо-23,24-динор-холан-22-ол ацетат в виде белого кристаллического твердого вещества (2,39 г, 73%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 4,08 (1H, dd, $J=10,7$, 3,4), 3,79 (1H, dd, $J=10,7$, 7,4), 2,44 (1H, t, $J=11,4$), 2,31-2,19 (4H, m), 2,05 (3H, s), 2,00 (1H, m), 1,92-1,71 (6H, m), 1,65 (1H, m), 1,59-1,47 (3H, m), 1,39-1,17 (7H, m), 1,16 (3H, s), 1,03 (3H, d, $J=6,7$), 0,85 (3H, t, $J=7,4$), 0,75 (3H, s); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 214,6, 211,6, 171,3, 69,4, 57,3, 52,0, 50,0, 48,5, 47,3, 44,9, 43,6, 43,2, 39,0, 35,8, 35,7, 35,3, 35,0, 27,7, 24,7, 23,8, 23,5, 21,7, 21,0, 17,2, 12,6, 12,2.

Д. Синтез (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3,7-диоксо-23,24-динор-холан-22-ола [или (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-20-гидроксиметил-прегна-3,7-диона]



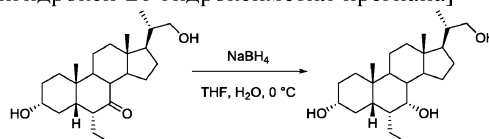
К суспензии ацетата (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3,7-диоксо-23,24-динор-холан-22-ола (1,77 г, 4,2 ммоль) в EtOH (12 об., 21,5 мл) при 50°C добавили по каплям 0,5 М водный раствор NaOH (18,9 мл, 9,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч, затем охладили до комнатной температуры, разбавили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Фазы разделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором NaCl (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали in vacuo при 40°C. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3,7-диоксо-23,24-динор-холан-22-ол в виде белого кристаллического твердого вещества (1,35 г, 86%). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 3,64 (1H, dd, J=10,4, 2,9), 3,37 (1H, dd, J=10,3, 7,1), 2,69 (1H, m), 2,47 (1H, t, J=11,3), 2,30-2,16 (5H, m), 2,10-2,03 (2H, m), 1,94-1,80 (3H, m), 1,72-1,49 (6H, m), 1,43 (1H, br,s), 1,33 (3H, s), 1,32-1,17 (3H, m), 1,06 (3H, d, J=6,7), 0,98 (1H, m), 0,81 (3H, t, J=7,4), 0,71 (3H, s); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 212,1, 210,6, 67,8, 52,4, 52,2, 51,5, 50,0, 48,7, 43,7, 42,7, 38,8, 38,6, 38,3, 36,7, 35,9, 35,5, 27,9, 24,7, 22,9, 22,3, 18,6, 16,8, 12,2, 11,8.

Е. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динор-холан-22-ола [или (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-20-гидроксиметил-прегна-7-она]

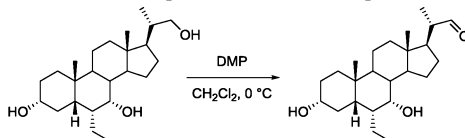


NaBH₄ (136 мг, 3,6 ммоль) в IPA (6,5 об., 9 мл) охладили до -15°C, затем добавили раствор (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3,7-диоксо-23,24-динор-холан-22-ола (1,35 г, 0,36 ммоль) в EtOAc (6,5 об., 9 мл) по каплям в течение 10 мин. Через 20 мин реакцию смесь нагрели до комнатной температуры и погасили, добавляя по каплям 0,7 М водный раствор H₂SO₄ (7 об., 9,45 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл), органическую фазу промыли H₂O (3×50 мл) и 5%-ным водным раствором NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали in vacuo при 40°C. После очистки с помощью колоночной хроматографии и концентрирования в вакууме при 40°C получили (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динор-холан-22-ол в виде бесцветного твердого вещества (0,83 г, 61%). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 3,64 (1H, dd, J=10,5, 3,2), 3,53 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J=10,4, 7,1), 2,69 (1H, m), 2,35 (1H, t, J=11,2), 2,20 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,92-1,67 (8H, m), 1,57-1,43 (3H, m), 1,34-1,23 (2H, m), 1,23 (3H, s), 1,21-1,10 (4H, m), 1,04 (3H, d, J=6,6), 0,98-0,83 (2H, m), 0,80 (3H, t, J=7,4), 0,67 (3H, s); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 212,9, 71,2, 67,9, 52,0, 51,6, 50,7, 50,0, 48,8, 43,7, 42,8, 38,9, 38,7, 35,7, 34,3, 31,8, 29,6, 27,9, 24,8, 23,5, 21,9, 18,8, 16,8, 12,1, 12,0.

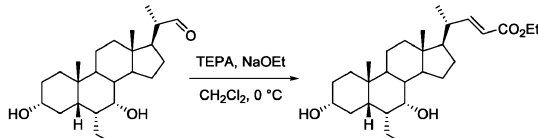
Ф. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-ола [или (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-20-гидроксиметил-прегна]



(3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-Этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динор-холан-22-ол (0,83 г, 2,2 ммоль) в THF (30 мл) и воде (7,5 мл) охладили до 0°C и добавили NaBH₄ (830 мг, 22 ммоль) в 4 порции в течение 15 мин. Через 2 ч реакцию смесь нагрели до комнатной температуры и погасили, добавляя MeOH:H₂O 1:1 (15 мл), а затем добавили по каплям 2 М водный раствор H₂SO₄ (11 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавили EtOAc (100 мл) и промыли H₂O (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором NaCl (3×100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме при 40°C, получая (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-ол в виде белого твердого вещества (0,53 г, 64%). ¹H ЯМР (700 МГц, MeOD): δ = 3,64 (1H, s), 3,57 (1H, dd, J=10,6, 3,1), 3,30 (1H, m), 3,23 (1H, dd, J=10,5, 7,4), 2,00 (1H, m), 1,90-1,70 (6H, m), 1,59 (1H, m), 1,57-1,44 (6H, m), 1,42-1,27 (5H, m), 1,21 (2H, m), 1,13 (1H, m), 1,04 (3H, d, J=6,6), 1,00 (1H, m), 0,91 (3H, s), 0,90 (3H, t, J=7,7), 0,71 (3H, s); ¹³C ЯМР (176 МГц, MeOD): δ = 71,7, 69,7, 66,5, 52,5, 50,0, 45,5, 42,3, 41,7, 40,1, 39,5, 38,8, 35,3, 35,1, 33,1, 32,9, 29,8, 27,5, 23,2, 22,3, 22,0, 20,5, 15,9, 10,9, 10,6.

G. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-оля

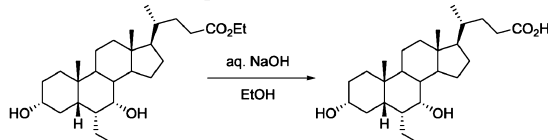
(3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-Этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-ол (421 мг, 1,11 ммоль) в DMF (50 об., 20 мл) охладили до 0°C. Порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (473 мг, 1,12 ммоль). Через 2,5 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 7:3, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) реакцию погасили, добавляя 10%-ный водный раствор NaHSO₃/2%-ный водный раствор NaHCO₃ (5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавили EtOAc (100 мл) и 5%-ным NaCl (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические фазы промыли 2 М водным раствором NaOH (50 мл) и 5%-ным водным раствором NaCl (4×50 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-аль в виде смеси 3:1 с (5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-7-оксо-23,24-динор-холан-22-алем (белая пена, 230 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 9,56 (1H, d, J=3,4), 3,71 (1H, br, s), 3,44-3,36 (1H, m), 2,38-2,33 (1H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,83-1,81 (2H, m), 1,80-1,78 (2H, m), 1,74-1,36 (10H, m), 1,34-1,18 (8H, m), 1,14 (3H, d, J=6,8), 0,91 (3H, s), 0,88 (3H, t, J=7,07), 0,71 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 205,1, 72,3, 70,9, 51,0, 49,9, 49,5, 45,1, 43,3, 41,2, 40,0, 39,3, 35,6, 35,5, 34,0, 33,4, 30,6, 27,1, 24,1, 23,1, 22,2, 20,7, 13,5, 12,2, 11,6.

H. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты этилового эфира

Реагент HWE получали путем добавления по каплям TEPA (262 мкл, 1,32 ммоль) к NaOEt (91 мг, 1,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь добавляли по каплям в течение 10 мин к раствору (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динор-холан-22-оля (199 мг, 0,528 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя). Смесь разбавили H₂O (20 мл) и CH₂Cl₂ (15 мл). Водный слой отделили и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили этиловый эфир (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты в виде белой пены (158 мг). Выделенный продукт представляет собой смесь 4:1 желаемого (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты этилового эфира и (5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-7-дигидрокси-3-оксо-22-холан-24-овой кислоты этилового эфира. ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,83 (1H, dd, J=9,0, 15,6), 5,73 (1H, d, J=15,3), 4,17 (2H, q, J=7,1), 3,69 (1H, m), 3,40 (1H, m), 2,30-2,25 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,85-1,76 (2H, m), 1,76-1,62 (5H, m), 1,59 (1H, m), 1,54-1,34 (7H, m), 1,29 (3H, t, J=7,1), 1,33-1,23 (6H, m), 1,09 (3H, d, J=6,6), 0,90 (3H, s), 0,90 (3H, t, J=7,4), 0,68 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 167,1, 154,7, 119,0, 72,3, 70,8, 60,1, 54,9, 50,4, 45,2, 43,0, 41,0, 40,1, 39,8, 39,5, 35,6, 35,5, 34,0, 33,3, 30,6, 28,2, 23,7, 23,1, 22,2, 20,7, 19,3, 14,3, 12,1, 11,7.

I. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овой кислоты этилового эфира.

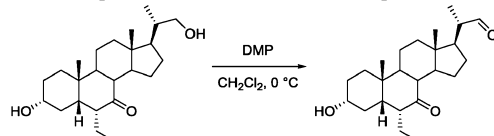
10%-ный палладий на углеводе (79 мг) поместили в колбу в атмосфере аргона. Затем добавили раствор этилового эфира (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты (135 мг, 0,312 ммоль) в EtOAc (51 об., 7,0 мл) и колбу продули H₂. Через 70 ч (TLC, элюент EtOAc: гептан 1:1, визуализация с использованием анисальдегидного красителя) реакцию смесь отфильтровали через PTFE фильтр (0,45 мкм) и фильтр промыли EtOAc (10 мл). После концентрирования в вакууме при 40°C получили (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овой кислоты этиловый эфир (134 мг) в виде смеси 4:1 с (5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-24-овой кислоты этиловым эфиром. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 4,13 (2H, q, J=7,2), 3,46-3,37 (1H, m), 2,41-2,32 (1H, m), 2,28-2,19 (1H, m), 1,89-1,76 (6H, m), 1,76-1,57 (5H, m), 1,54-1,34 (12H, m), 1,27 (3H, t, J=7,1), 1,25-1,12 (4H, m), 0,98-0,88 (9H, m), 0,68 (3H, s). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ = 167,1, 154,7, 119,0, 72,3, 70,8, 60,1, 54,9, 50,4, 45,2, 43,0, 41,0, 40,1, 39,8, 39,5, 35,6, 35,5, 34,0, 33,3, 30,6, 28,2, 23,7, 23,1, 22,2, 20,7, 19,3, 14,3, 12,1, 11,7.

J. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овой кислоты (обетихолевая кислота)

К этиловому эфиру (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овой кислоты (118 мг, 0,272 ммоль) в EtOH (34 об., 4 мл) при 50°C добавили 0,5 М водный раствор NaOH (1,2 мл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя), а затем добавили 0,5 М водный раствор NaOH (1 мл, 0,5 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь погасили 3 М водным раствором HCl (2 мл). Водную фазу отделили и экстрагировали EtOAc (3 \times 15 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали *in vacuo* при 40°C. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-холан-24-овую кислоту (108 мг, белая пена) в виде смеси 4:1 с (5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-24-овой кислотой. Данные ЯМР соответствовали таковым для аутентичного образца кислоты.

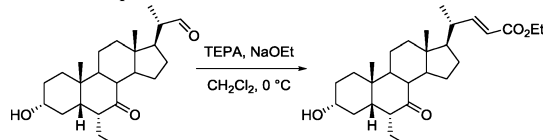
Альтернативно, продукт стадии E можно превратить в (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-24-овую кислоту через 7-оксо промежуточное соединение с альдегидной группой в боковой цепи.

К. Синтез (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динор-холан-22-оля

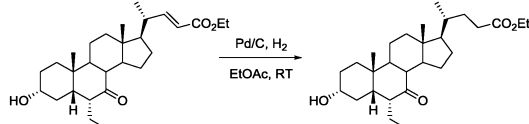


К раствору (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динор-холан-22-оля (0,5 г, 1,33 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 об. 50 мл) при 0°C в атмосфере аргона порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (564 мг, 1,33 ммоль) в течение 20 мин. Через 2,5 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) реакцию погасили, добавляя 10%-ный водный раствор Na₂S₂O₃/2%-ный водный раствор NaHCO₃ (10 мл), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Раствор разбавили EtOAc (100 мл) и H₂O (100 мл). Водный слой отделили и экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промыли 1 М водным раствором NaOH (50 мл), 5%-ным водным раствором NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали в вакууме при 40°C. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динор-холан-22-аль в виде непрозрачного масла (229 мг) вместе с извлеченным исходным материалом (144 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 9,57 (1H, d, J=3,4), 3,54 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J=5,7, 13,0), 2,35 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,97-1,90 (2H, m), 1,85-1,68 (7H, m), 1,55-1,46 (4H, m), 1,41-1,34 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,22-1,15 (3H, m), 1,12 (3H, d, J=6,9), 1,01 (1H, m), 0,87 (1H, m), 0,81 (3H, t, J=7,4), 0,70 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 212,4, 205,0, 71,1, 52,0, 50,6, 50,3, 49,8, 49,2, 48,4, 43,7, 43,2, 38,7, 35,7, 34,3, 31,8, 29,8, 27,1, 25,0, 23,5, 21,8, 18,8, 13,6, 12,5, 12,0.

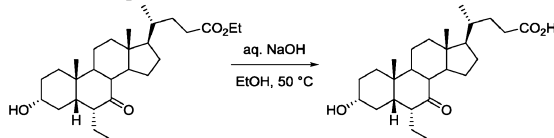
Л. Синтез (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-22-холан-24-овой кислоты этилового эфира



К суспензии NaOEt (43 мг, 0,63 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,8 мл) при 0°C добавили по каплям ТЕРА и раствор нагрели до комнатной температуры. Затем смесь ТЕРА/NaOEt добавляли по каплям к раствору (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,4-динор-холан-22-оля (195 мг, 0,52 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь повторно охладили до 0°C и добавили еще одну аликвоту смеси ТЕРА/NaOEt. Реакционную смесь перемешивали при 0°C и через 0,5 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя) добавили H₂O (3 об., 0,6 мл) и реакционную смесь нагрели до комнатной температуры. Раствор разбавили CH₂Cl₂ (10 мл) и промыли H₂O (10 мл). Водный слой отделили и экстрагировали CH₂Cl₂ (10 мл). Объединенные органические слои промыли 5%-ным водным раствором NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-22-холан-24-овой кислоты этиловый эфир в виде непрозрачного масла (130 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,82 (1H, dd, J=9,0, 15,5), 5,72 (1H, d, J=15,5), 4,17 (2H, q, J=7,1), 3,53 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J=5,8, 13,0), 2,36 (1H, t, J=11,3), 2,26 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,85-1,68 (9H, m), 1,47 (3H, m), 1,28 (3H, t, J=7,3), 1,27-1,23 (3H, m), 1,22 (3H, s), 1,20-1,10 (3H, m), 1,08 (3H, d, J=6,7), 0,97-0,83 (2H, m), 0,80 (3H, t, J=7,4), 0,68 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 212,6, 167,1, 154,5, 119,1, 71,1, 60,2, 54,0, 52,0, 50,6, 49,9, 48,9, 43,7, 42,9, 39,5, 38,8, 35,7, 34,3, 31,8, 29,9, 28,2, 24,7, 23,5, 21,8, 19,4, 18,8, 14,3, 12,4, 12,0.

М. Синтез (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-24-овой кислоты этилового эфира

10%-ный палладий на углеводе (53 мг) поместили в колбу в атмосфере аргона. Добавили раствор (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-22-холан-24-овой кислоты (107 мг, 0,24 ммоль) в EtOAc (5,4 мл), и реакционную смесь продули аргоном, а затем H₂. Через 16 ч при комнатной температуре (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием анисальдегидного красителя) реакционную смесь отфильтровали через PTFE-фильтр (0,45 мкм) и фильтр промыли EtOAc (10 мл). После концентрирования в вакууме при 40°C получили этиловый эфир (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-24-овой кислоты в виде прозрачного масла (86 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 4,12 (2H, ddd, J=1,5, 7,1, 14,2), 3,53 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J=5,7, 13,0), 2,35 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,85-1,66 (9H, m), 1,50-1,39 (4H, m), 1,36-1,29 (2H, m), 1,25 (3H, t, J=7,1), 1,21 (3H, s), 1,20-1,08 (4H, m), 0,92 (3H, d, J=6,6), 0,90-0,82 (2H, m), 0,80 (3H, t, J=7,4), 0,65 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 212,8, 174,3, 71,2, 60,2, 54,8, 52,0, 50,7, 49,9, 49,0, 43,7, 42,7, 39,0, 35,7, 35,2, 34,3, 31,8, 31,3, 31,0, 29,9, 28,3, 24,6, 23,5, 21,9, 18,8, 18,4, 14,3, 12,1, 12,0.

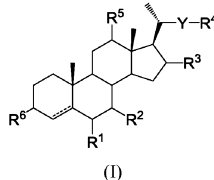
N. Синтез (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокс-7-оксо-холан-24-овой кислоты

К раствору (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-24-овой кислоты этилового эфира (73 мг, 0,16 ммоль) в EtOH (1 мл) при 50°C по каплям добавили 0,5 М водный раствор NaOH (0,72 мл, 0,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч (TLC, элюент EtOAc:гептан 1:1, визуализация с использованием церий-аммониевого молибдатного красителя), погасили, добавляя 2 М водный раствор HCl (1 мл), а затем разбавили H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Фазы разделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 \times 10 мл). Объединенные органические фазы промыли 5%-ным водным раствором NaCl (2 \times 10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали in vacuo при 40°C. После очистки с помощью колоночной хроматографии получили (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холан-24-овую кислоту в виде масла (54 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 3,53 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J=6,1, 12,9), 2,37 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,0-1,89 (2H, m), 1,85-1,68 (7H, m), 1,50-1,40 (4H, m), 1,38-1,23 (5H, m), 1,22 (3H, s), 1,20-1,09 (4H, m), 0,93 (3H, d, J=6,6), 0,91-0,83 (2H, m), 0,80 (3H, t, J=7,4), 0,65 (3H, s). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 213,0, 179,6, 71,2, 54,8, 52,0, 50,7, 49,9, 49,0, 43,7, 42,7, 39,0, 35,7, 35,2, 34,3, 31,7, 31,0, 30,8, 29,8, 28,3, 24,6, 23,5, 21,9, 18,8, 18,4, 12,1, 12,0.

В примерах 1-7 показано, как различные боковые цепи YR⁴ соединений общей формулы (I) можно подвергать взаимному превращению и как соединения общих формул (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) и (IF) можно превращать в требуемые продукты общей формулы (XXI).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



где --- представляет собой одинарную или двойную углерод-углеродную связь;

R¹ представляет собой C₁₋₄ алкил;

R² представляет собой =O или OH или

R² и R¹ вместе образуют эпоксидную группу;

R³ представляет собой H;

когда --- представляет собой двойную углерод-углеродную связь, Y представляет собой связь или алкиленовую или алкениленовую линкерную группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода;

когда --- представляет собой одинарную углерод-углеродную связь, Y представляет собой связь или алкиленовую линкерную группу, имеющую от 1 до 20 атомов углерода;

R⁴ представляет собой галоген, CN, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), CH(SR¹⁰)(SR¹¹), NR¹⁰R¹¹, CH[C(O)OR¹⁰]₂, азид или группу-миметик карбоновой кислоты, выбранную из -SO₂-NHR³⁰, C(O)NH-SO₂R³⁰, NHC(O)NH-SO₂R³⁰, где R³⁰ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил или фенил, возможно замещенный

O(C₁₋₄ алкилом), где C₁₋₄ алкил возможно замещен по меньшей мере одним атомом галогена, и тетразола, возможно замещенного SO₂(C₁₋₄ алкилом), SO₂-фенилом или SO₂-толилом;

где каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой:

a) водород; или

b) C₁₋₂₀ алкил; или

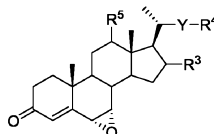
c) когда R⁴ представляет собой CH(OR¹⁰)(OR¹¹), CH(SR¹⁰)(SR¹¹) или NR¹⁰R¹¹, группы R¹⁰ и R¹¹ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием 3-10-членного гетероциклического кольца, которое содержит два атома кислорода или два атома серы или атом азота;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой =O;

или его соль или его изотопно-меченый вариант.

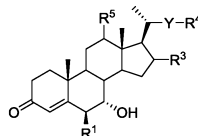
2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение общей формулы (IA)



(IA)

где R³, Y, R⁴ и R⁵ являются такими, как они определены в п.1; или

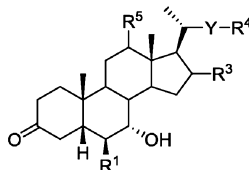
соединение общей формулы (I) представляет собой соединение общей формулы (IB)



(IB)

где R¹, R³, Y, R⁴ и R⁵ являются такими, как они определены в п.1; или

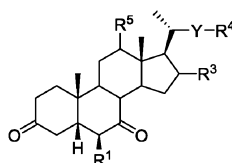
соединение общей формулы (IC)



(IC)

где R¹, R³, Y, R⁴ и R⁵ являются такими, как они определены в п.1; или

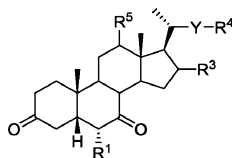
соединение общей формулы (ID)



(ID)

где R¹, R³, Y, R⁴ и R⁵ являются такими, как они определены в п.1; или

соединение общей формулы (IE)



(IE)

где R¹, R³, Y, R⁴ и R⁵ являются такими, как они определены в п.1;

или соль или изотопно-меченый вариант любого из них.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором R¹ представляет собой этил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, которое представляет собой соединение общей формулы (IA) или (IB) и Y представляет собой связь, C₁₋₃ алкениловую группу или C₁₋₃ алкениленовую группу.

5. Соединение по любому из пп.1-3, которое представляет собой соединение общих формул (IC), (ID) или (IE) и Y представляет собой связь или алкениловую группу, содержащую от 1 до 3 атомов углерода.

6. Соединение по любому из пп.1-4, в котором каждый из R^{10} и R^{11} , когда они присутствуют во фрагменте R^4 , независимо друг от друга представляет собой:

а) водород; или

б) C_{1-10} алкил; или

с) когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$ или $NR^{10}R^{11}$, группы R^{10} и R^{11} вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием 3-10-членного гетероциклического кольца, которое содержит два атома кислорода или два атома серы или атом азота.

7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором

R^4 представляет собой галоген, CN , $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид или групп-миметик карбоновой кислоты; где R^{10} и R^{11} являются такими, как они определены в п.1; и где групп-миметик карбоновой кислоты выбрана из тетразола, $-C(O)NHSO_2R^{30}$ и $-NHC(O)NHSO_2R^{30}$; где R^{30} представляет собой H , C_{1-6} алкил или фенил; или

R^4 представляет собой галоген, CN , $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или азид; где R^{10} представляет собой H или C_{1-10} алкил; или когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, группы OR^{10} и OR^{11} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую ацетальную группу; или

R^4 представляет собой тетразол; или

R^4 представляет собой азид; или

R^4 представляет собой $-C(O)NHSO_2R^{30}$ или $-NHC(O)NHSO_2R^{30}$; где R^{30} представляет собой H , C_{1-6} алкил или фенил.

8. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R^4 представляет собой Cl , Br , CN , $CH(OR^{10})(OR^{11})$, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или тетразол; где каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой

(6 α ,7 α ,20S)-20-(1-бромметил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-он;

(6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегн-4-ен-3-он;

(6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-азидометил-прегна-4-ен-3-он;

N-((6 α ,7 α ,22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холадиен-24-ил)циклопропилсульфонамид;

N-((6 α ,7 α ,22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холадиен-24-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфон-амид;

(6 α ,7 α ,20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-6,7-эпокси-прегна-4-ен-3-он;

(6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;

(6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;

(5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;

(5 β ,6 β)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;

(5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты диметиловый эфир;

(5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксо-холан-23-карбокси-24-овую кислоту;

(6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холано-24-нитрил;

(6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холано-24-нитрил;

(5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холано-24-нитрил;

(5 β ,6 β)-3,7-диоксо-6-этил-холано-24-нитрил;

(3 α ,5 β ,6 β)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-холано-24-нитрил;

(6 α ,7 α ,20R)-20-(1-цианометил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-он;

(6 β ,7 α ,20R)-20-цианометил-6-этил-7-гидрокси-4-прегнен-3-он;

(5 β ,6 β ,7 α ,20R)-20-цианометил-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он;

(5 β ,6 β ,20R)-20-цианометил-6-этил-7-оксо-прегна-3-он;

(6 β ,7 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-4-ен-3-он;

(5 β ,6 β ,7 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-7-гидрокси-прегна-3-он;

(5 β ,6 β ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-дион;

(5 β ,6 α ,20S)-20-(этилендиоксиметил)-6-этил-прегна-3,7-дион;

или их соли.

10. Способ получения соединения общей формулы (IE), как оно определено в п.2, включающий эписмеризацию соединения общей формулы (ID), как оно определено в п.2, где реакция эписмеризации включает обработку соединения общей формулы (ID) основанием, выбранным из гидроксида натрия или калия или алкоксида натрия или калия.

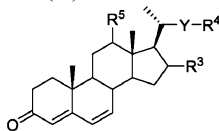
11. Способ получения соединения общей формулы (ID), как оно определено в п.2, включающий окисление соединения общей формулы (IC), как оно определено в п.2, с использованием окислителя, выбранного из периодина Десса-Мартина, гипохлорита натрия, дихромата натрия, триоксида хрома в разбавленной серной кислоте или TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси).

12. Способ получения соединения общей формулы (IC), как оно определено в п.2, включающий

восстановление соединения общей формулы (IB), как оно определено в п.2, с помощью каталитического гидрирования с использованием катализатора палладий/углерод, палладий/карбонат кальция, палладий/оксид алюминия, платина/палладий или никелевого катализатора Ренея.

13. Способ получения соединения общей формулы (IB), как оно определено в п.2, включающий алкилирование соединения общей формулы (IA), как оно определено в п.2, причем алкилирование представляет собой селективное алкилирование металлоорганическим реагентом, выбранным из реагентов Гилмана и реагентов Гриньяра.

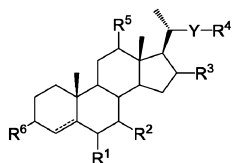
14. Способ получения соединения общей формулы (IA), как оно определено в п.2, включающий эпоксирирование соединения общей формулы (II)



(II)

где R^3 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как они определены в п.1, путем обработки метилтриоксорением (МТО), монопероксифталатом (ММРР) или 3-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA).

15. Способ получения соединения общей формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-7 или 9, в котором R^4 представляет собой галоген, включающий осуществление реакции соединения общей формулы (I')



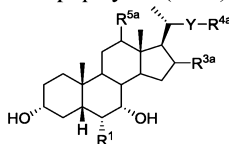
(I')

где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^6 являются такими, как они определены в общей формуле (I), а R^4 представляет собой OH,

с галогенирующим агентом.

16. Способ получения соединения общей формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-7 или 9, в котором R^4 представляет собой $C(O)NH-SO_2R^{30}$, включающий осуществление реакции соединения общей формулы (I'), как оно определено в п.15, где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^6 являются такими, как они определены в общей формуле (I), а $R^{4'}$ представляет собой $C(O)OH$, с соединением формулы $H_2N-SO_2R^{30}$, где R^{30} является таким, как он определен в п.1.

17. Способ получения соединения общей формулы (XXI)



(XXI)

где R^1 и Y являются такими, как они определены в п.1;

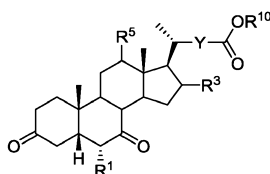
R^{3a} представляет собой H;

R^{4a} представляет собой $C(O)OH$ и

R^{5a} представляет собой H;

включающий:

i) нагревание соединения общей формулы (IE), как оно определено в п.2, в котором R^4 представляет собой $CH[C(O)OR^{10}]_2$, в основных или кислых условиях, или гидролиз соединения общей формулы (IE), как оно определено в п.2, в котором R^4 представляет собой CN, с получением соединения общей формулы (IE')



(IE')

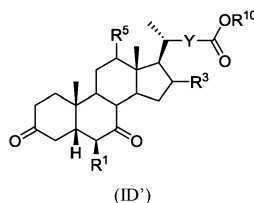
где R^1 , R^3 , Y, R^5 и R^{10} являются такими, как они определены в п.1; и

ii) восстановление соединения общей формулы (IE') гидридным восстановителем.

18. Способ получения соединения общей формулы (XXI), как оно определено в п.17, включающий:

i) нагревание соединения общей формулы (ID), как оно определено в п.2, в котором R^4 представляет

собой $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$, в основных или кислых условиях, или гидролиз соединения общей формулы (ID), как оно определено в п.2, в котором R^4 представляет собой CN, с получением соединения общей формулы (ID')



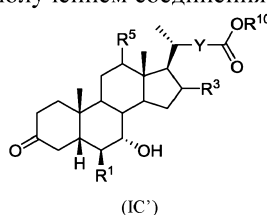
где R^1 , R^3 , Y, R^5 и R^{10} являются такими, как они определены в п.1;

ii) эпитермизацию соединения общей формулы (ID') с получением соединения общей формулы (IE'), как оно определено в п.17, где реакция эпитермизации включает обработку соединения общей формулы (ID') основанием, выбранным из гидроксида натрия или калия или алкоксида натрия или калия; и

iii) восстановление соединения общей формулы (IE') гидридным восстановителем.

19. Способ получения соединения общей формулы (XXI), как оно определено в п.17, включающий:

i) нагревание соединения общей формулы (IC), как оно определено в п.2, в котором R^4 представляет собой $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$, в основных или кислых условиях, или гидролиз соединения общей формулы (IC), в котором R^4 представляет собой CN, с получением соединения общей формулы (IC')



где R^1 , R^3 , Y, R^5 и R^{10} являются такими, как они определены в п.1;

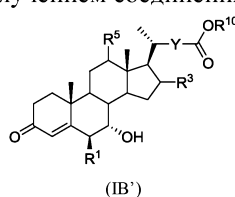
ii) окисление продукта стадии (i) с использованием окислителя, выбранного из периодинана Десса-Мартина, гипохлорита натрия, дихромата натрия, триоксида хрома в разбавленной серной кислоте или TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси), с получением соединения общей формулы (ID'), как оно определено в п.18;

iii) эпитермизацию продукта стадии (ii) посредством обработки основанием, выбранным из гидроксида натрия или калия или алкоксида натрия или калия, с получением соединения общей формулы (IE'), как оно определено в п.17; и

iv) восстановление соединения общей формулы (IE') гидридным восстановителем.

20. Способ получения соединения общей формулы (XXI), как оно определено в п.17, включающий:

i) нагревание соединения общей формулы (IB), как оно определено в п.2, в котором R^4 представляет собой $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$, в основных или кислых условиях, или гидролиз соединения общей формулы (IB), в котором R^4 представляет собой CN, с получением соединения общей формулы (IB')



где R^1 , R^3 , Y, R^5 и R^{10} являются такими, как они определены в п.1;

ii) восстановление продукта стадии (i) с помощью каталитического гидрирования с использованием катализатора палладий/углерод, палладий/карбонат кальция, палладий/оксид алюминия, платина/палладий или никелевого катализатора Ренея с получением соединения общей формулы (IC'), как оно определено в п.19;

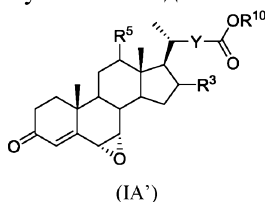
iii) окисление продукта стадии (ii) с использованием окислителя, выбранного из периодинана Десса-Мартина, гипохлорита натрия, дихромата натрия, триоксида хрома в разбавленной серной кислоте или TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси), с получением соединения общей формулы (ID'), как оно определено в п.18;

iv) эпитермизацию продукта стадии (iii) посредством обработки основанием, выбранным из гидроксида натрия или калия или алкоксида натрия или калия, с получением соединения общей формулы (IE'), как оно определено в п.17; и

v) восстановление соединения общей формулы (IE') гидридным восстановителем.

21. Способ получения соединения общей формулы (XXI), как оно определено в п.17, включающий:

i) нагревание соединения общей формулы (IA), как оно определено в п.2, в котором R^4 представляет собой $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$, в основных или кислых условиях, или гидролиз соединения общей формулы (IA), в котором R^4 представляет собой CN, с получением соединения общей формулы (IA')



где R^3 , Y, R^5 и R^{10} являются такими, как они определены в п.1;

ii) селективное алкилирование продукта стадии (i) металлорганическим реагентом, выбранным из реагентов Гилмана и реагентов Гриньяра, с получением соединения общей формулы (IB'), как оно определено в п.20;

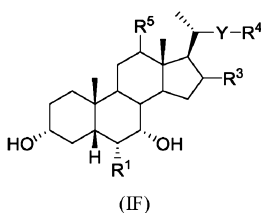
iii) восстановление продукта стадии (ii) с помощью каталитического гидрирования с использованием катализатора палладий/углерод, палладий/карбонат кальция, палладий/оксид алюминия, платина/палладий или никелевого катализатора Ренея с получением соединения общей формулы (IC'), как оно определено в п.19;

iv) окисление продукта стадии (iii) с использованием окислителя, выбранного из периодина Деса-Мартина, гипохлорита натрия, дихромата натрия, триоксида хрома в разбавленной серной кислоте или ТЕМПО ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси), с получением соединения общей формулы (ID'), как оно определено в п.18;

v) эимеризацию продукта стадии (iv) посредством обработки основанием, выбранным из гидроксида натрия или калия или алкоксида натрия или калия, с получением соединения общей формулы (IE'), как оно определено в п.17; и

vi) восстановление соединения общей формулы (IE') гидридным восстановителем.

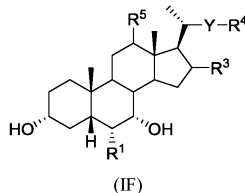
22. Способ получения соединения общей формулы (XXI), как оно определено в п.17, включающий превращение соединения общей формулы (IE), как оно определено в п.2, в соединение общей формулы (IF)



где R^1 , R^3 , Y и R^5 являются такими, как они определены в п.1, а R^4 представляет собой $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$, посредством обработки гидридным восстановителем; и

превращение соединения формулы (IF) в соединение общей формулы (XXI) путем превращения заместителя R^4 боковой цепи в заместитель $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, где R^{10} является таким, как он определен в п.1, посредством нагревания соединения общей формулы (IF), в котором R^4 представляет собой $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$, в основных или кислых условиях.

23. Способ получения соединения общей формулы (XXI), как оно определено в п.17, включающий превращение соединения общей формулы (IE), как оно определено в п.2, в соединение общей формулы (IF)



где R^1 , R^3 , Y и R^5 являются такими, как они определены в п.1, а R^4 представляет собой CN, посредством обработки гидридным восстановителем; и

превращение соединения формулы (IF) в соединение общей формулы (XXI) путем превращения заместителя R^4 боковой цепи в заместитель $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, где R^{10} является таким, как он определен в п.1, посредством гидролиза соединения общей формулы (IF), в котором R^4 представляет собой CN.

