

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037742

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.17

(21) Номер заявки
201892515

(22) Дата подачи заявки
2017.05.18

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

(54) СТЕРОИДНЫЕ 6,7-β-ЭПОКСИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНТЕРМЕДИАТОВ

(31) 1608779.3

(32) 2016.05.18

(33) GB

(43) 2019.05.31

(86) PCT/GB2017/051393

(87) WO 2017/199039 2017.11.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭнЗиПи ЮКей ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Уэймаут-Уилсон Александер Чарльз,
Комста Зофия, Уоллис Лаура, Дэвис
Юань, Ван Цзинцин (GB)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)

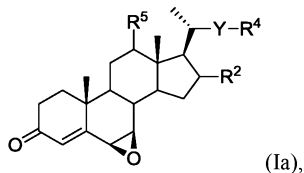
(56) EP-A1-1985621

WO-A2-2006122977

TOCHTROP G.P. ET AL.: "Synthesis of [3,4-(13c(2))-enriched bile salts as NMR probes of protein-ligand interactions", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY ETC., vol. 67, no. 19, 20 September 2002 (2002-09-20), pages 6764-6771, XP002260968, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J00259109, page 6768, scheme 5

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, page 1333, schemes 2, 3
WO-A1-2016079517

(57) Изобретение относится к способу получения соединения общей формулы (Ia)



в которой R^2 , Y, R^4 и R^5 являются такими, как указано в изобретении. Изобретение также относится к некоторым соединениям per se. Эти соединения являются интермедиатами в синтезе синтетических желчных кислот.

B1

037742

037742 B1

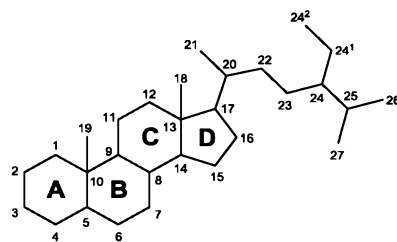
Область изобретения

Изобретение относится к способам получения соединений, которые являются интермедиатами в синтезе производных желчных кислот, обладающих фармакологической активностью. В частности, изобретение относится к способам получения интермедиатов в синтезе обетихоловой кислоты и ее аналогов. Изобретение также относится к новым интермедиатам *per se*.

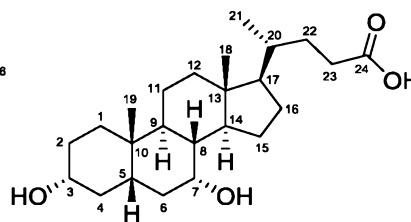
Уровень техники

Желчные кислоты являются стероидными кислотами, которые обнаруживают в желчи млекопитающих, и включают соединения, такие как холевая кислота, хенодезоксихолевая кислота, литохолевая кислота и дезоксихолевая кислота, все из которых присутствуют в организме человека. Многие желчные кислоты являются природными лигандами рецептора фарнезоида X (FXR), который экспрессируется в печени и кишечнике млекопитающих, включая людей.

Желчные кислоты являются производными стероидов и нумеруются аналогичным образом. Ниже приведена общая система нумерации стероидов и нумерация атомов углерода в хенодезоксихолевой кислоте (ХДХК)



общая система нумерации
стероидов



Нумерация в ХДХК

Было обнаружено, что агонисты FXR находят применение в лечении холестатических заболеваний печени, включая первичный билиарный холангит и неалкогольный стеатогепатит (см. обзор Jonker et al., в *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 2012, 130, 147-158, включенный в данную заявку посредством ссылки).

Урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) - желчную кислоту, первоначально выделенную из желчного пузыря медведей, - в настоящее время используют при лечении холестатических заболеваний печени, хотя она, по-видимому, неактивна в отношении FXR.

Помимо своего действия на FXR желчные кислоты и их производные являются также модуляторами рецептора TGR5, сопряженного с G-белком. Это представитель родопсин-подобного суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком, и играет важную роль в сигнальной сети желчных кислот, которая дополняет роль FXR.

Из-за важного значения агонистов FXR и TGR5 в лечении холестатических заболеваний печени были предприняты попытки по разработке новых соединений, которые обладают агонистической активностью в отношении этих рецепторов. Одним особенно активным соединением является обетихоловая кислота, которая является потенциальным агонистом как FXR, так и TGR5. Обетихоловая кислота описана в WO 02/072598 и EP 1568706 (включенных в данную заявку посредством ссылки), где описан способ получения обетихоловой кислоты из 7-кетолитохолевой кислоты, которую получают из холевой кислоты. Дополнительные способы получения обетихоловой кислоты и ее производных описаны в WO 2006/122977, US 2009/0062256 и WO 2013/192097 (все включены в данную заявку посредством ссылки), причем все указанные способы также используют в качестве исходного вещества 7-кетолитохолевую кислоту.

Из ряда патентных публикаций, относящихся к способам получения обетихоловой кислоты, видно, что совсем непросто синтезировать указанное соединение и, действительно, способ, который применяют в настоящее время, в котором в качестве исходного соединения используют холевую кислоту, имеет 12 стадий и низкий общий выход.

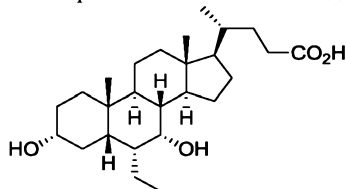
Помимо неэффективности и высокой стоимости этого способа, есть также сложности со стоимостью и доступностью исходных материалов. Холевая кислота, в данный момент исходный материал для производства обетихоловой кислоты, является природной желчной кислотой, которую обычно получают при забое коров и других животных. Это означает, что доступность холевой кислоты и других желчных кислот ограничена количеством домашних животных, доступных при забое. Поскольку встречаемость холестатических заболеваний печени растет во всем мире, спрос на синтетические желчные кислоты, такие как обетихоловая кислота, также, вероятно, возрастет, и сомнительно, что запас естественных желчных кислот останется достаточным для удовлетворения спроса.

Кроме того, применение исходного материала, получаемого из животных источников, означает, что существует возможность загрязнения этого материала инфекционными агентами, такими как вирусы и прионы, которые могут быть не только опасны для работников, но потенциально, если не предпринимать

попыток это предотвратить, могут загрязнять конечные продукты.

Хотя некоторых пациентов с холестатическим заболеванием печени можно лечить с помощью урсодезоксихолевой кислоты, она все же является природной желчной кислотой и к ней относятся те же проблемы ограниченной доступности и высокой стоимости.

В попытках решить проблемы, связанные с применением желчных кислот в качестве исходных материалов, авторы настоящего изобретения разработали способ синтеза синтетических производных желчных кислот, таких как обетихолевая кислота (ОХК, в данной заявке обозначена как соединение (ХА)), при использовании растительных стероидов в качестве исходных материалов



обетихолевая кислота (ХА)

Авторы настоящего изобретения разработали способ получения синтетических желчных кислот, который проходит через образование новых интермедиатов и который обеспечивает конечный продукт со значительно большим выходом, чем в известных способах. Способ является гибким и может использовать множество разных исходных материалов, включая стероиды животных, грибов и растений.

Подходящие стероиды животного происхождения, которые можно использовать в качестве исходных материалов, включают дезоксихолевую кислоту, холевую кислоту, а стероиды грибов включают эргостерин.

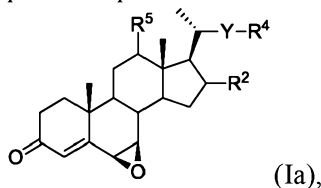
Растительные стероиды широко доступны при значительно более низкой стоимости, чем желчные кислоты, и, на самом деле, часто являются отходами из других способов. Подходящий растительный стероид и производные растительного стерина, которые можно использовать в качестве исходных материалов, включают 3-кето-бис-норхолениол (также известный как 20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-он), андростендион, андростадиендион, дегидроэпиандростерон, стигмастерин, брассикастерин, кампестерин и β -ситостерин.

Патентные публикации тех же авторов № 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) (все включены в данную заявку посредством ссылки) относятся к интермедиатам в способе синтеза обетихолевой кислоты (и аналогов), а также к способам получения интермедиатов и способам их превращения в целевые продукты.

Данная заявка также относится к соединениям, которые являются интермедиатами в синтезе обетихолевой кислоты и ее аналогов.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Ia)



(Ia),

в которой R^2 представляет собой H, галоген, OH или защищенную OH группу;

Y представляет собой связь или C_{1-20} алкиленовую, C_{2-20} алкениленовую или C_{2-20} алкиниленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одним или более R^3 ;

причем каждый R^3 независимо представляет собой H, галоген, OH, защищенную OH группу или NR^8R^9 ;

где каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(O)Ph$, бензил, фталид, трет-бутоксикарбонил или карбоксибензил;

R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, OSO_2R^{10} , галоген, CN, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, фталид или тетразол,

причем каждый X независимо представляет собой O, S или NR^8 ;

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

а) водород; или

б) C_{1-20} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , OSO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных

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} и $N(R^{19})_2$; или

с) от 6- до 14-членную арильную, от 5- до 14-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или от 3- до 10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенную одним или более $=O$, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , $C(O)C_{1-4}$ алкила, SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, фенила, от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенного одним или более $=O$, метилendioкси и этилendioкси; или

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

причем каждый R^{19} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и при этом каждый R^{13} независимо представляет собой:

а) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителей, выбранных из галогена, NO_2 , CN , OR^{18} , SR^{18} , $C(O)OR^{18}$, $C(O)N(R^{18})_2$, SO_2R^{18} , SO_3R^{18} , OSO_3R^{18} , $N(R^{18})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{18} , SO_2R^{18} , SO_3R^{18} и $N(R^{18})_2$; или

б) от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{18} , SR^{18} , $C(O)OR^{18}$, $C(O)N(R^{18})_2$, SO_2R^{18} , SO_3R^{18} и $N(R^{18})_2$,

причем каждый R^{18} независимо представляет собой

H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

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

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

при этом каждая защищенная OH группа независимо представляет собой группу $OC(O)R^{14}$, где R^{14} представляет собой группу R^{10} , как определена выше; или группу $OSi(R^{16})_3$, где каждая R^{16} независимо представляет собой группу R^{13} , как определена выше;

или его соль.

В предпочтительном воплощении в соединении общей формулы (Ia) R^2 представляет собой H.

В еще одном воплощении, в соединении общей формулы (Ia) Y представляет собой связь или C_{1-3} алкиленовую или C_{2-3} алкениленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одной или двумя R^3 группами, причем R^3 является такой, как указано для соединения общей формулы (Ia) выше, и в частности представляет собой $-CH_2CH_2-$ или $-CH=CH-$.

В еще одном воплощении R^3 представляет собой H, галоген, OH, $OC(O)R^{14}$, $OSi(R^{16})_3$ или NR^8R^9 , причем R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; каждый R^{16} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; и каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой H, метил, этил или трет-бутоксикарбонил.

В еще одном воплощении R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} или $C(O)NR^{10}R^{11}$; или

R^4 представляет собой галоген, CN , $CH(XR^{10})(XR^{11})$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$; или

R^4 представляет собой галоген, CN , $CH(OR^{10})(OR^{11})$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$; или

R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, OSO_2R^{10} , CN , азид, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $CH[(C(O)OR^{10})]_2$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$ или тетразол; или

R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, OSO_2R^{10} , галоген, CN , $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, фталид, или тетразол.

В еще одном воплощении каждый R^{10} и R^{11} независимо 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 заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , OSO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных 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} и $N(R^{19})_2$; или

с) от 6- до 10-членную арильную или от 5 до 10-членную гетероарильную группу, содержащую по

меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN, OR^{19} , $C(O)C_{1-4}$ алкила, SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, фенила, от 5- до 14-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенного одним или более $=O$, метилendiокси и этилендиокси; или

d) когда R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$ или $NR^{10}R^{11}$, то R^{10} и R^{11} группы, совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца.

В одном воплощении R^{10} представляет собой водород, или C_{1-6} алкил, или C_{2-6} алкенил, любой из которых возможно замещен от 6- до 14-членным арилом.

В еще одном воплощении R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , галоген, CN, $CH(XR^{10})(XR^{11})$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$; причем каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или бензил; или,

когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, то R^{10} и R^{11} , совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием от 3 до 10-членного гетероциклического кольца; или

R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$.

В предпочтительном воплощении X представляет собой O. В еще одном воплощении R^5 представляет собой H.

Соединение общей формулы (Ia) представляет собой соединение, выбранное из

этилового эфира (6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпоксид-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (пример 1);

этилового эфира (6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (пример 5);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-20-гидроксиметилпрегна-4-ен-3-она (пример 41);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-20-бромметилпрегна-4-ен-3-она (пример 42);

(20S)-метансульфонилметил-6,7- β -эпоксид-4-прегнен-3-она (пример 43);

(20R)-цианометил-6,7- β -эпоксид-4-прегнен-3-она (пример 44);

(20S)-20-ацетоксиметил-6,7- β -эпоксидпрегна-4-ен-3-она (пример 45);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-20-трет-бутилдифенилсиксиметилпрегна-4-ен-3-она (пример 46);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-20-азидометилпрегна-4-ен-3-она (пример 47);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-20-(N-фталидометил)прегна-4,6-диен-3-она (пример 48);

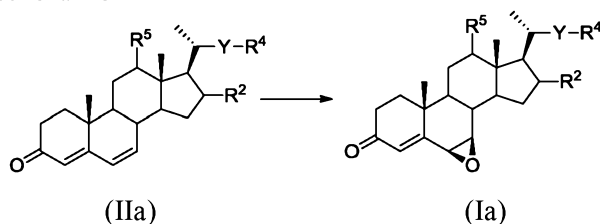
(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-20-формилпрегна-4-ен-3-она (пример 49);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпоксид-20-(этилендиоксиметил)прегна-4-ен-3-она (пример 50); и

диметилового эфира (6 β ,7 β)-6,7-эпоксид-3-оксо-4-холан-23-карбоксих-24-овой кислоты (пример 51); или его соль.

Соединение общей формулы (Ia) находит применение в качестве интермедиатов в синтезе обетихолевой кислоты и ее аналогов.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (Ia), включающий взаимодействие соединения общей формулы (IIa) с галогенирующим агентом с последующей реакцией с основанием



где Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединения общей формулы (Ia); и

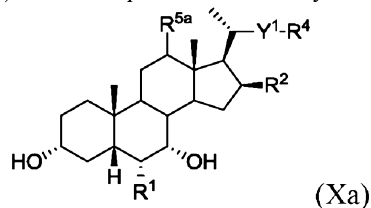
где основание выбрано из KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , N,N-диизопропилэтиламина, 1,8-дизабизиклоундец-7-ена и 2,6-ди-трет-бутилпиридина.

В предпочтительном воплощении галогенирующий агент представляет собой Br_2 , Cl_2 , I_2 , N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), N-йодосукцинимид (NIS), хлорамин-Т (тозилхлорамид), трет-бутилгипохлорит, трихлоризоциануровую кислоту (ТССА), трибромизоциануровую кислоту (ТВСА), трийодоизоциануровую кислоту (ТИСА), 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH), 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоин (DIDMH), ди-трет-бутилпероксид с $TiCl_4$, $Ca(OCI)_2$ с NaCl в AcOH, или $TMSCl$ с H_2O_2 , и, в частности, представляет собой трихлоризоциануровую кислоту (ТССА), трибромизоциануровую кислоту (ТВСА), трийодоизоциануровую кислоту (ТИСА), 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH) или 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоин (DIDMH); или галогенирующий агент представляет собой трихлоризоциануровую кислоту (ТССА) или трет-бутилгипохлорит, в частности трихлоризоциануровую кислоту (ТССА).

В еще одном воплощении реакцию осуществляют в растворителе, выбранном из ацетона, ДМФ, MeCN или CH₂Cl₂, ТГФ, трет-бутилового спирта, уксусной кислоты, диоксана, ДМСО, муравьиной кислоты и воды, а также их смесей, и, в частности, осуществляют в растворителе, выбранном из ацетона, воды, муравьиной кислоты, уксусной кислоты и их смесей.

Соединение общей формулы (Ia) находит применение в синтезе обетихоловой кислоты и ее аналогов.

Соединения общей формулы (Ia) находят применение в получении соединений общей формулы (Xa)



или его соли,

в котором R¹ представляет собой C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранных из галогена, OR⁶ и NR⁶R⁷;

где каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой H или C₁₋₄алкил;

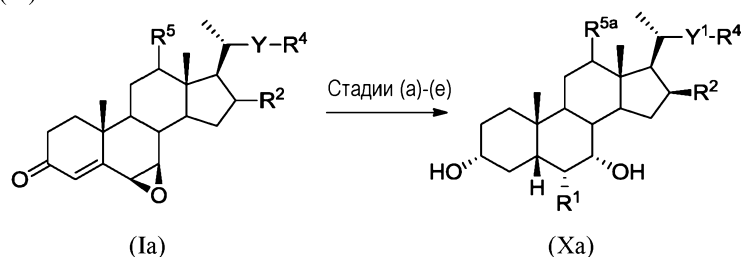
R² представляет собой H, галоген или OH;

R^{5a} представляет собой H или OH; и

Y¹ представляет собой связь или C₁₋₂₀алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одним или более R³;

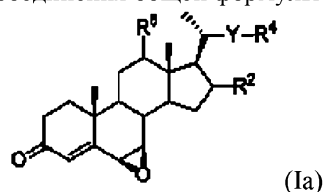
где R³ и R⁴ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia).

В одном аспекте изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (Xa) из соединения формулы (Ia)

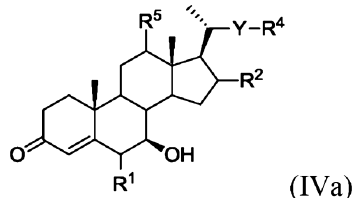


где способ включает стадии:

(a) селективного алкилирования соединения общей формулы (Ia)



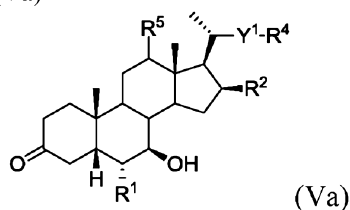
где R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia); металлоорганическим реагентом с получением соединения общей формулы (IVa)



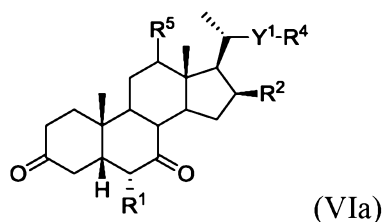
где R¹ является таким, как указано для соединения общей формулы (Xa); и

Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia);

(b) восстановления соединения общей формулы (IVa) путем каталитического гидрирования с получением соединения общей формулы (Va)



где Y^1 и R^1 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Xa); и R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia);
(с) окисления соединения общей формулы (Va) с помощью подходящего окислителя с получением соединения общей формулы (VIa)



где Y^1 и R^1 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Xa); и R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia); где подходящий окислитель выбран из периодина Десса-Мартина, гипохлорита, дихромата натрия или триоксида хрома в разбавленной серной кислоте;
(d) восстановления соединения общей формулы (VIa) с помощью гидридного восстановителя; и
(е) если R^2 и/или R^5 является защищенной OH группой, выбранной из $OC(O)R^{14}$ и $OSi(R^{16})_3$, где R^{14} и R^{16} являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia), удаления защитных групп(ы);
с получением соединения общей формулы (Xa), описанного выше, причем стадия (е) может происходить до или после стадии (d).

Графические материалы

На фиг. 1 показано типичное превращение соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II), в которых боковая цепь представляет собой $-CH_2OH$, в другие соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II), соответственно, с отличающимися боковыми цепями;

на фиг. 2 приведен спектр ^1H ЯМР этилового эфира (6 β ,7 α ,22E)-6-ацетокси-7-хлоро-3-оксо-4,22-халадиен-24-овой кислоты (см. пример 2);

на фиг. 3 показан спектр ^{13}C ЯМР этилового эфира (6 β ,7 α ,22E)-6-ацетокси-7-хлоро-3-оксо-4,22-халадиен-24-овой кислоты (см. пример 2);

на фиг. 4 приведены характеристические C4 протоны в ^1H ЯМР смеси 2:1 (6 β ,7 β) и (6 α ,7 α) изомеров этилового эфира (22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-халадиен-24-овой кислоты (см. пример 4);

на фиг. 5 - сравнение ^1H ЯМР (5 β ,6 α)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты, полученной из этилового эфира (6 α ,7 α ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-халадиен-24-овой кислоты (альфа) и этилового эфира (6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-халадиен-24-овой кислоты (бета).

на фиг. 6 - сравнение ^{13}C ЯМР (5 β ,6 α)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты, полученной из этилового эфира (6 α ,7 α ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-халадиен-24-овой кислоты (альфа) и этилового эфира ((6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-халадиен-24-овой кислоты (бета).

Подробное описание изобретения

В данном описании, за исключением случаев, когда контекст требует использования другой терминологии или необходимой импликации, слово "содержит" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", используется в инклюзивном смысле, т.е. чтобы показать присутствие указанных признаков, но не препятствовать присутствию или добавлению других признаков в различных воплощениях настоящего изобретения.

Все публикации, включая, но не ограничиваясь патентами и патентными публикациями, приведенные в данном описании, включены в данную заявку посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была специально и по отдельности указана как включенная в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

В настоящей заявке термин " C_{1-20} " алкил относится к линейной или разветвленной полностью насыщенным углеводородной группе, имеющей от 1 до 20 атомов углерода. Термин включает 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_{1-8} алкил, C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил или C_{1-2} алкил являются такими, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

Термины "гетероциклический" и "гетероцикл" относятся к неароматическим циклическим группам, имеющим от 3 до 10 атомов кольца и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, S и B, и возможно замещенным одним или более =O фрагментов. 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, бромю или йоду, а термин "галогено" к фтору, хлору, бромю или йодо группам.

Термин " C_{1-6} галогеналкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе, описанной выше, имеющей от 1 до 6 атомов углерода и замещенной одним или более атомов галогена вплоть до

надгалогеновой степени замещения. Примеры включают трифторометил, хлорэтил и 1,1-дифторэтил. Другие галогеналкильные группы, например C_{1-5} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-3} галогеналкил или C_{1-2} галогеналкил являются такими, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

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 (винил), проп-1-енил, про-2-енил (аллил), 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 указано выше, но содержат другое 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 углерод-углеродную тройную 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, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

Термин "алкилен" относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной цепи. Предпочтительно алкилен представляет собой 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 углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительно алкенилен представляет собой 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 " C_{2-20} алкинил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную 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, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

Термин "алкил" относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной цепи. Предпочтительно алкил представляет собой C_{1-20} алкил, C_{1-12} алкил, C_{1-10} алкил, C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил, или C_{1-2} алкил. Примеры алкильных групп включают $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.

Термин "алкенил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительно алкенил представляет собой C_{2-20} алкенил, 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. Примеры алкенильных групп включают $-CH=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$ и $-CH_2CH=CH(CH_2CH_3)$.

Термин "алкинилен" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Предпочтительно алкинилен представляет собой 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 ароматического характера, имеющей от 6 до 14 атомов углерода в кольце (если не указано иное, например от 6 до 10 атомов углерода в кольце) и содержащей до трех колец. Если арильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны быть ароматическими. Примеры включают фенил, нафтил и антраценил, а также частично насыщенные системы, такие как тетрагидронафтил, инданил и инденил. Дополнительным примером арильной группы является 1,2,3,4-тетрагидронафталин.

Термины "гетероарил" и "гетероароматический" относятся к циклической группе ароматического характера, имеющей от 5 до 14 атомов в кольце (если не указано иное, например, от 5 до 10 атомов в кольце), по меньшей мере один из которых является гетероатомом, выбранным из N, O и S, и содержащей до трех колец. Если гетероарильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны быть ароматическими. Примеры гетероарильных групп включают пиридин, пиримидин, индол, бензофуран, бензимидазол и индолен. Дополнительные примеры гетероарильных групп включают хинолин и изохинолин.

Термин "изотопный вариант" относится к изотопномеченым соединениям, которые идентичны соединениям, перечисленным в формуле (Ia) или формуле (I), но при условии, что один или более атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа изотопа, наиболее часто распространенного в природе, или где доля атома, имеющего атомную массу или массовое число, менее часто встречающегося в природе, возросла (в последнем случае это называется "изотопное обогащение"). Примеры изотопов, которые могут быть включены в соедине-

ния по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ^2H (дейтерий), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I (например, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I), которые могут быть как встречающимися в природе, так и не встречающимися в природе изотопами.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) является полиэфирным соединением, которое в линейной форме имеет общую формулу $\text{H}[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_n-\text{OH}$. Полиэтиленгликолевый фрагмент является ПЭГ, в котором концевой H замещен связью, связывающей его с остатком молекулы.

Разветвленные варианты, включая сверхразветвленные и дендритовые варианты, также предполагаются и, в целом, известны в уровне техники. Как правило, разветвленный полимер имеет центральный серединный фрагмент, из которого происходит разветвление, и множество линейных полимерных цепей, связанных с центральной серединой разветвления. ПЭГ, как правило, применяют в разветвленных формах, которые можно получить путем добавления этиленоксида к различным полиолам, таким как глицерин, олигомеры глицерина, пентаэритритол и сорбитол. Центральный фрагмент разветвления можно также получить из некоторых аминокислот, например лизина. Разветвленный поли(этиленгликоль) можно представить в общем виде как $\text{R}(\text{-ПЭГ-ОН})_m$, где R получают из фрагмента середины, например глицерина, олигомеры глицерина или пентаэритритол, а m представляет число ответвлений. Молекулы ПЭГ с множеством ответвлений, например, описанные в US 5932462; US 5643575; US 5229490; US 4289872; US 2003/0143596; WO 96/21469; и WO 93/21259 (все включены в данную заявку посредством ссылки) тоже можно применять.

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

Термин "защищенный OH" относится к OH группе, защищенной подходящей защитной группой. Например, защищенный OH может быть группой R^4 , описанной выше.

Подходящие защитные группы включают сложные эфиры, такие как, например, когда R^2 , и/или R^5 , и/или R^3 являются защищенной OH группой, R^2 , и/или R^5 , и/или R^3 могут независимо представлять собой группу $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, где R^{14} представляет собой группу R^{10} , описанную выше. Силилэфирные группы тоже являются подходящими, и в этом случае R^2 , и/или R^5 , и/или R^3 могут независимо представлять собой группу $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой группу R^{13} , описанную выше.

Другие подходящие защитные группы для OH хорошо известны специалистам в данной области техники (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, включенный в данную заявку посредством ссылки).

Соли соединений общей формулы (XVIIIa) и (XVIII) предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми солями и солями, применение которых приемлемо в ветеринарии. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми или применение которых не приемлемо в ветеринарии, могут представлять ценность в качестве интермедиатов.

Указание на то, что защитная группа стабильна в основной среде, означает, что защитная группа не может быть удалена путем обработки основанием.

Подходящие соли соединений, описанные в данной заявке, включают соли присоединения оснований, такие как соли натрия, калия, кальция, алюминия, цинка, магния и других металлов, а также холина, диэтаноламина, приемлемыми, этилдиамин, меглумина и другие хорошо известные соли присоединения оснований, указанные в Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 2007, 50, 6665-6672 (включенной в данную заявку посредством ссылки) и/или известные специалистам в данной области техники.

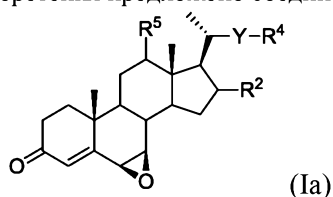
Термин "миметиковая группа карбоновой кислоты" относится к известным изостерам карбоновых кислот, включающим тетразол, замещенный тетразол, $-\text{SO}_2-\text{NHR}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, где R^{10} является таким же, как описан для соединения общих формул (Ia) или (I) и предпочтительно представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил или от 6- до 14-членный арил (например, фенил).

Тетразольные группы включают тетразол-5-ил и тетразол-1-ил. Замещенный тетразол включает тетразол, замещенный C_{1-4} алкилом, галогеном, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкилом) или SO_2R^{10} (например, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкилом), SO_2 -фенилом или SO_2 -толилом).

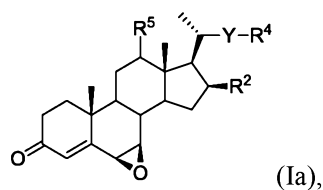
Такие миметиковые группы карбоновых кислот хорошо известны в данной области техники и обсуждаются, например, в "On Medicinal Chemistry"; M. Stocks, L. Alcaraz, E. Griffen; Pub: Sci-ink Ltd. (апрель 2007).

Особенно подходящие миметиковые группы карбоновых кислот включают тетразол, $\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, причем тетразол является особенно предпочтительным.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Ia)

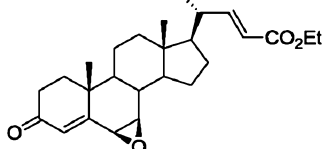


где Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше. Предпочтительно, соединение общей формулы (Ia) представляет собой

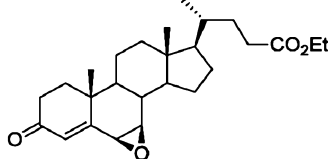


где Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше.

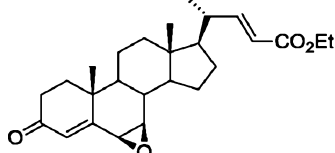
В одном из воплощений соединение формулы (Ia) представляет собой



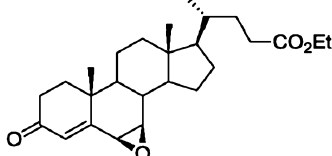
В одном из воплощений соединение формулы (Ia) представляет собой



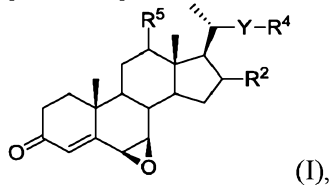
В одном из воплощений соединение формулы (Ia) не является



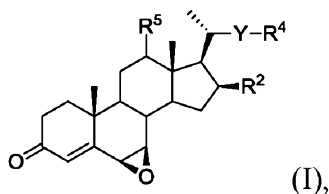
В одном из воплощений соединение формулы (Ia) не является



В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I)

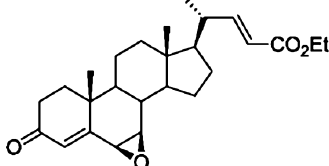


где Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше. Предпочтительно, соединение общей формулы (I) представляет собой

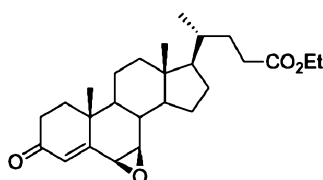


где Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше.

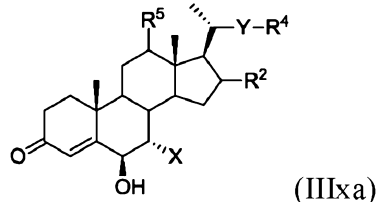
В одном из воплощений соединение формулы (I) не является



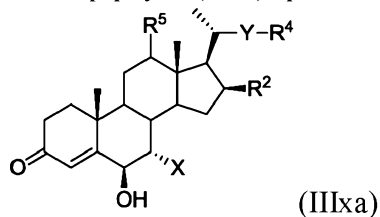
В одном из воплощений соединение формулы (I) не является



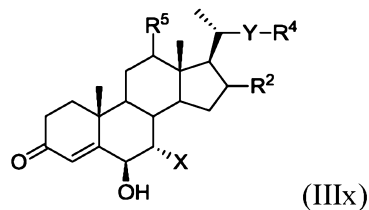
В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIIa)



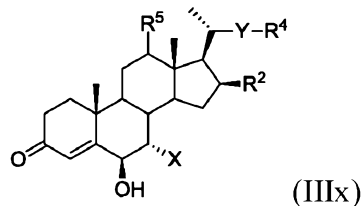
или его соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia). Предпочтительно, соединение общей формулы (IIIa) представляет собой



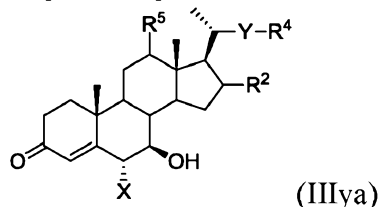
или его соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia). В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIIx)



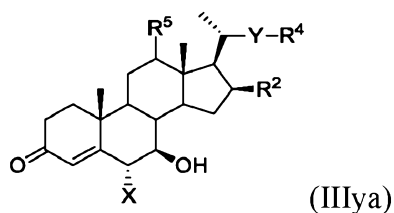
или его соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (I). Предпочтительно, соединение общей формулы (IIIx) представляет собой



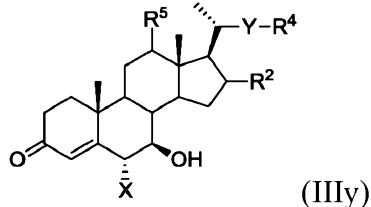
или его соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (I). В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIIya)



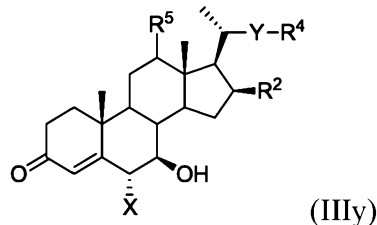
или соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia). Предпочтительно, соединение общей формулы (IIIya) представляет собой



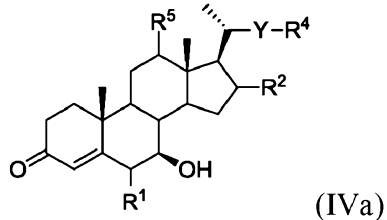
или соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia). В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIIy):



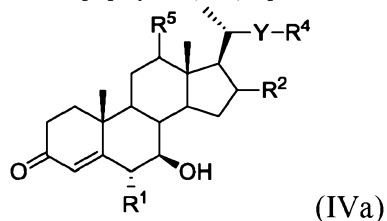
или соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (I). Предпочтительно, соединение общей формулы (IIIy) представляет собой



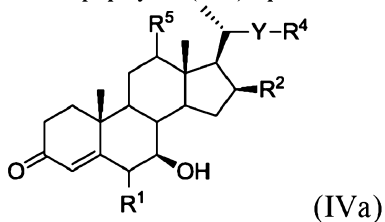
или соль или его изотопный вариант, где X представляет собой Cl, Br или I; и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (I). В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IVa)



или его соль или его изотопный вариант, где R¹ является таким, как описано для соединения формулы (Xa); и Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединений общей формулы (Ia). Предпочтительно соединение общей формулы (IVa) представляет собой

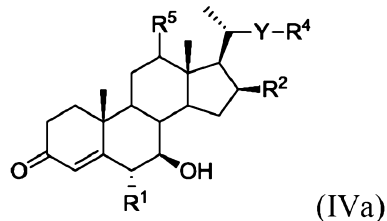


или его соль или его изотопный вариант, где R¹ является таким, как описано для соединения формулы (Xa); и Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединений общей формулы (Ia). Предпочтительно соединение общей формулы (IVa) представляет собой

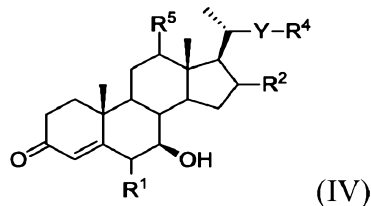


или его соль или его изотопный вариант,

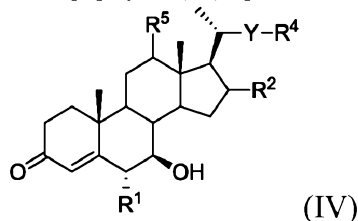
где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (Xa); и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (Ia). Предпочтительно соединение общей формулы (IVa) представляет собой



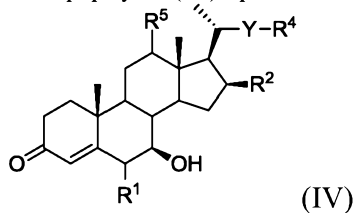
или его соль или его изотопный вариант, где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (Xa); и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (Ia). В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV)



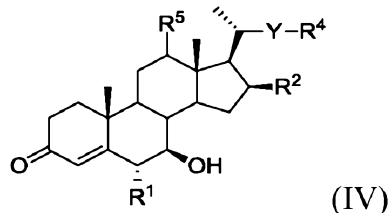
или его соль или его изотопный вариант, где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (X); и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (I). Предпочтительно соединение общей формулы (IV) представляет собой



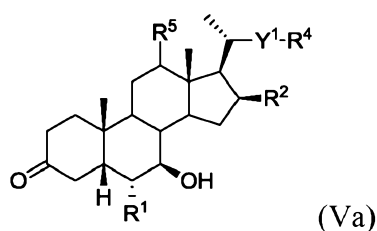
или его соль или его изотопный вариант, где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (X); и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (I). Предпочтительно соединение общей формулы (IV) представляет собой



или его соль или его изотопный вариант, где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (X); и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (I). Предпочтительно соединение общей формулы (IV) представляет собой



или его соль или его изотопный вариант, где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (Xa); и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (I). В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Va)

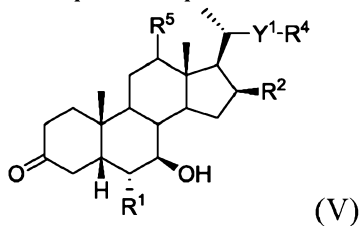


или его соль или его изотопный вариант,

где Y^1 и R^1 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (Xa);

а R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (Ia).

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (V)

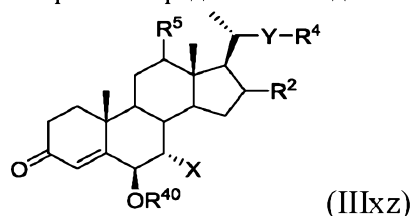


или его соль или его изотопный вариант,

где Y^1 и R^1 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (X);

а R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединений общей формулы (I).

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIIxz):

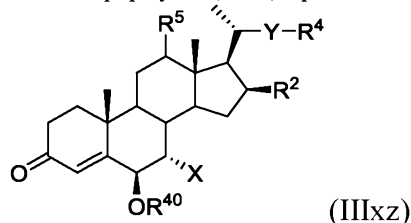


или его соль или его изотопный вариант,

где X представляет собой Cl, Br или I;

где R^{40} представляет собой C(O)H, C(O) C_{1-4} алкил, C(O)фенил, C(O)бензил, фенил, бензил, C_{2-4} алкенил или SO_2CF_3 ; где C(O)фенил, C(O)бензил, фенил и бензил возможно замещены одним или более заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, галогена, нитро, C_{1-4} галогеналкила и OC_{1-4} галогеналкила; и где Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia).

Предпочтительно, соединение общей формулы (IIIxz) представляет собой

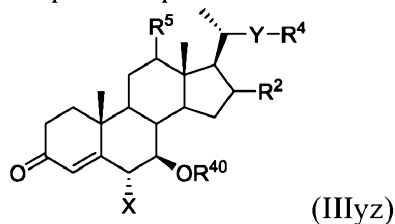


или его соль или его изотопный вариант,

где X представляет собой Cl, Br или I;

где R^{40} представляет собой C(O)H, C(O) C_{1-4} алкил, C(O)фенил, C(O)бензил, фенил, бензил, C_{2-4} алкенил или SO_2CF_3 ; где C(O)фенил, C(O)бензил, фенил и бензил возможно замещены одним или более заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, галогена, нитро, C_{1-4} галогеналкила и OC_{1-4} галогеналкила; и где Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia).

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIIyz)



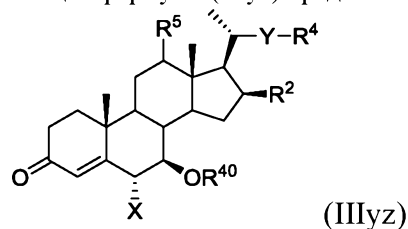
или соль или его изотопный вариант,

где X представляет собой Cl, Br или I;

где R^{40} представляет собой C(O)H, C(O) C_{1-4} алкил, C(O)фенил, C(O)бензил, фенил, бензил, C_{2-4} алке-

нил или SO_2CF_3 ; где $\text{C}(\text{O})$ фенил, $\text{C}(\text{O})$ бензил, фенил и бензил возможно замещены одним или более заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, галогена, нитро, C_{1-4} галогеналкила и OC_{1-4} галогеналкила; и где Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia).

Предпочтительно, соединение общей формулы (IIIyz) представляет собой



или соль или его изотопный вариант,

где X представляет собой Cl, Br или I;

где R^{40} представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкил, $\text{C}(\text{O})$ фенил, $\text{C}(\text{O})$ бензил, фенил, бензил, C_{1-4} алкенил или SO_2CF_3 ; где $\text{C}(\text{O})$ фенил, $\text{C}(\text{O})$ бензил, фенил и бензил возможно замещены одним или более заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, галогена, нитро, C_{1-4} галогеналкила и OC_{1-4} галогеналкила; и где Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединения общей формулы (Ia).

В одном из воплощений предложена смесь соединения общей формулы (IIIxz) и соединения общей формулы (IIIyz). В одном из воплощений предложена смесь, содержащая соединение общей формулы (IIIxz) и соединение общей формулы (IIIyz).

Следующие воплощения относятся к соединениям общих формул (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa), (IV), (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) и (X), где возможно, и к способам и интермедиатам для их получения, описанных в данной заявке, если не указано иное.

Воплощения, относящиеся к отдельным R группам, Y группам и X группам, рассматривают как полностью комбинируемые с одной или более других R групп с образованием дополнительных воплощений настоящего изобретения.

В одном из воплощений R^2 представляет собой H. В одном из воплощений R^2 представляет собой галоген. В одном из воплощений R^2 представляет собой OH. В одном из воплощений R^2 является защищенной OH группой. В одном из воплощений R^2 является защищенной OH группой, которая не стабильна в основной среде, так что при обработке основанием защищенная OH группа превращается в OH. Примеры таких групп хорошо известны в данной области техники и включают группу $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, где R^{14} представляет собой группу R^{10} , описанную выше для общей формулы (I), и предпочтительно является C_{1-6} алкилом или бензилом, или C_{1-6} алкилом или фенилом. В другом воплощении R^2 является защищенной OH группой, которая стабильна в основной среде. Примеры таких групп включают $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой группу R^{13} , описанную выше для общей формулы (I) и общей формулы (Ia), и предпочтительно является C_{1-6} алкилом или фенилом. В одном из воплощений $\text{Si}(\text{R}^{16})_3$ выбран из группы, состоящей из триметилсилила (TMS), триэтилсилила (TES), трифенилсилила (TPS), три-изопропилсилила (TIPS), тексилдиметилсилила (TDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS или TBS), ди-трет-бутилметилсилила (DTBMS), диэтилизопропилсилила (DEIPS) и диметилизопропилсилила (DMIPS), в частности TMS, TES, TIPS, TBDMS и TBDPS.

В одном из воплощений R^2 находится в "верхнем" положении, т.е. в β -конфигурации.

В одном из воплощений Y представляет собой связь.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) и (IV) Y представляет собой C_{1-20} , C_{1-12} , C_{1-10} , C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} или C_{1-2} алкиленовую или C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} или C_2 алкениленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одной или более групп R^3 , описанных выше.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) и (X) Y представляет собой C_{1-20} , C_{1-12} , C_{1-10} , C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} или C_{1-2} алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одной или более групп R^3 , описанных выше.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) и (IV) Y представляет собой связь, или C_{1-3} алкиленовую, или C_{2-3} алкениленовую линкерную группу, каждая из которых возможно замещена одной или более групп R^3 , описанных выше. Предпочтительно Y представляет собой C_{1-3} алкиленовую или C_{2-3} алкениленовую линкерную группу, каждая из которых возможно замещена одной или более групп R^3 , описанных выше.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) и (X) Y представляет собой связь или C_{1-3} алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одной или более групп R^3 , описанных выше. Предпочтительно Y представляет собой C_{1-3} алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одной или более групп R^3 , описанных выше.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIxa), (IIIx), (IIIya), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) и (IV) Y представляет собой связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$; предпочтительно $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, в частности $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) и (X) Y представляет собой связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; предпочтительно $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, в частности $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Ia), (I), (IIa), (II), (IIIa), (IIIx), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz), (IVa) и (IV) Y представляет собой связь, незамещенную C_{1-3} алкиленовую группу, C_{1-3} алкиленовую группу с заместителем OH или C_{1-3} алкиленовую группу. Например, Y может представлять собой связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, в частности связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, особенно $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$.

В одном из воплощений для соединений общих формул (Va), (V), (VIa), (VI), (Xa) и (X) Y представляет собой связь, незамещенную C_{1-3} алкиленовую группу или C_{1-3} алкиленовую группу с заместителем OH. Например, Y может представлять собой связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$.

В одном из воплощений Y представляет собой C_{1-15} алкиленовый линкер, более предпочтительно C_{1-12} , C_{1-10} или C_{1-8} алкиленовый линкер и содержит в качестве заместителя OH группу. В этом случае OH группа может быть отделена от фрагмента R^4 одной CH_2 группой, так что линкер Y представляет собой группу $\text{Y}^4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$, где Y^4 является таким, как указано для Y, но короче на два атома углерода. Например, Y может представлять собой $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$.

Этот Y линкер является особенно подходящим, когда R^4 представляет собой CN или R^4 представляет собой $\text{CH}(\text{XR}^{10})(\text{XR}^{11})$, например $\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, где R^{10} и R^{11} описаны выше, но особенно когда XR^{10} и XR^{11} , например OR^{10} и OR^{11} группы совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, например циклическую ацетальную группу, такую как 1,3-диоксановое или 1,3-диоксолановое кольцо.

В одном из воплощений R^3 представляет собой H. В одном из воплощений R^3 представляет собой галоген. В одном из воплощений R^3 представляет собой OH. В одном из воплощений R^3 представляет собой NR^8R^9 , причем каждый из R^8 и R^9 предпочтительно независимо выбраны из H, метила, этила, бензила и трет-бутилоксикарбонила. В одном из воплощений R^3 является защищенной OH группой. В одном из воплощений R^3 является защищенной OH группой, которая не стабильна в основной среде, так что при обработке основанием защищенная OH группа превращается в OH. Примеры таких групп хорошо известны в данной области техники и включают группу $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, где R^{14} является группой R^{10} , описанной выше для общей формулы (Ia) или (I), и предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или бензил, или C_{1-6} алкил или фенил. В другом воплощении R^3 является защищенной OH группой, которая является стабильной в основной среде. Примеры таких групп включают $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой группу R^{13} , описанную выше для общей формулы (Ia) или (I), и предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или фенил. В одном из воплощений $\text{Si}(\text{R}^{16})_3$ выбран из группы, состоящей из триметилсилила (TMS), триэтилсилила (TES), трифенилсилила (TPS), три-изопропилсилила (TIPS), тексилдиметилсилила (TDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS или TBS), ди-трет-бутилметилсилила (DTBMS), диэтилизопропилсилила (DEIPS) и диметилизопропилсилила (DMIPS), в частности TMS, TES, TIPS, TBDMS и TBDPS.

В одном из воплощений R^3 представляет собой H, галоген, OH, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$, $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$ или NR^8R^9 ; где R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; каждый R^{16} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; и каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой H, метил, этил или трет-бутилоксикарбонил.

В одном из воплощений каждый R^3 независимо представляет собой галоген, OR^8 или NR^8R^9 ; причем каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил.

В одном из воплощений каждый R^3 независимо представляет собой галоген, OR^8 или NR^8R^9 ; причем каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, метила или этила, особенно H или метила.

В одном из воплощений Y и R^4 совместно образуют $=\text{CH}_2$ группу.

В одном из воплощений если R^{10} и R^{11} присутствуют в R_4 фрагменте, каждый из них независимо 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 заместителей, описанных выше; или
- в) от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 10-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, описанных выше; или
- г) полиэтиленгликолевый фрагмент; или
- е) когда R^4 представляет собой $\text{CH}(\text{XR}^{10})(\text{XR}^{11})$, $\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{XR}^{11})$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$ или $\text{CH}(\text{BR}^{10}\text{R}^{11})_2$, то R^{10} и R^{11} группы, совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, более предпочтительно от 5- до 6-членного гетероциклического кольца.

В одном из воплощений каждый R^{10} и R^{11} независимо 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 заместителей, описанных выше; или
- в) от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 10-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, описанных выше; или

д) полиэтиленгликолевый фрагмент; или

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

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

а) водород; или

б) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителей, описанных выше; или

с) от 6- до 10-членную арильную группу или от 5- до 6-членную гетероарильную группу, возможно замещенную одним или более заместителей, описанных выше; или

е) когда R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ или $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, то R^{10} и R^{11} группы, совместно с азотом, к которому они присоединены, объединяются с образованием пирролидинового или пиперидинового кольца, или, когда R^4 представляет собой $\text{CH}(\text{XR}^{10})(\text{XR}^{11})$, например $\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, то XR^{10} и XR^{11} группы, совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются с образованием кольца; предпочтительно X представляет собой O и кольца представляют собой 1,3-диоксановое или 1,3-диоксолановое кольцо; или, когда R^4 представляет собой $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, то R^{10} и R^{11} группы, совместно с атомом бора, к которому они присоединены, объединяются с образованием мостикового борсодержащего кольца, такого как 9-BBN.

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

а) водород; или

б) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителей, описанных выше; или

с) от 6- до 10-членную арильную группу, возможно замещенную одним или более заместителей, описанных выше; или

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

В одном из воплощений, когда R^4 представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, то R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил, а R^{11} представляет собой 5-10 членную гетероарильную группу, такую как тетразол.

Другие примеры R^4 групп включают азид и тетразол.

Когда R^4 представляет собой $\text{OSi}(\text{R}^{13})_3$, предпочтительно каждый R^{13} независимо выбран из:

а) C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила или C_{2-10} алкинила, возможно замещенного одним или более заместителей, описанных выше; или

б) от 6- до 10-членной арильной или от 5- до 10-членной гетероарильной группы, возможно замещенной одним или более заместителей, описанных выше.

Более предпочтительно, каждый R^{13} независимо выбран из:

а) C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила или C_{2-10} алкинила, возможно замещенного одним или более заместителей, описанных выше; или

б) от 6- до 10-членной арильной группы, возможно замещенной одним или более заместителей, описанных выше.

Еще более предпочтительно, каждый R^{13} независимо выбран из C_{1-10} алкила или фенила, любой из которых возможно замещен, как описано выше.

В одном из воплощений каждый R^{13} независимо выбран из C_{1-6} алкила (в частности, метила, этила, изопропила, трет-бутила, гексила) и фенила.

В одном из воплощений $\text{Si}(\text{R}^{13})_3$ выбран из группы, состоящей из триметилсилила (TMS), триэтилсилила (TES), трифенилсилила (TPS), три-изопропилсилила (TIPS), тексидиметилсилила (TDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS или TBS), ди-трет-бутилметилсилила (DTBMS), диэтилизопропилсилила (DEIPS) и диметилизопропилсилила (DMIPS), в частности TMS, TES, TIPS, TBDMS и TBDPS.

Подходящие заместители для алкильной, алкенильной и алкинильной R^{10} и R^{11} групп включают галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $\text{OSO}_3\text{R}^{19}$, $\text{N}(\text{R}^{19})_2$, и от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $\text{N}(\text{R}^{19})_2$; где R^{19} описан выше.

Аналогично, подходящие заместители для алкильной, алкенильной и алкинильной R^{13} групп включают галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $\text{OSO}_3\text{R}^{19}$, $\text{N}(\text{R}^{19})_2$, и от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $\text{N}(\text{R}^{19})_2$; где

R^{19} описан выше.

Более подходящие заместители для указанных R^{10} и R^{11} групп включают галоген, OR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $N(R^{19})_2$, SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} или от 6- до 10-членную арильную группу, возможно замещенную, как описано выше, причем более подходящие заместители для указанных R^{13} групп включают галоген, OR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $N(R^{19})_2$, SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} или от 6- до 10-членную арильную группу, возможно замещенную, как описано выше.

Более подходящие заместители для указанных R^{10} , R^{11} и R^{13} групп включают галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ галогеналкил, $C(O)OH$, SO_2OH , $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$; например фторо, хлоро, метил, этил, трифторометил, метокси, этокси, трифторометокси, $C(O)OH$, SO_2OH , amino, метиламино и диметиламино.

Более подходящие заместители для указанных R^{10} , R^{11} и R^{13} групп включают галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ галогеналкил, $C(O)OH$, SO_2OH , $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$; например фторо, хлоро, метил, этил, трифторометил, метокси, этокси, трифторометокси, $C(O)OH$, SO_2OH , amino, метиламино и диметиламино.

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

Аналогично, подходящие заместители для арильной и гетероарильной R^{13} групп включают C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} или $N(R^{19})_2$.

Более подходящие заместители для арильной и гетероарильной R^{10} и R^{11} групп включают C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, галоген, OR^{19} или $N(R^{19})_2$; и аналогично, более подходящие заместители для арильной и гетероарильной R^{13} групп включают C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, галоген, OR^{19} или $N(R^{19})_2$.

Особенно подходящие заместители для арильной и гетероарильной R^{10} , R^{11} и R^{13} групп включают галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ галогеналкил, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$.

Специфические примеры заместителей для арильной и гетероарильной R^{10} , R^{11} и R^{13} групп включают фторо, хлоро, метил, этил, трифторометил, метокси, этокси, трифторометокси, amino, метиламино и диметиламино.

Как указано выше в отношении групп R^{10} и R^{11} , каждый R^{19} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила или от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

Предпочтительно, R^{19} представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или от 6-до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, возможно замещенную одним или более заместителей, выбранных из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

Более предпочтительно, R^{19} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, возможно замещенный одним или более галогенным, C_{1-4} алкильным или C_{1-4} галогеналкильным заместителями.

Специфические примеры R^{19} включают H , метил, этил, трифторометил или фенил, возможно замещенный одним или более заместителей, выбранных из фторо, хлоро, метила, этила и трифторометила.

Как указано выше в отношении группы R^{13} , каждый R^{19} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил. В одном из воплощений R^{19} представляет собой H или C_{1-6} алкил, такой как C_{1-4} алкил, например метил или этил. Специфические примеры R^{19} включают H , метил, этил или трифторометил.

В некоторых особенно подходящих соединениях общей формулы (Ia) R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN , азид, $OSi(R^{13})_3$, $C(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $BR^{10}R^{11}$ или фталимид.

В некоторых особенно подходящих соединениях общей формулы (Ia), (IIa), (IIIx), (IIIy), (IV), (V), (VI), (IIIyz), (IVa), (Va), (VIa) и (Xa) R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN , $C(O)R^{10}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $BR^{10}R^{11}$; при этом каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил или бензил; или,

когда R^4 представляет собой $CH(XR^{10})(XR^{11})$ или $BR^{10}R^{11}$, то R^{10} и R^{11} совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца; или

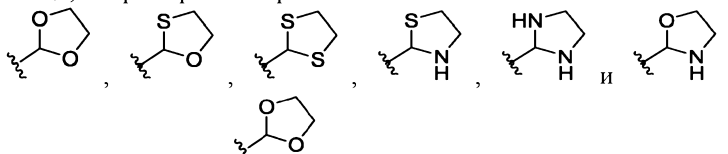
R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, причем каждый R^{10} и R^{11} независимо содержит в качестве заместителя $C(O)OR^{19}$, OR^{19} , SO_3R^{19} или OSO_3R^{19} , а R^{19} представляет собой H .

В некоторых особенно подходящих соединениях общей формулы (I), (II), (IIIx), (IIIy), (IV), (V), (VI) и (X) R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN , $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $BR^{10}R^{11}$; при этом каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил или бензил; или,

когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$ или $BR^{10}R^{11}$, то R^{10} и R^{11} совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца; или

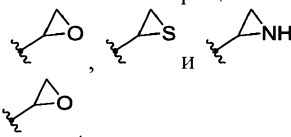
R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, причем каждый R^{10} и R^{11} независимо содержит в качестве заместителя $C(O)OR^{19}$, OR^{19} , SO_3R^{19} или OSO_3R^{19} , а R^{19} представляет собой H.

Когда R^4 представляет собой $CH(XR^{10})(XR^{11})$ и R^{10} и R^{11} совместно с атом или атомами, к которому они присоединены, объединяются с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, предпочтительно R^4 представляет собой 3-5-членное гетероциклическое кольцо, в частности 5-членное гетероциклическое кольцо, например R^4 выбран из



и, в частности, представляет собой

Когда R^4 представляет собой $CH(R^{10})(XR^{11})$ и R^{10} и R^{11} совместно с атом или атомами, к которому они присоединены, объединяются с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, предпочтительно R^4 представляет собой 3-членное гетероциклическое кольцо, например, R^4 выбран из



и в частности представляет собой

Альтернативно, соединение может находиться в форме соли, например

R^4 представляет собой $C(O)O^-$, O^- , SO_3^- или OSO_3^- ; или

R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} независимо содержат в качестве заместителей $C(O)O^-$, O^- , SO_3^- или OSO_3^- ;

а противоион присутствует, как описано выше для солей присоединения с основаниями.

В одном из воплощений R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10} или OSO_3R^{10} .

В одном из воплощений R^4 представляет собой $OSi(R^{13})_3$.

В одном из воплощений R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $CH(BR^{10}R^{11})_2$ или Y и R^4 совместно образуют $=CH_2$ группу.

В одном из воплощений R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $CH(BR^{10}R^{11})_2$, или Y и R^4 совместно образуют $=CH_2$ группу.

В одном из воплощений R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(BR^{10}R^{11})_2$, азид, NO_2 , $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH(R^{10})(XR^{11})$, причем каждый X независимо представляет собой O, S или NR^8 .

Когда R^4 представляет собой $CH(XR^{10})(XR^{11})$, X предпочтительно представляет собой O или S, например O. В таких соединениях, когда R^{10} и R^{11} объединяются с образованием кольца, оно предпочтительно представляет собой 5- или 6-членное кольцо. Более предпочтительно, оба фрагмента X представляют собой O, а R^{10} и R^{11} образуют 1,3-диоксановое или 1,3-диоксолановое кольцо.

Когда R^4 представляет собой $CH(R^{10})(XR^{11})$, X предпочтительно представляет собой O или S, например, O.

В одном из воплощений R^4 представляет собой миметиковую группу карбоновой кислоты.

В одном из воплощений R^4 представляет собой миметиковую группу карбоновой кислоты, выбранную из тетразола, замещенного тетразола, $-SO_2-NHR^{10}$, $C(O)NH-SO_2R^{10}$ и $NHC(O)NH-SO_2R^{10}$,

причем R является таким, как описано для соединения общих формул (Ia) или (I) и предпочтительно представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил или от 6- до 14-членный арил (например, фенил). Предпочтительно, замещенный тетразол представляет собой тетразол, замещенный C_{1-4} алкилом, галогеном, OH, $O(C_{1-4}$ алкилом) или SO_2R^{10} (например, $SO_2(C_{1-4}$ алкилом), SO_2 -фенилом или SO_2 -толилом).

Когда R^4 представляет собой миметиковую группу карбоновой кислоты, он предпочтительно представляет собой тетразолильную группу, например тетразол-1-ил или тетразол-5-ил.

В одном из воплощений R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $BR^{10}R^{11}$ или Y и R^4 совместно образуют $=CH_2$ группу.

В одном из воплощений R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $BR^{10}R^{11}$ или Y и R^4 совместно образуют $=CH_2$ группу.

Предпочтительно, R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, SO_3R^{10} или OSO_3R^{10} .

Более предпочтительно, R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, SO_3R^{10} или OSO_3R^{10} и R^{10} представляет собой H; или

R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, содержащую в качестве заместителей $C(O)OR^{19}$, SO_3R^{19} или OSO_3R^{19} и R^{19} представляет собой H.

В других особенно подходящих соединениях R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или азид;

где R^{10} и R^{11} являются такими, как описано 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 вы-

ше, или, когда R^4 представляет собой $NR^{10}R^{11}$, R^{11} может также предпочтительно представлять собой гетероарильную группу, такую как тетразол; или, когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, то OR^{10} и OR^{11} группы, совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклическую ацетальную группу, особенно 1,3-диоксановую или 1,3-диоксолановую группу.

В других также особенно подходящих соединениях R^4 представляет собой $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ или $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, где R^{10} и R^{11} являются такими, как описано 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.

В одном из воплощений R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид, NO_2 , $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH(R^{10})(XR^{11})$ или миметиковую группу карбоновой кислоты, такую как тетразол.

В другом воплощении R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид или миметиковую группу карбоновой кислоты, такую как тетразол.

В одном из воплощений R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, OSO_2R^{10} , OSO_3R^{10} , CN, азид, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}CONR^{10}SO_2R^{11}$ и $NR^{10}SO_2R^{11}$ и тетразол.

В одном из воплощений R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, OSO_2R^{10} , галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$; фталид, тетразол или замещенный тетразол.

Другие примеры R^4 групп включают азид и тетразол.

В одном из воплощений R^5 представляет собой H. В одном из воплощений R^5 представляет собой OH. В одном из воплощений R^5 является защищенной OH группой. В одном из воплощений R^5 является защищенной OH группой, которая не стабильна в основной среде, так что обработка основанием превращает защищенную OH группу в OH. Примеры таких групп хорошо известны в данной области техники и включают группу $OC(O)R^{14}$, описанную выше, в которой R^{14} представляет собой группу R^{10} , описанную выше для общей формулы (Ia) или формулы (I). Особенно подходящие R^{14} группы являются такими, как определено для R^{10} выше и включают C_{1-6} алкил, например метил, или бензил, или C_{1-6} алкил, например метил, или фенил. В другом воплощении R^5 является защищенной OH группой, которая является стабильной в основной среде. Примеры таких групп хорошо известны в данной области техники и включают $OSi(R^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой группу R^{13} , описанную выше для общих формул (Ia) и (I), и предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или фенил. В одном из воплощений $Si(R^{16})_3$ выбран из группы, состоящей из триметилсилила (TMS), триэтилсилила (TES), трифенилсилила (TPS), три-изопропилсилила (TIPS), тексилдиметилсилила (TDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS или TBS), ди-трет-бутилметилсилила (DTBMS), диэтил-изопропилсилила (DEIPS) и диметилизопропилсилила (DMIPS), в частности TMS, TES, TIPS, TBDMS и TBDPS.

В одном аспекте изобретения предложено соединение общей формулы (Ia) или (I), выбранное из

этилового эфира (6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (пример 1);

этилового эфира (6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (пример 5);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-гидроксиметилпрегна-4-ен-3-она (пример 41);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-бромметилпрегна-4-ен-3-она (пример 42);

(20S)-метансульфонилметил-6,7- β -эпокси-4-прегнен-3-она (пример 43);

(20R)-цианометил-6,7- β -эпокси-4-прегнен-3-она (пример 44);

(20S)-20-ацетоксиметил-6,7- β -эпокси-прегна-4-ен-3-она (пример 45);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-трет-бутилдифенилсилоксиметилпрегна-4-ен-3-она (пример 46);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-азидометилпрегна-4-ен-3-она (пример 47);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-(N-фталидометил)прегна-4,6-диен-3-она (пример 48);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-формилпрегна-4-ен-3-она (пример 49);

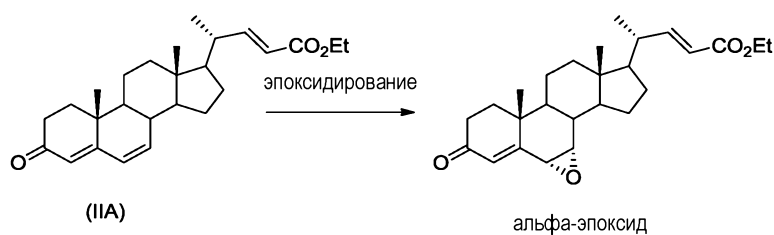
(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-4-ен-3-она (пример 50) и

диметилового эфира (6 β ,7 β)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-23-карбоксо-24-овой кислоты (пример 51); или их солей или их изотопных вариантов.

Получение соединений общей формулы (Ia) и (I).

Эпоксидирование диенона (IIa) с помощью мета-хлорпероксибензойной кислоты (mCPBA) или монопероксифталата магния (MMPP) описано Uekawa et al. в Biosci. Biotechnol. Biochem. 2004, 68, 1332-1337 (включена в данную заявку посредством ссылки) и, как указано, приводит к образованию α -эпоксида, как показано на схеме 1.

Схема 1. Реакция Uekawa

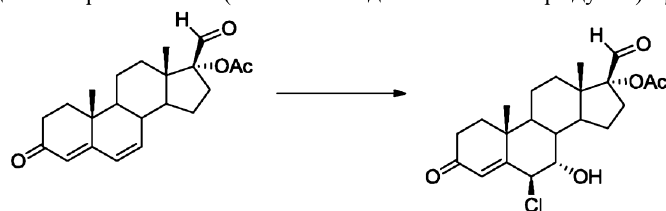


Используя α -эпоксид в качестве исходного вещества, авторы настоящего изобретения разработали способы и интермедиаты для синтеза обетихолевой кислоты и ее аналогов, как описано в патентных заявках № PCT/GB2015/053516 (WO 2016/079517), PCT/GB2015/053517 (WO 2016/079518), PCT/GB2015/053518 (WO 2016/079519) и PCT/GB2015/053519 (WO 2016/079520) (все включены в данную заявку посредством ссылки).

В данной заявке авторы настоящего изобретения разработали альтернативный путь получения обетихолевой кислоты и ее аналогов с помощью соответствующего β -эпоксида.

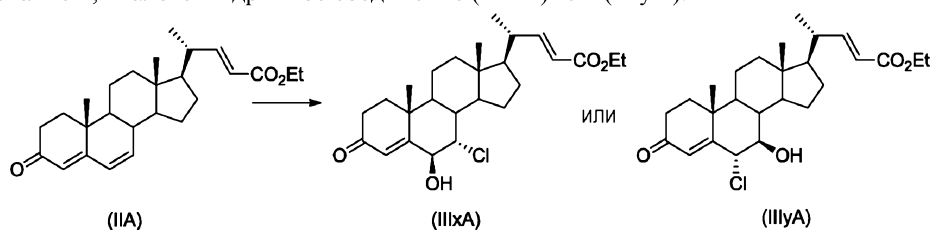
Авторы настоящего изобретения исследовали дополнительные условия эпокси́рования соединения (IIa) с учетом образования β -эпоксида, но обнаружили, что пероксиды (например, mCPBA или MMPP - изменяя условия, описанные Uekawa et al.), диметилдиоксиран (DMDO) и другие замещенные диоксираны, а также реакции, ускоряемые различными катализаторами, такими как МТО или соли Mn(II), все приводят к образованию α -эпоксида в качестве основного диастереоизомера. Наблюдали образование β -эпоксида, но, как правило, с выходом менее 15%.

Известно, что эпоксиды могут образовываться по реакции алкена с образованием галогенгидрина, который затем при обработке основанием подвергается внутримолекулярной реакции закрытия кольца с образованием эпоксида. Такая реакция описана Draper R.W. в J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1983, 2781-2786 (включена в данную заявку посредством ссылки), где молекула стероидного 4,6-диен-3-она реагировала с хромилхлоридом с образованием (в качестве единственного продукта) 6β -хлоро-7 α -гидрина



Однако при обработке этого соединения основанием образуется альфа (вниз) эпоксид.

Таким образом, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что при взаимодействии соединения формулы (II) с недорогой и легко доступной трихлоризоциануровой кислотой (ТССА) (в литературе описано применение ТССА: J. Braz. Chem. Soc. 2002, 13 (5), 700-703; Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6 (4), 384-393, включена в данную заявку посредством ссылки) можно получить β -эпоксид с выходом 40% через образование 6,7-галогенгидринное соединение (IIIxA) или (IIIyA).



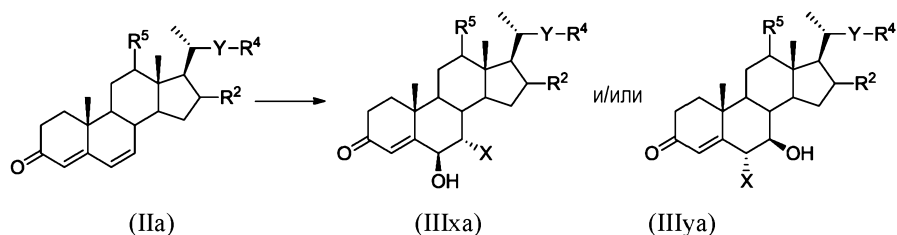
Эта реакция описана в примере 1.

Галогенгидринное соединение (IIIxA) или (IIIyA) затем циклизуется с образованием целевого β -эпоксида (IA) с помощью основания, 1,8-дизабициклоундец-7-ена (DBU), с выходом 50%. Эта реакция описана в примере 2.

Следует отметить, что в реакции циклизации с образованием соединения (IA) нет необходимости определять, образуется соединение (IIIxA) или (IIIyA), так как оба соединения будут циклизоваться в основных условиях с образованием одинакового соединения (IA).

Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (Ia), включающий стадии:

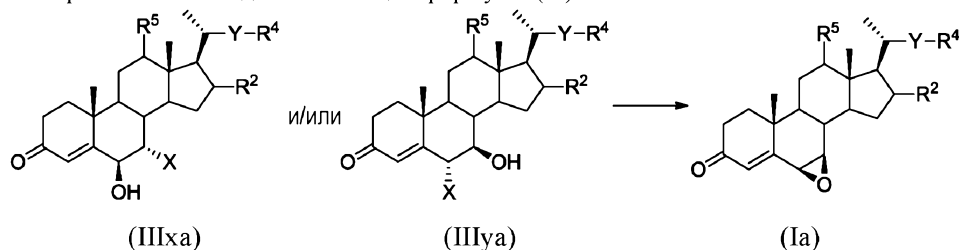
(А) взаимодействия соединения общей формулы (IIa) с галогенирующим агентом с получением соединения общей формулы (IIIxA) и/или соединения общей формулы (IIIyA)



где X представляет собой Cl, Br или I;

и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia); и

(B) взаимодействия соединения общей формулы (IIIa) и/или соединения общей формулы (IIIy) с основанием с образованием соединения общей формулы (Ia)

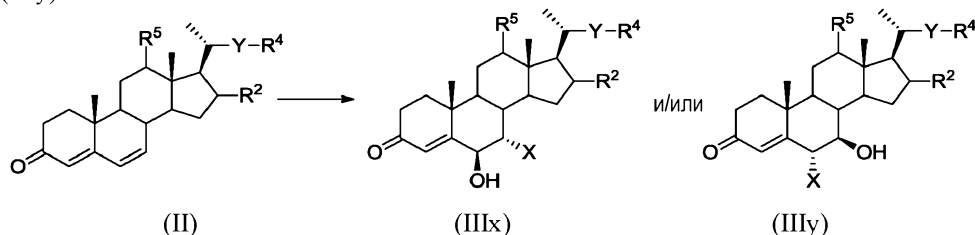


где X представляет собой Cl, Br или I;

и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia).

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (I) включающий стадии:

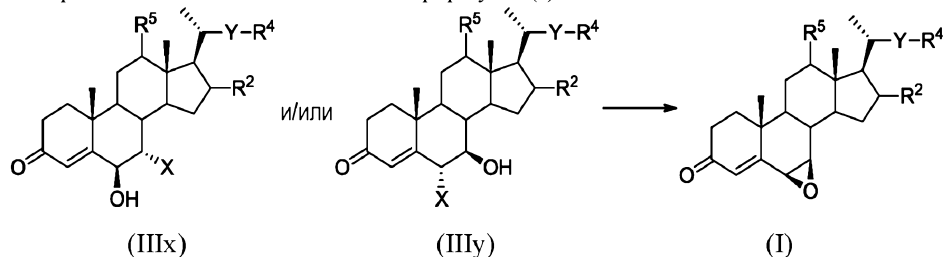
(A) взаимодействия соединения общей формулы (II) с трихлоризоциануровой кислотой (ТССА), трибромизоциануровой кислотой (ТБСА), трийодоизоциануровой кислотой (ТИСА), 1,3-дихлоро-5,5-диметилгидантоином (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином (DBDMH) или 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоином (DIDMH) с получением соединения общей формулы (IIIx) и/или соединения общей формулы (IIIy)



где X представляет собой Cl, Br или I;

и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (I); и

(B) взаимодействия соединения общей формулы (IIIx) и/или соединения общей формулы (IIIy) с основанием с образованием соединения общей формулы (I)



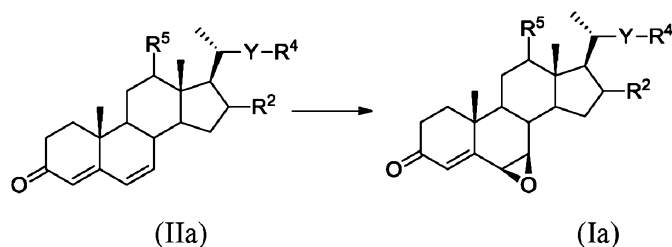
где X представляет собой Cl, Br или I;

и где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (I).

Предпочтительно, стадию (B) проводят при использовании неочищенных галогенированных интермедиатов, полученных со стадии (A), без дополнительной очистки.

Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (Ia), включающий

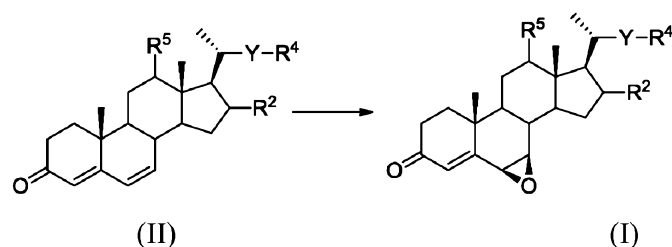
взаимодействие соединения общей формулы (IIa) с галогенирующим агентом с последующей реакцией с основанием для получения соединения общей формулы (Ia)



где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia), и галогенирующий агент является таким, как описано выше.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (I), включающий

взаимодействие соединения общей формулы (II) с трихлоризоциануровой кислотой (ТССА), трибромизоциануровой кислотой (ТВСА), трийодоизоциануровой кислотой (ТИСА), 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоином (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином (DBDMH) или 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоином (DIDMH) с последующей реакцией с основанием с получением соединения общей формулы (I)



где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано для соединения общей формулы (I).

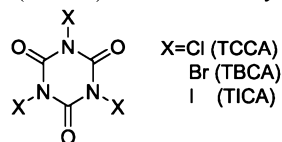
С отсылкой на стадию (A) и стадию (B) ниже указано, выделяют ли и очищают ли галогенгидринные интермедиаты или нет.

Подходящие галогенирующие агенты - это такие агенты, которые способны к образованию "положительно заряженного галогена" и включают, не ограничиваясь указанными: Br₂, Cl₂, I₂, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), N-йодсукцинимид (NIS), хлорамин-Т (тозилхлорамид), трет-бутилгипохлорит, трихлоризоциануровую кислоту (ТССА), трибромизоциануровую кислоту (ТВСА), трийодоизоциануровую кислоту (ТИСА), 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH) или 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоин (DIDMH).

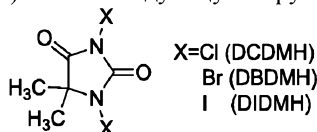
Подходящие галогенирующие агенты также включают реагенты, где Br₂, Cl₂ или I₂ образуются *in situ*, например ди-трет-бутилпероксид с TiCl₄; Ca(OCl)₂ с NaCl в AcOH; или TMSCl с H₂O₂.

Таким образом, в одном из воплощений, галогенирующий агент выбран из Br₂, Cl₂, I₂, NBS, NCS, NIS, хлорамина-Т, трет-бутилгипохлорита, ТССА, ТВСА, ТИСА, DCDMH, DBDMH, DIDMH, ди-трет-бутилпероксида с TiCl₄, Ca(OCl)₂ с NaCl в AcOH; или TMSCl с H₂O₂. В частности, галогенирующий агент выбран из NBS, NCS, NIS, хлорамина-Т, ТССА, ТВСА, ТИСА, DCDMH, DBDMH и DIDMH, например, галогенирующий агент выбран из ТССА, ТВСА, ТИСА, DCDMH, DBDMH и DIDMH, например, выбран из ТССА и трет-бутилгипохлорита, в частности ТССА.

Трибромизоциануровая кислота (ТВСА) и трийодоизоциануровая кислота (ТИСА) являются эквивалентами трихлоризоциануровой кислоты (ТССА) и имеют следующую структуру:



1,3-Дихлор-5,5-диметилгидантоин (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH), и 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоин (DIDMH) имеют следующую структуру:



Предпочтительно, на стадии (A) соединение общей формулы (II) реагирует с ТССА, ТВСА или ТИСА, особенно ТССА.

В одном из воплощений на стадии (A) соединение общей формулы (II) реагирует с ТССА, ТВСА, ТИСА или трет-бутилгипохлоритом, особенно ТССА или трет-бутилгипохлоритом, в частности ТССА.

Предпочтительно, используют 0,1-2,2 эквивалента галогенирующего агента, например 0,2-1,5, 0,2-0,9, 0,2-0,6 или примерно 0,4 эквивалента. Таким образом, в одном из воплощений, на стадии (A), ис-

пользуют 0,1-2,2 эквивалента галогенирующего агента, например 0,2-1,5, 0,2-0,9, 0,2-0,6 или примерно 0,4 эквивалента.

На стадии (A), как правило, используют 0,1-2,2 эквивалента, например 0,1-0,9, 0,2-0,6 или примерно 0,4 эквивалента, галогенирующего агента, например TCCA, TBCA, TICA, DCDMH, DBDMH или DIDMH.

Реакцию предпочтительно проводят в органическом растворителе, таком как ацетон, ДМФ, MeCN или CH_2Cl_2 , которые необязательно могут быть смешаны с со-растворителем, таким как вода, и/или добавкой, такой как MeSO_3H или бензойная кислота. Другие подходящие органические растворители включают ТГФ, трет-бутиловый спирт, уксусную кислоту, диоксан, ДМСО и муравьиную кислоту. В одном из воплощений реакцию проводят в растворителе, выбранном из ацетона, ДМФ, MeCN или CH_2Cl_2 , ТГФ, трет-бутилового спирта, уксусной кислоты, диоксана, ДМСО, муравьиной кислоты и воды, и их смесей. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой смесь ацетона и воды. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой чистую муравьиную кислоту. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой чистую уксусную кислоту. В одном из воплощений растворитель реакции содержит муравьиную кислоту или уксусную кислоту.

В одном из воплощений реакцию проводят в присутствии $\text{HOC}(\text{O})\text{R}^x$, HOR^y или HSO_3R^z , где R^x представляет собой H, C_{1-4} алкил (например, метил или этил), фенил или бензил; R^y представляет собой фенил, бензил или C_{2-4} алкенил (например, аллил); и R^z представляет собой CF_3 , причем фенил и бензил возможно замещены одним или более заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, галогена, нитро, C_{1-4} галогеналкила и OC_{1-4} галогеналкила. В одном из воплощений HOR^x , HOR^y или HSO_3R^z могут присутствовать в реакции в качестве добавки (предпочтительно в отсутствие воды и в присутствии апротонного растворителя). В другом воплощении HOR^x , HOR^y или HSO_3R^z присутствует в качестве собственно растворителя реакции.

В тех воплощениях, где реакцию проводят в присутствии $\text{HOC}(\text{O})\text{R}^x$, HOR^y или HSO_3R^z , как указано выше, в отсутствие воды или протонного растворителя, соединения-интермедиаты формулы (IIIxz) и/или соединения-интермедиаты формулы (IIIyz) (описанные в данной заявке) будут образовываться после обработки соединения формулы (IIa) или (II) галогенирующим агентом. В случаях, где группа R^{40} не является лабильной в присутствии основания, способ получения соединения формулы (Ia) или (I) дополнительно включает дополнительную стадию удаления R^{40} группы перед обработкой основанием. Например, если OR^{40} представляет собой O аллил (образованный по реакции HOR^y , где R^y представляет собой аллил), аллильную группу можно удалить путем обработки с помощью PdCl_2 . Такие стадии удаления группы R^{40} играют роль стадий снятия защиты и хорошо известны специалистам в данной области техники (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, включена в данную заявку посредством ссылки). Дополнительным примером такой стадии снятия защиты является, когда OR^{40} представляет собой OPMB (PMB = пара-метоксibenзил, образованный по реакции HOR^y , где R^y представляет собой пара-метоксibenзил), при этом PMB группу можно удалить при использовании DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинона).

Предпочтительно реакцию проводят при температуре от -40 до 50°C, например от 0°C до комнатной температуры (например, 18°C), или при 0°C, или при комнатной температуре (например, при 18°C).

В одном из воплощений стадия (A) представляет собой реакцию соединения общей формулы (IIa) или соединения общей формулы (II) с галогенирующим агентом, например TCCA, TBCA, TICA, DCDMH, DBDMH или DIDMH с получением соединения общей формулы (IIIxa) или соединения формулы (IIIx) соответственно. В одном из воплощений стадия (A) представляет собой реакцию соединения формулы (IIa) или соединения формулы (II) с галогенирующим агентом, например TCCA, TBCA, TICA, DCDMH, DBDMH или DIDMH с получением соединения общей формулы (IIIux) или соединения формулы (IIIu) соответственно. В одном из воплощений стадия (A) представляет собой реакцию соединения формулы (IIa) или соединения формулы (II) с галогенирующим агентом, например TCCA, TBCA, TICA, DCDMH, DBDMH или DIDMH, с получением смеси соединения общей формулы (IIIxa) и соединения общей формулы (IIIya), или смеси соединения общей формулы (IIIx) и соединения общей формулы (IIIy) соответственно.

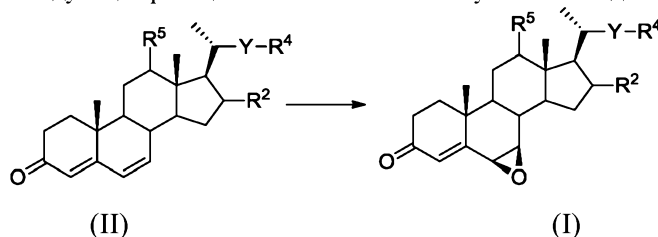
На стадии (B), подходящие основания включают, не ограничиваясь указанными, KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, Na_2CO_3 , K_2CO_3 и ненуклеофильные основания, такие как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), 1,8-диазабициклоундец-7-ен (DBU) и 2,6-ди-трет-бутилпиридин. Предпочтительно, DBU находится в CH_2Cl_2 , NaOEt находится в ТГФ и K_2CO_3 находится в EtOH или MeOH. Подходящие основания хорошо известны в данной области техники. В одном из воплощений основанием является DBU. Предпочтительно в реакции используют 1-2 эквивалента, например примерно 1,5 эквивалента основания.

В одном из воплощений стадия (B) представляет собой реакцию соединения общей формулы (IIIxa) или соединения формулы (IIIx) с основанием для получения соединения общей формулы (Ia) или соединения общей формулы (I) соответственно. В одном из воплощений стадия (B) представляет собой реакцию соединения формулы (IIIya) или соединения формулы (IIIy) с основанием с получением соединения общей формулы (Ia) или соединения формулы (I) соответственно. В одном из воплощений стадия (B) представляет собой реакцию смеси соединения формулы (IIIxa) и соединения формулы (IIIya), или смеси

соединения формулы (IIIx) и соединения формулы (IIIy), с основанием с получением соединения общей формулы (Ia) или соединения формулы (I) соответственно.

Реакцию предпочтительно проводят в органическом растворителе, например ацетоне, ДМФ, MeCN или CH_2Cl_2 , который необязательно может быть смешан с со-растворителем, таким как вода, и/или добавкой, такой как MeSO_3H или бензойная кислота. Другие подходящие органические растворители включают ТГФ, трет-бутиловый спирт, уксусную кислоту, диоксан, ДМСО, муравьиную кислоту. В одном из воплощений реакцию проводят в растворителе, выбранном из ацетона, ДМФ, MeCN или CH_2Cl_2 , ТГФ, трет-бутилового спирта, уксусной кислоты, диоксана, ДМСО, муравьиной кислоты и воды, и их смесей. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой смесь ацетона и воды. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой чистую муравьиную кислоту. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой чистую уксусную кислоту. Предпочтительно реакцию проводят при температуре от -40 до 50°C , например от 0°C до комнатной температуры (например, 18°C), или при 0°C , или при комнатной температуре (например, при 18°C).

В одном из воплощений предложен способ получения соединения общей формулы (I), включающий взаимодействие соединения общей формулы (II) с трихлоризоциануровой кислотой (ТССА) или трет-бутилгипохлоритом, или DBDMH (в частности, трихлоризоциануровой кислотой (ТССА) или трет-бутилгипохлоритом) с последующей реакцией с основанием с получением соединения общей формулы (I)



где Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (I),

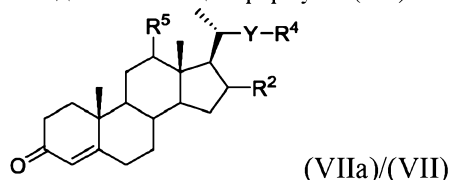
при этом реакцию проводят в растворителе, выбранном из ацетона, воды, муравьиной кислоты, уксусной кислоты и их смесей, в частности смеси ацетона и воды, чистой муравьиной кислоты или чистой уксусной кислоты.

В данном воплощении перед реакцией с основанием галогенгидринный интермедиат(ы) извлекают, но не очищают.

Ожидают, что этот способ образования β -эпоксида, по меньшей мере в некоторых воплощениях, имеет одно или более преимуществ из следующих: хорошую регио- и стереоселективность; упрощенную методику; низкую стоимость.

Получение соединений общей формулы (IIa) и (II).

Соединения общей формулы (IIa) или соединения общей формулы (II) можно получить из соединений общей формулы (VIIa) или из соединений общей формулы (VII) соответственно

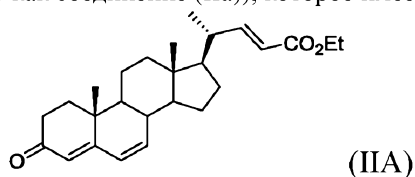


где Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для общей формулы (Ia) (для формулы (VIIa)), или являются такими, как указано выше для общей формулы (I) (для формулы (VII));

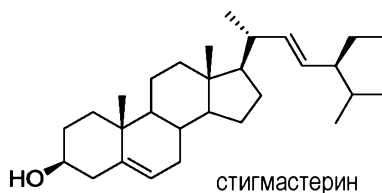
по реакции с окислителем, таким как хлоранис.

Реакцию можно проводить в кислой среде, например, в присутствии уксусной кислоты, и в органическом растворителе, например толуоле.

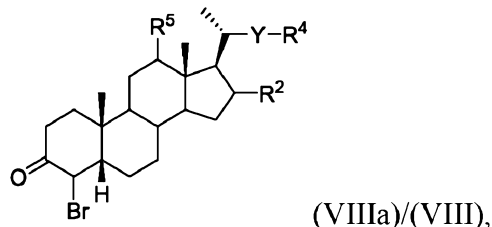
Некоторые соединения общих формул (IIa), (II), (VIIa) и (VII) известны. Например, Uekawa et al. в Biosci. Biotechnol. Biochem., 2004, 68, 1332-1337 (включена в данную заявку посредством ссылки) описывает синтез этилового эфира (22E)-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (соединение (VIIa)) из стигмастерина с последующим его превращением в этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (в данной заявке обозначено как соединение (IIa)), которое имеет формулу



Другие соединения общих формул (IIa), (II), (VIIa) и (VII) можно получить аналогичными способами из фитостероидов, подобных стигмастерину. Стигмастерин и другие фитостероиды - это растительные стероиды, которые являются легкодоступными или могут быть получены известными способами.



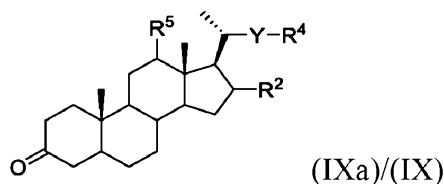
Соединения общей формулы (VIIa) или соединения общей формулы (VII) можно также получить из соединений общей формулы (VIIIa) или из соединений общей формулы (VIII) соответственно



где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (VIIIa)), или являются такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (VIII));

по реакции с бромидом лития и основанием, таким как карбонат лития. Реакцию можно проводить в растворителе, например N,N-диметилформамиде (ДМФ), и при температуре от примерно 120 до 180°C. Такая реакция описана в примере 10 патентной заявки № WO 2016/079517 (включена в данную заявку посредством ссылки).

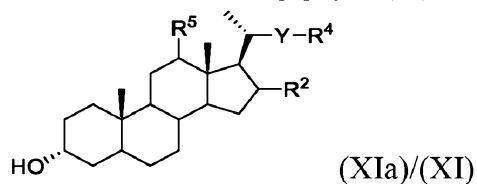
Соединения общей формулы (VIIIa) или соединения общей формулы (VIII) можно получить путем бромирования соединения общей формулы (IXa) или путем бромирования соединения общей формулы (IX) соответственно:



где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (IXa)), или являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (IX));

при использовании, например, брома в уксусной кислоте. Такая реакция описана в примере 9 патентной заявки № WO 2016/079517 (включена в данную заявку посредством ссылки).

Соединения общей формулы (IXa) или соединения общей формулы (IX) можно получить из соединений общей формулы (XIa) или из соединений общей формулы (XI) соответственно

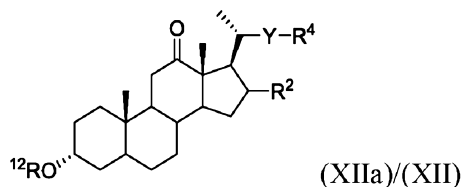


где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (XIa)), или являются такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (XI));

путем окисления, как правило, окислителем на основе хрома или гипохлоритом натрия. Такая реакция описана в примере 8 патентной заявки № WO 2016/079517 (включена в данную заявку посредством ссылки).

Соединения общей формулы (IXa) и соединения общей формулы (IX), в которых R⁴ представляет собой C(O)OR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой C₁₋₆алкил или бензил, или C₁₋₆алкил или фенил, можно получить из соединений общей формулы (IXa) и из соединений общей формулы (IX), соответственно, в которых R⁴ представляет собой C(O)OH, путем этерификации, как правило, по реакции с соответствующим спиртом в кислой среде.

Соединения общей формулы (XIa) и соединения общей формулы (XI), в которых R⁴ представляет собой C(O)OH, и R⁵ представляет собой H, можно получить из соединений общей формулы (XIa) и из соединений общей формулы (XII) соответственно



где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (XIIa)), и являются такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (XII));

R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил или бензил; и OR^{12} является защищенной OH;

по реакции с восстановителем, как правило, гидразином, в основной среде и в спиртовом или гликолевом растворителе, например диэтиленгликоле.

Если OR^{12} является защищенной OH группой, которая стабильна в основной среде, после этой реакции можно проводить реакцию удаления защитной группы R^{12} с получением OH группы.

Защитные группы для OH обсуждались выше и, например, R^{12} может представлять собой группу $C(O)R^{14}$, где R^{14} описана выше, и предпочтительно представляет собой, C_{1-6} алкил или бензил; или C_{1-6} алкил или фенил. Силильные эфиры также являются подходящими, и в этом случае, R^{12} может представлять собой группу $Si(R^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой группу R^{13} , описанную выше, но предпочтительно C_{1-6} алкил или фенил. Другие подходящие защитные группы для OH хорошо известны специалистам в данной области техники (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, включенную в данную заявку посредством ссылки).

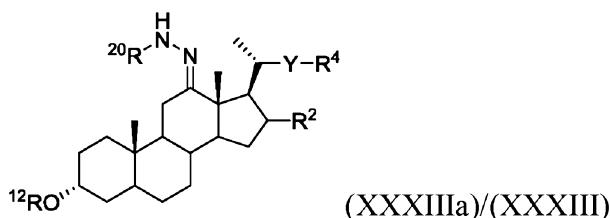
Особенно подходящие R^{12} группы включают группы, которые не являются стабильными в присутствии основания, вследствие чего исчезает необходимость в дополнительной стадии удаления защитной группы. Примером группы R^{12} , которая не является стабильной в основной среде, является группа $C(O)R^{14}$, где R^{14} описана выше, и предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или бензил, или C_{1-6} алкил или фенил.

Альтернативно, реакцию можно проводить в 2 стадии, так что соединение общей формулы (XIIa) или соединения формулы (XII) реагирует с соединением общей формулы (XXXII):



где R^{20} представляет собой уходящую группу, например толуолсульфонил или метансульфонил;

с получением соединения общей формулы (XXXIIa) или соединения общей формулы (XXXIII) соответственно



где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (Ia);

R^4 и R^{12} являются такими, как указано для общей формулы (XIIa); и

R^{20} является таким, как указано для общей формулы (XXXII) (все для формулы (XXXIIa)); или

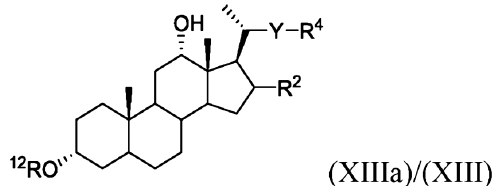
где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (I);

R^4 и R^{12} являются такими, как указано для общей формулы (VII); и

R^{20} является таким, как указано для общей формулы (XXXII) (все для формулы (XXXIII)),

с последующим восстановлением подходящим восстановителем. Примеры восстановителей, которые можно использовать в этой реакции, включают гидриды, такие как борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, алюмогидрид лития и т.д. В общей формуле (XXXIIa) и в общей формуле (XXXIII) R^{20} является таким, как описано выше для соединений общей формулы (XXXII), и Y , R^2 , R^4 и R^{12} являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (XIIa) и для соединений общей формулы (XII), соответственно.

Соединения общей формулы (XIIa) или соединения общей формулы (XII) можно получить из соединений общей формулы (XIIIa) или из соединений общей формулы (XIII) соответственно



где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (XIIIa)), или являются

такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (XIII));

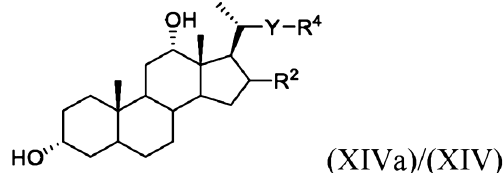
R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил или бензил; и

R^{12} является таким, как описано выше для общей формулы (XIIa) (для формулы (XIIIa)), или таким, как описано выше для общей формулы (XXII) (для формулы (XIII)); и предпочтительно представляет собой $-C(O)C_{1-6}$ алкил;

по реакции с окислителем, например гипохлоритом натрия. Такая реакция описана в примере 5 патентной заявки № WO 2016/079517 (включена в данную заявку посредством ссылки).

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

Соединения общей формулы (XIIIa) или соединения общей формулы (XIII) можно получить из соединений общей формулы (XIVa) или из соединений общей формулы (XIV) соответственно

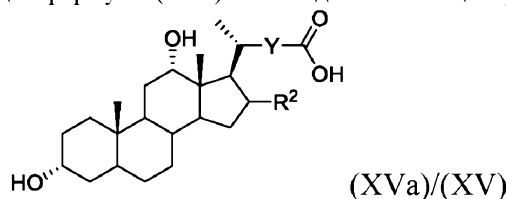


где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (XIVa)), или являются такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (XIV));

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

по реакции с агентом, подходящим для введения защитной группы R^{12} . Например, когда R^{12} представляет собой $C(O)R^{14}$, то соединение общей формулы (XIXa) или соединение общей формулы (XIX) может реагировать с ангидридом карбоновой кислоты или хлорангидридом кислоты в присутствии слабого основания, такого как пиридин, предпочтительно при катализе 4-диметиламинопиридином (DMAP). Реакцию можно проводить в растворителе, например, этилацетате. Такая реакция описана в примере 5 патентной заявки № WO 2016/079517 (включена в данную заявку посредством ссылки).

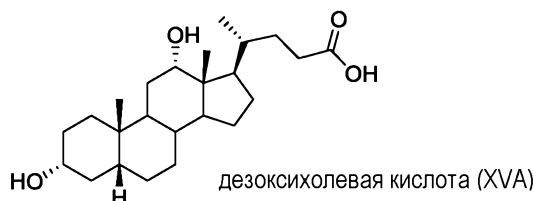
Соединения общей формулы (XIVa) или соединения общей формулы (XIV) можно получить путем этерификации соединений общей формулы (XVa) или соединений общей формулы (XV) соответственно



где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (Ia) и общей формуле (I).

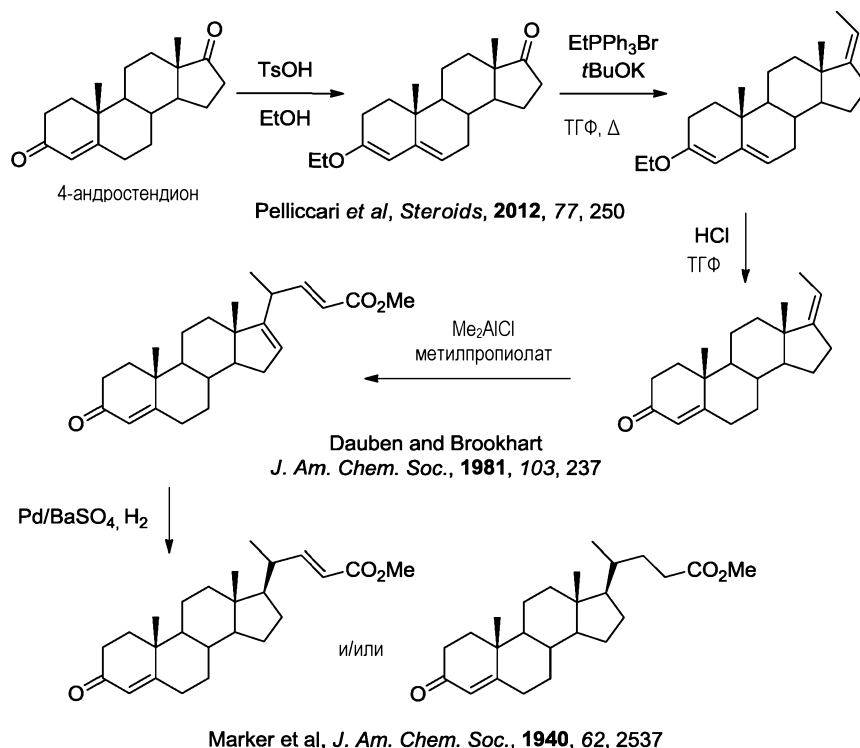
Реакцию этерификации можно проводить путем взаимодействия кислоты общей формулы (XVa) или общей формулы (XV) с подходящим спиртом в кислой среде. Такая реакция описана в примере 5 патентной заявки № PCT/GB2015/053516 (включена в данную заявку посредством ссылки).

Соединения общей формулы (XVa) и общей формулы (XV) известны. Например, соединение общей формулы (XVa) или общей формулы (XV), в котором Y представляет собой $-CH_2CH_2-$ и R^2 представляет собой H, является дезоксиколевой кислотой (в данной заявке обозначена как соединение (XVA)), которое легко доступно от ряда источников



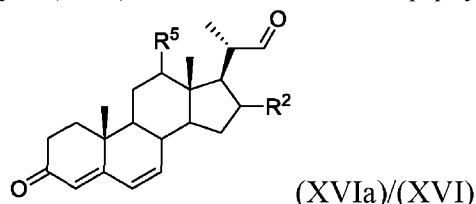
Альтернативный путь получения соединений общей формулы (VIIa) и соединений общей формулы (VII), в которых группа в положении группы R^4 является сложным эфиром, показан на схеме 2, на которой 4-андростендион превращается в соединение общей формулы (VIIa) или общей формулы (VII), где R^2 и R^5 являются H; R^4 представляет собой $-C(O)OCH_3$ и Y представляет собой $-CH_2CH_2-$ или $-CH=CH-$.

Схема 2

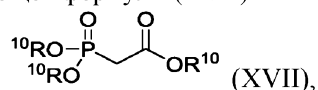


Другие соединения с отличающимися значениями Y и R^2 можно использовать в качестве альтернативных исходных материалов.

Альтернативный путь получения соединений общей формулы (IIa) и соединений общей формулы (II), в которых Y представляет собой алкениленовую группу, состоит в применении реакции олефинирования, например реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса (Horner-Wadsworth-Emmons) (HWE олефинирования) соединений общей формулы (XVIa) или соединений общей формулы (XVI) соответственно:



где R^2 и R^5 являются такими, как указано для общей формулы (Ia) и для общей формулы (I); при использовании соединения общей формулы (XVII)



где R^{10} является таким, как указано для общей формулы (I).

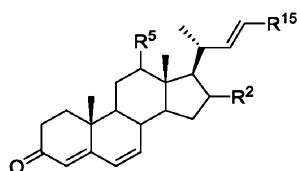
Реакцию можно проводить в стандартных условиях HWE олефинирования, например, при использовании основания, такого как гидрид натрия.

Альтернативно, HWE олефинирование можно применять для превращения соединений формулы (XI), (IX), (VIII), (VII) и (II), в которых R^4 представляет собой $C(O)H$, в соединение, в котором Y представляет собой алкениленовую группу.

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

Другие реакции олефинирования, такие как реакция с помощью реагента Теббе (Tebbe), олефинирование по Виттигу или олефинирование по Жулии-Кочински (Julia-Kocienski), также приводят к получению соединений общей формулы (IIa) и соединений формулы (II), в которых Y представляет собой алкениленовую группу. Такие реакции олефинирования известны специалистам-химикам.

Соединения общей формулы (XVIa) или соединения общей формулы (XVI) можно получить по реакции соединения общей формулы (XVIIIa) или соединения общей формулы (XVIII), соответственно, с озоном

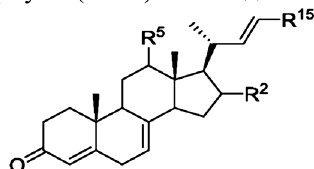


(XVIIIa)/(XVIII),

где R^2 и R^5 являются такими, как указано для общей формулы (Ia) и для общей формулы (I), и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил.

Пример реакции этого типа приведен в патенте US 2624748A (Levin et al., включен в данную заявку посредством ссылки).

Соединения общей формулы (XVIIIa) или соединения общей формулы (XVIII) можно получить по реакции соединения общей формулы (XIXa) или соединения общей формулы (XIX) соответственно

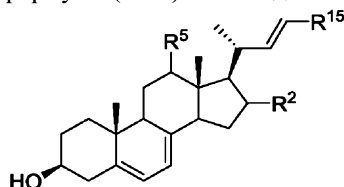


(XIXa)/(XIX),

где R^2 и R^5 являются такими, как указано для общей формулы (Ia) и общей формулы (I), и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил,

с кислотой в растворителе, таком как метанол.

Соединения общей формулы (XIXa) или соединения общей формулы (XIX) можно получить путем окисления соединения общей формулы (XXa) или соединения общей формулы (XX) соответственно



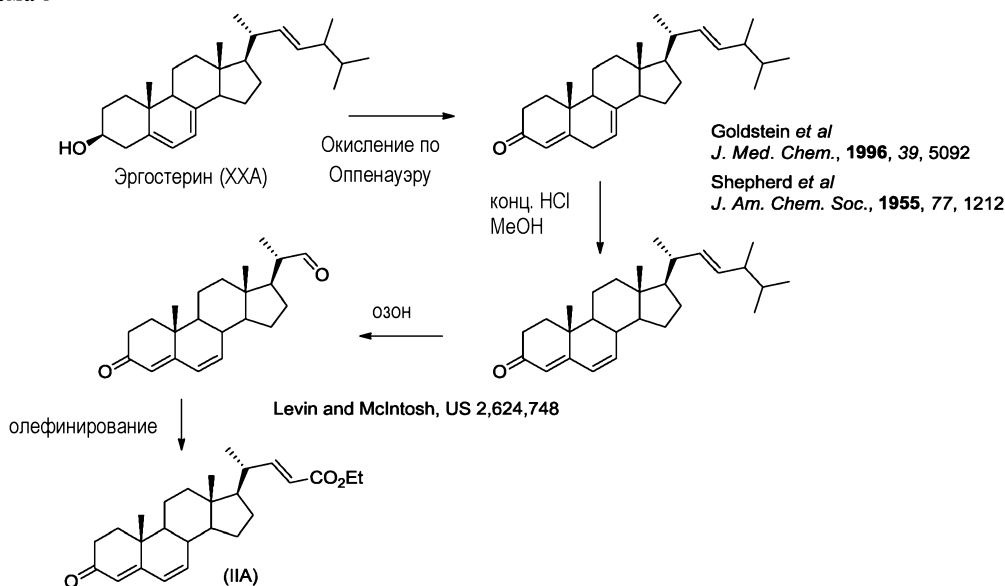
(XXa)/(XX),

где R^2 и R^5 являются такими, как указано для общей формулы (Ia) и для общей формулы (I), и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил, при использовании окисления по Оппенауэру (Oppenauer).

Примеры превращения соединений общей формулы (XXa) в соединения общей формулы (XVIIIa) и превращения соединений общей формулы (XX) в соединения общей формулы (XX) указаны Shepherd et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1212-1215 и Goldstein, J. Med. Chem. 1996, 39, 5092-5099 (обе включены в данную заявку посредством ссылки).

Один пример соединения общей формулы (XXa) и общей формулы (XX) представляет собой эргостерин (обозначен в заявке как (XXa)), который является стеринном, содержащимся в грибах, и на схеме 3 ниже показано превращение эргостерина в соединение общей формулы (II), в которой оба R^2 и R^5 являются H, Y представляет собой $CH=CH_2$ и R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, где R^{10} является этилом.

Схема 3



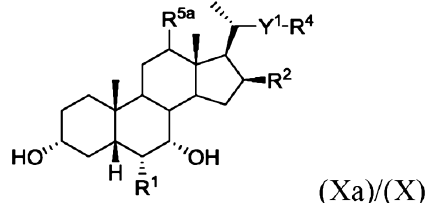
Соединения общей формулы (Ia) и (IIa) и соединения общей формулы (I) и (II), в которых R^4 представляет собой $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_3R^{10} или OSO_3R^{10} , можно получить из соответствующего

ших соединений, в которых R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, по реакции с подходящими реагентами, при использовании способов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Например, способы, описанные в WO 2008/002573 и WO 2010/014836, или способы, аналогичные описанным Clason et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130 и Festa et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495 (все включены в данную заявку посредством ссылки).

Последующие реакции соединений общей формулы (Ia) и (I).

Способ образования обетихоловой кислоты и аналогов обетихоловой кислоты из соединения общей формулы (Ia) общей формулы (I).

Соединения общей формулы (Ia) и общей формулы (I) находят применение в синтезе соединений общей формулы (Xa) и соединений общей формулы (X) соответственно



или их солей или их изотопных вариантов;

где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителей, выбранных из галогена, OR^6 и NR^6R^7 (для формулы (Xa)); или

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более заместителей, выбранных из галогена, OR^6 и NR^6R^7 (для формулы (X));

причем каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой H, галоген или OH; и

Y^1 представляет собой связь или C_{1-20} алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одним или более R^3 ; или

Y^1 и R^4 совместно образуют $=CH_2$ группу;

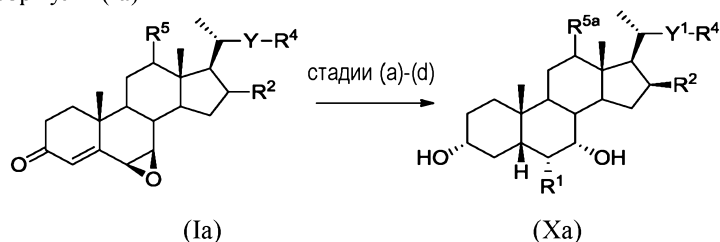
R^{5a} представляет собой H или OH;

где R^3 и R^4 являются такими, как описано выше для соединения общей формулы (Ia) (для формулы (Xa)), или являются такими, как описано выше для соединения общей формулы (I) (для формулы (X)).

Соединения общей формулы (Xa) и формулы (X) являются потенциальными агонистами FXR и TGR5 и включают обетихоловую кислоту, которая представляет собой соединение формул (Xa) и (X), в которых R^1 является этилом, R^2 и R^{5a} оба представляют собой H, Y^1 представляет собой $-CH_2CH_2-$, и R^4 представляет собой $C(O)OH$.

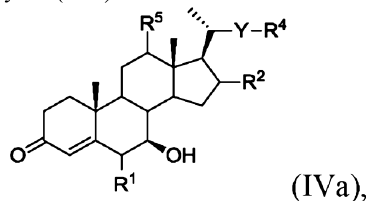
Соединения общей формулы (Ia) или соединения общей формулы (I) можно превратить в соединения общей формулы (Xa) или соединения общей формулы (X), соответственно, за 4 стадии способа через интермедиаты общих формул (IVa), (IV), (Va), (V), (VIa) и (VI), как описано ниже.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (Xa) из соединения формулы (Ia)

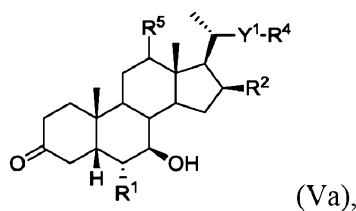


где способ включает стадии:

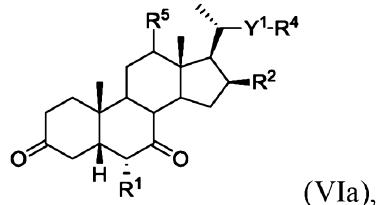
(a) селективного алкилирования соединения общей формулы (Ia) металлоорганическим реагентом с получением соединения общей формулы (IVa)



где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (Xa); а Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia); (b) восстановления соединения общей формулы (IVa) с помощью подходящего восстановителя с получением соединения общей формулы (Va)



где R^1 и Y^1 являются такими, как описано для соединения формулы (Xa); а R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia); (с) окисления соединения общей формулы (Va) с помощью подходящего окислителя с получением соединения общей формулы (VIa)

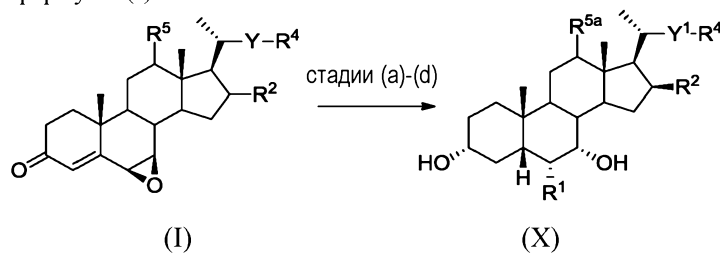


где R^1 и Y^1 являются такими, как описано для соединения формулы (Xa); а R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia); (d) восстановления соединения общей формулы (VIa) с помощью подходящего восстановителя и, если R^2 и/или R^5 является защищенной OH, удаления защитных групп(ы) с получением соединения общей формулы (Xa), описанного выше, где удаление защитной группы происходит до или после восстановления;

и где способ дополнительно включает одну или более необязательных стадий превращения соединений общих формул (Ia), (IVa), (Va), (VIa) и (Xa) в другие соединения общих формул (Ia), (IVa), (Va), (VIa) и (Xa).

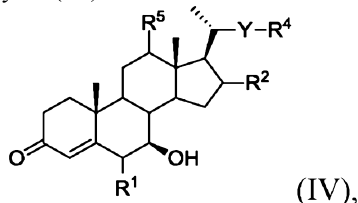
Необязательные стадии заключаются в реакциях боковых цепей соединений общих формул (Ia), (IVa), (Va), (VIa) и (Xa), как описано ниже, с получением соединений с альтернативными Y и/или R^4 фрагментами.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (X) из соединения формулы (I)

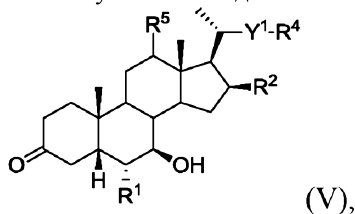


где способ включает стадии:

(a) селективного алкилирования соединения общей формулы (I) металлоорганическим реагентом с получением соединения общей формулы (IV)

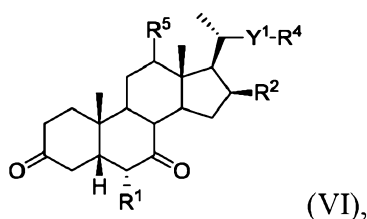


где R^1 является таким, как описано для соединения формулы (X); и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (I); (b) восстановления соединения общей формулы (IV) с помощью подходящего восстановителя с получением соединения общей формулы (V)



где R^1 и Y^1 являются такими, как описано для соединения формулы (X);

и R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (I); (с) окисления соединения общей формулы (V) с помощью подходящего окислителя с получением соединения общей формулы (VI)



где R^1 и Y^1 являются такими, как описано для соединения формулы (X);

и R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (I);

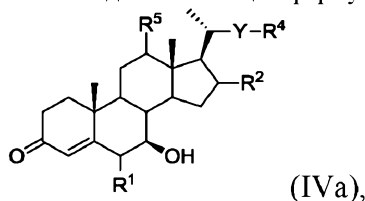
(d) восстановления соединения общей формулы (VI) с помощью подходящего восстановителя и, если R^2 и/или R^5 является защищенной OH, удаления защитных групп(ы) с получением соединения общей формулы (X), описанного выше, где удаление защитной группы происходит до или после восстановления;

и где способ дополнительно включает одну или более необязательных стадий превращения соединений общих формул (I), (IV), (V), (VI) и (X) в другие соединения общих формул (I), (IV), (V), (VI) и (X).

Необязательные стадии заключаются в реакциях боковых цепей соединений общих формул (I), (IV), (V), (VI) и (X), как описано ниже, с получением соединений с альтернативными Y и/или R^4 фрагментами.

Пример стадии (a) показан в примере 6, пример стадии (b) показан в примере 7, а пример стадии (c) показан в примере 8.

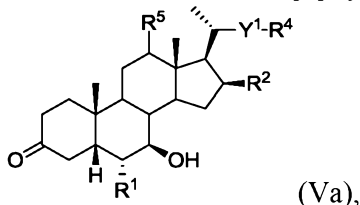
В одном из воплощений предложено соединение общей формулы (IVa)



в которой R^1 является таким, как описано для соединения формулы (Xa);

а Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia). В соединении общей формулы (IVa) предпочтительно R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, OSO_2R^{10} , OSO_3R^{10} , CN , азид, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}CONR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$ или тетразол.

В одном из воплощений предложено соединение общей формулы (Va)



в которой R^1 и Y^1 являются такими, как описано для соединения формулы (Xa);

а R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Ia). В соединении общей формулы (Va) R^4 предпочтительно представляет собой $C(O)OR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, OSO_2R^{10} , OSO_3R^{10} , CN , азид, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}CONR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$ или тетразол.

Этиловый эфир (5 β ,6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты (соединение формулы (V)/(Va), полученное как описано выше (стадии (a) и (b)) можно использовать в синтезе (3 α ,5 β ,6 α ,7 β)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты, 7- β -гидроксиизомера обетихолеовой кислоты (ОХК). Оно описано в примере 21.

Соединения общей формулы (Xa) и общей формулы (X) являются потенциальными агонистами FXR и TGR5 и включают, в частности, соединения, в которых R^1 является этилом. Кроме того, они включают следующие соединения.

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

обетихолеовая кислота, которая представляет собой соединение формулы (Xa)/(X), в которой R^1 является этилом, R^2 и R^{5a} оба представляют собой H, Y^1 представляет собой $-CH_2CH_2-$, и R^4 представляет собой $C(O)OH$; и

соединение формулы (Xa)/(X), в которой R^1 является этилом, R^2 и R^{5a} оба представляют собой H, Y^1 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$, и R^4 представляет собой $C(O)OH$; и

соединение формулы (Xa)/(X), в которой R^1 является этилом, R^2 представляет собой H, R^{5a} представляет собой OH, Y^1 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)-$, и R^4 представляет собой $C(O)OH$.

Соединения, в которых R^4 представляет собой OSO_3H , или их соли, например

соединение формулы (Xa)/(X), в которой R^1 является этилом, R^2 и R^{5a} оба представляют собой H, Y^1 представляет собой $-CH_2CH_2-$, и R^4 представляет собой OSO_3H , или его соль; и

соединение формулы (Xa)/(X), в которой R^1 является этилом, R^2 представляет собой H, R^{5a} представ-

ляет собой OH, Y^1 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$, и R^4 представляет собой OSO_3H , или его соль; и соединение формулы (Xa)/(X), в которой R^1 является этилом, R^2 представляет собой OH, R^{3a} представляет собой H, Y^1 представляет собой $-CH_2CH_2-$, и R^4 представляет собой OSO_3H , или его соль.

В соединениях общих формул (Ia), (Xa), (IVa), (Va) и (VIa) и общих формул (I), (X), (IV), (V) и (VI) более подходящие значения R^4 являются такими, как указано для общей формулы (Ia) и общей формулы (I) соответственно.

В некоторых соединениях общих формул (Xa), (Va) и (VIa) или общих формул (X), (V) и (VI) Y^1 представляет собой связь.

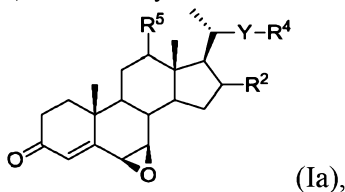
В других соединениях общих формул (Xa), (Va) и (VIa) или общих формул (X), (V) и (VI) Y^1 представляет собой C_{1-15} алкиленовую линкерную группу, более предпочтительно C_{1-12} , C_{1-10} или C_{1-8} алкиленовую линкерную группу и возможно замещенную одним или более R^3 , описанных выше. Как правило, каждый R^3 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 подходящих соединениях общих формул (Xa), (Va) и (VIa) или общих формул (X), (V) и (VI), Y^1 представляет собой незамещенный C_{1-15} алкиленовый или C_{2-15} алкениленовый линкер, более предпочтительно C_{1-12} алкилен, C_{1-10} алкилен или C_{1-8} алкилен, или C_{2-12} алкенилен, C_{1-10} алкенилен или C_{1-8} алкенилен.

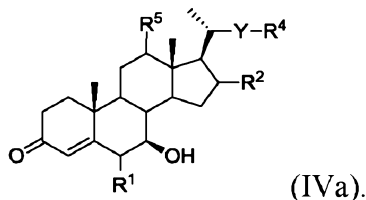
В подходящих соединениях общих формул (Ia), (Xa), (IVa), (Va) и (VIa) или общих формул (I), (X), (IV), (V) и (VI) R^1 может представлять собой C_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более заместителей, выбранных из галогена, OR^6 или NR^6R^7 , где каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H, метил или этил, особенно H или метил. Более предпочтительно, R^1 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

Стадия (a).

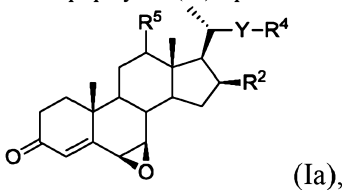
Соединения общей формулы (IVa) можно получить из соединений общей формулы (Ia)



где R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как описано выше, путем селективного алкилирования металлоорганическим реагентом с получением соединения формулы

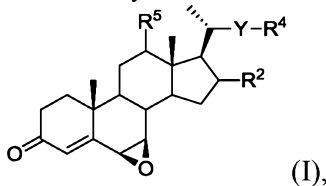


Предпочтительно, соединение общей формулы (Ia) представляет собой

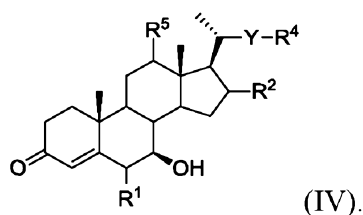


где R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как описано выше.

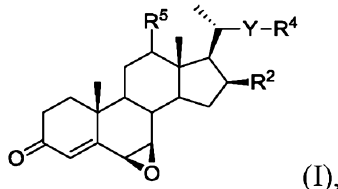
Соединения общей формулы (IV) можно получить из соединений общей формулы (I)



где R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как описано выше, путем селективного алкилирования металлоорганическим реагентом с получением соединения формулы



Предпочтительно, соединение общей формулы (I) представляет собой



где R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как описано выше.

Подходящие металлоорганические реагенты включают реагенты Гилмана (Gilman), полученные по реакции соединения алкиллития формулы (XXI)



где R^1 является таким, как указано для общей формулы (Xa) или (X),

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

Реакцию можно проводить в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, другие простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, или их смесь.

Альтернативно, присоединение можно проводить при использовании реагентов Гриньяра R^1MgX , где R^1 является таким, как указано для общей формулы (Xa) или (X), и X представляет собой галогенид, например бромид этилмагния, и реакцию предпочтительно проводят в присутствии соли цинка (II), такой как хлорид цинка, и каталитического количества соли или комплексного соединения меди (I) или меди (II), например, хлорида меди (I), хлорида меди (II), или ацетилацетонатного (асас) комплексного соединения меди (I) или меди (II).

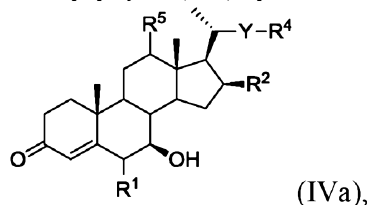
Реакцию можно проводить в органическом растворителе, например простом эфире, таком как ТГФ, 2-метил-ТГФ, метил-трет-бутиловый эфир (ТВМЕ), диэтиловый эфир. Неожиданно, температура реакции оказалась не особенно существенной и хотя в некоторых случаях реакцию можно проводить при пониженной температуре, например, при примерно от -25 до 0°C , ее также успешно проводили при более высоких температурах вплоть до примерно 55°C .

Способ особенно подходит для получения соединений общей формулы (IVa) или соединений общей формулы (IV), в которых R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, из соединений общей формулы (Ia) или из соединений общей формулы (I), соответственно, где R^4 также представляет собой $C(O)OR^{10}$, где R^{10} описан выше, но предпочтительно представляет собой H , C_{1-6} алкил или бензил.

Соединения общей формулы (IVa) или общей формулы (IV) с другими R^4 группами можно получить из указанных выше соединений общей формулы (IVa) или соединений общей формулы (IV), соответственно, способами, известными специалистам в данной области техники, как описано ниже.

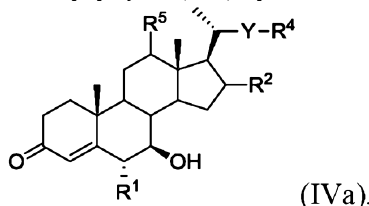
Типичный способ образования соединения формулы (IVa) или соединения общей формулы (IV) описан в примере 6, 10 и 52.

В одном из воплощений соединение формулы (IVa) представляет собой



где R^1 является таким, как описано выше для соединений общей формулы (Xa), и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (Ia).

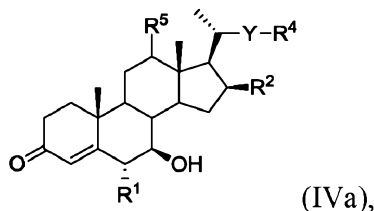
В одном из воплощений соединение формулы (IVa) представляет собой



где R^1 является таким, как описано выше для соединений общей формулы (Xa), и Y , R^2 , R^4 и R^5 яв-

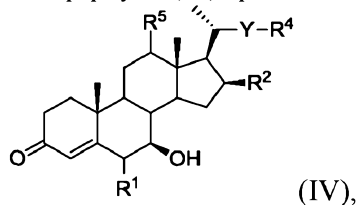
ляются такими, как указано выше для соединений общей формулы (Ia).

В одном из воплощений соединение формулы (IVa) представляет собой



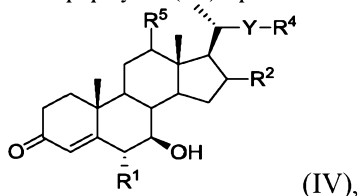
где R^1 является таким, как описано выше для соединений общей формулы (Xa), и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (Ia).

В одном из воплощений соединение формулы (IV) представляет собой



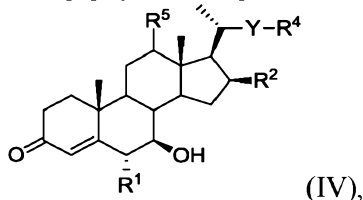
где R^1 является таким, как описано выше для соединений общей формулы (X), и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (I).

В одном из воплощений соединение формулы (IV) представляет собой



где R^1 является таким, как описано выше для соединений общей формулы (X), и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (I).

В одном из воплощений соединение формулы (IV) представляет собой

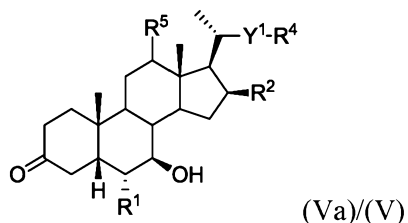


где R^1 является таким, как описано выше для соединений общей формулы (X), и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (I).

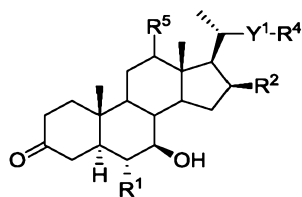
Стадия (b).

Превращение соединения общей формулы (IVa) или соединения общей формулы (IV) в соединение общей формулы (Va) или в соединение общей формулы (V) можно проводить путем гидрирования, как правило, каталитического гидрирования. Подходящие катализаторы для каталитического гидрирования включают палладий/углерод, палладий/карбонат кальция, палладий/оксид алюминия, платину/палладий или никелевый катализатор Ренея (Raney). Реакцию можно проводить в органическом растворителе, который может представлять собой спиртовой растворитель, такой как метанол, этанол или изопропанол; этилацетат; пиридин; уксусную кислоту; цикlopentилметилловый эфир (CPME), ацетонитрил (MeCN) или N,N-диметилформамид (DMF). Органический растворитель можно при необходимости смешать с со-растворителем, таким как ацетон или вода, и/или можно также добавить основание, такое как триэтиламин.

Выбор катализатора и растворителя влияет на соотношение целевого продукта общей формулы (Va) или общей формулы (V)



к его изомеру общей формулы (XXXa) или общей формулы (XXX)



(XXXa)/(XXX).

Более предпочтительно, применяют катализатор палладий/углерод или палладий/карбонат кальция. Как правило, в катализаторе палладий присутствует в количестве 5-10 мас.% относительно массы матрицы (где матрица представляет собой углерод, карбонат кальция и т.д.).

Особенно подходящие растворители и катализаторы, применяемые в данной реакции, включают смесь ДМФ и MeCN с катализатором палладий/карбонат кальция и ДМФ с катализатором палладий/углерод.

Гидрирование соединения формулы (IVa) или соединения формулы (IV) приведет к восстановлению любых алкеновых связей, если такие присутствуют, в линкере Y.

Типичный способ образования соединения общей формулы (Va) или соединения общей формулы (V) описан в примере 7, 11 и 53.

Стадия (с).

Реакцию окисления соединения общей формулы (Va) в соединение общей формулы (VIa) или соединения общей формулы (V) в соединение общей формулы (VI) можно проводить при использовании любого подходящего способа. Одним подходящим способом является окисление периодинамом Десса-Мартина (Dess-Martin) (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-оном), которое можно проводить в хлорированном растворителе, таком как хлороформ или дихлорметан при температуре от примерно 15 до 25°C, предпочтительно при комнатной температуре.

Альтернативным способом окисления является окисление с использованием гипохлорита, например гипохлорита натрия, в кислой среде, например обеспечиваемой уксусной кислотой. Реакцию можно проводить в водном растворителе и при температуре от 0 до 15°C, более привычно при примерно от 0 до 10°C.

Другие способы окисления включают реакцию Джонса (Jones) при использовании дихромата натрия или, более привычно, триоксида хрома в разбавленной серной кислоте. Известно, что этот способ является надежным для чистого превращения гидроксильных групп желчной кислоты в соответствующие кето-производные (Bortolini et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 5802, включена в данную заявку посредством ссылки). Альтернативно окисление можно проводить при использовании TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси) или его производного.

Типичный пример такого способа описан в примере 8, 12 и 54.

Стадия (d).

В восстановлении соединения общей формулы (VIa) или соединения общей формулы (VI) с образованием соединения общей формулы (Xa) или соединения формулы (X), соответственно, используют восстановитель, который, как правило, является гидридом, например борогидридом натрия, который можно применять в растворителе, таком как смесь тетрагидрофурана и воды. Как правило, такую реакцию проводят в основной среде, например, в присутствии сильного основания, такого как гидроксид натрия или калия, и при температуре примерно от 0 до 110°C, более привычно от 60 до 100°C. Соединение общей формулы (Xa) или соединение формулы (X), в котором R⁴ представляет собой C(O)OH, можно получить путем восстановления соединения, в котором R⁴ представляет собой C(O)OH.

Способ дополнительно включает одну или более необязательных стадий превращения соединений общих формул (Ia), (IVa), (Va), (VIa) и (Xa) в другие соединения общих формул (Ia), (IVa), (Va), (VIa) и (Xa), или одну или более необязательных стадий превращения соединений общих формул (I), (IV), (V), (VI) и (X) в другие соединения общих формул (I), (IV), (V), (VI) и (X).

Необязательные стадии заключаются в реакциях боковых цепей соединений общих формул (Ia), (IVa), (Va), (VIa) и (Xa) или соединений общих формул (I), (IV), (V), (VI) и (X), как описано ниже, с получением соединений с альтернативными Y и/или R⁴ фрагментами.

Следует отметить, что воплощения, описанные выше в отношении отличающихся R групп, равно применимы к только что описанным воплощениям способа.

Превращения в боковой цепи.

Различные группы Y-R⁴ в боковой цепи соединений формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединений формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) можно получить при использовании стадий превращения, которые хорошо известны специалисту в данной области техники, например, по реакциям, включающим карбоновую кислоту, сложный эфир, OH или защищенную OH группу в боковой цепи. Аналоги соединений формул (Va), (VIa), (V), (VI) и (X), в которых насыщенную боковую цепь Y¹-R⁴ превращают в ненасыщенную боковую цепь Y-R⁴, можно также получить с помощью способов, более подробно описанных ниже.

На фиг. 1 показано превращение соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II), в кото-

рых боковая цепь представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$, в другие соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II), соответственно, с отличающимися боковыми цепями.

Такие реакции, когда уместно (т.е. разумно с химической точки зрения), являются равно применимыми к соединениям общих формул (Ia), (I), (IIIa), (IIIx), (IIIy), (IIIz), (IIIyz), (IVa)-(XIa) и (IV)-(XI).

Как показано на фиг. 1, соединение общей формулы (IIa) или соединения общей формулы (II), где Y-R^4 представляет собой $\text{CH}_2\text{-OH}$, можно получить из растительного стерина, такого как стигмастерин.

Как показано на фиг. 1, соединение общей формулы (IIa) или соединения общей формулы (II) с боковой цепью $-\text{CH}_2\text{OH}$ можно превратить в соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II) с боковыми цепями, включающими $-\text{CH}_2$ -9-борабицикло(3,3,1)нонил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{B}(\text{алкил})_2]_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OEt}]_2$, $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, $=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2OTBDMS , CH_2N_3 , CH_2OMs ,



где X является O или S,

алкил может представлять собой C_{1-6} алкил и Et является этилом; и, кроме того, миметиковые группы карбоновых кислот включают $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}$ и $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH-SO}_2\text{R}^{10}$.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) с боковой цепью Y-OH (где Y представляет собой $\text{Y}^2\text{-CH}_2$, и Y^2 описан выше для Y, за исключением того, что он короче по длине по меньшей мере на один углерод) можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2\text{-C}(\text{O})\text{H}$, путем окисления, например при использовании оксалилхлорида, предпочтительно в присутствии диметилсульфоксида и основания, такого как триэтиламин. Альтернативно, окисление можно проводить с помощью периодината Десса-Мартина (Dess-Martin), как показано в примере 27.

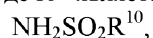
В соединениях общих формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединениях общей формулы (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2\text{-C}(\text{O})\text{H}$, боковую цепь можно удлинить, например, путем олефинирования с помощью соединения общей формулы (XXII)



где Y^3 является таким, как указано для Y в общей формуле (Ia) и общей формуле (IIa) или Y в общей формуле (I) и общей формуле (II), за исключением того, что он может иметь более короткую углеродную цепь, так что линкер Y общей формулы (Ia) и общей формулы (IIa) или общей формулы (I) и общей формулы (II) может представлять собой фрагмент $-\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-Y}^3$, где Y^2 и Y^3 являются такими, как указано для Y, за исключением того, что они короче по длине, при этом R^{27} предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или бензил, с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2\text{-CH}=\text{CH-Y}^3\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{27}$. Можно применять реакцию олефинирования с помощью $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{Y}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^{27}$.

Олефинирование можно проводить при примерно от 15 до 25°C, предпочтительно при комнатной температуре в растворителе, таком как дихлорметан.

Эти соединения можно, в свою очередь, превратить в соединения, в которых R^4 является миметиковой группой карбоновой кислоты $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, где R^{10} является таким, как описано выше, по реакции с



где R^{10} является таким, как описано выше, в присутствии агента реакции сочетания, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI).

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых группа в положении R^4 представляет собой OH, может быть защищена сильной защитной группой. Это можно получить по реакции с (XXIII), как описано ниже, как правило, в органическом растворителе и в присутствии основания, такого как имидазол или триэтиламин. Такая реакция показана в примере 22



где R^{16} является таким, как описано выше, и X^1 является уходящей группой, например галогенидной, такой как хлоридная, или сульфатной уходящей группой, такой как трифторометансульфонат (трифлат), метансульфонат (мезилат) или толуолсульфат (тозилат).

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой OH, тоже можно превратить в соединения, в которых R^4 представляет собой сульфат, например метансульфонат или толуолсульфонат, по реакции с сульфонилогалогенидом, таким как метансульфонилхлорид, в присутствии катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP). Такая реакция показана в примере 13.

Альтернативно, их можно превратить в соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или в соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R является

ся галогеном, например бромом, по реакции с галогенирующим агентом, например бромлирующим агентом, таким как тетрабромид углерода, как проиллюстрировано в примере 30, или N-бромсукцинимидом, как проиллюстрировано в примере 35.

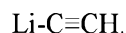
Такие сульфонатные или галогенидные соединения потом можно превратить в соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой циано, по реакции с цианидной солью, например цианидом натрия или калия (см. пример 35). Альтернативно, реакция с ацетонитрилом в присутствии основания, такого как н-бутиллитий, приводит к реакции удлинения цепи, так что, например, боковая цепь $-\text{CH}_2\text{-O-метансульфонил}$ или $-\text{CH}_2\text{-Br}$ превращается в боковую цепь $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CN}$. Такая реакция показана в примере 33.

Соединения с сульфонатной боковой цепью тоже можно превратить в соединения, в которых R^4 представляет собой нитро, по реакции с нитрометаном в присутствии основания, такого как карбонат натрия или калия.

Соединения формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2\text{-C(O)OH}$ или ее сложный эфир, можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2\text{-CH=CH}_2$, по реакции с PhI(OAc)_2 в присутствии ацетата меди (II) с помощью способа, аналогичного реакции Бородина-Хунсдикера (Hunsdiecker) (см. J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407 и V.C. Edelsztein et al. Tetrahedron, 2009, 65, 3615-3623, обе включены в данную заявку посредством ссылки). Такие соединения с боковой цепью $-\text{Y}^2\text{-CH=CH}_2$ можно, в свою очередь, окислить с помощью, например, тетраоксида осмия, как описано в J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407 (включена в данную заявку посредством ссылки) с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$. Такие соединения можно окислить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2\text{-CH(OH)-C(O)H}$, которая после этого может быть защищена в виде 1,3-диоксана или 1,3-диоксолана по реакции с 1,3-пропандиолом или 1,2-этандиолом в присутствии кислотного катализатора, такого как толуолсульфоновая кислота. Аналогичные реакции можно применять для получения эквивалентных циклических дитиоацеталей и циклических аминалей.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) с боковой цепью $-\text{Y-CH=CH}_2$ можно также получить путем восстановления соединения с боковой цепью $-\text{Y-C}\equiv\text{CH}$, как правило, путем гидрирования над палладиевым катализатором, предпочтительно катализатором Линдлара (Lindlar), как показано на фиг. 1.

Соединения формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) с боковой цепью $-\text{Y-C}\equiv\text{CH}$ можно получить из соединений с боковой цепью Y-X , где X представляет собой галогеногруппу, особенно бром, по реакции с металлоорганическим реагентом, например



Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь $-\text{Y-R}^4$ представляет собой $-\text{CH}_2\text{-OH}$, тоже можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $=\text{CH}_2$. Это можно получить путем реакции элиминирования, в которой соединение, в котором боковая цепь $-\text{Y-R}^4$ представляет собой $-\text{CH}_2\text{-OH}$, реагирует с кислотой, такой как фосфорная кислота, серная кислота или толуолсульфоновая кислота, как показано на фиг. 1. Аналогичную реакцию можно применять для превращения соединения с боковой цепью $-\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{-OH}$ в соединение с боковой цепью $-\text{Y}^2\text{-C=CH}_2$. Альтернативно, соединения, в которых боковая цепь представляет собой $=\text{CH}_2$, можно получить путем окисления $-\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{-OH}$ до $\text{Y}^2\text{-CH(O)}$ и последующего его превращения в алкен с помощью реакции олефинирования.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) с боковой цепью $\text{Y-C}\equiv\text{CH}$, $=\text{CH}_2$ или $-\text{Y}^2\text{-C=CH}_2$ могут реагировать с бораном формулы



с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-\text{Y-CH}_2\text{-C(BR}^{10}\text{R}^{11})_2$, $-\text{CH}_2\text{-BR}^{10}\text{R}^{11}$ или $-\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{-BR}^{10}\text{R}^{11}$ соответственно. Пример этой реакции показан на фиг. 1.

Соединения формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), 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 реагировать, например, с феноксиуксусной кислотой с получением соответствующего соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-\text{CH}_2\text{-C(O)OH}$ или $-\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{-C(O)OH}$.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^3 представляет собой $-\text{CH[C(O)OR}^{10}]_2$, можно получить из соединений, в которых R представляет собой галоген, например бром, по реакции с малонатным сложным эфиром в присутствии основания, такого как гидрид натрия, как показано на фиг. 1. Реакция этого типа проиллюстрирована в примере 32.

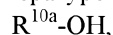
Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих

формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 является малонатным сложным эфиром $-\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}]_2$, можно нагревать в кислой или основной среде с получением соединений, в которых R^4 представляет собой $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) и соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, тоже можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}_2$, по реакции с фосгеном с образованием хлорангидрида кислоты, с последующей реакцией с диазометаном.

Диазометан можно генерировать *in situ* с помощью обычных способов, например обработкой N-нитрозо-N-метилмочевины водным гидроксидом натрия или калия в диэтиловом эфире. Предпочтительно диазометан применяют в избытке, как правило, в количестве более 2 эквивалентов в сравнении с хлорангидридом кислоты. Реакцию, как правило, проводят в органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, толуол или их смесь. Реакцию проводят при температуре примерно от -5 до 15°C , как правило $0-10^\circ\text{C}$.

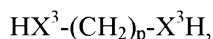
Соединение с боковой цепью $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}_2$ можно обработать водным соединением серебра, например нитратом серебра, при повышенной температуре и в присутствии спирта формулы



где R^{10a} является таким, как указано для R^{10} в общей формуле (Ia) или в общей формуле (I), за исключением того, что он не является H. Наиболее предпочтительно, R^{10a} является C_{1-6} алкилом или бензиллом. В этих условиях соединение подвергается перегруппировке Вольфа (Wolff) с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ и, таким образом, указанную последовательность можно применять для удлинения боковой цепи.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-\text{CN}$, по реакции с нитритом натрия в кислой среде, например, в присутствии трифторуксусной кислоты и ангидрида трифторуксусной кислоты (C.D. Scheingart и A.T. Hofmann, Journal of Lipid Research, 1988, 29, 1387-1395; Valentina Sepe et al., Eur. J. Org. Chem. 2012, 5187-5194, обе включены в данную заявку посредством ссылки).

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{H}$ (где Y^2 описан выше для Y, за исключением того, что он короче по длине на один углерод), можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}-\text{CH}(\text{XR}^{10})(\text{XR}^{11})$, где Y представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}_2-$, например $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ или $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$, где R^{10} и R^{11} совместно с атомами, к которым они присоединены, совместно образуют циклическую группу. Это можно получить путем взаимодействия соединения, в котором боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{H}$, с соединением формулы



где X представляет собой O, S или NH и p составляет от 1 до 4, но обычно 2 или 3, или с защищенным вариантом такого соединения, в котором, например, OH или SH группы защищены триметилсилилом, как показано в примере 28.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $\text{Y}^2-\text{C}(\text{O})\text{H}$, тоже можно превратить 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 $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$, по реакции с подходящим металлоорганическим реагентом, как правило, реактивом Гриньяра (Grignard) формулы



где X является галогеном, как правило, бромом, а R^{4c} представляет собой $-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$ или $\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$, по реакции с кислотой. После этого альдегид можно окислить с получением карбоновой кислоты и/или алкиленовую связь можно восстановить путем гидрирования с получением насыщенной боковой цепи, в которой Y представляет собой $-\text{Y}^2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $-\text{N}_3$, можно получить из соединений (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya) и (IVa)-(XIa) или соединений общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) соответственно, в которых R^4 является уходящей группой, такой как толуолсульфонат, метансульфонат, или соединений общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединений общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой галоген (например, бром) или сульфонильную уходящую группу, такую как толуолсульфонат или метансульфонат,

по реакции с азидом натрия. Это проиллюстрировано в примере 34.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой NH_2 , можно получить путем восстановления соединений общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya) и (IVa)-(XIa) или соединений общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), соответственно, в которых R представляет собой азид, как проиллюстрировано в примере 34.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $-NHC(O)NHSO_2R^{10}$, можно получить из соединений, в которых R^4 представляет собой NH_2 с помощью реакции сочетания с соединением формулы



где R^{10} является таким, как описано выше,

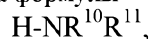
в присутствии такого реагента, как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI).

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой тетразол-5-ил, можно получить из соединений общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IV)-(XI) или соединений общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) соответственно, в которых R^4 представляет собой CN, по реакции с азиотриметилсиланом/дибутилстиганолом или Bu_3SnN_3 , как описано в US 2016/0145295.

Альтернативно, соединение, в котором R^4 представляет собой CN, может реагировать с азидом натрия в присутствии кислоты. Например, NaN_3/NH_4Cl в толуоле/ДМФ (Organic and Biomolecular Chemistry, 2008, 6, 4108) или $NaN_3/NEt_3 \cdot HCl$ в ДМФ (Brown et al. Bioorg Med Chem Lett, 2002, 12, 3171). Альтернативно, соединение, в котором R^4 является азидом, может реагировать с подходящим цианидным соединением, например, тозилцианидом, в условиях восстановления с получением соединения, в котором R^4 представляет собой тетразол-1-ил.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой аминотетразол, можно получить из соединения, в котором группа в положении R^4 является мезилом, по реакции с 5-амино-тетразолом.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(O)H$, тоже можно превратить в соединения $-Y^2-CH_2-NR^{10}R^{11}$ путем восстановительного аминирования при использовании восстановителя, такого как гидрид, борогидрид или цианоборогидрид (например, борогидрид натрия или цианоборогидрид натрия), и амина формулы



где R^{10} и R^{11} являются такими, как описано выше.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, можно превратить в соединение той же общей формулы, в которой R^4 представляет собой $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , 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 миметиковую группу карбоновой кислоты, такую как тетразол.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой SO_3R^{10} , можно синтезировать из соединений, в которых R^4 представляет собой $C(O)OH$, способами, раскрытыми в WO 2008/002573, WO 2010/014836 и WO 2014/066819 (все включены в данную заявку посредством ссылки).

Таким образом, соединение общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединение общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $C(O)OH$, может сначала реагировать с C_{1-6} -алканойл или бензойл хлоридом или с ангидридом C_{1-6} -алкановой кислоты для защиты любых OH групп. Защищенное соединение может после этого реагировать с восстановителем, таким как гидрид, предпочтительно алкомогидрид лития или борогидрид натрия, для восстановления карбоксильной группы в OH. Спиртовую группу можно заменить галогеном, например, бромом или йодом, при использовании способа с трифенилфосфином/имидазолом/галогеном, описанным Classon et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130 (включена в данную заявку посредством ссылки). Галогенированное соединение может затем реагировать с сульфитом натрия в спиртовом растворителе с получением соединения с заместителем $SO_3^-Na^+$.

Соединение общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой OSO_3R^{10} , можно получить путем взаимодействия спирта, полученного при восстановлении защищенной карбоновой кислоты, как описано выше, с хлорсульфоновой кислотой в присутствии основания, такого как триэтиламин, с получением защищенной соли триэтламина. Защитные группы можно удалить путем основного гидролиза, как описано выше. Восстановление карбоновой кислоты с последующей реакцией полученного спирта с

сульфонилхлоридом приводит к образованию соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой OSO_2R^{10} .

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, можно получить из карбоновой кислоты по реакции с амином формулы $N-NR^{10}R^{11}$ в подходящем растворителе при нагревании. Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy), (IIIxz), (IIIyz) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$ или OSO_3R^{10} , можно также получить способами, аналогичными описанным Festa et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495 (включена в данную заявку посредством ссылки).

Примером этого является синтез соединений общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединений общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $C(O)NH(CH_2)_2SO_3H$ или $C(O)NHCH_2CO_2H$ или их соли из соединений той же общей формулы, в которой R^4 представляет собой $C(O)OH$, по реакции с таурином или глицином, соответственно, в присутствии реагента реакции сочетания, такого как изо-бутилхлорформиат, и основания, такого как триэтиламин.

Соединение общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединение общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $C(O)R^{10}$, можно получить путем восстановления соединений, в которых R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, при использовании одного эквивалента диизобутиллаюмогидрида (DIBAL-H) с получением альдегида, в котором R^4 представляет собой $C(O)H$ (см., например, WO 2011/014661, включенную в данную заявку посредством ссылки).

Альтернативно, альдегид можно получить путем окисления защищенного соединения, в котором R^4 представляет собой OH , полученного, как описано выше. Окисление может представлять собой окисление по Сверну (Swern), осуществляемое при использовании оксалилхлорида и диметилсульфоксида, а после триэтиламина (см., например, Xiang-Dong Zhou et al., Tetrahedron, 2002, 55, 10293-10299, включенную в данную заявку посредством ссылки). Альтернативно, окисление можно проводить при использовании окислителя, такого как хлорхромат пиридиния (PCC), как описано Carnell et al (J. Med. Chem., 2007, 50, 2700-2707, включена в данную заявку посредством ссылки).

Соединение общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединение общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI), в которых R^4 представляет собой $C(O)R^{10}$, где R^{10} отличается от водорода, можно получить известными способами, например, по реакции альдегида, в котором R^4 представляет собой $C(O)H$, с подходящим реактивом Гриньяра (Grignard) с последующим окислением. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области техники.

Соединения общих формул (Ia), (IIa), (IIIxa), (IIIya), (IIIxz), (IIIyz) и (IVa)-(XIa) или соединения общих формул (I), (II), (IIIx), (IIIy) и (IV)-(XI) с другими R^4 группами можно получить из указанных выше соединений той же общей формулы способами, которые известны специалистам в данной области техники.

Общая информация.

Далее изобретение будет описано более подробно со ссылками на примеры.

В примерах используются следующие сокращения:

Ac	ацетил
AcOH	уксусная кислота
<i>n</i> BuOAc	<i>n</i> -бутилацетат
9-BBN	9-борабицикло[3,3,1]нонан
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
ХДХК	хенодезоксихолевая кислота
CDI	<i>N,N'</i> -карбонилдиимидазол
CPME	циклопентилметилловый эфир
DBDMH	1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
DCDMH	1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин
ДХМ	дихлорметан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано- <i>n</i> -бензохинон
DEIPS	диэтилизопропилсилил
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DIDMH	1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMDO	диметилдиоксиран
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMIPS	диметилизопропилсилил
DMP	периодинан Десса-Мартина (Dess–Martin)
DTBMS	ди- <i>трет</i> -бутилметилсилил
EDCI	1-этил-3(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
FXR	рецептор фарнезоида X
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафторо-2-пропанол/гексафтороизопропанол
HMPO	(20 <i>S</i>)-20-гидроксиметил-прегна-4-ен-3-он известен также как 20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-он и 3-кето-бис-норхоленол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
HWE	Реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса (Horner-Wadsworth-

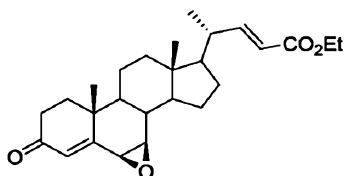
	Emmons) (HWE олефинирование)
ИПС	изопропиловый спирт
КП	контроль процесса
mCPBA	<i>мета</i> -хлорпероксибензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MIBK	метилизобутилкетон
MMPP	бис(монопероксифталат) магния
Ms	метансульфонил
MsCl	метансульфонилхлорид
МТО	метилтриоксорений (VII)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NEt ₃	триэтиламин
NIS	<i>N</i> -йодосукцинимид
OCA	обетихолевая кислота
PCC	хлорхромат пиридиния
ПЭГ	полиэтиленгликоль
PhMe	толуол
PMB	пара-метоксибензил
pTSA · H ₂ O	<i>n</i> -толуолсульфоновой кислоты моногидрат
TBCA	трибромизоциануровая кислота
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
TBME	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
TCCA	трихлоризоциануровая кислота
TDS	тексилдиметилсилил
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси
TEPA	триэтилфосфоацетат
TES	триэтилсилил
TFE	2,2,2-трифторэтанол
ТГФ	тетрагидрофуран
TIPS	три-изопропилсилил
TICA	трийодоизоциануровая кислота
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
TMSOTf	триметилсилилтрифторометансульфонат
TPS	трифенилсилил
Ts	толуолсульфонил/тозил
УДХК	урсодезоксихолевая кислота

Примеры

Общие методики.

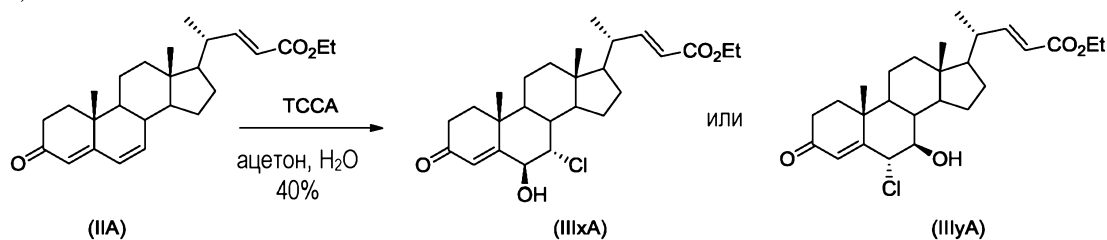
Примеры 1 и 2. Реакции эпексидирования.

Пример 1. Синтез этилового эфира (6β,7β,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (IA) с помощью TCCA в ацетоне/H₂O



(IA)

Синтез этилового эфира (6 β ,7 α ,22E)-7-хлоро-6-гидрокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IIIxA) или этилового эфира (6 α ,7 β ,22E)-6-хлоро-7-гидрокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IIIyA)



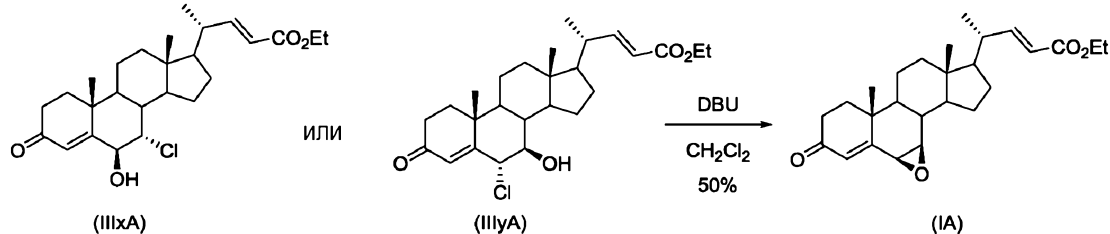
Этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холоатриен-24-овой кислоты (2,0 г, 5,0 ммоль, полученный из стигмастерина, как описано в примере 1 патентной заявки № РСТ/GB2015/053516; WO 2016/079517A1) растворяли в ацетоне:H₂O (12:1, 15 об.). TCCA (0,47 г, 0,4 экв.) добавляли в одну порцию и раствор перемешивали в течение 1,5 ч. Полученную смесь отфильтровывали, разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 10%-ным водн. NaHSO₃ (25 мл), а затем H₂O (25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали с получением этилового эфира (6 β ,7 α ,22E)-7-хлоро-6-гидрокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IIIxA) или этилового эфира (6 α ,7 β ,22E)-7-гидрокси-6-хлоро-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IIIyA) (0,89 г, 2,0 ммоль) после колоночной хроматографии в виде маслообразного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ =6,8 (1H, дд, J=15,6, 9,0, C22H), 5,88 (1H, с, C4H), 5,74 (1H, д, J=15,6, C23H), 4,35 (1H, д, J=3,0, C6H), 4,19-4,14 (3H, м, OCH₂CH₃ + C7H), 2,54-1,08 (27H, м), 0,79 (3H, с, CH₃).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ =199,9, 197,1, 164,7, 154,3, 129,4, 119,2, 77,1, 63,9, 60,2, 54,8, 50,9, 44,5, 42,7, 39,6, 38,9, 37,8, 36,8, 34,2, 34,0, 27,9, 23,1, 20,6, 20,3, 19,2, 14,3, 12,3.

МС высокого разрешения (ESI-TOF) m/z: (M+H)⁺ вычисл. для C₂₆H₃₈ClO₄ 449,2453; получено: 449,2425.

Синтез этилового эфира ((6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IA)



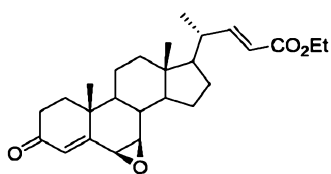
Этиловый эфир (6 β ,7 α ,22E)-7-хлоро-6-гидрокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IIIxA) или этиловый эфир (6 α ,7 β ,22E)-7-гидрокси-6-хлоро-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IIIyA) (0,89 г, 2,0 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли DBU (0,45 мл, 1,5 экв.). Раствор перемешивали в течение 18 ч и добавляли дополнительное количество DBU (0,15 мл, 0,5 экв.). После перемешивания в течение дополнительных 4,5 ч добавляли DBU (0,15 мл, 0,5 экв.) и раствор перемешивали в течение 19 ч. Раствор концентрировали до сухого вещества с получением целевого соединения (0,40 г, 1,0 ммоль) после колоночной хроматографии в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ =6,8 (1H, дд, J=15,6, 9,0, C22H), 6,13 (1H, с, C4H), 5,74 (1H, д, J=15,6, C23H), 4,17 (2H, q, J=7,1, OCH₂CH₃), 3,35-3,33 (2H, м, C6H и C7H), 2,63-2,53 (1H, м), 2,43-2,24 (2H, м), 2,02-1,03 (23H, м), 0,76 (3H, с, CH₃).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ =198,2, 166,9, 163,0, 154,0, 129,3, 119,4, 60,2, 59,1, 55,7, 54,7, 52,6, 51,6, 43,7, 39,6, 39,2, 36,6, 36,1, 35,5, 34,1, 28,0, 23,8, 21,3, 19,2, 16,8, 14,3, 12,1.

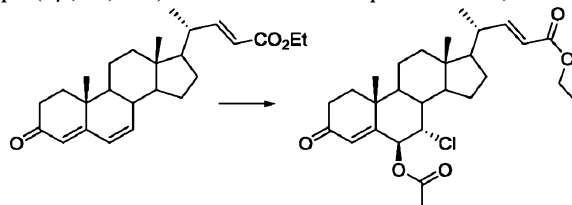
МС высокого разрешения (ESI-TOF) m/z: (M+H)⁺ вычисл. для C₂₆H₃₇O₄ 413,2686; получено: 413,2691.

Пример 2. Синтез этилового эфира (6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты при использовании TCCA в уксусной кислоте



(IA)

Синтез этилового эфира (6β,7α,22E)-6-ацетокси-7-хлоро-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты

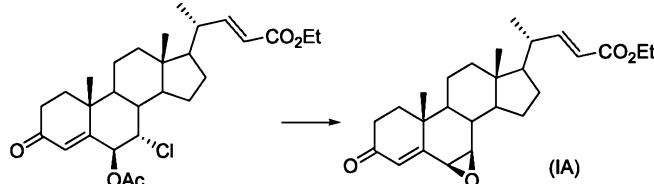


Этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (1,0 г, 2,5 ммоль) растворяли в AcOH (10 мл). TCCA (235 мг) добавляли в одну порцию и раствор перемешивали в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 5%-ным водн. NaHSO₃ (100 мл), а затем H₂O (2×50 мл) и 5%-ным водн. NaHCO₃ (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали in vacuo. Этиловый эфир (6β,7α,22E)-6-ацетокси-7-хлоро-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (454 мг, желтое масло) выделяли методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование смесью гептан : EtOAc).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=6,81 (1H, дд, J 15,6, 9,0, C22H), 6,02 (1H, с, C4H), 5,75 (1H, дд, J 0,7, 15,6, C23H), 5,42 (1H, д, J 3,0, C6H), 4,15 (2H, дд, J 7,1, 14,2, OCH₂CH₃), 4,11 (1H, app. t, J 2,8, C7H), 2,55-2,25 (3H, м), 2,14-2,00 (3H, м), 2,07 (3H, с, OAc), 1,87-1,11 (17H, м), 1,11 (3H, д, J 6,8, C21H₃), 0,81 (3H, с, CH₃) (см. фиг. 2).

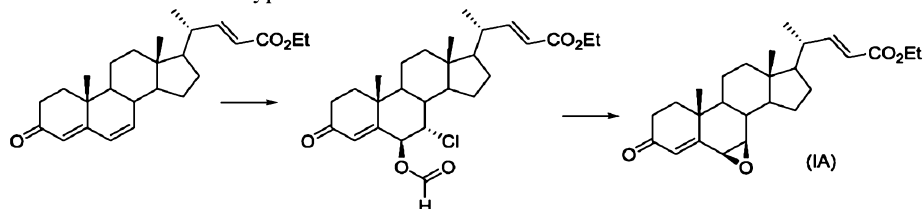
¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ=198,9 (C=O), 168,7 (C=O), 166,9 (C=O), 158,4 (C5), 154,0 (C22H), 131,9 (C4H), 119,3 (C23H), 76,5 (C6H), 61,2 (C7H), 60,1 (CH₂CH₃), 54,7 (CH), 50,8 (CH), 44,3 (CH), 42,6 (C), 39,6 (CH), 38,7 (CH₂), 37,6 (C), 36,8 (CH₂), 35,0 (CH), 34,1 (CH₂), 27,8 (CH₂), 23,1 (CH₂), 21,1 (CH₃C(O)), 20,5 (CH₂), 19,5 (CH₃CH₂), 19,2 (C21H₂), 14,3 (CH₃), 12,4 (CH₃) (см. фиг. 3).

Синтез этилового эфира (6β,7β,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты



Этиловый эфир (6β,7α,22E)-6-ацетокси-7-хлоро-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (48 мг) растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли K₂CO₃ (32 мг). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч, затем отфильтровывали и концентрировали in vacuo с получением целевого неочищенного β-эпоксида с количественным выходом. Идентичность продукта подтверждали путем сравнения ¹H ЯМР и ТСХ данных с данными, полученными для соединения (IA), полученного согласно примеру 1.

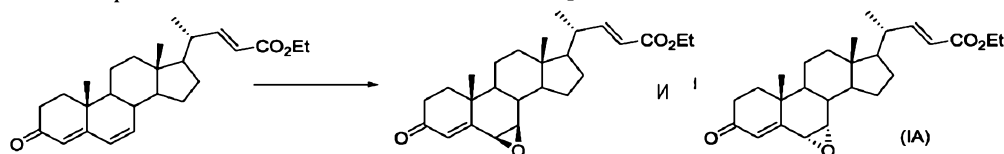
Пример 3. Синтез этилового эфира (6β,7β,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (IA) при использовании TCCA в муравьиной кислоте



Этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (1,0 г, 2,5 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (10 мл). TCCA (235 мг) добавляли в одну порцию и раствор перемешивали в течение 15 мин. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 5%-ным водн. NaHSO₃ (100 мл), затем H₂O (2×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в EtOH (10 мл) и добавляли K₂CO₃ (698 мг, 5,05 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч и затем концентрировали in vacuo. Очистка методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование смесью гептан : EtOAc) давало целевой этиловый эфир ((6β,7β,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (330 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. Идентичность продукта

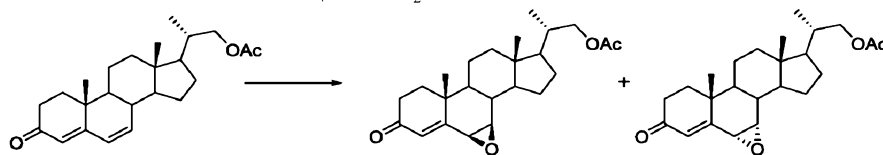
подтверждали путем сравнения ^1H ЯМР и ТСХ данных с данными, полученными для соединения (IA), полученного согласно примеру 1.

Пример 4. Синтез смеси этилового эфира (6 β ,7 β) и (6 α ,7 α) (22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадие-24-овой кислоты при использовании DBDMH в ацетоне/ H_2O



В раствор этилового эфира (22E)-3-оксо-4,6,22-холатрисен-24-овой кислоты (396 мг, 1,0 ммоль) в ацетоне : H_2O (9:1, 10 мл) при температуре окружающего воздуха добавляли бензойную кислоту (61 мг, 0,5 ммоль), а затем 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (286 мг, 1 ммоль) и раствор перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 5%-ным водн. NaHSO_3 (10 мл) и водой (2 $\times$ 25 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Полученное желтое масло растворяли в CH_2Cl_2 (8 мл) и добавляли DBU (0,5 мл) и раствор перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток (темно-коричневое масло) очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование смесью гептан : EtOAc) с получением смеси эпоксидов (6 β ,7 β) и (6 α ,7 α) этилового эфира (22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадие-24-овой кислоты в соотношении 2:1 (соотношение основано на интегрировании характеристичных протонов CH_4 в ^1H ЯМР - см. фиг. 4) с выходом 33% в две стадии (137 мг, 0,33 ммоль). Идентичность продуктов в смеси подтверждали методом ^1H ЯМР и путем сравнения с данными, полученными для соединения (IA), полученного согласно примеру 1, и его 6,7- α -эпоксизомера, который ранее синтезировали по методике Uekawa et al. в Biosci. Biotechnol. Biochem. 2004, 68, 1332-1337, и синтезированного соединения XXX.

Пример 5. Синтез смеси (6 β ,7 β) и (6 α ,7 α) этилового эфира 6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадие-24-овой кислоты при использовании DBDMH в ацетоне/ H_2O

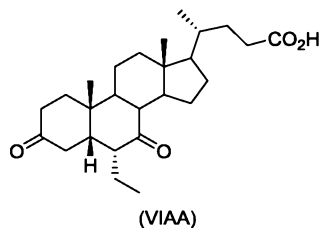


В раствор (20S)-20-ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (370 мг, 1,00 ммоль) в ацетоне: H_2O (12 : 1,5 мл) при температуре окружающего воздуха добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (229 мг, 0,80 ммоль) в одну порцию и раствор перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительную порцию 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоина (40 мг, 0,14 ммоль) и через 10 мин смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали 5%-ным водн. NaHSO_3 (25 мл) и 5%-ным водн. NaHCO_3 (25 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование смесью гептан : EtOAc), с получением смеси бромгидринов в соотношении 1,2 : 1 (102 мг, 0,22 ммоль) (соотношение вычисляли на основе характеристичных пиков в ^1H ЯМР).

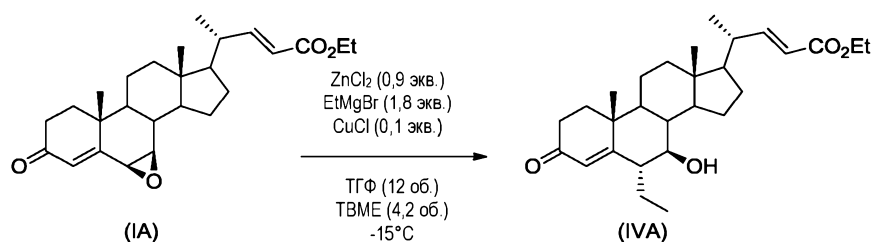
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =5,95 (1H, c, C4H(a)), 5,86 (1,2H, c, C4H(b)), 4,59 (1H, d, J 2,6, C6H(a)), 4,47 (1,2H, d, J 2,8, C6H(b)), 4,30 (1,2H, app. t, J 2,7, C7H(b)), 4,10-4,04 (2,2H, m, $\text{CH}_2\text{H}_\text{B}$ OAc), 4,04 (1H, app. t, J 2,2, C7H(a)), 3,82-3,76 (2,2H, m, $\text{CH}_2\text{H}_\text{A}$ OAc), 3,13 (1,2H, шир. c, OH(a)), 2,75 (1H, шир. c, OH(b)), 2,60-1,02 (2,2H, m), 2,54-1,08 (5,7,2H, m), 0,80 (6,6H, c, CH_3).

Выделенную смесь бромгидринов (72 мг, 0,15 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (3 мл), добавляли DBU (50 мкл) и раствор перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование смесью гептан : EtOAc) с получением смеси (6 β ,7 β) и (6 α ,7 α) эпоксидов в соотношении 1,2 : 1 с количественным выходом (59 мг, 0,15 ммоль).

Примеры 6-9. Синтез (6 α ,5 β)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты (VIAA) (прекурсор обетихолевой кислоты (ОХК))



Пример 6. Синтез этилового эфира (6 α ,7 β ,22E)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4,22-холадие-24-овой кислоты (IVA)



В раствор ZnCl_2 в ТГФ (0,7 м, 31,2 мл, 21,8 ммоль, 0,9 экв.) вводили безводный ТГФ (40 мл) и затем содержимое охлаждали до -10°C . Раствор EtMgBr в ТГФ (1,0 м, 43,5 мл, 43,5 ммоль, 1,8 экв.) добавляли в течение 25 мин. Твердый CuCl (240 мг, 2,6 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в одну порцию и раствор этилового эфира (6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (IA) (10 г, 24,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли в течение 15 мин. Реакцию перемешивали в течение 1 ч при -10°C , (ТСХ 1:1 гептан:EtOAc, проявляли с помощью УФ и окрашивали с помощью молибдата церия аммония) и затем останавливали путем добавления по каплям насыщенного водн. NH_4Cl (80 мл). Неорганические соли отфильтровывали, промывали с помощью TBME (100 мл) и фильтраты отделяли. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* при 40°C . Очистка методом колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-50% гептан:EtOAc) давала целевое соединение в виде бесцветного масла, затвердевающего при стоянии (9,6 г, выход 90%).

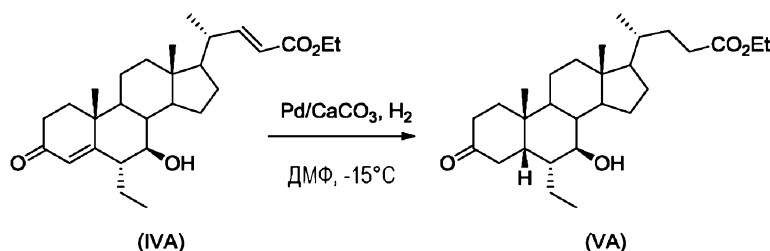
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =6,82 (1H, дд, J =15,6, 9,0, C22H), 5,84 (1H, д, J =1,6, C4H), 5,74 (1H, д, J =15,6, C23H), 4,17 (2H, q, J =7,1, OCH_2CH_3), 3,13 (1H, т, J =9,7 C7H), 2,42-2,23 (4H, м), 2,05-0,89 (26H, м), 0,91 (3H, т, J =7,4, CH_3), 0,77 (3H, с, CH_3).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ =119,6, 169,1, 167,0, 154,2, 122,8, 119,3, 77,6, 60,2, 55,3, 54,1, 49,8, 48,2, 43,9, 43,1, 39,5, 39,4, 38,6, 35,3, 33,4, 28,5, 26,9, 21,5, 19,4, 18,9, 18,8, 14,3, 12,4, 10,7.

(ИК) $V_{\text{макс}}(\text{см}^{-1})$: 3473, 2937, 1716, 1650, 1606.

МС высокого разрешения (ESI-TOF) m/z : $(M+H)^+$ вычисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_4$ 443,3161; получено: 443,3155.

Пример 7. Синтез этилового эфира (5 β ,6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты (VA)

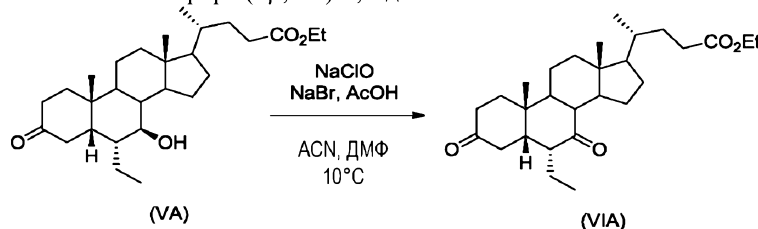


5%-ный Pd/CaCO_3 (1,2 г) загружали в круглодонную колбу под атмосферой аргона, а затем раствор этилового эфира (6 α ,7 β ,22E)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (IVA) (5,6 г) в ДМФ (25 мл). Смесь охлаждали до -10°C и колбу вакуумировали, затем заполняли водородом три раза при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали под атмосферой водорода в течение 48 ч, поддерживая при этом температуру при -10°C (КП методом ТСХ, элюент 1:1 EtOAc: гептан; проявляли с помощью окрашивания анисовым альдегидом), затем колбу вакуумировали, заполняли аргоном и отфильтровывали и катализатор промывали TBME (100 мл). Фильтрат промывали 10%-ным водн. NaCl (3 $\times$ 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* при 40°C . Очистка методом колоночной хроматографии (SiO_2 , 2-30% гептан: EtOAc) давала этиловый эфир (5 β ,6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты (VA) с выходом 89% (4,5 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =4,12 (2H, q, J =7,1, OCH_2CH_3), 3,23 (1H, app. т, J =8,4 C7H), 2,38-0,93 (37H, м), 0,85 (3H, т, J =4,7, CH_3), 0,71 (3H, s).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ =212,0, 174,2, 75,1, 60,2, 56,0, 55,0, 45,2, 44,0, 43,7, 43,6, 40,1, 39,6, 37,7, 37,0, 36,6, 35,2, 34,7, 31,3, 31,0, 28,5, 26,8, 22,8, 21,9, 20,7, 18,4, 14,3, 12,2, 11,1.

Пример 8. Синтез этилового эфира (5 β , 6 α)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты (VIA)

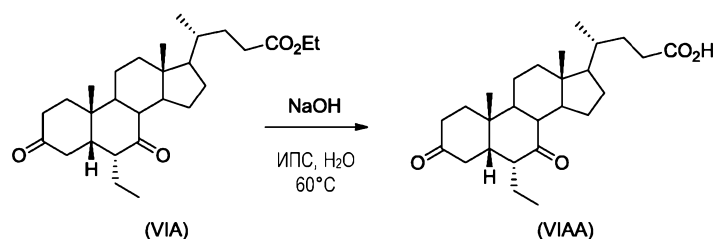


В раствор этилового эфира (5 β ,6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты (VA) (2,4 г) в ДМФ (7 мл) и CH₃CN (7 мл) добавляли NaBr (111 мг), а затем AcOH (4,8 мл) и смесь охлаждали до 5°C. Раствор гипохлорита натрия (~13% мас./об., 4,5 мл) по каплям добавляли в течение 15 мин, затем смесь перемешивали в течение 1 ч при 5°C. Дополнительное количество CH₃CN (20 мл) добавляли в тот момент, когда смесь загущалась, и снимали охлаждающую баню. Смесь оставляли при перемешивании при температуре окружающего воздуха в течение 1 ч, затем добавляли дополнительное количество AcOH (3 мл) и после по каплям добавляли гипохлорит натрия (~13% мас./об., 3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающего воздуха и по каплям вводили раствор водн. 5%-ного мас./об. Na₂SO₃ (360 мл) при интенсивном перемешивании, а после EtOAc (150 мл). Фазы разделяли и органическую фазу промывали 5%-ным водным NaHCO₃ (3×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали in vacuo. Очистка методом колоночной хроматографии (SiO₂, 0-50% гептан: EtOAc) давала целевое соединение в виде бесцветного масла с выходом 77% (1,84 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ =4,09 (2H, q, J=7,1, OCH₂CH₃), 2,73-2,69 (1H, м), 2,44 (1H, т, J=11,3), 2,35-0,88 (34H, м), 0,78 (3H, т, J=7,4), 0,67 (3H, s).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ =212,0, 210,5, 174,2, 60,2, 54,9, 52,4, 52,3, 50,0, 48,9, 43,7, 42,6, 38,9, 38,3, 36,7, 35,9, 35,5, 35,2, 31,3, 31,0, 28,2, 24,6, 22,9, 22,3, 18,6, 18,4, 14,2, 12,1, 11,8.

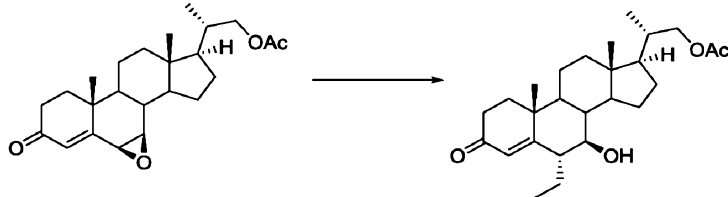
Пример 9. Синтез (5 β ,6 α)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты (VIAA) (прекурсор обетихоловой кислоты (ОХК))



Этиловый эфир (6 α ,5 β)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты (VIA) ((0,5 г) растворяли в ИПС (изопропиловом спирте) (8 мл) и добавляли 0,5М-ный водный NaOH (3 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. ИПС удаляли под вакуумом при 60°C и затем добавляли 2М HCl (10 мл), а после EtOAc (50 мл) при интенсивном перемешивании. Фазы разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором (2×25 мл) и концентрировали in vacuo с получением целевого соединения (468 мг) с количественным выходом. Полученный материал был идентичен синтезированному из этилового эфира (6 α ,7 α ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (IVB) аналогичным способом синтеза (подтверждено методами ¹H и ¹³C ЯМР, ТСХ и ВЭЖХ) (см. фиг. 5 и 6).

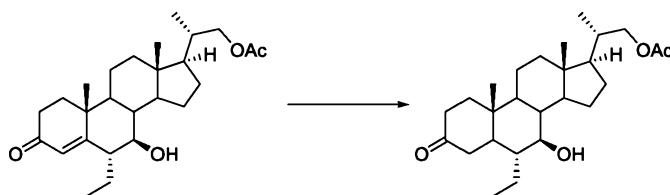
Примеры 10-19. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (ОХК).

Пример 10. Синтез (6 α ,7 β ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидроксипрегна-4-ен-3-она



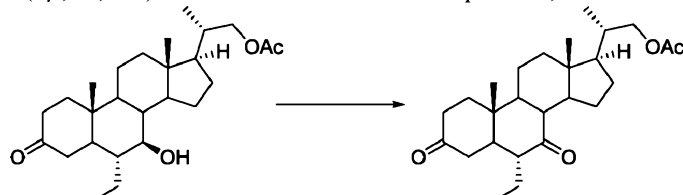
Раствор ТГФ (14 мл) и ZnCl₂ (13 мл 0,5М-ного раствора в ТГФ, 6,5 ммоль) охлаждали до -15°C. Бромид этилмагния (13 мл, 1М раствор в ТВМЕ, 13 ммоль) по каплям добавляли в течение 25 мин. Добавляли хлорид меди (I) (72 мг, 0,72 ммоль) и смесь перемешивали при -15°C в течение 10 мин. (20S)-20-ацетоксиметил-6,7- β -эпокси-прегна-4-ен-3-она (2,8 г, 7,24 ммоль) растворяли в ТГФ (11 мл) и по каплям добавляли в течение 30 мин в смесь металлоорганического соединения. Смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч. Бромид этилмагния (13 мл, 1М раствор в ТВМЕ, 13 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Бромид этилмагния (7,5 мл, 1М раствор в ТВМЕ, 7,24 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин, и реакцию смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Хлорид меди (I) (78 мг, 0,78 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при -15°C в течение 40 мин. Раствор хлорида аммония (5 мл насыщенного водного) добавляли по каплям и позволяли температуре подняться до 2°C. Смесь отфильтровывали и фильтровальный кек промывали ТВМЕ (80 мл). Фильтрат промывали хлоридом аммония (3×50 мл насыщенным водным) и хлоридом натрия (50 мл, 5%-ным водн.). Органическую фазу концентрировали in vacuo с получением (6 α ,7 β ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидроксипрегна-4-ен-3-она (3,0 г) в виде желтого сиропа, который применяли без дополнительной очистки.

Пример 11. Синтез (5 β ,6 α ,7 β ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидроксипрегна-3-она



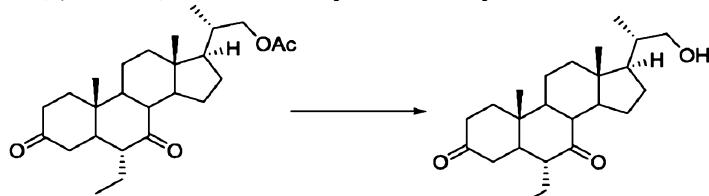
Неочищенный (6 α ,7 β ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидроксипрегна-4-ен-3-он (0,95 г, 2,4 ммоль) растворяли в ДМФ и продували сосуд аргоном. Добавляли Pd/CaCO₃ (210 мг) и охлаждали смесь до -15°C. Смесь дегазировали и трижды заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 1 ч и позволяли ей нагреться до 18°C. Через 4 ч при 18°C смесь отфильтровывали (0,2 мкм ПТФЭ фильтр) и фильтровальный кек промывали ДМФ (4 мл). Фильтрат выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ТВМЕ (50 мл). Водную фазу повторно экстрагировали с помощью ТВМЕ (3×50 мл) и объединенные органические фазы промывали хлоридом натрия (25 мл, 5%-ным водным) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением (5 β ,6 α ,7 β ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этил-7-гидроксипрегна-3-она (0,29 г, выход 28% за две стадии), R_f: 0,46 (1:1, гептан : EtOAc); ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ =4,08 (1H, дд, J 10,7, 3,4), 3,79 (1H, дд, J 10,7, 7,5), 3,23 (1H, т, J 9,7), 2,30 (1H, тд, J 7,4, 5,6), 2,27-2,23 (1H, м), 2,21-2,15 (2H, м), 2,07-2,04 (2H, м), 2,05 (3H, с), 1,91-1,80 (4H, м), 1,75-1,51 (6H, м), 1,47-1,36 (3H, м), 1,32-1,17 (3H, м), 1,07-1,00 (1H, м), 1,04 (3H, с), 1,03 (3H, д, J 6,6), 0,85 (3H, т, J 7,5), 0,74 (3H, с); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ =212,1 (C-3), 171,4 (OC=O), 75,0, 69,5, 55,7, 51,9, 45,1, 44,1, 43,7, 43,6, 39,9, 39,5, 37,6, 37,0, 36,6, 35,7, 34,8, 28,1, 26,9, 22,8, 21,9, 21,0, 20,7, 17,2, 12,3, 11,1.

Пример 12. Синтез (5 β ,6 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этилпрегна-3,7-диона



(5 β ,6 α ,7 β ,20S)-20-Ацетоксиметил-6-этил-7-гидроксипрегна-3-он (197 мг, 0,47 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляли периодинан Десса-Мартина (Dess-Martin) (DMP, 240 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при 18°C. Через 1 ч 40 мин добавляли вторую порцию DMP (124 мг, 0,29 ммоль). Через 2 ч 35 мин добавляли третью порцию DMP (60 мг, 0,14 ммоль). Через 2 ч 50 мин смесь быстро охлаждали раствором тиосульфата натрия/бикарбоната натрия (15 мл 10%-ного тиосульфата/2%-ного бикарбоната водн.) и перемешивали до получения отрицательного результата на тест крахмал/йодид. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2×5 мл). Объединенные органические фазы промывали хлоридом натрия (5 мл 5%-ного водн.) и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc-гептан) с получением (5 β ,6 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6-этилпрегна-3,7-диона (114 мг, 59%) в виде соломенно-желтого сиропа, который затвердевает при стоянии, R_f: 0,49 (6:4, гептан:EtOAc); ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ =4,09 (1H, дд, J 10,7, 3,4), 3,79 (1H, дд, J 10,8, 7,3), 2,76-2,73 (1H, м), 2,47 (1H, т, J 11,3), 2,28-2,17 (4H, м), 2,08 (1H, дд, J 14,4, 5,3, 2,7), 2,05 (3H, с), 2,05-2,03 (1H, м), 1,93-1,86 (2H, м), 1,83 (1H, дд, J 16,5, 14,9), 1,75-1,50 (6H, м), 1,37-1,32 (1H, м), 1,36 (3H, с), 1,27-1,19 (2H, м), 1,10-1,04 (1H, м), 1,03-1,02 (3H, д, J 6,7), 1,00-0,95 (1H, м), 0,81 (3H, т, J 7,4), 0,72 (3H, с); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ =212,0 (C=O), 210,5 (C=O), 171,4 (OC=O), 69,4, 52,4, 52,2, 51,8, 50,0, 48,7, 43,8, 42,8, 38,7, 38,3, 36,7, 35,9, 35,6, 35,5, 27,8, 24,7, 22,9, 22,3, 21,0, 18,6, 17,3, 12,1, 11,8.

Пример 13. Синтез (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-20-гидроксиметилпрегна-3,7-диона

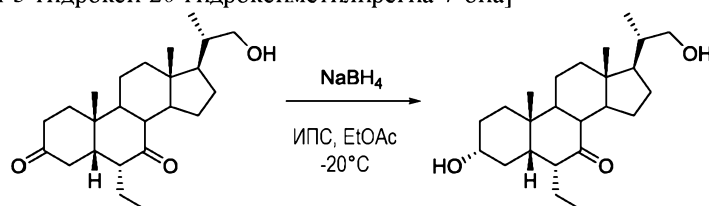


(5 β ,6 α ,20S)-20-Ацетоксиметил-6-этилпрегна-3,7-дион (96 мг, 0,23 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и твердый метоксид натрия добавляли до pH 11. Смесь перемешивали при 18°C в течение 22 ч, затем нейтрализовали (pH 7-8) смесью 4:1 этанол : уксусная кислота. Смесь концентрировали, затем разделяли в смеси EtOAc (20 мл) и вода (20 мл). Органическую фазу промывали хлоридом натрия (20 мл 5%-ным водн.) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с получением (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-20-гидроксиметилпрегна-3,7-диона (67 мг, 78%) в виде бесцветного сиропа.

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ =3,64 (1H, дд, J=10,4, 2,9), 3,37 (1H, дд, J=10,3, 7,1), 2,69 (1H, м), 2,47 (1H, т, J=11,3), 2,30-2,16 (5H, м), 2,10-2,03 (2H, м), 1,94-1,80 (3H, м), 1,72-1,49 (6H, м), 1,43 (1H, шир.с),

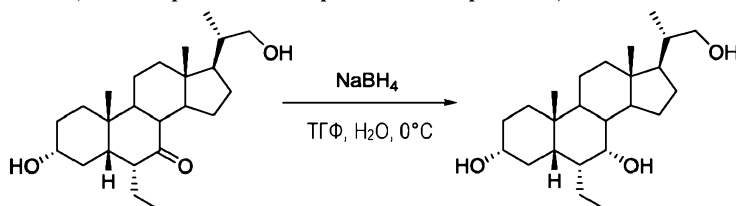
1,33 (3H, c), 1,32-1,17 (3H, м), 1,06 (3H, д, J=6,7), 0,98 (1H, м), 0,81 (3H, т, J=7,4), 0,71 (3H, c); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 212,1, 210,6, 67,8, 52,4, 52,2, 51,5, 50,0, 48,7, 43,7, 42,7, 38,8, 38,6, 38,3, 36,7, 35,9, 35,5, 27,9, 24,7, 22,9, 22,3, 18,6, 16,8, 12,2, 11,8.

Пример 14. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динорхолан-22-ола [или (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-20-гидроксиметилпрегна-7-она]



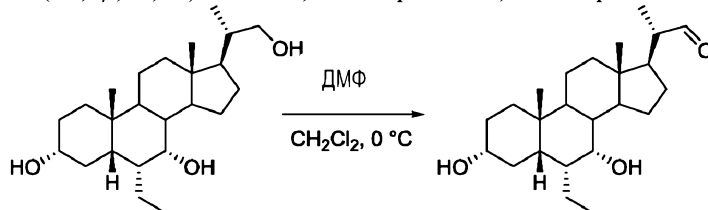
NaBH_4 (136 мг, 3,6 ммоль) в ИПС (6,5 об., 9 мл) охлаждали до -15°C , затем раствор (5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3,7-диоксо-23,24-динорхолан-22-ола (1,35 г, 0,36 ммоль) в EtOAc (6,5 об., 9 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин. Через 20 мин реакционную смесь нагревали до температуры окружающего воздуха и останавливали реакцию путем добавления по каплям 0,7М водн. H_2SO_4 (7 об., 9,45 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывали H_2O (3 $\times$ 50 мл) и 5%-ным водн. NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* при 40°C . Очистка методом колоночной хроматографии и концентрирование в вакууме при 40°C давало (3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динорхолан-22-ола в виде белого кристаллического твердого вещества (0,83 г, 61%). ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 3,64 (1H, дд, J=10,5, 3,2), 3,53 (1H, м), 3,35 (1H, дд, J=10,4, 7,1), 2,69 (1H, м), 2,35 (1H, т, J=11,2), 2,20 (1H, м), 2,00 (1H, м), 1,92-1,67 (8H, м), 1,57-1,43 (3H, м), 1,34-1,23 (2H, м), 1,23 (3H, c), 1,21-1,10 (4H, м), 1,04 (3H, д, J=6,6), 0,98-0,83 (2H, м), 0,80 (3H, т, J=7,4), 0,67 (3H, c); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): 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.

Пример 15. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динорхолан-22-ола (или (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-20-гидроксиметилпрегнана)



(3 α ,5 β ,6 α ,20S)-6-этил-3-гидрокси-7-оксо-23,24-динорхолан-22-ола (0,83 г, 2,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) и воды (7,5 мл) охлаждали до 0°C и добавляли NaBH_4 (830 мг, 22 ммоль) в 4 порции в течение 15 мин. Через 2 ч реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и останавливали реакцию путем добавления 1:1 MeOH : H_2O (15 мл), а затем по каплям добавляли 2М водн. H_2SO_4 (11 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали H_2O (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 $\times$ 100 мл) и объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (3 $\times$ 100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* при 40°C с получением (3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динорхолан-22-ола в виде белого твердого вещества (0,53 г, 64%). ^1H ЯМР (700 МГц, MeOD): δ = 3,64 (1H, c), 3,57 (1H, дд, J=10,6, 3,1), 3,30 (1H, м), 3,23 (1H, дд, J=10,5, 7,4), 2,00 (1H, м), 1,90-1,70 (6H, м), 1,59 (1H, м), 1,57-1,44 (6H, м), 1,42-1,27 (5H, м), 1,21 (2H, м), 1,13 (1H, м), 1,04 (3H, д, J=6,6), 1,00 (1H, м), 0,91 (3H, c), 0,90 (3H, т, J=7,7), 0,71 (3H, c); ^{13}C 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.

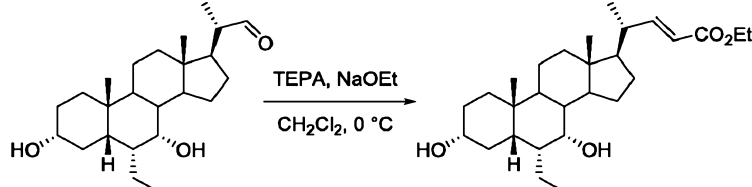
Пример 16. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динорхолан-22-оля



(3 α ,5 β ,6 α ,7 α ,20S)-6-Этил-3,7-дигидрокси-23,24-динорхолан-22-ол (421 мг, 1,11 ммоль) в ДМФ (50 об., 20 мл) охлаждали до 0°C . Периодинан Десса-Мартина (Dess Martin) (473 мг, 1,12 ммоль) вводили порциями. Через 2,5 ч (ТСХ, элюент 7:3 EtOAc: гептан; проявляли с помощью окрашивания молибдатом серия аммония), реакцию останавливали путем добавления 10%-ного водн. NaHSO_3 /2% водн. NaHCO_3 (5 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и 5%-ным NaCl (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические фазы промывали 2М водн.

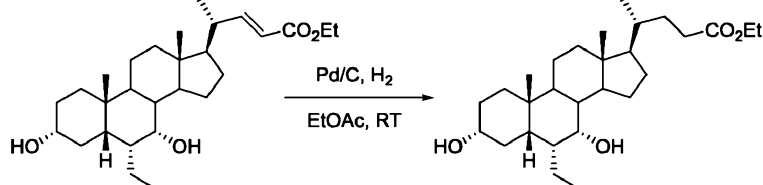
NaOH (50 мл) и 5%-ным водн. NaCl (4×50 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* при 40°C. Очистка методом колоночной хроматографии давала (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динорхолан-22-аль в виде 3:1 смеси с (5β,6α,7α)-6-этил-7-гидрокси-7-оксо-23,24-динорхолан-22-алем (белая пена, 230 мг). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=9,56 (1H, д, J=3,4), 3,71 (1H, шир. s), 3,44-3,36 (1H, м), 2,38-2,33 (1H, м), 1,94-1,86 (2H, м), 1,83-1,81 (2H, м), 1,80-1,78 (2H, м), 1,74-1,36 (10H, м), 1,34-1,18 (8H, м), 1,14 (3H, д, J=6,8), 0,91 (3H, с), 0,88 (3H, т, J=7,07), 0,71 (3H, с). 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.

Пример 17. Синтез этилового эфира (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты



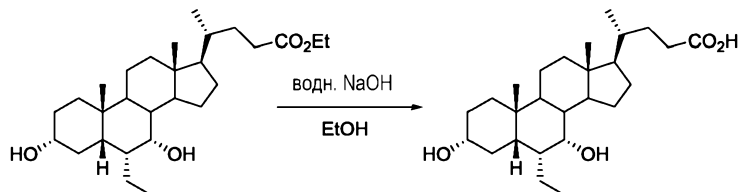
HWE реагент получали путем добавления TEPA (262 мкл, 1,32 ммоль) по каплям к NaOEt (91 мг, 1,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь добавляли по каплям в течение 10 мин в раствор (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидрокси-23,24-динорхолан-22-аля (199 мг, 0,528 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающего воздуха и перемешивали в течение 1 ч (ТСХ, элюент 1:1 EtOAc: гептан; проявляли с помощью окрашивания молибдатом серия аммония). Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и CH₂Cl₂ (15 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Очистка методом колоночной хроматографии давала этиловый эфир (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты в виде белой пены (158 мг). Выделенный продукт представляет собой 4:1 смесь целевого этилового эфира (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты и этилового эфира (5β,6α,7α)-6-этил-7-дигидрокси-3-оксо-22-холан-24-овой кислоты. ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=6,83 (1H, дд, J=9,0, 15,6), 5,73 (1H, д, J=15,3), 4,17 (2H, q, J=7,1), 3,69 (1H, м), 3,40 (1H, м), 2,30-2,25 (1H, м), 1,92 (1H, м), 1,85-1,76 (2H, м), 1,76-1,62 (5H, м), 1,59 (1H, м), 1,54-1,34 (7H, м), 1,29 (3H, т, J=7,1), 1,33-1,23 (6H, м), 1,09 (3H, д, J=6,6), 0,90 (3H, с), 0,90 (3H, т, J=7,4), 0,68 (3H, с). 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.

Пример 18. Синтез этилового эфира (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты



10%-ный палладий на углероде (79 мг) загружали в колбу под током аргона. Добавляли раствор этилового эфира (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидрокси-22-холан-24-овой кислоты (135 мг, 0,312 ммоль) в EtOAc (51 об., 7,0 мл) и заполняли H₂. Через 70 ч (ТСХ, элюент 1:1 EtOAc: гептан; проявляли с помощью окрашивания анисовым альдегидом) реакционную смесь отфильтровывали через 0,45 мкм ПТФЭ фильтр и фильтр промывали EtOAc (10 мл). Концентрирование *in vacuo* при 40°C давало этиловый эфир (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (134 мг) в виде 4:1 смеси с этиловым эфиром (5β,6α,7α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=4,13 (2H, q, J=7,2), 3,46-3,37 (1H, м), 2,41-2,32 (1H, м), 2,28-2,19 (1H, м), 1,89-1,76 (6H, м), 1,76-1,57 (5H, м), 1,54-1,34 (12H, м), 1,27 (3H, т, J=7,1), 1,25-1,12 (4H, м), 0,98-0,88 (9H, м), 0,68 (3H, с). 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.

Пример 19. Синтез (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (обетихолеовой кислоты)

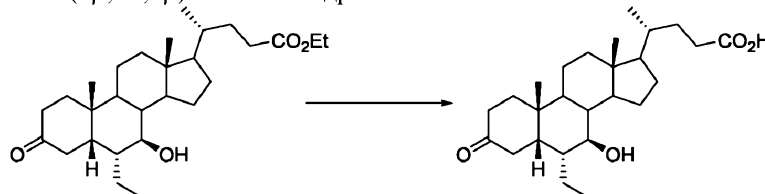


В этиловый эфир (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (118 мг, 0,272 ммоль) в EtOH (34 об., 4 мл) при 50°C по каплям добавляли 0,5М водн. NaOH (1,2 мл, 0,61 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч (ТСХ, элюент 1:1 EtOAc: гептан; проявляли с помощью окрашивания молибдатом серия аммония) и затем добавляли 0,5М водн. NaOH (1 мл, 0,5 ммоль). Через 1 ч реакцию останавливали с помощью 3М водн. HCl (2 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали in vacuo при 40°C. Очистка методом колоночной хроматографии давала (3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (108 мг, белая пена) в виде 4:1 смеси с (5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислотой. ЯМР данные согласовывались с данными аутентичного образца ОХК.

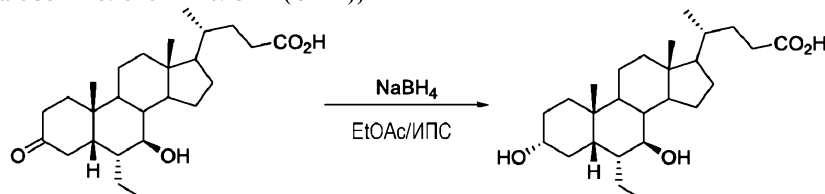
Примеры 20 и 21. Синтез (3α,5β,6α,7β)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (аналога обетихолевой кислоты (ОХК)).

Пример 20. Синтез (5β,6α,7β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты



В раствор этилового эфира (6α,7β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолановой кислоты (510 мг, 1,14 ммоль) в ИПС (20 мл) добавляли 0,5М водн. NaOH (10 мл) и смесь нагревали при 60°C в течение 2,5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли в EtOAc (10 мл) и 10%-ной водн. лимонной кислоте (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали 10%-ным водн. NaCl (40 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

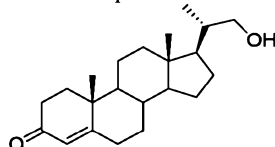
Пример 21. Синтез (3α,5β,6α,7β)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (7-β-гидроксизомера обетихолевой кислоты (ОХК))



В раствор этилового эфира (6α,5β,7β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты (473 мг, 1,13 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли ИПС (4 мл) и смесь охлаждали в ледяной бане. Добавляли NaBH₄ (214 мг, 5,65 ммоль) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Добавляли EtOAc (10 мл) и 10%-ную водн. лимонную кислоту (15 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывали 10%-ным водн. NaCl (15 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (10-50% ацетона в толуоле) с получением целевого продукта (300 мг, 63%) в виде бесцветного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ=3,45 (1H, м), 3,08 (1H, дд, J 10,4, 9,4), 2,33 (1H, ддд, J 15,3, 9,8, 5,3), 2,20 (1H, ддд, J 16,2, 9,4, 6,9), 2,04 (1H, шир. дт, J 12,2, 2,9), 1,98-1,76 (5H, м), 1,75-1,34 (10H, м), 1,33-1,00 (11H, м), 0,97 (3H, д, J 6,6, C21-CH₃), 0,95 (3H, с, C19-CH₃), 0,86 (3H, т, J 7,4, этил CH₃), 0,72 (3H, с, C18-CH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ=178,2, 76,3, 72,4, 57,8, 56,6, 45,2, 45,0, 44,7, 44,6, 41,7, 41,1, 36,7, 36,5, 35,6, 32,4, 32,0, 31,2, 30,8, 29,6, 27,9, 24,0, 22,6, 22,0, 18,9, 12,7, 11,5.

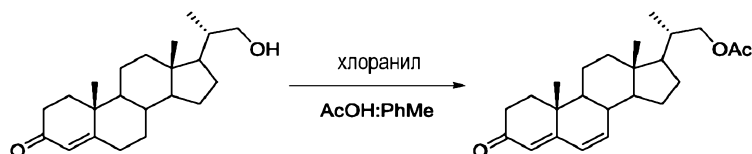
Примеры 22-40. Синтез дополнительных эпоксицированных прекурсоров.

Пример 22. Синтез (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4-ен-3-она



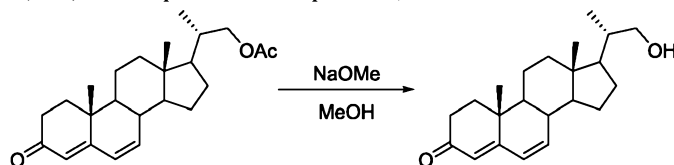
(20S)-20-Гидроксиметилпрегна-4-ен-3-он (НМРО) можно получить методом хемоселективного восстановления динорхоленаляльдегида ((20S)-20-формилпрегна-4-ен-3-она) с помощью NaBH₄ в первичном спирте (Barry M. Trost, Alvin C. Lavoie J. Am. Chem. Soc., 1983, 105 (15), 5075-5090).

Пример 23. Синтез (20S)-20-ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она



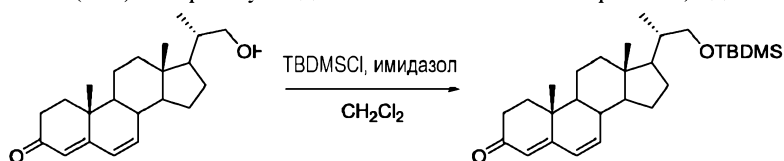
НМРО (300 г, 0,913 моль) загружали в реакционный сосуд, затем при перемешивании добавляли АсОН (0,9 л) и толуол (0,3 л). Затем загружали п-хлоранил (245 г, 1,00 моль) и реакционную смесь нагревали до 110°C и выдерживали при этой температуре в течение 6 ч. Смесь затем охлаждали до 5°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и фильтровальный кек промывали холодной смесью 3:1 АсОН : толуол (4×150 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Часть растворяли в ацетоне (900 мл), затем по каплям при перемешивании добавляли 3,5%-ного (мас./мас.) водного NaOH (3,0 л), поддерживая температуру ниже 30°C. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации и фильтровальный кек промывали смесью 1:1 ацетон : вода (1,5 л). Фильтровальный кек затем суспендировали в смеси 1:1 ацетон : вода (600 мл) при 20°C, фильтровали и промывали смесью 1:1 ацетон : вода (1,0 л). Твердое вещество сушили под вакуумом при 65-70°C с получением целевого продукта (224 г, 67%) в виде твердого вещества цвета дубовой коры. δ H (400 МГц, CDCl_3): 6,17-6,12 (1H, м, C6-CH), 6,10 (1H, дд, J 9,9, 2,0, C7-CH), 5,68 (1H, с, C4-CH), 4,10 (1H, дд, J 10,7, 3,5, C22- CH_2H_b), 3,79 (1H, дд, J 10,7, 7,4, C22- CH_2H_b), 2,58 (1H, ддд, J 17,9, 14,4, 5,4, C2- CH_2H_b), 2,49-2,39 (1H, м, C2- CH_2H_b), 2,20 (1H, шир. т, J 10,2, C8-CH), 2,10-1,97 (1H, м), 2,06 (3H, с, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 1,96-1,66 (4H, м), 1,62-1,53 (1H, м), 1,52-1,16 (8H, м), 1,12 (3H, с, C19- CH_3), 1,04 (3H, д, J 6,6, C21- CH_3), 0,79 (3H, с, C18- CH_3); δ C (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.

Пример 24. Синтез (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она



(20S)-20-Ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-он (25 г, 67,5 ммоль) суспендировали в MeOH (250 мл) и добавляли метоксид натрия (25%-ный мас./об. раствор в MeOH) до достижения pH 12. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. pH доводили до pH 4 путем добавления смолы Finex CS08GH⁺. Смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, совместно упаривая с PhMe (2×250 мл). Остаток сушили в вакуумном термостате при 30°C в течение 48 ч с получением целевого продукта (22,15 г, 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества. δ H (400 МГц, CDCl_3): 6,16-6,11 (1H, м, C7-CH), 6,09 (1H, дд, J 9,9, 2,3, C6-CH), 5,67 (1H, с, C4-CH), 3,65 (1H, дд, J 10,5, 3,3, C22- CH_2H_b), 3,59 (1H, дд, J 10,5, 6,7, C22- CH_2H_b), 2,57 (1H, ддд, J 18,0, 14,4, 5,5, C2- CH_2H_b), 2,45-2,38 (1H, м, C2- CH_2H_b), 2,19 (1H, шир. т, J 10,4, C8-CH), 2,11-1,76 (5H, м), 1,71 (1H, тд, J 13,9, 5,3, C1- CH_2H_b), 1,65-1,16 (9H, м), 1,11 (3H, с, C19- CH_3), 1,06 (3H, д, J 6,6, C21- CH_3), 0,78 (3H, с, C18- CH_3); δ C (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.

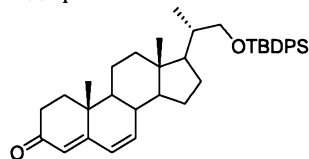
Пример 25. Синтез (20S)-20-трет-бутилдиметилсилилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она



(20S)-20-Гидроксиметилпрегна-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 реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. 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 методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25%-ным EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (890 мг, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. δ H (400 МГц, CDCl_3): 6,14 (1H, дд, J 9,9, 1,3, C7-CH), 6,09 (1H, дд, J 9,8, 2,4, C6-CH), 5,66 (1H, с, C4-CH), 3,58 (1H, дд, J 9,7, 3,4, C22- CH_2H_b), 3,28 (1H, дд, J 9,7, 7,2, C22- CH_2H_b), 2,57 (1H, ддд, J 17,9, 14,4, 5,4, C2- CH_2H_b), 2,47-2,37 (1H, м, C2- CH_2H_b), 2,19 (1H, шир. т, J 10,3, C8-CH), 2,07 (1H, дт, J 12,9, 3,3), 2,00 (1H, дд, J 8,5, 2,1), 1,94-1,63 (3H, м), 1,60-1,15 (9H, м), 1,11 (3H, с, C19- CH_3), 1,00 (3H, д, J 6,7, C21- CH_3), 0,89 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,77 (3H, с, C18- CH_3), 0,03 (6H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); δ C (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; (ИК) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 3027, 2956, 2930, 2891, 2857,

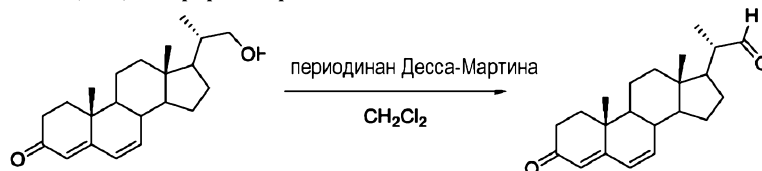
1677, 1077, 753; МС высокого разрешения (ESI-TOF) m/z : $(M+H)^+$ вычислено для $C_{28}H_{46}O_2Si$ 442,3267, найдено: 443,3338.

Пример 26. Синтез (20S)-трет-бутилдифенилсилилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она



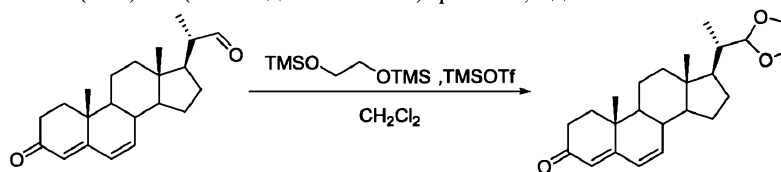
В раствор (20S)-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (500 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (5 мл, 10 об.) под током аргона добавляли TBDPSCl (510 мг, 1,2 экв.) и имидазол (217 мг, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 20°C. Через 16 ч реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл) и экстрагировали TBME (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным мас./об. водным NaCl (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала в результате (20S)-трет-бутилдифенилсилилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (742 мг, 86%), R_f 0,69 (1:1, EtOAc:гептан); ^1H ЯМР (700 МГц, $CDCl_3$): 7,67-7,65 (4H, м), 7,43-7,40 (2H, м), 7,39-7,36 (4H, м), 6,13-6,07 (2H, м), 5,66 (1H, с), 3,61 (1H, дд, J 9,3, 3,3), 3,37 (1H, дд, J 9,8, 6,9), 2,57 (1H, ддд, J 18,0, 14,6, 5,5), 2,45-2,40 (1H, м), 2,17 (1H, т, J 8,3), 2,06 (1H, дт, J 12,9, 3,4), 2,00 (1H, ддд, J 13,2, 5,4, 2,0), 1,75-1,67 (3H, м), 1,58-1,53 (1H, м), 1,43 (1H, кд, J 12,9, 3,9), 1,32-1,16 (7H, м), 1,11 (3H, с), 1,10 (3H, д, J 2,7), 1,05 (9H, с), 0,73 (3H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, $CDCl_3$): 199,7, 164,0, 141,5, 135,7, 135,6, 134,1, 129,5, 127,8, 127,6, 127,5, 123,5, 68,5, 53,2, 50,6, 43,5, 39,4, 39,0, 37,8, 36,1, 34,0, 33,9, 27,5, 26,9, 23,8, 20,7, 19,4, 17,2, 16,3, 14,1, 11,9.

Пример 27. Синтез (20S)-20-формилпрегна-4,6-диен-3-она



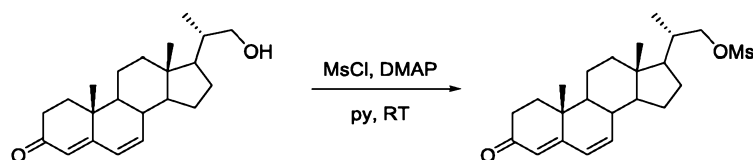
(20S)-20-Гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-он (3,01 г, 9,16 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (60 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Периодинан Десса-Мартина (Dess-Martin) (5,83 г, 13,7 ммоль) добавляли порциями в течение 10 мин и давали реакционной смеси медленно нагреться до комнатной температуры, после чего перемешивали в течение 22 ч. Смесь охлаждали до 0°C и 1:1 смесь 10%-ного водного $Na_2S_2O_3$ и 2%-ного водн. $NaHCO_3$ (75 мл) добавляли частями. Добавляли CH_2Cl_2 (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (1,23 г, 41%) в виде соломенно-желтого твердого вещества. δH (400 МГц, $CDCl_3$): 9,59 (1H, д, J 3,2, CHO), 6,12 (2H, с, C6-CH и C7-CH), 5,68 (1H, с, C4-CH), 2,58 (1H, ддд, J 17,9, 14,4, 5,4), 2,49-2,36 (2H, м), 2,22 (1H, т, J 10,6, C8-CH), 2,08-1,81 (4H, м), 1,73 (1H, тд, J 13,8, 5,1, C1-CH_AH_B), 1,65-1,20 (8H, м), 1,15 (3H, д, J 6,9, C21-CH₃), 1,13 (3H, с, C19-CH₃), 0,82 (3H, д, C18-CH₃); 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; (ИК) $\nu_{max}(cm^{-1})$: 3030, 2934, 2706, 1717, 1655, 1615, 1581; МС высокого разрешения (ESI-TOF) m/z : $(M+H)^+$ вычислено для $C_{22}H_{30}O_2$ 326,2246; найдено: 327,2318.

Пример 28. Синтез (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она



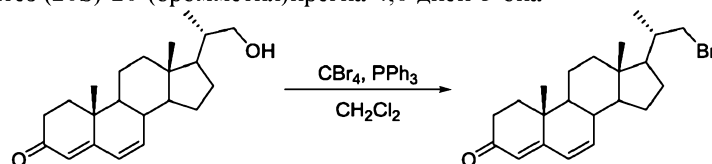
В раствор (20S)-20-формилпрегна-4,6-диен-3-она (3,89 г, 12 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 об., 20 мл) под атмосферой аргона добавляли 1,2-бис-(триметилсилилокси)этан (2,94 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMSOTf (108 мкл, 0,6 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали водой (2×100 мл) и 5%-ным водн. NaCl (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала целевой продукт (2,42 г, выход 55%) в виде бесцветного кристаллического вещества. δH (700 МГц, $CDCl_3$): 6,12 (2H, м), 5,67 (1H, м), 4,86 (1H, д, J 2,0), 3,94 (2H, м), 3,86 (2H, м), 2,56 (1H, м), 2,43 (1H, м), 2,19 (1H, т, J 10,6), 2,05-1,95 (3H, м), 1,85-1,20 (12H, м), 1,11 (3H, с), 0,95 (3H, д, J 6,7), 0,77 (3H, с). 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.

Пример 29. Синтез (20S)-20-(1-мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она



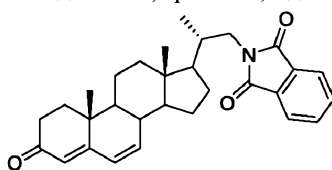
В раствор (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 3,05 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли DMAP (19 мг, 0,15 ммоль). MsCl (1,18 мл, 15,2 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и по каплям добавляли воду (10 мл). Добавляли EtOAc (20 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 2М водн. HCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (1,01 г, 82%) в виде оранжевого твердого вещества. δ H (400 МГц, CDCl_3); 6,12 (2H, шир. с, C6-CH и C7-CH), 5,68 (1H, с, C4-CH), 4,21 (1H, дд, J 9,4, 3,2, C22-CH_AH_B), 4,01 (1H, дд, J 9,4, 6,6, C22-CH_AH_B), 3,01 (3H, с, OS(O₂)CH₃), 2,58 (1H, ддд, J 18,0, 14,4, 5,5, C2-CH_AH_B), 2,49-2,39 (1H, м, C2-CH_AH_B), 2,21 (1H, шир. т, J 10,5, C8-CH), 2,09-1,80 (5H, м), 1,73 (1H, тд, J 13,8, 5,2, C1-CH_AH_B), 1,63-1,53 (1H, м), 1,52-1,18 (7H, м), 1,13 (3H, с, C19-CH₃), 1,12 (3H, д, J 6,1, C21-CH₃), 0,80 (3H, с, C18-CH₃); 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.

Пример 30. Синтез (20S)-20-(бромметил)прегна-4,6-диен-3-она



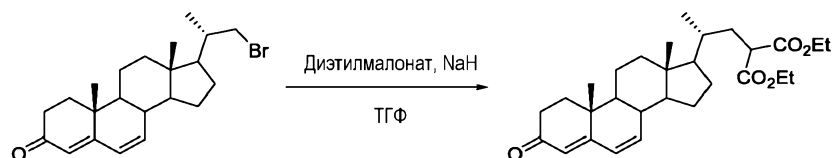
В раствор (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 3,05 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли тетрабромид углерода (1,52 г, 4,57 ммоль). Добавляли трифенилфосфин (1,20 г, 4,57 ммоль) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Слои разделяли и органический слой промывали 5%-ным водн. NaHCO_3 (20 мл), 10%-ным водн. NaCl (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% ацетона в гептане) с получением целевого продукта (980 мг, 82%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества. δ H (400 МГц, CDCl_3); 6,09-6,00 (2H, м, C6H и C7H), 5,59 (1H, с, C4H), 3,43 (1H, дд, J 9,8, 2,7, C22H_AH_B), 3,29 (1H, дд, J 9,8, 5,8, C22H_AH_B), 2,50 (1H, ддд, J 17,9, 14,4, 5,4, C2H_AH_B), 2,40-2,30 (1H, м, C2H_AH_B), 2,13 (1H, шир. т, J 9,8, C8H), 2,01-1,57 (5H, м), 1,55-1,45 (1H, м), 1,44-1,10 (8H, м), 1,05 (3H, с, C19H₃), 1,03 (3H, д, J 6,5, C21H₃), 0,72 (3H, с, C18H₃); δ C (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.

Пример 31. Синтез (20S)-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она



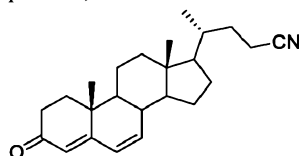
(20S)-Бромметилпрегна-4,6-диен-3-он (1,25 г, 3,2 ммоль) растворяли в ДМФ (25 мл, 20 об.) и добавляли фталимид калия (0,65 г, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C под аргоном в течение 65 ч и охлаждали до 25°C. Добавляли TBME (80 мл, 64 об.) и реакционную смесь промывали водой (80 мл, 64 об.). Водную фазу отделяли, экстрагировали TBME (80 мл) и органические фазы объединяли, промывали 0,2М NaOH (80 мл), водным 5%-ным мас./об. NaCl (80 мл) и концентрировали с получением (20S)-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она (0,97 г, 66%). R_f : 0,30 (3:7, EtOAc:гептан); ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3); 7,84 (2H, м), 7,72 (2H, м), 6,15 (1H, дд, J 9,7, 1,4), 6,11 (1H, дд, J 9,8, 2,7), 5,67 (1H, с), 3,65 (1H, дд, J 13,3, 3,8), 3,44 (1H, дд, J 13,6, 10,5), 2,57 (1H, ддд, J 17,8, 14,4, 5,4), 2,43 (1H, м), 2,21 (1H, т, J 10,6), 2,11-2,03 (2H, м), 2,02-1,96 (2H, м), 1,87 (1H, м), 1,72 (1H, тд, J 13,9, 5,1), 1,66, (1H, м), 1,55 (1H, м), 1,43 (1H, кд, J 13,1, 4,0), 1,36 (1H, м), 1,29-1,20 (4H, м), 1,11 (3H, с), 0,91 (3H, д, J 6,6), 0,80, (3H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, CDCl_3); 199,7, 168,8, 163,9, 141,3, 133,9, 132,1, 127,9, 123,6, 123,2, 54,5, 53,2, 50,6, 43,8, 43,7, 39,4, 37,7, 36,2, 36,1, 34,0, 33,9, 27,8, 23,9, 20,6, 17,0, 16,3, 12,0.

Пример 32. Синтез этилового эфира 23-этоксиформил-3-оксо-4,6-холоадиен-24-овой кислоты

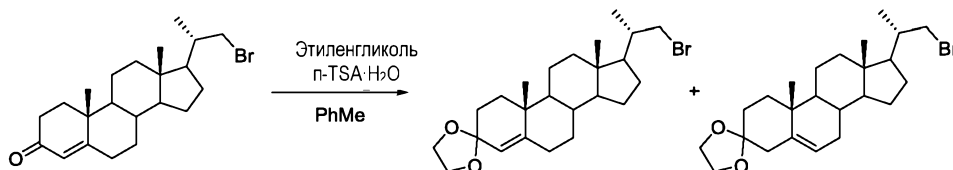


Гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле, 226 мг, 5,64 ммоль) суспендировали в безводном ТГФ (10 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Диэтилмалонат (1,17 мл, 7,68 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Раствор (20S)-20-(бромметил)прегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 2,56 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Добавляли EtOAc (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические вытяжки промывали 10%-ным водн. NaCl (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% ацетона в гептане) с получением целевого продукта (1,00 г, 83%) в виде прозрачного масла. δ H (400 МГц, CDCl₃); 6,17-6,07 (2H, м, C6H и C7H), 5,67 (1H, с, C4H), 4,29-4,14 (4H, м, 2x C(O)OCH₂), 3,44 (1H, дд, J 10,9, 3,7, EtO₂CCH), 2,57 (1H, дд, J 17,9, 14,4, 5,4, C2H₃H_b), 2,43 (1H, ддд, J 17,8, 5,1, 2,0, 0,8, C2H₃H_b), 2,24-2,12 (2H, м), 2,10-1,93 (3H, м), 1,87-1,77 (1H, м), 1,71 (1H, тд, J 16,2, 5,2, C1H₃H_b), 1,59-1,35 (4H, м), 1,34-1,14 (12H, м), 1,11 (3H, с, C18H₃), 0,96 (3H, д, J 6,2, C21H₃), 0,75 (3H, с, C19H₃); δ C (100 МГц, CDCl₃); 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.

Пример 33. Синтез 23-циано-24-норхол-4,6-диен-3-она

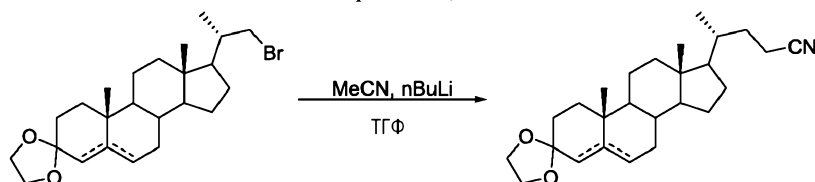


Синтез (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнена и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнена



В раствор (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) добавляли pTSA·H₂O (9,86 мг, 0,05 ммоль) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при использовании ректификатора Дина-Старка (Dean Stark) в течение 5 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры перед тем, как вылить в 5%-ный водн. NaHCO₃ (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные органические вытяжки сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. Образец очищали методом колоночной хроматографии (гептан/EtOAc) с получением смеси (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнена и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнена с выходом 68% (соотношение Δ^5 : Δ^4 составляло примерно 3,6:1). δ H (700 МГц, CDCl₃); 5,35 (0,8H, дт, J=4,4, 2,2), 5,23 (0,2H, с), 4,02-3,96 (4H, м, CH₂O), 3,51 (0,8H, дд, J 9,7, 2,7), 3,51-3,49 (0,2H, м), 3,34 (0,8H, дд, J 9,7, 6,0), 3,33 (0,2H, дд, J 9,7, 6,1), 2,56 (0,8H, дк, J 14,1, 2,9), 2,20 (0,2H, тд, J 13,9, 4,9, 1,8), 2,12 (0,8H, дд, J 14,2, 2,9), 2,05 (0,2H, дд, J 14,0, 4,2, 2,4), 1,99-1,93 (2H, м), 1,91-1,83 (1H, м), 1,81-1,75 (2H, м), 1,74-1,62 (4H, м), 1,60 (0,8H, с), 1,561,51 (1H, м), 1,50-1,41 (2H, м), 1,37-1,25 (3H, м), 1,21 (1H, тд, J 6,5, 4,2), 1,17-1,04 (3H, м), 1,09 (3H, д, J 6,4), 1,03 (3H, с), 1,01-0,84 (0,8H, м), 0,71 (2,4H, с), 0,70 (0,6H, с); δ C (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.

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



Методика А.

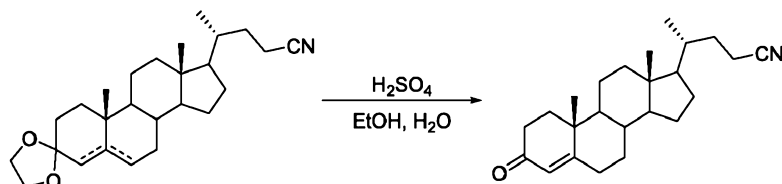
Раствор, содержащий MeCN (26,0 мг, 0,63 ммоль), в ТГФ (1,85 мл) охлаждали до -78°C под аргоном

и по каплям вводили *n*-BuLi (0,32 мл, 2М в циклогексане, 0,63 ммоль) в течение 2 мин. В эту смесь по каплям добавляли раствор, содержащий (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнен и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнен (185 мг, 0,423 ммоль), в ТГФ (2,15 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь давали нагреться до 0°C в течение 4 ч, охлаждали до -78°C и быстро охлаждали с помощью 10%-ного водн. NH₄Cl (3 мл). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и 10%-ным водн. NH₄Cl (20 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле при использовании гептана: EtOAc (5:1) в качестве элюента. Фракцию, содержащую 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрил и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрил, получали с выходом 49% (соотношение $\Delta^5:\Delta^4$ составляло приблизительно 7:1). δ H (700 МГц, CDCl₃): 5,35 (0,9H, дт, J 4,5, 2,2), 5,2 (0,1H, шир. с), 4,02-3,86 (4H, м), 2,56 (0,9H, дк, J 14,2, 2,9), 2,39-2,34 (0,1H, м), 2,34 (0,9H, дд, J 16,9, 8,6, 5,1), 2,27 (0,9H, дт, J 16,8, 8,4), 2,27 (0,1H, дт, J 16,8, 8,4), 2,20 (0,1H, тд, J 13,9, 5,0, 1,8), 2,12 (0,9H, дд, J 14,2, 3,0), 2,05 (0,1H, дд, J 13,8, 4,4, 2,2), 2,01-1,95 (2H, м), 1,87-1,75 (4H, м), 1,73-1,70 (0,3H, м), 1,69-1,59 (3,4H, м), 1,58-1,52 (2H, м), 1,50-1,43 (2H, м), 1,39-1,25 (4,6H, м), 1,18 (1H, тд, J 6,5, 4,2), 1,14-0,99 (4H, м), 1,03 (3H, с), 0,96 (2,7H, д, J 6,6), 0,94 (0,3H, д, J 6,7), 0,88 (0,9H, т, J 14,3), 0,70 (2,7H, с), 0,70 (0,3H, с); δ C (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.

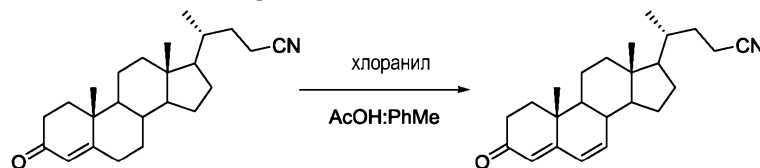
Раствор MeCN (2,06 мл, 39,43 ммоль) в ТГФ (34 мл) добавляли по каплям в течение 1,2 ч в раствор *n*-BuLi (19,72 мл, 2М в циклогексане, 39,43 ммоль) в ТГФ (69 мл) при -60°C под аргоном. В полученную белую суспензию по каплям добавляли раствор, содержащий (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-4-прегнена и (20S)-20-бромметил-3,3-этилендиокси-5-прегнена (6,9 г, 15,77 ммоль), в ТГФ (69 мл) в течение 1,2 ч. Образовавшуюся густую суспензию нагревали до 0°C в течение 15 мин и по каплям добавляли воду (69 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (2×100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с помощью EtOAc в гептане в качестве элюента с градиентом. Получали фракцию, содержащую 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрил и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрил, которая также содержала продукт двойного алкилирования MeCN (масса 3,88 г).

Синтез 3-оксо-4-холено-24-нитрила



В раствор 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) добавляли раствор H₂SO₄ (1 мл, конц., 18,86 ммоль) в воде (7,5 мл). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин и охлаждали до комнатной температуры. Белое твердое вещество извлекали путем фильтрации и фильтровальный кек промывали EtOH (2×20 мл). Пиридин (3 мл) добавляли в объединенные смыв и фильтрат и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1М водн. H₂SO₄ (100 мл), 5%-ным водн. NaHCO₃ (100 мл), 5%-ным водн. NaCl (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (2,36 г). ^{1} H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ =5,72 (1H, с, C4-CH), 2,45-2,25 (6H, м), 2,04-2,00 (2H, м), 1,89-1,82 (3H, м), 1,69 (1H, тд, J 7,0, 4,6), 1,67-1,62 (1H, м), 1,59-1,51 (3H, м), 1,44 (1H, кд, J 13,1, 4,0), 1,39-1,25 (3H, м), 1,20-1,10 (3H, м), 1,18 (3H, с), 1,05-0,99 (2H, м), 0,96 (3H, д, J 6,6), 0,95-0,91 (1H, м), 0,73 (3H, с); ^{13} C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): 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.

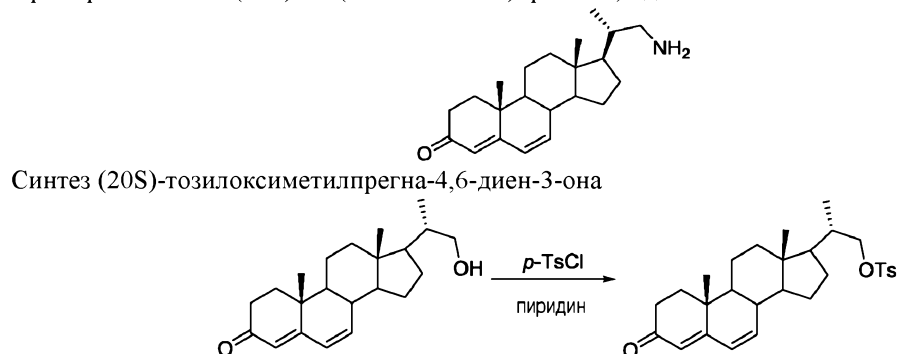
Синтез 3-оксо-4,6-холедиопо-24-нитрила



В раствор 3-оксо-4-холено-24-нитрила (2,25 г, 0,64 ммоль) в толуоле (2,25 мл) и AcOH (6,75 мл) добавляли хлоранил (1,72 г, 0,70 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин и затем давали ей охладиться до комнатной температуры. Смесь отфильтровывали, промывали AcOH : толуол (3 : 1, 20 мл)

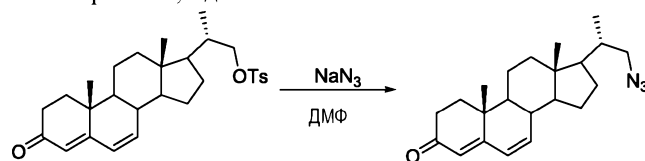
и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток высаживали из толуола (3×40 мл) и ацетона (3×40 мл) и затем растворяли в ацетоне (6,75 мл). Раствор вводили в водный раствор NaOH (22,5 мл, 3% мас./об.) и образующееся липкое твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали смесью вода: ацетон (2×20 мл, 2 : 1). Твердое вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc в гептане в качестве элюента с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (1,33 г, выход 59%). ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=6,13 (1H, д, J 11,0), 6,10 (1H, дд, J 9,8, 2,3), 5,67 (1H, с), 2,57 (1H, ддд, J 17,9, 14,5, 5,4), 2,45-2,41 (1H, м), 2,39 (1H, ддд, J 17,0, 8,3, 5,1), 2,29 (1H, дт, J 16,8, 8,4), 2,20 (1H, т, J 10,6), 2,05 (1H, дт, J 12,9, 3,4), 2,00 (1H, ддд, J 13,2, 5,3, 2,0), 1,95-1,89 (1H, м), 1,88-1,80 (2H, м), 1,71 (1H, тд, J 9,7, 1,3), 1,62-1,54 (2H, м), 1,44 (1H, кд, J 9,7, 1,3), 1,41-1,34 (2H, м), 1,30 (1H, ддд, J 24,0, 11,7, 5,8), 1,25-1,19 (3H, м), 1,17 (1H, q, J 9,5), 1,11 (3H, с), 0,97 (3H, д, J 6,7), 0,78 (3H, с); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): 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.

Пример 34. Синтез (20S)-20-(1-аминометил)прегна-4,6-диен-3-она



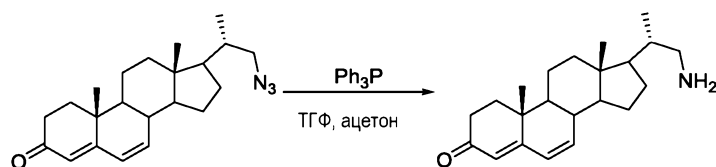
В раствор (20S)-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,50 г, 4,58 ммоль) в пиридине (50 мл) при 0°C добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (1,79 г, 9,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при температуре окружающего воздуха в течение 17 ч. Реакцию останавливали 1М водн. HCl (75 мл) и разбавляли этилацетатом (150 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл), 5%-ным водн. бикарбонатом натрия (75 мл), 5%-ным водн. NaCl (50 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (1,59 г, 72%) в виде желтого порошка. *R*_f: 0,36 (3:2, гептан : этилацетат); ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=7,78 (2H, д, J 8,2, Ar-H), 7,35 (2H, д, J 8,2, Ar-H), 6,10 (2H, шир. с, C6H и C7H), 5,67 (1H, с, C4H), 3,97 (1H, дд, J 9,3, 3,2, C22H), 3,80 (1H, дд, J 9,3, 6,4, C22H), 2,56 (1H, ддд, J 17,6, 14,6, 5,6, C2H), 2,45-2,41 (4H, м, C2H и Твтор-CH₃), 2,17 (1H, т, J 10,5), 2,01-1,96 (2H, м), 1,80-1,67 (4H, м), 1,54 (1H, дк, J 13,5, 3,1), 1,41 (1H, кд, J 13,1, 3,9), 1,30-1,23 (3H, м), 1,23-1,17 (3H, м), 1,10 (3H, с, C19H), 1,00 (3H, д, J 6,7, C21H), 0,73 (3H, с, C18H). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): 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.

Синтез (20S)-азидометилпрегна-4,6-диен-3-она



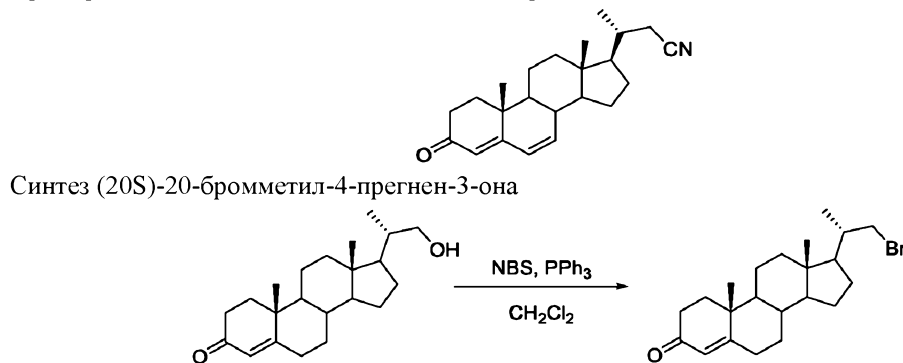
В суспензию (20S)-тозилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,58 г, 3,27 ммоль) в ДМФ (24 мл) и воды (59 мкл) добавляли азид натрия (273 мг, 4,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали 2% водн. раствором бикарбоната натрия (50 мл) при 40°C, и разбавляли этилацетатом (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали 2% водн. бикарбонатом натрия (50 мл), 5%-ным водн. NaCl (50 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (1,01 г, выход 91%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. *R*_f: 0,54 (3:2, гептан:этилацетат); ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=6,12 (1H, д, J 9,9, C6H), 6,10 (1H, дд, J 9,9, 2,1, C7H), 5,67 (1H, с, C4H), 3,38 (1H, дд, J 11,9, 3,3, C22H), 3,07 (1H, дд, J 11,9, 7,3, C22H), 2,57 (1H, ддд, J 17,8, 14,7, 5,4, C2H), 2,46-2,41 (1H, м, C2H), 2,17 (1H, т, J 10,6), 2,04 (1H, дт, J 12,8, 3,3), 2,00 (1H, ддд, J 13,2, 5,4, 2,1), 1,93-1,86 (1H, м), 1,86-1,81 (1H, м), 1,75-1,65 (2H, м), 1,56 (1H, дк, J 13,4, 3,7), 1,44 (1H, кд, J 13,0, 4,0), 1,40-1,28 (6H, м), 1,11 (3H, с, C19H), 1,06 (3H, д, J 6,7, C21H), 0,77 (3H, с, C18H). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): 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.

Синтез (20S)-аминометилпрегна-4,6-диен-3-она



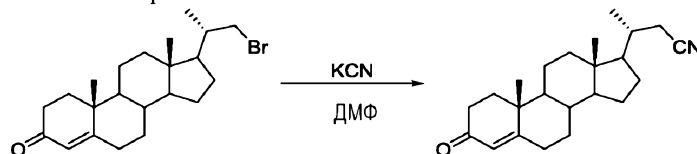
В раствор (20S)-азидометилпрегна-4,6-диен-3-она (99 мг, 0,292 ммоль) и трифенилфосфина (106 мг, 0,404 ммоль) в ТГФ (1,1 мл) в атмосфере аргона добавляли ацетон (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и 2М водн. раствором соляной кислоты (10 мл). Слои разделяли и водную фазу подщелачивали 2М водн. гидроксидом натрия (6,5 мл) до pH 11 и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ-МеОН) с получением целевого продукта (28 мг, выход 30%) в виде грязного белого порошка. R_f 0,23 (4:1, CH_2Cl_2 :МеОН); ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,12-6,07 (2H, м, C6H и C7H), 5,67 (1H, с, C4H), 3,05 (1H, дд, J 12,7, 3,1, C22H_aH_b), 2,74 (1H, дд, J 12,7, 8,3, C22H_aH_b), 2,58 (1H, дд, J 17,9, 14,5, 5,4, C2H_aH_b), 2,46-2,41 (1H, м, C2H_aH_b), 2,18 (1H, т, J 10,5), 2,05-1,94 (3H, м), 1,90-1,81 (2H, м), 1,68 (1H, тд, J 13,9, 5,6), 1,55 (1H, дк, J 13,4, 3,4), 1,45-1,17 (9H, м), 1,20 (3H, ушир. d, J 6,7, C21H), 1,11 (3H, с, C18H), 0,78 (3H, с, 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.

Пример 35. Синтез (20R)-20-(1-цианометил)прегна-4,6-диен-3-она



В раствор (20S)-гидроксиметил-4-прегнен-3-она (50 г, 0,15 моль) в CH_2Cl_2 (350 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (43,6 г, 0,17 моль). N-бромсукцинимид (29,6 г, 0,17 моль) добавляли порциями и реакционную смесь перемешивали при 18°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли трифенилфосфин (19,8 г, 0,08 моль), затем порциями N-бромсукцинимид (13,5 г, 0,08 моль). Смесь нагревали до 18°C. Через 2 ч реакционную смесь промывали водой (350 мл) и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (350 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. бикарбонатом натрия (350 мл) и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. хлоридом натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (47,1 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ =5,72 (1H, с), 3,50 (1H, дд, J=9,8, 2,7, C22-CH_aH_b), 3,35 (1H, дд, J=9,8, 5,9, C22-CH_aH_b), 2,45-2,32 (3H, м), 2,27 (1H, дд, J=14,6, 4,1, 2,5), 2,04-1,98 (2H, м), 1,91-1,82 (2H, м), 1,72-1,64 (3H, м), 1,56-1,50 (2H, м), 1,43 (1H, кд, J=13,1, 4,1), 1,33-1,27 (2H, м), 1,22 (1H, дд, J=13,0, 4,2), 1,20-1,13 (1H, м), 1,18 (3H, с), 1,09 (3H, д, J=6,4), 1,09-1,00 (2H, м), 0,94 (1H, дд, J=12,3, 10,9, 4,1), 0,74 (3H, с); ^{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.

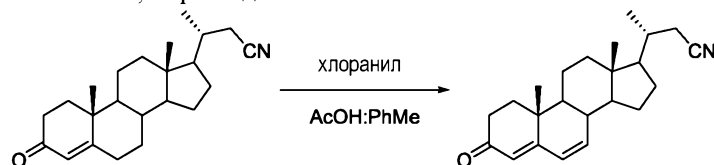
Синтез (20R)-цианометил-4-прегнен-3-она



В суспензию (20S)-20-бромметил-4-прегнен-3-она (15 г, 38,1 ммоль) в ДМФ (225 мл) добавляли цианид калия (7,5 г, 114 ммоль). Суспензию перемешивали при 80°C в течение 41 ч перед охлаждением до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (250 мл) и воду (500 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×250 мл) и объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (250 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc) с получением целевого продукта (9,7 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,73 (1H, с, C4-CH), 2,45-2,32 (4H, м), 2,27 (1H, дд, J=14,6, 4,2, 2,7), 2,24 (1H, дд, J=16,8, 7,1), 2,04-1,99 (2H, м), 1,89-1,78 (3H, м), 1,72-1,65 (2H, м), 1,57-1,51 (2H, м), 1,43 (1H, кд,

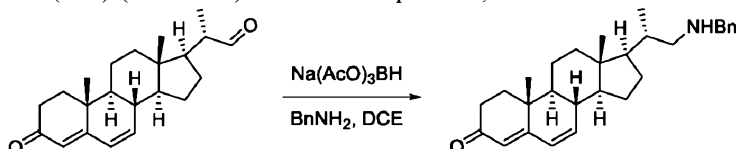
$J=13,2, 4,0$), 1,31-1,16 (4H, м), 1,18 (3H, с), 1,17 (3H, д, $J=6,7$), 1,11-1,01 (2H, м), 0,94 (1H, дд, $J=12,3, 10,7, 4,1$), 0,74 (3H, с); δC (176 МГц, $CDCl_3$): 199,5, 171,2, 123,9, 118,9, 55,7, 54,7, 53,6, 42,5, 39,2, 38,5, 35,7, 35,6, 34,0, 33,6, 32,8, 31,9, 28,0, 24,8, 24,1, 20,9, 19,3, 17,4, 12,1.

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



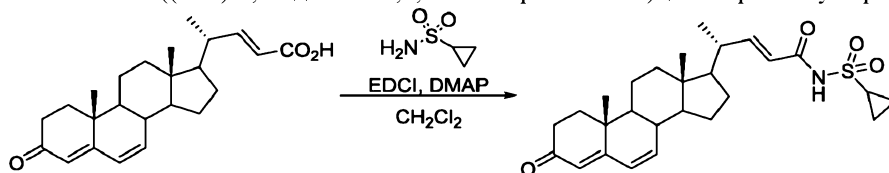
В суспензию (20R)-цианометил-4-прегнен-3-она (9,1 г, 26,8 ммоль) в толуоле (36 мл) и уксусной кислоте (0,15 мл) добавляли п-хлоранил (7,2 г, 29,5 ммоль). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 90 мин перед тем, как дать ей охладиться до комнатной температуры. Суспензию отфильтровывали, промывали толуолом (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/ $EtOAc$). Затем этот материал растворяли в ацетоне (35 мл) и метаноле (23 мл) и по каплям добавляли 0,5М водн. $NaOH$ (200 мл). Добавляли воду (100 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (2×50 мл) и смесью 2 : 1 ацетон : вода (2×20 мл). Твердое вещество сушили *in vacuo* с получением целевого продукта (5,4 г, 60%) в виде соломенно-коричневого твердого вещества. δH (700 МГц, $CDCl_3$): 6,11 (2H, с), 5,67 (1H, с), 2,57 (1H, дд, $J=18,0, 14,4, 5,4$), 2,45-2,42 (1H, м), 2,37 (1H, дд, $J=16,7, 3,7$), 2,25 (1H, дд, $J=16,7, 7,2$), 2,01 (1H, т, $J=10,4$), 2,03 (1H, дт, $J=12,8, 3,3$), 2,00 (1H, дд, $J=13,2, 5,4, 2,1$), 1,96-1,91 (1H, м), 1,88-1,81 (1H, м), 1,74-1,70 (1H, м), 1,58 (1H, дк, $J=13,4, 3,6$), 1,44 (1H, кд, $J=4,4, 3,9$), 1,36-1,20 (7H, м), 1,18 (3H, д, $J=6,7$), 1,11 (3H, с), 0,79 (3H, с); 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.

Пример 36. Синтез (20S)-(N-бензил)аминометилпрегна-4,6-диен-3-она



(20S)-Формилпрегна-4,6-диен-3-он (98 мг, 0,30 ммоль) и бензиламин (21 мкл, 0,30 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (1,0 мл) под атмосферой аргона. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (96 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем останавливали реакцию водн. раствором бикарбоната натрия (5%-ным, 2 мл). Смесь разбавляли $EtOAc$ (10 мл) и водой (5 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали $EtOAc$ (2×5 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан- $EtOAc$) с получением (20S)-(N-бензил)аминометилпрегна-4,6-диен-3-она в виде бежевого порошка (51 мг, выход 41%). R_f 0,15 ($EtOAc$); ^1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): $\delta=7,34$ (4H, д, J 4,5, Вн-СН), 7,29-7,23 (1H, м, Вн-СН), 6,15 (1H, д, J 10,2, C6), 6,11 (1H, дд, J 9,6, 2,0, C7H), 5,68 (1H, с, C4H), 3,84 (1H, д, J 13,1, Вн- CH_2H_b), 3,75 (1H, д, J 13,1, Вн- CH_2H_b), 2,69 (1H, дд, J 11,6, 3,0, C22 H_aH_b), 2,58 (1H, дд, J 17,2, 14,5, 5,3, C2 H_aH_b), 2,44 (1H, дд, J 17,4, 4,4, C2 H_aH_b), 2,35 (1H, дд, J 11,5, 8,3, C22 H_aH_b), 2,20 (1H, т, J 10,7, H8), 2,07 (1H, дт, J 12,6, 3,0), 2,04-1,97 (1H, м, C2 H_aH_b), 1,92-1,68 (3H, м), 1,68-1,60 (1H, м, C20H), 1,60-1,52 (1H, м), 1,44 (1H, кд, J 12,8, 3,9), 1,40-1,18 (7H, м), 1,13 (3H, с, C18H), 1,04 (3H, д, J 6,6, C21H), 0,78 (3H, с, C19H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): $\delta=199,7, 164,0, 141,4, 140,5, 128,4, 128,1, 127,8, 126,9, 123,5, 54,9, 54,2, 54,0, 53,3, 50,7, 43,5, 39,5, 37,7, 36,5, 36,0, 34,0, 33,9, 27,9, 23,8, 20,7, 17,8, 16,3, 12,0$.

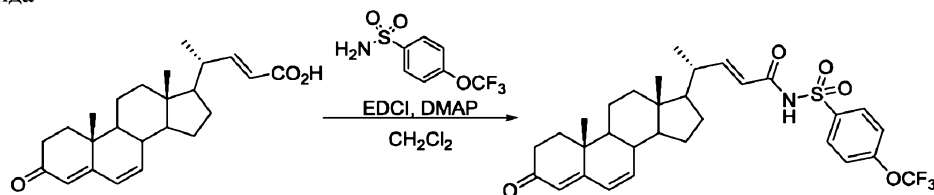
Пример 37. Синтез N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)циклопропилсульфонамида



В раствор (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (2,00 г, 5,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли EDCI (1,69 г, 10,9 ммоль) и DMAP (1,33 г, 10,9 ммоль). Добавляли циклопропансульфонамид (1,97 г, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавляли воду (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25 мл) и объединенные органические фракции промывали 2М водн. HCl (20 мл), 10%-ным водн. $NaCl$ (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% ацетона в толуоле) с получением целевого продукта (1,68 г, 66%) в виде грязного белого твердого вещества. δH (400 МГц, $CDCl_3$): 8,90 (1H, с, NH), 6,95 (1H, дд, J 15,5, 9,0, C23-СН), 6,11 (2H, шир. с, C6-СН и C7-СН), 5,86 (1H, дд, J 15,5, 0,5, C22-СН), 5,68 (1H, с, C4-СН), 3,00 (1H, ддд, J 12,8, 9,5, 8,1, 4,8, SO_2CH), 2,64 (1H, дд, J 18,1, 14,4, 5,4, C2- CH_aH_b), 2,51-2,41 (1H, м, C2-

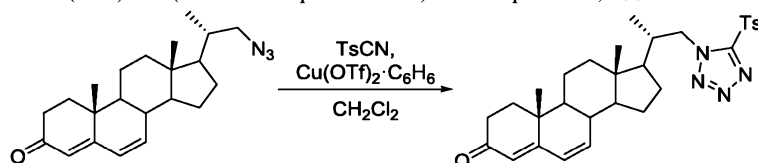
CH₃H_b), 2,40-2,28 (1H, м), 2,25-2,15 (1H, м), 2,09-1,96 (2H, м), 1,85-1,64 (3H, м), 1,63-1,52 (1H, м), 1,51-1,17 (9H, м), 1,17-1,07 (5H, м), 1,12 (3H, с, C19-CH₃), 0,80 (3H, с, C18-CH₃); δC (100 МГц, CDCl₃); 200,0, 164,2, 164,1, 155,5, 141,3, 127,9, 123,6, 119,4, 54,7, 53,2, 50,6, 43,8, 39,8, 39,3, 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.

Пример 38. Синтез N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)-4-(трифторометокси)бензолсульфонамида



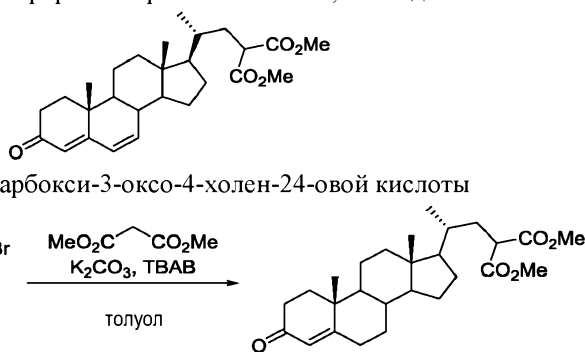
В раствор (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (2,00 г, 5,43 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) добавляли EDCI (1,69 г, 10,9 ммоль) и DMAP (1,33 г, 10,9 ммоль). Добавляли 4-(трифторометокси)бензолсульфонамид (3,93 г, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавляли воду (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×25 мл) и объединенные органические фракции промывали 2М водн. HCl (20 мл), 10%-ным водн. NaCl (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли на следующей стадии без очистки. Часть очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением целевого продукт в виде грязного белого твердого вещества. δH (400 МГц, MeOD); 8,16-8,11 (2H, м, ArH), 7,52-7,46 (2H, м, ArH), 6,82 (1H, дд, J 15,4, 9,0, C23-CH), 6,20 (1H, шир. дд, J 9,8, 1,4, C6-CH), 6,15 (1H, дд, J 9,9, 1,4, C7-CH), 5,82 (1H, дд, J 15,4, 0,7, C22-CH), 5,64 (1H, с, C4-CH), 2,62 (1H, ддд, J 18,2, 14,5, 5,4, C2-CH₃H_b), 2,42-2,20 (3H, м), 2,12-1,98 (2H, м), 1,88-1,63 (3H, м), 1,63-1,55 (1H, м), 1,49 (1H, дд, J 12,6, 3,8), 1,40-1,18 (7H, м), 1,14 (3H, с, C19-CH₃), 1,08 (3H, д, J 6,6, C21-CH₃), 0,81 (3H, с, C18-CH₃); δC (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, 7254), 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.

Пример 39. Синтез (20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метилпрегна-4,6-диен-3-она



В раствор (20S)-азидометилпрегна-4,6-диен-3-она (500 мг, 1,41 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли п-толуолсульфонилцианид (282 мг, 1,55 ммоль). Добавляли комплекс трифторометансульфоната меди(I) с бензолом (71 мг, 0,141 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли толуол (5 мл), дополнительный п-толуолсульфонилцианид (128 мг, 0,708 ммоль) и комплекс трифторометансульфоната меди(I) с бензолом (71 мг, 0,141 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение 24 ч. Добавляли воду (10 мл) и CH₂Cl₂ (30 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 10%-ным водн. Na₂S₂O₃/2% водн. NaHCO₃ (2×20 мл), 10%-ным водн. NaCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (381 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. δH (400 МГц, CDCl₃); 8,03-7,97 (2H, м, ArH), 7,46 (2H, м, ArH), 6,14 (2H, шир. с, C6-CH и C7-CH), 5,69 (1H, с, C4-CH), 4,80 (1H, дд, J 13,4, 3,9, C22-CH₃H_b), 4,45 (1H, дд, J 13,4, 10,5, C22-CH₃H_b), 2,26-2,53 (1H, м), 2,51 (3H, с, ArCH₃), 2,49-2,28 (2H, м), 2,24 (1H, апт, J, 10,5), 2,13-1,97 (2H, м), 1,96-1,87 (1H, м), 1,79-1,63 (2H, м), 1,53-1,18 (8H, м), 1,13 (3H, с, C19-CH₃), 0,89 (3H, д, J 6,6, C21-CH₃), 0,86 (3H, с, C18-CH₃); δC (100 МГц, CDCl₃); 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.

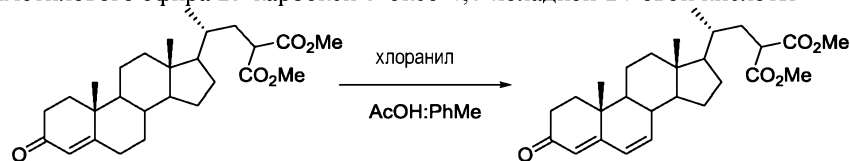
Пример 40. Синтез диметилового эфира 23-карбоксо-3-оксо-4,6-холедиен-24-овой кислоты



Синтез диметилового эфира 23-карбоксо-3-оксо-4-холедиен-24-овой кислоты

В суспензию (20S)-20-бромметил-4-прегнен-3-она (15 г, 38,1 ммоль), тетрабутиламмония бромида (1,2 г, 3,8 ммоль) и карбоната калия (26,3 г, 191 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли диметилмалонат (13,1 мл, 114 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 91 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (150 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. хлоридом натрия (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (14,8 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=5,72 (1H, с), 3,75 (3H, с), 3,72 (3H, с), 3,48 (1H, дд, J=11,0, 4,0), 2,44-2,36 (2H, м), 2,33 (1H, дт, J=17,0, 3,6), 2,27 (1H, ддд, J=14,6, 4,1, 2,4), 2,18 (1H, ддд, J=13,7, 11,1, 2,5), 2,03-2,00 (2H, м), 1,95-1,89 (1H, м), 1,85-1,82 (1H, м), 1,71-1,67 (1H, м), 1,64-1,60 (1H, м), 1,54-1,39 (4H, м), 1,37-1,30 (2H, м), 1,19-1,09 (3H, м), 1,18 (3H, с), 1,05-0,99 (2H, м), 0,94-0,90 (1H, м), 0,93 (3H, д, J=6,5), 0,70 (3H, с); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): 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.

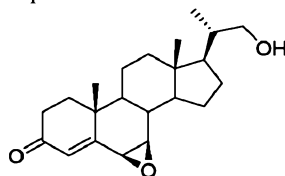
Синтез диметилового эфира 23-карбокси-3-оксо-4,6-холандиен-24-овой кислоты



Диметилловый эфир 23-карбокси-3-оксо-4-холан-24-овой кислоты (14,5 г, 32,7 ммоль) суспендировали в толуоле (60 мл) и уксусной кислоте (0,19 мл, 3,3 ммоль). Добавляли п-хлоранил (8,8 г, 35,9 ммоль) и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 65 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали. Фильтровальный кек промывали толуолом (45 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток (21,6 г) использовали без дальнейшей очистки. Небольшую часть очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением продукта. ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=6,12 (1H, д, J=10,8), 6,08 (1H, дд, J=9,8, 2,2), 5,65 (1H, с), 3,74 (3H, с), 3,71 (3H, с), 3,47 (1H, дд, J=11,0, 3,9), 2,58 (1H, дд, J=14,3, 5,3), 2,53 (1H, дд, J=14,3, 5,3), 2,44-2,38 (1H, м), 2,21-2,15 (2H, м), 2,05-1,92 (3H, м), 1,83-1,77 (1H, м), 1,69 (1H, тд, J=13,9, 5,2), 1,55-1,34 (5H, м), 1,31-1,11 (5H, м), 1,10 (3H, с), 0,93 (3H, д, J=6,3), 0,73 (3H, с); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ=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.

Пример 41-50. Дополнительные реакции эпексидирования.

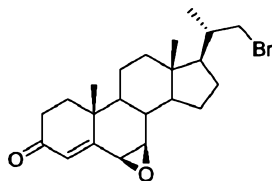
Пример 41. Эпексидирование (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она с образованием (6β,7β,20S)-6,7-эпекси-20-гидроксиметилпрегна-4-ен-3-она



(20S)-(20)-Гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-он (188 мг, 0,57 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (3,4 мл) и раствор защищали от света. Добавляли трет-бутилгипохлорит (57 мкл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 15 мин и затем останавливали реакцию путем добавления водн. раствора бисульфита натрия (10%-ным, 0,60 мл). Смесь концентрировали in vacuo и затем разбавляли CH₂Cl₂ (5 мл) и водой (5 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×5 мл). Объединенные органические фазы промывали водн. раствором бикарбоната натрия (5%-ным, 10 мл). Фазу бикарбоната натрия разбавляли водн. раствором хлорида натрия (5%-ным, 10 мл) и повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Все органические фазы объединяли и концентрировали in vacuo с получением интермедиата в виде желтого вязкого масла (207 мг, R_f 0,44 (3:2 гептан:EtOAc), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Остаток растворяли в этаноле (5,0 мл) и добавляли раствор карбоната калия (132 мг, 0,955 ммоль) в воде (1,4 мл). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 15 мин, затем охлаждали до 40°C и добавляли уксусную кислоту (80 мкл). Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и CH₂Cl₂ (10 мл), водную фазу отделяли и экстрагировали CH₂Cl₂ (2×10 мл). Объединенные органические фазы затем концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт (220 мг) очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением (6β,7β,20S)-6,7-эпекси-20-гидроксиметилпрегна-4-ен-3-она в виде белого порошка (69 мг, выход 35%). R_f 0,18 (3:2, гептан: EtOAc); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=6,14 (1H, с, C4H), 3,63 (1H, дд, J 10,5, 3,1, C22H), 3,38 (1H, дд, J 10,5, 6,8, C22H), 3,35 (2H, шир. с, C6H и C7H), 2,54 (1H, ддд, J 17,5, 15,1, 5,0, C2H), 2,40 (1H, шир. д, J 17,5, C2H), 2,02 (1H, дт, J 12,8, 3,3), 1,99-1,83 (4H, м), 1,76 (1H, шир. с, OH), 1,64 (1H, тд, J 13,9, 4,3), 1,65-1,54 (1H, м), 1,51 (1H, дк, J 13,5, 3,1), 1,47-1,23 (5H, м), 1,23-1,14 (1H, ушир. м), 1,20 (3H, ушир. с, C19H), 1,10-1,02 (1H, ушир. м), 1,05 (3H, ушир. д, J 6,7, C21H), 0,75 (3H, с, C18H). ¹³C

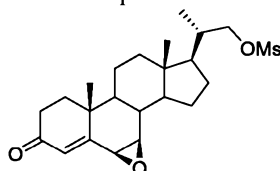
ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ =198,5, 163,3, 129,3, 67,6, 59,3, 55,7, 52,5, 52,2, 51,6, 43,4, 39,2, 38,6, 36,6, 36,1, 35,5, 34,1, 27,6, 23,9, 21,2, 16,8, 16,7, 11,9.

Пример 42. Эпоксидирование (20S)-20-(бромметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-бромметилпрегна-4-ен-3-она



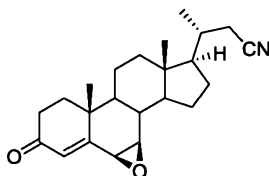
(20S)-20-(Бромметил)прегна-4,6-диен-3-он (202 мг, 0,517 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (3,6 мл) и раствор защищали от света. Добавляли трет-бутилгипохлорит (62 мкл, 0,548 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 15 мин и затем быстро охлаждали путем добавления водн. раствора бисульфита натрия (10%-ным, 0,66 мл). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (5 мл) и водой (5 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водн. раствором бикарбоната натрия (5%-ным, 10 мл). Фазу бикарбоната натрия повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* с получением интермедиата в виде желтого вязкого масла (287 мг, R_f : 0,49 (3:2, гептан:EtOAc), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Эту фракцию растворяли в этаноле (6,0 мл) и добавляли раствор карбоната калия (146 мг, 1,06 ммоль) в воде (1,4 мл). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 мин, затем охлаждали до 40°C и добавляли уксусную кислоту (112 мкл). Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл), водную фазу отделяли и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (244 мг) очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением (6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-бромметилпрегна-4-ен-3-она в виде бесцветного масла, которое затвердевает в белое твердое вещество (152 мг, выход 72%). R_f : 0,50 (3:2, гептан:EtOAc); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ =6,14 (1H, с, C4H), 3,49 (1H, дд, J 9,8, 2,6, C22H), 3,37 (1H, ушир. м, C22H), 3,35 (2H, ушир. м, C6H и C7H), 2,58 (1H, ддд, J 17,5, 15,0, 5,0, C2H), 2,40 (1H, шир. д, J 17,5, C2H), 2,02-1,86 (5H, м), 1,73 (1H, м), 1,64 (1H, тд, J 14,4, 4,4), 1,52 (1H, дк, J 13,7, 3,6), 1,47-1,21 (6H, м), 1,20 (3H, с, C19H), 1,11-1,05 (1H, ушир. м), 1,09 (3H, ушир. д, J 6,5, C21H), 0,76 (3H, с, C18H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ =198,2, 162,9, 129,4, 59,1, 55,7, 53,4, 52,5, 51,5, 43,4, 43,3, 39,0, 37,5, 36,6, 36,1, 35,6, 34,1, 27,4, 23,8, 21,2, 18,6, 16,8, 12,2.

Пример 43. Эпоксидирование (20S)-20-(1-мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (20S)-метансульфонилоксиметил-6,7- β -эпокси-4-прегнен-3-она



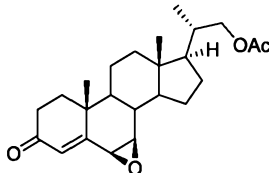
В раствор (20S)-20-(1-мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она (200 мг, 0,5 ммоль) в муравьиной кислоте (3,6 мл), под аргоном, добавляли *t*BuOCl (59 мкл, 0,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 18°C. Через 30 мин реакцию останавливали водн. 10%-ным NaHSO_3 (0,66 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), промывали водн. 5%-ным NaHCO_3 (2×25 мл) и водн. 5%-ным NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 186 мг неочищенного материала. Неочищенный материал растворяли EtOH (3,7 мл) при температуре 18°C и добавляли K_2CO_3 (105 мг, 0,76 ммоль) и H_2O . Через 30 мин реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч и затем охлаждали до температуры 18°C и останавливали реакцию смесью AcOH: EtOH 1:4 (0,1 мл). Органические растворители удаляли *in vacuo* и эту фракцию экстрагировали CH_2Cl_2 (15 мл). Органическую фазу промывали водн. 5%-ным NaCl (15 мл) и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала (20S)-метансульфонилоксиметил-6,7- β -эпокси-4-прегнен-3-она (выход 41%). R_f : 0,36 (1:1, гептан:EtOAc); ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): 6,15 (1H, с, C4H), 4,19 (1H, дд, J 9,4, 3,1 Гц, C22H), 4,02 (1H, дд, J 9,4, 6,4 Гц, C22H), 3,37 (2H, м, C6H, C7H), 3,01 (3H, с), 2,59 (1H, ддд, J 20,0, 15,1, 5,0 Гц), 2,42 (1H, м), 2,05-1,89 (5H, м), 1,87-1,83 (1H, м), 1,66 (1H, тд, J 14,5, 4,5 Гц), 1,53 (1H, ддд, J 13,6, 7,1, 3,6 Гц), 1,43-1,23 (6H, м), 1,21 (3H, м), 1,10 (3H, д, J 6,6 Гц, C23H), 1,08 (1H, тд, J 12,2, 2,9 Гц), 0,77 (3H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, CDCl_3): 198,3, 163,0, 129,4, 74,8, 59,1, 55,7, 52,4, 51,6, 51,5, 43,5, 39,0, 37,2, 36,6, 36,3, 36,1, 35,5, 34,1, 27,5, 23,9, 21,2, 16,9, 16,8, 11,9.

Пример 44. Эпоксидирование (20R)-20-(1-цианометил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (20R)-цианометил-6,7- β -эпокси-4-прегнен-3-она



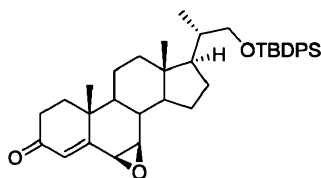
(20R)-20-(1-Цианометил)прегна-4,6-диен-3-он (1,1 г, 3,2 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (19,4 мл) и добавляли трет-бутилгипохлорит (383 мкл, 3,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C. Через 20 мин смесь быстро охлаждали бисульфитом натрия (3 мл, 10%-ным водн.) и разбавляли EtOAc (100 мл), водой (100 мл) и раствором хлорида натрия (50 мл, 5%-ным водн.). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические фазы промывали бикарбонатом натрия (3×100 мл 5%-ным водн.) и концентрировали *in vacuo* с получением интермедиата, который использовали без дальнейшей очистки. Эту фракцию суспендировали в этаноле (28 мл) и нагревали до 40°C для растворения. Карбонат калия (885 мг, 6,4 ммоль) растворяли в воде (7 мл) и добавляли в этанольный раствор. Через 15 мин при 18°C ТСХ показала, что интермедиат полностью израсходован, и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником. Через 40 мин реакционную смесь охлаждали до температуры 18°C и нейтрализовали смесью 4:1 этанол:уксусная кислота. Смесь концентрировали до ~7 мл с удалением этанола, затем разбавляли дихлорметаном (80 мл) и раствором хлорида натрия (80 мл, 5%-ным водн.). Водную фазу повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (3×30 мл) и затем объединенные органические фазы промывали хлоридом натрия (30 мл, 5%-ным водн.). Водную фазу повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (30 мл) и объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением (20R)-цианометил-6,7-β-эпоксипрегнен-3-она (0,55 г, 48%) в виде бесцветного сиропа, *R_f*: 0,29 (3:2, гептан:EtOAc); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=6,17 (1H, д, J 0,7), 3,38 (1H, д, J 3,7), 3,37 (1H, д, J 3,7), 2,61 (1H, дд, J 17,5, 14,9, 5,0), 2,46-2,41 (1H, м), 2,39 (1H, дд, J 16,7, 3,8), 2,30 (1H, дд, J 16,7, 6,9), 2,04-1,91 (4H, м), 1,88-1,83 (1H, м), 1,71-1,64 (2H, м), 1,56 (1H, дк, J 13,2, 3,5), 1,50-1,26 (6H, м), 1,23 (3H, с), 1,20 (3H, д, J 6,7), 1,10 (1H, тд, J 6,0, 3,7), 0,78 (3H, с); ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃): δ=198,2 (C=O), 162,8 (C=CH), 129,4 (C=CH), 118,7 (CN), 59,0, 55,7, 54,4, 52,6, 51,4, 43,5, 39,0, 36,6, 36,1, 35,5, 34,1, 33,4, 27,9, 24,8, 23,8, 21,2, 19,3, 16,8, 11,9.

Пример 45. Эпоксидирование (20S)-20-ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она с образованием (20S)-20-ацетоксиметил-6,7-β-эпоксипрегна-4-ен-3-она



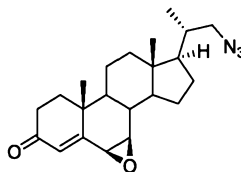
(20S)-20-Ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-он (5 г, 13,5 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (90 мл) и добавляли трет-бутилгипохлорит (1,62 мл, 14,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C. Через 20 мин реакцию останавливали бисульфитом натрия (15 мл, 10%-ным водн.), разбавляли EtOAc (250 мл), водой (250 мл) и раствором хлорида натрия (50 мл, 5% водн.). Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (50 мл) и объединенные органические фазы промывали бикарбонатом натрия (4×250 мл, 5%-ным водн.) и концентрировали *in vacuo* с получением интермедиата, который использовали без дальнейшей очистки. Эту фракцию растворяли в этаноле (116 мл) и добавляли раствор карбоната калия (3,7 г, 27 ммоль) в воде (29 мл). Через 15 мин при 18°C ТСХ показала, что интермедиат полностью израсходован и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником. Через 50 мин смеси давали охладиться до 18°C и нейтрализовали смесью EtOH:AcOH в соотношении 4:1 (до pH 7). Смесь концентрировали до ~30 мл для удаления этанола, затем разбавляли CH₂Cl₂ (80 мл) и хлоридом натрия (80 мл 5%-ного водн.). Водную фазу повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением (20S)-20-ацетоксиметил-6,7-β-эпоксипрегна-4-ен-3-она (2,87 г, 54%) в виде сиропа соломенно-желтого цвета, который затвердевает при стоянии, *R_f*: 0,41 (3:2, гептан: EtOAc); ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=6,15 (1H, д, J 0,6), 4,09 (1H, дд, J 10,7, 3,5), 3,80 (1H, дд, J 10,7, 7,4), 3,37 (2H, с), 2,59 (1H, дд, J 17,5, 15,0, 5,0), 2,43-2,40 (1H, м), 2,06 (3H, с), 2,03 (1H, дт, J 12,9, 3,4), 1,98 (1H, т, J 11,6), 1,93-1,90 (3H, м), 1,80-1,74 (1H, м), 1,65 (1H, дд, J 7,0, 4,3), 1,52 (1H, дк, J 13,5, 3,6), 1,48-1,37 (3H, м), 1,34 (1H, кд, J 6,6, 3,8), 1,30-1,25 (1H, м), 1,23-1,19 (1H, м), 1,21 (3H, с), 1,08 (1H, тд, J 6,0, 3,6), 1,03 (3H, д, J 6,7), 0,77 (3H, с); ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ=198,4, 171,3, 163,1, 129,3, 69,3, 59,2, 55,7, 52,5, 51,6, 43,5, 39,2, 36,6, 36,1, 35,7, 35,5, 34,1, 27,6, 23,9, 21,3, 21,0, 17,1, 16,8, 11,9.

Пример 46. Эпоксидирование (20S)-трет-бутилдифенилсилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она с образованием (6β,7β,20S)-6,7-эпокси-20-трет-бутилдифенилсилоксиметилпрегна-4-ен-3-она



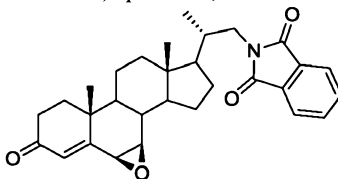
В раствор (20S)-трет-бутилдифенилсилилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (230 мг, 0,41 ммоль) в ацетоне : H₂O (12:1, 15 об.) добавляли ТССА (38 мг, 0,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 20°C. Через 3 ч реакционную смесь отфильтровывали, разбавляли ДХМ (25 мл) и промывали 10%-ным мас./об. водн. NaHSO₃ (25 мл), а затем H₂O (25 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOH (3,88 мл, 20 об.) при температуре окружающего воздуха и добавляли K₂CO₃ (85 мг, 2 экв.) и H₂O (0,97 мл, 5 об.). Реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающего воздуха и быстро охлаждали смесью AcOH: EtOH 1:4 (0,2 мл). Органические растворители удаляли *in vacuo* и остаток растворяли в ДХМ (25 мл). Органическую фазу промывали 5%-ным мас./об. водн. NaCl (25 мл) и полученную водную фазу экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала (6β,7β,20S)-20-трет-бутилдифенилсилилоксиметил-6,7-эпокси-прегна-4,6-диен-3-она (68 мг, выход 29%), R_f 0,67 (1:1, EtOAc: гептан); ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 7,72-7,68 (4H, м), 7,47-7,39 (6H, м), 6,17 (1H, с), 3,65 (1H, дд, J 9,8, 3,1), 3,45-3,40 (1H, м), 3,38 (2H, м), 2,72-2,70 (1H, м), 2,62 (1H, ддд, J 17,6, 15,0, 5,0), 2,48-2,42 (1H, м), 2,10-2,05 (1H, м), 2,01-1,92 (2H, м), 1,90-1,51 (6H, м), 1,42-1,19 (5H, м), 1,23 (3H, с), 1,13 (3H, д, J 6,6), 1,09 (9H, с), 0,75 (3H, с); ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃): 198,4, 163,3, 135,7, 135,6, 134,1, 134,0, 129,5, 129,3, 129,6, 129,5, 68,5, 59,3, 55,8, 52,6, 52,2, 51,7, 43,4, 39,3, 38,9, 36,7, 36,1, 35,6, 34,1, 27,5, 24,0, 21,3, 19,4, 17,2, 16,9, 11,9.

Пример 47. Эпоксидирование (20S)-азидометилпрегна-4,6-диен-3-она с образованием (6β,7β,20S)-6,7-эпокси-20-азидометилпрегна-4-ен-3-она



В раствор (20S)-азидометилпрегна-4,6-диен-3-она (256 мг, 0,754 ммоль) в муравьиной кислоте (4,6 мл) добавляли трет-бутилгипохлорит (90 мкл, 0,799 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 15 мин, затем реакцию останавливали водн. раствором бисульфита натрия (10%-ным, 0,84 мл). Смесь разбавляли CH₂Cl₂ (20 мл) и органическую фазу промывали водой (10 мл) и водн. раствором бикарбоната натрия (5%-ным, 10 мл). Органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением интермедиата в виде оранжевого вязкого масла (392 мг, R_f 0,48 (3:2, гептан: EtOAc), которое использовали без дальнейшей очистки. Остаток суспендировали в этаноле (8,6 мл) и добавляли раствор карбоната калия (219 мг, 1,58 ммоль) в воде (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 18°C в течение 15 мин и затем нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 20 мин. После охлаждения до 40°C добавляли уксусную кислоту (157 мкл). Смесь концентрировали *in vacuo* и разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали *in vacuo* до желтого твердого вещества (583 мг). Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением (6β, 7β, 20S)-6,7-эпокси-20-азидометилпрегна-4-ен-3-она в виде соломенно-желтого масла (98 мг, выход 37%), R_f 0,23 (4:1, гептан:EtOAc); ¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ=6,15 (1H, с, C4H), 3,40-3,35 (3H, м, C6H, C7H, C22H_aH_b), 3,10 (1H, дд, J 11,9, 7,1, C22H_aH_b), 2,59 (1H, ддд, J 20,0, 15,0, 5,1, C2H_aH_b), 2,44-2,39 (1H, м, C2H_aH_b), 2,01 (1H, дт, J 13,0, 3,4), 1,94-1,89 (3H, м), 1,72-1,62 (3H, м), 1,52 (1H, дк, J 14,0 3,8), 1,43-1,24 (5H, м), 1,23-1,18 (1H, ушир. м), 1,21 (3H, ушир. с, C18H), 1,10-1,15 (1H, ушир. м), 1,06 (3H, д, J 6,7, C21H), 0,76 (3H, с, C19H). ¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ=198,4, 163,0, 129,4, 59,2, 57,9, 55,7, 52,9, 52,6, 51,6, 43,5, 39,1, 36,8, 36,6, 36,1, 35,5, 34,1, 27,8, 23,9, 21,2, 17,7, 16,8, 11,9.

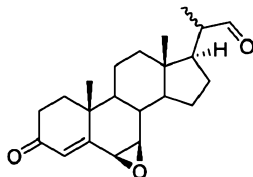
Пример 48. Эпоксидирование (20S)-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6β,7β,20S)-6,7-эпокси-20-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она



(20S)-(N-Фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-он (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (1,8 мл) и добавляли трет-бутилгипохлорит (27 мкл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C. Через 15 мин реакцию останавливали 10%-ным мас./об. водн. бисульфитом натрия (0,33 мл)

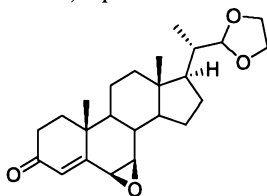
и разбавляли ДХМ (10 мл). Органическую фазу промывали водой (2×10 мл), 5%-ным мас./об. водн. бикарбонатом натрия (10 мл) и 5%-ным мас./об. водн. хлоридом натрия (10 мл), затем концентрировали *in vacuo* с получением интермедиата, который использовали без дальнейшей очистки. Остаток суспендировали в этаноле (2 мл), нагревали до 50°C и добавляли ДМФ (2 мл). Добавляли карбонат калия (51 мг, 0,37 ммоль), растворенный в воде (0,5 мл), и смесь нагревали до 90°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до 23°C, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ТВМЕ (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным мас./об. водн. хлоридом натрия (10 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (этилацетат-гептан) с получением (6β,7β,20S)-6,7-эпокси-20-(N-фталимидометил)прегна-4,6-диен-3-она (19 мг, 21%) в виде белого твердого вещества, R_f 0,57 (1:1, гептан:этилацетат); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ =7,85 (2H, м), 7,72 (2H, м), 6,16 (1H, с), 3,66 (1H, д, J 13,3, 3,7), 3,44 (1H, д, J 13,4, 10,2), 3,38 (2H, м), 2,59 (1H, м), 2,42 (1H, м), 2,85-1,87 (6H, м), 1,73-1,62 (2H, м), 1,54-1,62 (9H, м), 1,09 (1H, м), 0,91 (3H, д, J 6,7), 0,78 (3H, с); ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ =198,4, 168,8, 163,4, 113,9, 132,0, 129,4, 123,3, 59,3, 55,7, 54,4, 52,5, 51,6, 43,8, 43,6, 39,2, 36,6, 36,1, 36,1, 35,5, 34,1, 27,8, 24,1, 21,2, 17,0, 16,8, 11,9.

Пример 49. Эпоксидирование (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6β,7β,20S)-6,7-эпокси-20-формилпрегна-4-ен-3-она



В раствор (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она (168 мг) в муравьиной кислоте (3 мл, 18 об.) под аргоном добавляли $t\text{BuOCl}$ (54 мкл, 1,06 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающего воздуха. Через 30 мин реакцию быстро охлаждали водн. 10%-ным NaHSO_3 (0,55 мл, 3,3 об.) и перемешивали в течение 10 мин (пероксидный тест). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), промывали водн. 5%-ным NaHCO_3 (2×100 мл) и водн. 5%-ным NaCl (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *in vacuo* с получением 1,76 г влажного вещества. Неочищенный материал растворяли в EtOH (35 мл) при 18°C и добавляли K_2CO_3 (912 мг, 6,6 ммоль) и деионизованную H_2O (8,8 мл). Через 30 мин реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч реакцию охлаждали до 18°C и реакцию останавливали смесью AcOH : EtOH в соотношении 1:4 (1 мл). Органические растворители удаляли *in vacuo* и эту фракцию растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл). Органическую фазу промывали водн. 5%-ным NaCl (50 мл) и полученную водн. фазу промывали CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала (6β,7β,20S)-6,7-эпокси-20-формилпрегна-4-ен-3-она (76 мг, 49%) в виде 1:1 смеси C21 эпимеров, R_f 0,52 (1:1, EtOAc : гептан); ^1H ЯМР (700 МГц): 9,60 (0,5H, д, J 3,1), 9,54 (0,5H, д, J 5,1), 6,15 (1H, с), 3,37 (2H, м), 2,65-2,55 (1H, м), 2,45-2,35 (2H, м), 2,02-1,88 (4H, м), 1,70-1,25 (9H, м), 1,22 (1,5H, с), 1,20 (1,5H, с), 1,14 (1,5H, д, J 6,9), 1,13-1,08 (1H, м), 1,07 (1,5H, д, J 6,9), 0,79 (1,5H, с), 0,75 (1,5H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, CDCl_3): 205,4, 204,5, 198,4, 198,3, 162,9, 162,8, 129,4, 59,1, 59,0, 55,7, 55,6, 52,3, 52,1, 51,7, 51,6, 51,5, 50,7, 49,4, 48,7, 43,9, 43,1, 39,0, 38,0, 36,6, 36,1, 36,0, 35,5, 35,4, 34,1, 34,0, 31,9, 27,0, 26,3, 24,2, 23,5, 21,2, 21,0, 16,9, 16,8, 13,6, 13,4, 12,8, 12,2.

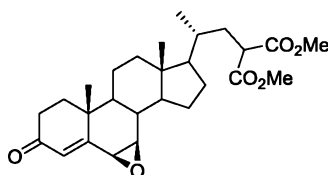
Пример 50. Эпоксидирование (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6β,7β,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-4-ен-3-она



В раствор (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она (168 мг) в муравьиной кислоте (3 мл, 18 об.) под аргоном добавляли $t\text{BuOCl}$ (54 мкл, 1,06 экв.) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающего воздуха. Через 30 мин реакцию останавливали водн. 10%-ным NaHSO_3 (0,55 мл, 3,3 об.) и перемешивали в течение 10 мин (пероксидный тест). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), промывали водн. 5%-ным NaHCO_3 (2×100 мл) и водн. 5%-ным NaCl (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. 99 мг полученного неочищенного материала растворяли в сухом CH_2Cl_2 (1 мл, 10 об.) и добавляли 1,2-бис(триметилсилокси)этан (59 мкл, 1 экв.). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMSOTf (3 мкл, 0,05 экв.). Через 1 ч реакционную смесь нагревали до 18°C и реакцию останавливали пиридином (50 мкл, 1 об.). Смесь растворяли в CH_2Cl_2 и промывали водой (2×20 мл) и водн. 5%-ным NaCl (2×20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Эту фракцию растворяли в EtOH (1 мл) при температуре окружающего возду-

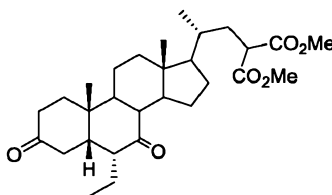
ха и добавляли K_2CO_3 (17 мг, 2 экв.) и деионизованную H_2O (0,25 мл). Через 30 мин реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающего воздуха и реакцию останавливали смесью $AcOH$: $EtOH$ в соотношении 1:4 (0,1 мл). Органические растворители удаляли *in vacuo* и эту фракцию растворяли в ДХМ (25 мл) и промывали водн. 5%-ным $NaCl$ (20 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×10 мл) и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии давала (6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-4-ен-3-она (26 мг, 15%). R_f 0,47 (1:1, $EtOAc$:гептан); ^1H ЯМР (700 МГц, $CDCl_3$): 6,15 (1H, с, C4H), 4,86 (1H, д, $J=2,0$), 3,98-3,93 (2H, м), 3,88-3,83 (2H, м), 3,37 (2H, с, C6H, C7H), 2,59 (1H, ддд, $J=17,6, 15,0, 5,0$), 2,41 (1H, м), 2,04-1,96 (2H, м), 1,93-1,88 (2H, м), 1,86-1,82 (1H, м), 1,66 (1H, тд, $J=13,5, 4,6$), 1,48-1,44 (3H, м), 1,40-1,36 (2H, м), 1,35-1,31 (1H, м), 1,28-1,22 (2H, м), 1,21 (3H, с), 1,10-1,05 (1H, тд, $J=12,0, 3,8$), 0,94 (3H, д, $J=6,7$, C21H), 0,75 (3H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, $CDCl_3$): 198,4, 163,1, 129,3, 105,9, 65,3, 65,1, 59,3, 55,8, 52,2, 52,1, 51,6, 43,7, 39,2, 39,1, 36,6, 36,1, 35,6, 34,1, 27,2, 24,1, 21,3, 16,8, 11,7, 11,5.

Пример 51. Эпоксидирование диметилового эфира 23-карбокси-3-оксо-4,6-холодиен-24-овой кислоты из диметилового эфира (6 β ,7 β)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты

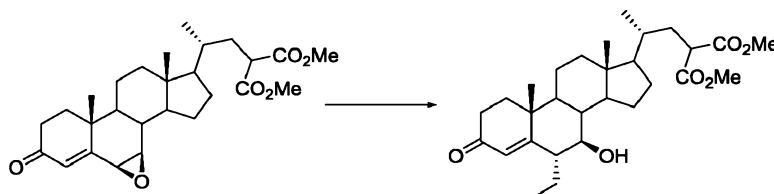


В раствор диметилового эфира 23-карбокси-3-оксо-4,6-холодиен-24-овой кислоты (1,28 г) в муравьиной кислоте (23 мл, 18 об.) под аргоном добавляли $tBuOCl$ (348 мкл, 1,06 экв.) и реакционную смесь перемешивали при $18^\circ C$. Через 30 мин в реакционную смесь выливали водн. 10%-ным $NaHSO_3$ (4,2 мл, 3,3 об.) и перемешивали в течение 10 мин (пероксидный тест). Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл), промывали водн. 5%-ным $NaHCO_3$ (2×100 мл) и водн. 5%-ным $NaCl$ (100 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 1,76 г влажного вещества. Неочищенный материал растворяли в $EtOH$ (35 мл, 20 об.) при температуре окружающего воздуха и добавляли K_2CO_3 (912 мг, 2 экв.) и деионизованную H_2O (8,8 мл, 5 об.). Через 30 мин реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до $18^\circ C$ и останавливали реакцию смесью $AcOH$: $EtOH$ в соотношении 1:4 (1 мл). Органические растворители удаляли *in vacuo* и эту фракцию растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл). Органическую фазу промывали водн. 5%-ным $NaCl$ (50 мл) и повторно экстрагировали CH_2Cl_2 (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала диметил-эфира (6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты (выход 49%), R_f 0,52 (1:1, $EtOAc$: гептан); ^1H ЯМР (700 МГц): 4,22 (1H, т, J 7,1 Гц), 3,76 (3H, с, $COOMe$), 3,73 (3H, с, $COOMe$), 3,48 (1H, дд, J 10,9, 3,9 Гц), 2,59 (1H, ддд, 17,5, 15,0, 7,0 Гц), 2,41 (1H, м), 2,19 (1H, м), 2,03-1,95 (5H, м), 1,70 (1H, м), 1,64 (1H, тд, J 14,4, 4,4 Гц), 1,53-1,25 (8H, м), 1,21-1,15 (5H, м), 1,06 (1H, тд, J 12,0, 3,6 Гц), 0,94 (3H, д, J 6,4 Гц), 0,73 (3H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, $CDCl_3$): 198,4, 170,6, 170,0, 163,2, 129,3, 59,2, 56,1, 55,7, 52,7, 52,6, 52,5, 51,6, 49,4, 43,5, 39,3, 36,6, 36,1, 35,5, 35,1, 34,3, 34,1, 28,0, 23,8, 21,3, 18,1, 16,8, 11,8.

Примеры 52-54. Синтез диметилового эфира (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (прекурсор ОХК)



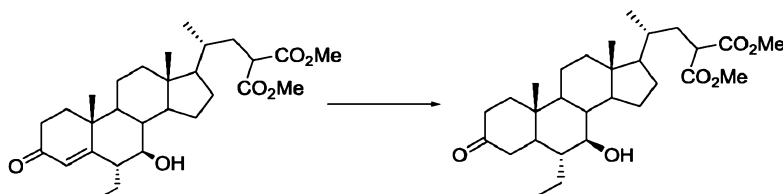
Пример 52. Синтез диметилового эфира (6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты



В раствор $ZnCl_2$ (0,5M в ТГФ, 2,1 мл, 0,6 экв.) в ТГФ (2,7 мл, 4 об.) под аргоном при $-15^\circ C$ по каплям добавляли $EtMgBr$ (1M в ТВМЕ, 2,1 мл, 1,8 экв.) в течение 20 мин $CuCl$ (12 мг, 0,05 экв.) добавляли в одну порцию и суспензию перемешивали в течение 10 мин. Диметил-эфир (6 β , 7 β)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты (535 мг), растворенный в ТГФ (2,2 мл, 4 об.), добавляли по

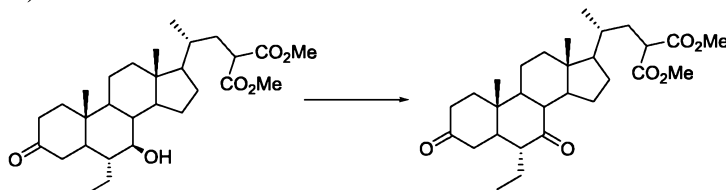
каплям в течение 30 мин и смесь перемешивали в течение 90 мин. Насыщенный NH_4Cl (водн., 1,5 мл, 2,5 об.) добавляли по каплям и смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным NH_4Cl (водн., 2×20 мл) и водой (2×20 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле приводила к диметилловому эфиру (6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты в виде белого кристаллического твердого вещества (49%), R_f 0,43 (1:1, EtOAc : гептан); ^1H ЯМР (700 МГц): 5,83 (1H, с), 4,20 (1H, м), 3,75 (3H, с, COOMe), 3,72 (3H, с, COOMe), 3,48 (1H, дд, J 11,0, 3,9 Гц), 3,13 (1H, тд, J 9,8, 4,4 Гц), 2,40-2,28 (3H, м), 2,21-2,15 (1H, м), 2,05-1,90 (5H, м), 1,83 (1H, м), 1,73 (1H, тд, J 13,2, 4,8 Гц), 1,65-1,53 (4H, м), 1,50-1,33 (4H, м), 1,19 (3H, с), 1,16 (1H, м), 1,08 (1H, м), 1,01 (1H, тд, J 12,2, 3,8 Гц), 0,94 (3H, д, J 6,5 Гц), 0,91 (3H, т, J 7,4 Гц), 0,72 (3H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, CDCl_3): 199,8, 170,4, 170,0, 169,5, 122,6, 61,5, 61,3, 60,4, 55,5, 55,3, 52,6, 52,4, 49,7, 49,4, 48,2, 43,7, 43,0, 39,5, 38,5, 35,3, 35,1, 34,2, 33,4, 28,5, 26,8, 21,5, 18,8, 18,3, 12,1.

Пример 53. Синтез диметиллового эфира (5 β ,6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-23-карбокси-24-овой кислоты



Раствор диметиллового эфира (6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холан-23-карбокси-24-овой кислоты (250 мг) в ДМФ (0,75 мл, 3 об.) и MeCN (1,5 мл, 6 об.) вакуумировали и 3 раза заполняли аргоном, затем охлаждали до 0°C . 10%-ный Pd на С добавляли в одну порцию и колбу вакуумировали и заполняли аргоном 3 раза. Колбу вакуумировали и заполняли водородом 3 раза и перемешивали в течение 18 ч под атмосферой водорода. Колбу вакуумировали и заполняли аргоном 3 раза и суспензию отфильтровывали через ПТФЭ фильтровальный картридж для ВЭЖХ и кек промывали TBME (2×20 мл). Фильтрат промывали водой (2×20 мл) и 5%-ным NaCl (водн., 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала диметилловый эфир (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (70 мг, 28%), R_f 0,53 (1:1, EtOAc :гептан), ^1H ЯМР (700 МГц): 4,20 (1H, м), 3,75 (3H, с, COOMe), 3,72 (3H, с, COOMe), 3,48 (1H, дд, J 11,0, 4,0 Гц), 3,23 (1H, тд, J 9,9, 4,8 Гц), 2,33-2,23 (2H, м), 2,21-2,17 (3H, м), 2,12-2,03 (2H, м), 1,98-1,77 (4H, м), 1,65 (1H, м), 1,6-1,34 (9H, м), 1,24 (1H, м), 1,20 (1H, тд, J 13,2, 4,2 Гц), 1,10 (1H, q, J 9,7 Гц), 1,04 (3H, с), 1,03-0,99 (1H, м), 0,94 (3H, д, J 6,5 Гц), 0,88 (3H, т, J 7,0 Гц), 0,70 (3H, с); ^{13}C ЯМР (175 МГц, CDCl_3): 212,1, 170,4, 170,0, 75,0, 56,0, 55,5, 52,6, 52,4, 49,4, 45,1, 44,0, 43,7, 43,5, 40,1, 39,5, 37,7, 37,0, 36,6, 35,2, 34,8, 34,3, 28,5, 26,8, 22,6, 21,9, 20,7, 18,3, 12,2, 11,1.

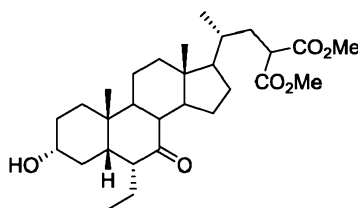
Пример 54. Синтез диметиллового эфира (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (прекурсор ОХК)



В раствор диметиллового эфира (5 β ,6 α ,7 β)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (95 мг) в CH_2Cl_2 (2,4 мл, 25 об.) под аргоном добавляли периодинан Десса-Мартина (Dess-Martin) (DMP, 98 мг, 1,2 экв.). Через 60 мин добавляли дополнительную порцию DMP (50 мг, 0,6 экв.). Еще через 60 мин добавляли дополнительную порцию DMP (50 мг, 0,6 экв.). Через 30 мин смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и 10%-ным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2% NaHCO_3 (95 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл) и объединенные органические фазы промывали 1M NaOH (водн., 2×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала диметилловый эфир (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (67%) в виде белого кристаллического твердого вещества, R_f 0,36 (1:1, EtOAc : гептан); ^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ =3,75 (3H, с), 3,73 (3H, с), 3,47 (1H, дд, J=11,0, 4,0), 2,74 (1H, дд, J=11,0, 6,6), 2,47 (1H, т, J=11,3), 2,29-2,16 (5H, м), 2,09-1,96 (3H, м), 1,89-1,80 (2H, м), 1,72-1,46 (6H, м), 1,39-1,34 (1H, м), 1,33 (3H, с), 1,32-1,23 (2H, м), 1,21-1,13 (2H, м), 1,10-1,07 (1H, м), 0,99-0,95 (1H, м), 0,94 (3H, д, J=6,5), 0,81 (3H, т, J=7,4), 0,68 (3H, с); ^{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.

Примеры 55-58. Синтез ОХК из диметиллового эфира (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты.

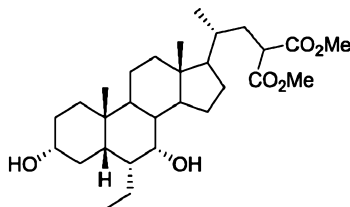
Пример 55. Синтез диметилового эфира (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты



В суспензию NaBH_4 (27 мг, 1 экв.) в ИПС (2,3 мл) при -20°C добавляли раствор диметилового эфира (5 β ,6 α)-6-этил-3,7-диоксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (350 мг) в EtOAc (2,3 мл, 6,5 об.) в течение 10 мин. Через 30 мин 0,7М H_2SO_4 (2,5 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин и раствору давали нагреться до 18°C . Раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывали водой (3 $\times$ 50 мл) и 5%-ным водн. NaCl (50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии давала диметиловый эфир (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (298 мг, 85%).

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ =3,74 (3H, c), 3,72 (3H, c), 3,52 (1H, м), 3,47 (1H, дд, J =11,0, 4,0), 2,69 (1H, дд, J =12,8, 5,9), 2,34 (1H, т, J =11,3), 2,21-2,16 (2H, м), 1,99-1,94 (2H, м), 1,85-1,68 (7H, м), 1,50-1,43 (4H, м), 1,37-1,23 (5H, м), 1,21 (3H, c), 1,20-1,10 (4H, м), 0,92 (3H, д, J =6,5), 0,80 (3H, т, J =7,4), 0,64 (3H, c); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ =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.

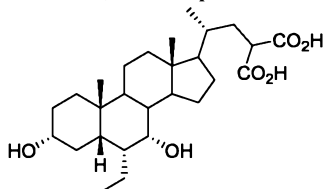
Пример 56. Синтез диметилового эфира (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-23-карбокси-24-овой кислоты



В раствор диметилового эфира (3 α ,5 β ,6 α)-6-этил-3-гидрокси-7-оксохолан-23-карбокси-24-овой кислоты (200 мг) в ТГФ (20 мл, 100 об.) и воде (5 мл, 25 об.) при 0°C добавляли NaBH_4 (154 мг, 10 экв.) в 3 порции. Раствор перемешивали в течение одного часа, позволяя нагреться до 18°C . По каплям добавляли MeOH /воды (10 мл, 1:1) и органический растворитель удаляли *in vacuo*. В водный раствор по каплям добавляли 2М водн. HCl (20 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (2 $\times$ 30 мл) и объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaHCO_3 (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Очистка методом колоночной хроматографии давала диметиловый эфир (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-23-карбокси-24-овой кислоты (90 мг, 45%).

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ =3,75 (3H, c), 3,72 (3H, c), 3,48 (1H, дд, J =11,0, 4,0), 3,69 (1H, шир. c), 3,40 (1H, м), 2,18 (1H, м), 1,97-1,93 (2H, м), 1,85-1,75 (4H, м), 1,73-1,57 (4H, м), 1,51-1,11 (18H, м), 1,00 (1H, тд, J =14,3, 3,4), 0,93 (3H, д, J =6,5), 0,90 (3H, т, J =7,3), 0,64 (3H, c); ^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ =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.

Пример 57. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-23-карбокси-24-овой кислоты

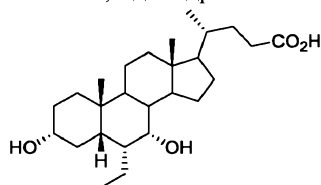


В раствор диметилового эфира (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-23-карбокси-24-овой кислоты (70 мг) в ИПС (2 мл, 28 об.) добавляли 0,5М водн. NaOH (2 мл, 28 об.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Органический растворитель удаляли *in vacuo* и водный раствор доводили до pH1 2М водным. H_2SO_4 . Добавляли EtOAc (20 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (2 $\times$ 10 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-23-карбокси-24-овой кислоты в виде белого твердого вещества (54 мг, 81%).

^1H ЯМР (700 МГц, d-6 Ацетон): δ =3,58 (1H, шир. c), 3,32 (1H, дд, J =11,1, 3,6), 3,18 (1H, м), 2,03 (1H, м), 1,90-1,62 (6H, м), 1,57 (1H, м), 1,48-1,31 (8H, м), 1,28-1,13 (6H, м), 1,11-1,05 (3H, м), 0,98 (3H, м), 0,87 (3H, д, J =6,1), 0,85 (1H, м), 0,79 (3H, c), 0,75 (3H, т, J =7,3), 0,74 (3H, c); ^{13}C ЯМР (176 МГц, d-6 Ацетон):

$\delta=171,7, 171,3, 72,5, 70,4, 57,5, 51,4, 46,7, 43,4, 42,6, 41,3, 40,7, 36,7, 36,3, 36,2, 35,3, 34,6, 34,0, 31,5, 30,6, 29,0, 24,3, 23,7, 23,2, 21,6, 18,7, 12,3, 12,1$.

Пример 58. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты (ОХК)

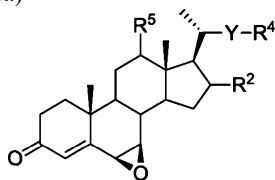


(3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-Этил-3,7-дигидроксихолан-23-карбокси-24-овую кислоту (25 мг) растворяли в ксилене (1,25 мл, 50 об.) и пиридине (250 мкл, 10 об.) и раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 90 мин. Охлажденный раствор разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали 1М водн. HCl (3×10 мл). Органическую фазу промывали водой (3×10 мл), 5%-ным водн. NaCl (10 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали. Очистка методом колоночной хроматографии давала (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты в виде белого твердого вещества (19 мг, 82%).

¹H и ¹³C ЯМР соответствовали аутентичному образцу (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-овой кислоты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (Ia)



(Ia),

в которой R² представляет собой H, галоген, OH или защищенную OH группу;

Y представляет собой связь или C₁₋₂₀алкиленовую, C₂₋₂₀алкениленовую или C₂₋₂₀алкиниленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одним или более R³,

причем каждый R³ независимо представляет собой H, галоген, OH, защищенную OH группу или NR⁸R⁹;

где каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C(O)Ph, бензил, фталимид, трет-бутоксикарбонил или карбоксибензил;

R⁴ представляет собой C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, OR¹⁰, OSi(R¹³)₃, OSO₂R¹⁰, галоген, CN, NR¹⁰R¹¹, CH[C(O)OR¹⁰]₂, азид, C(O)NR¹⁰SO₂R¹¹, CH(XR¹⁰)(XR¹¹), фталимид или тетразол;

причем каждый X независимо представляет собой O, S или NR⁸,

причем каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой:

а) водород; или

б) C₁₋₂₀алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₂₀алкенил или C₂₋₂₀алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителей, выбранных из C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, галогена, NO₂, CN, OR¹⁹, SR¹⁹, C(O)OR¹⁹, C(O)N(R¹⁹)₂, SO₂R¹⁹, OSO₂R¹⁹, SO₃R¹⁹, OSO₃R¹⁹, N(R¹⁹)₂ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, NO₂, CN, OR¹⁹, SR¹⁹, C(O)OR¹⁹, C(O)N(R¹⁹)₂, SO₂R¹⁹, SO₃R¹⁹ и N(R¹⁹)₂; или

в) от 6- до 14-членную арильную, от 5- до 14-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или от 3- до 10-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенную одним или более =O, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C₁₋₆алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, NO₂, CN, OR¹⁹, C(O)C₁₋₄алкила, SR¹⁹, C(O)OR¹⁹, C(O)N(R¹⁹)₂, SO₂R¹⁹, SO₃R¹⁹, N(R¹⁹)₂, фенила, от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенного одним или более =O, метилendiокси и этилендиокси; или

г) когда R⁴ представляет собой C(O)NR¹⁰R¹¹, CH(XR¹⁰)(XR¹¹), NR¹⁰R¹¹, или CH[C(O)OR¹⁰]₂, то R¹⁰ и R¹¹ группы, вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца,

причем каждый R¹⁹ независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил или от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей;

тителей, выбранных из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и при этом каждый R^{13} независимо представляет собой:

а) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителей, выбранных из галогена, NO_2 , CN , OR^{18} , SR^{18} , $C(O)OR^{18}$, $C(O)N(R^{18})_2$, SO_2R^{18} , SO_3R^{18} , OSO_3R^{18} , $N(R^{18})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{18} , SO_2R^{18} , SO_3R^{18} и $N(R^{18})_2$; или

б) от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{18} , SR^{18} , $C(O)OR^{18}$, $C(O)N(R^{18})_2$, SO_2R^{18} , SO_3R^{18} и $N(R^{18})_2$,

причем каждый R^{18} независимо представляет собой

H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

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

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

при этом каждая защищенная OH группа независимо представляет собой группу $OC(O)R^{14}$, где R^{14} представляет собой группу R^{10} , как определена выше; или группу $OSi(R^{16})_3$, где каждая R^{16} независимо представляет собой группу R^{13} , как определена выше;

или его соль.

2. Соединение по п.1, в котором R^2 представляет собой H.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором Y представляет собой связь или C_{1-3} алкиленовую или C_{2-3} алкениленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одной или двумя R^3 группами, причем R^3 является такой, как указано в п.1 или 2, и, в частности, представляет собой $-CH_2CH_2-$ или $-CH=CH-$.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R^3 представляет собой H, галоген, OH, $OC(O)R^{14}$, $OSi(R^{16})_3$ или NR^8R^9 , причем R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; каждый R^{16} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; и каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой H, метил, этил или трет-бутоксикарбонил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} или $C(O)NR^{10}R^{11}$; или

в котором R^4 представляет собой галоген, CN , $CH(XR^{10})(XR^{11})$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$; или

в котором R^4 представляет собой галоген, CN , $CH(OR^{10})(OR^{11})$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$; или

в котором R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, OSO_2R^{10} , CN , азид, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$ или тетразол; или

в котором R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, OSO_2R^{10} , галоген, CN , $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, фталимид или тетразол.

6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором каждый R^{10} и R^{11} независимо 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 заместителей, выбранных из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , OSO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных 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} и $N(R^{19})_2$; или

с) от 6- до 10-членную арильную или от 5 до 10-членную гетероарильную группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, любая из которых возможно замещена одним или более заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , $C(O)C_{1-4}$ алкила, SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, фенила, от 5- до 14-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и возможно замещенного одним или более $=O$, метилendioкси и этилendioкси; или

д) когда R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$ или $NR^{10}R^{11}$, то R^{10} и R^{11} группы, совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца.

7. Соединение по любому из пп.1-5, в котором R^{10} представляет собой водород, или C_{1-6} алкил, или C_{2-6} алкенил, любой из которых возможно замещен от 6- до 14-членным арилом.

8. Соединение по любому из пп.1-4, в котором R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , галоген, CN , $CH(XR^{10})(XR^{11})$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$, причем каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или бензил; или

когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$, то R^{10} и R^{11} , совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием от 3 до 10-членного гетероциклического кольца; или

R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$.

9. Соединение по п.8, в котором X представляет собой O.

10. Соединение по любому из пп.1-9, в котором R^5 представляет собой H.

11. Соединение по п.1, выбранное из

этилового эфира (6 β ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (пример 1);

этилового эфира (6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (пример 5);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-гидроксиметилпрегна-4-ен-3-она (пример 41);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-бромметилпрегна-4-ен-3-она (пример 42);

(20S)-метансульфонилоксиметил-6,7- β -эпокси-4-прегнен-3-она (пример 43);

(20R)-цианометил-6,7- β -эпокси-4-прегнен-3-она (пример 44);

(20S)-20-ацетоксиметил-6,7- β -эпокси-4-прегна-4-ен-3-она (пример 45);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-трет-бутилдифенилсилоксиметилпрегна-4-ен-3-она (пример 46);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-азидометилпрегна-4-ен-3-она (пример 47);

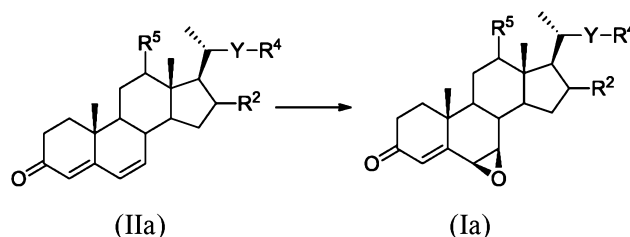
(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-(N-фталидометил)прегна-4,6-диен-3-она (пример 48);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-формилпрегна-4-ен-3-она (пример 49);

(6 β ,7 β ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегна-4-ен-3-она (пример 50); и

диметилового эфира (6 β ,7 β)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холен-23-карбокси-24-овой кислоты (пример 51); или его соль.

12. Способ получения соединения общей формулы (Ia) по любому из пп.1-11, включающий взаимодействие соединения общей формулы (IIa) с галогенирующим агентом с последующей реакцией с основанием

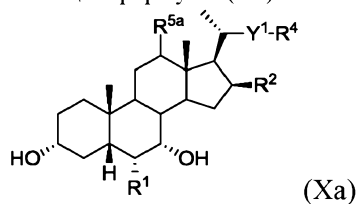


где Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано в любом из пп.1-10; и где основание выбрано из KOH, NaOH, NaOMe, NaOEt, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , N,N-диизопропилэтиламина, 1,8-дизабициклоундец-7-ена и 2,6-ди-трет-бутилпиридина.

13. Способ по п.12, в котором галогенирующий агент представляет собой Br_2 , Cl_2 , I_2 , N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), N-йодосукцинимид (NIS), хлорамин-Т (тозилхлорамид), трет-бутилгипохлорит, трихлоризоциануровую кислоту (ТССА), трибромизоциануровую кислоту (ТВСА), трийодоизоциануровую кислоту (ТИСА), 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH), 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоин (DIDMH), ди-трет-бутилпероксид с $TiCl_4$, $Ca(OCl)_2$ с NaCl в AcOH, или $TMSCl$ с H_2O_2 и, в частности, представляет собой трихлоризоциануровую кислоту (ТССА), трибромизоциануровую кислоту (ТВСА), трийодоизоциануровую кислоту (ТИСА), 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (DCDMH), 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH) или 1,3-дийодо-5,5-диметилгидантоин (DIDMH); или в котором галогенирующий агент представляет собой трихлоризоциануровую кислоту (ТССА) или трет-бутилгипохлорит, в частности трихлоризоциануровую кислоту (ТССА).

14. Способ по п.12 или 13, в котором реакцию осуществляют в растворителе, выбранном из ацетона, ДМФ, MeCN или CH_2Cl_2 , ТГФ, трет-бутилового спирта, уксусной кислоты, диоксана, ДМСО, муравьиной кислоты и воды, а также их смесей, и, в частности, осуществляют в растворителе, выбранном из ацетона, воды, муравьиной кислоты, уксусной кислоты и их смесей.

15. Способ получения соединения общей формулы (Xa)



или его соли,

в котором R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранных из галогена, OR^6 и NR^6R^7 ;

где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^2 представляет собой H, галоген или OH;

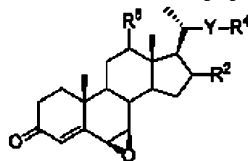
R^{5a} представляет собой H или OH; и

Y^1 представляет собой связь или C_{1-20} алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одним или более R^3 ;

где R^3 и R^4 являются такими, как указано в любом из пп.1-11,

при этом указанный способ включает стадии:

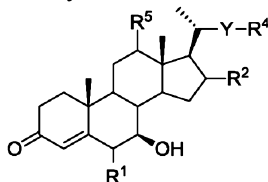
(a) селективного алкилирования соединения общей формулы (Ia)



(Ia)

где R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано в п. 1;

металлоорганическим реагентом с получением соединения общей формулы (IVa)

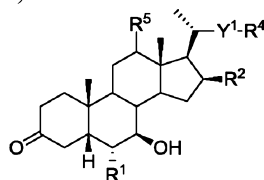


(IVa)

где R^1 является таким, как указано для соединения общей формулы (Xa); и

Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано в п. 1;

(b) восстановления соединения общей формулы (IVa) путем каталитического гидрирования с получением соединения общей формулы (Va)

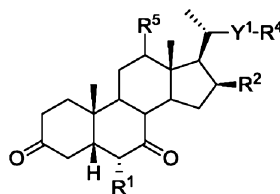


(Va)

где Y^1 и R^1 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Xa); и

R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано в п. 1;

(c) окисления соединения общей формулы (Va) с помощью подходящего окислителя с получением соединения общей формулы (VIa)



(VIa)

где Y^1 и R^1 являются такими, как описано для соединения общей формулы (Xa); и

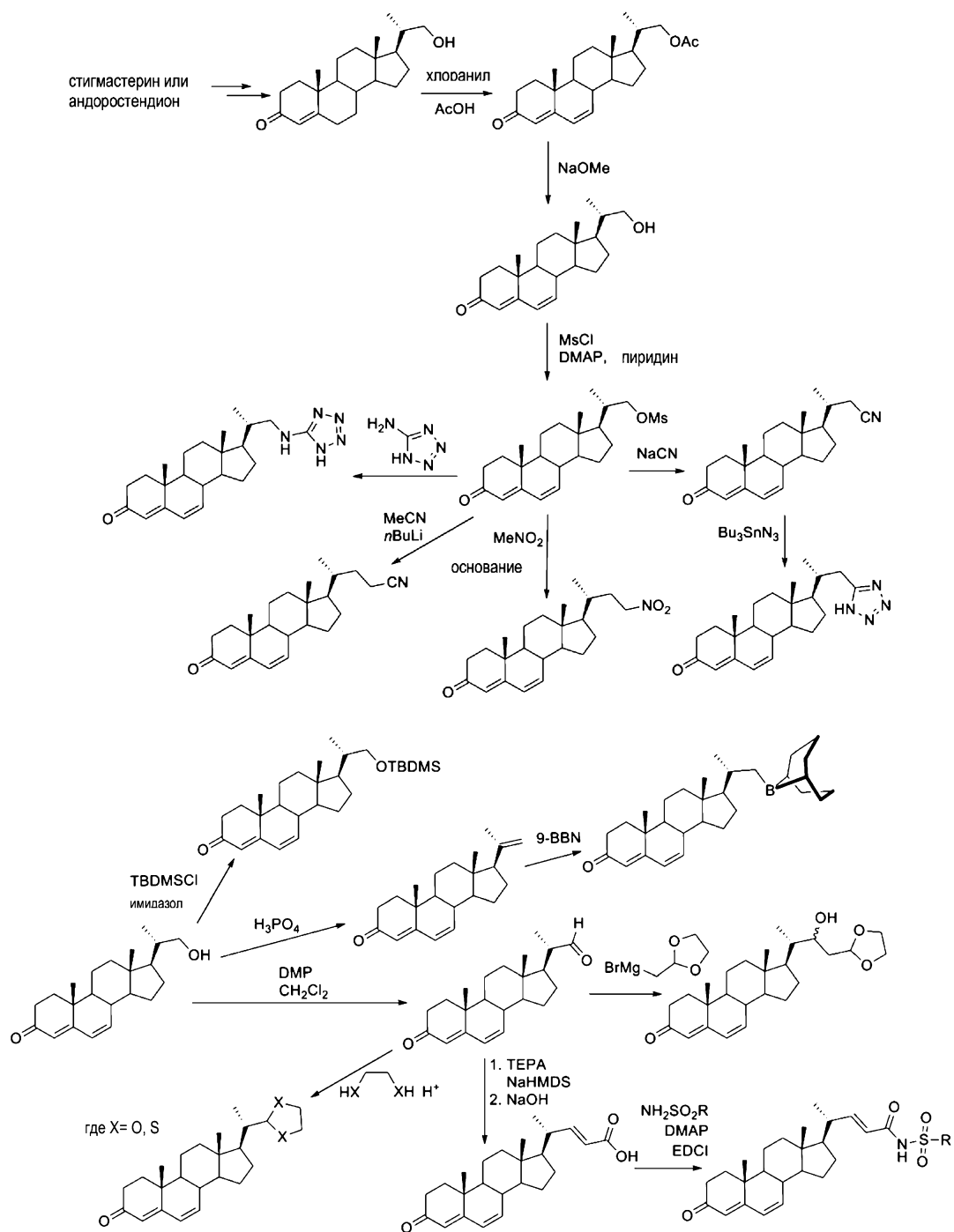
R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано в п. 1;

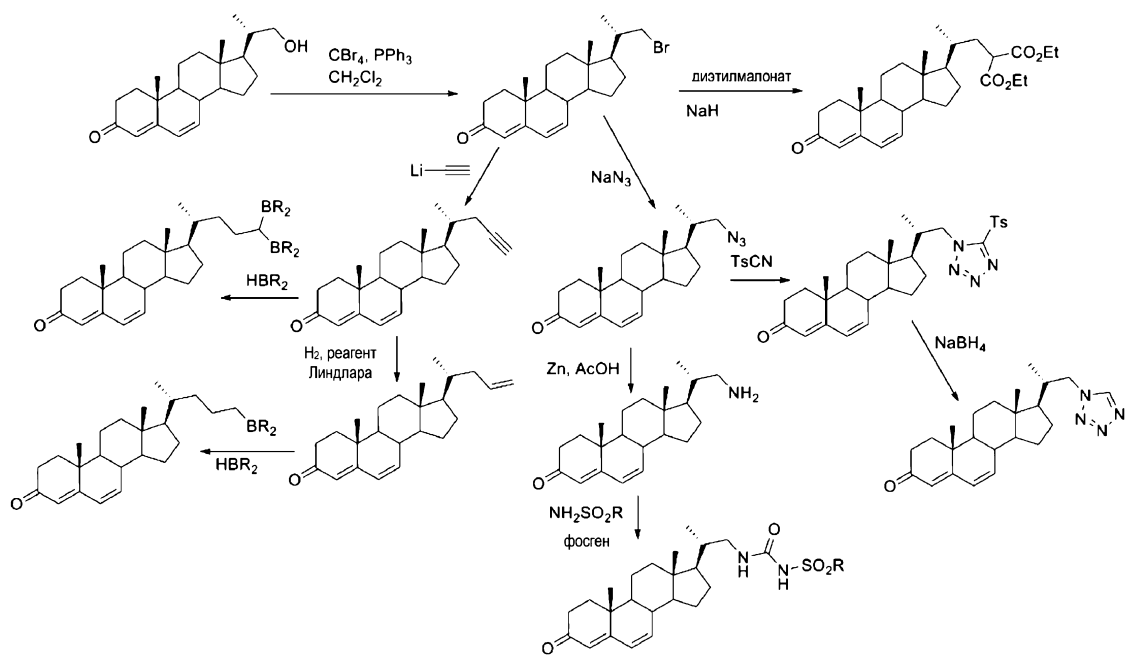
где подходящий окислитель выбран из перидинана Десса-Мартина, гипохлорита, дихромата натрия или триоксида хрома в разбавленной серной кислоте;

(d) восстановления соединения общей формулы (VIa) с помощью гидридного восстановителя; и

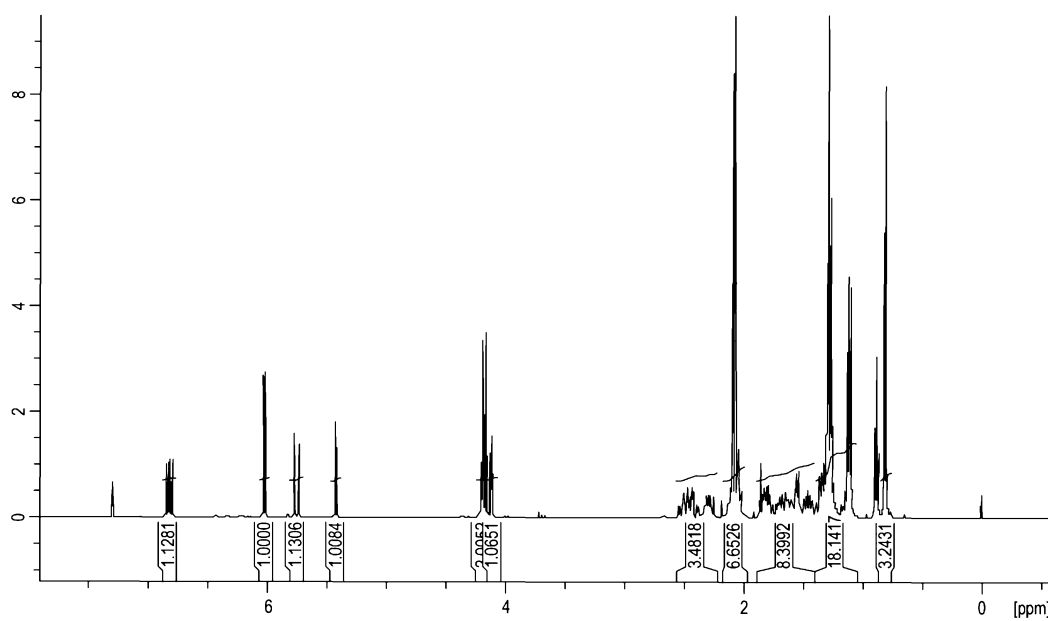
(e) если R^2 и/или R^5 является защищенной OH группой, выбранной из $OC(O)R^{14}$ и $OSi(R^{16})_3$, где R^{14} и R^{16} являются такими, как указано в п. 1, удаления защитных групп(ы);

с получением соединения общей формулы (Xa), описанного выше, причем стадия (e) может происходить до или после стадии (d).

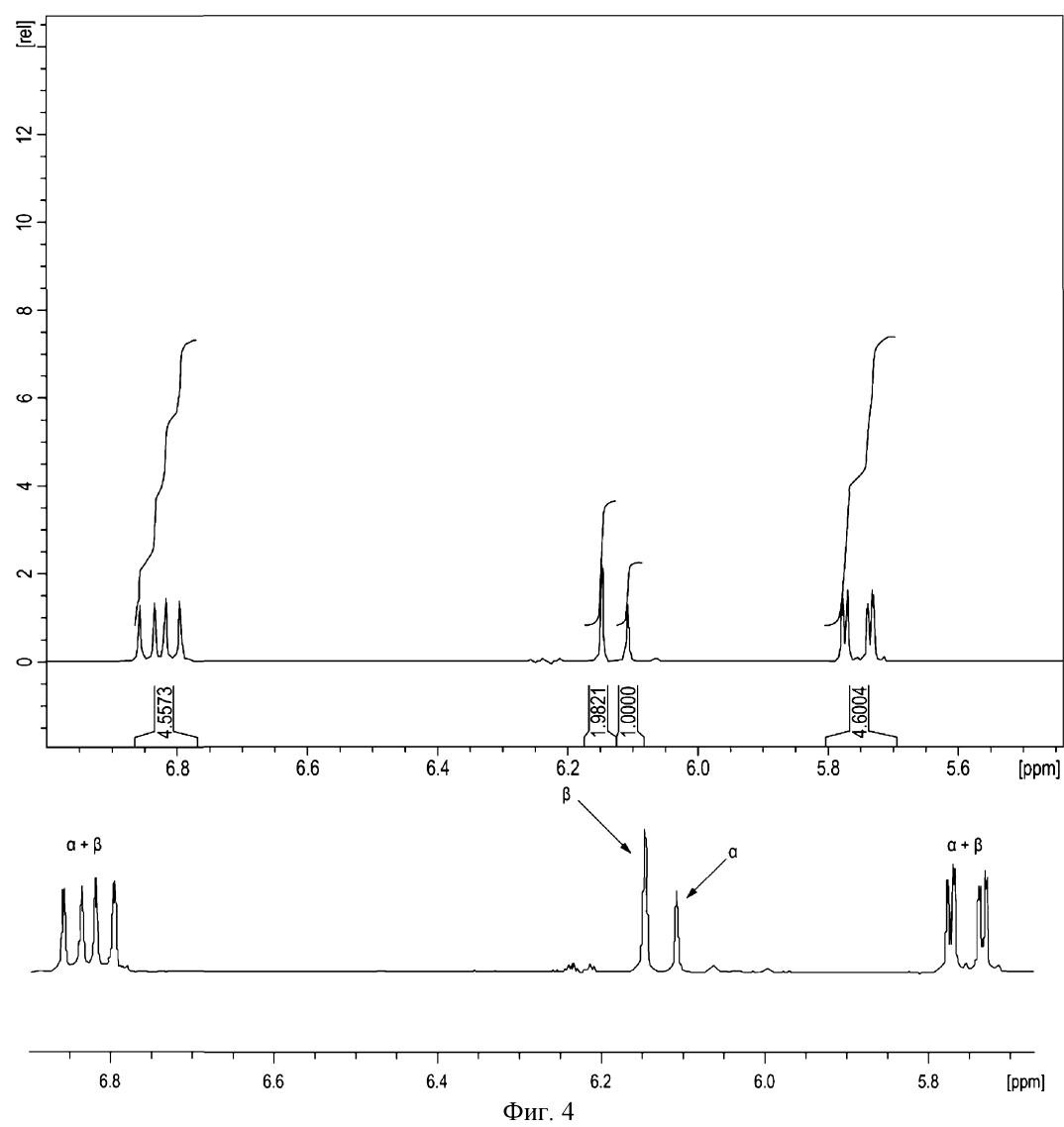
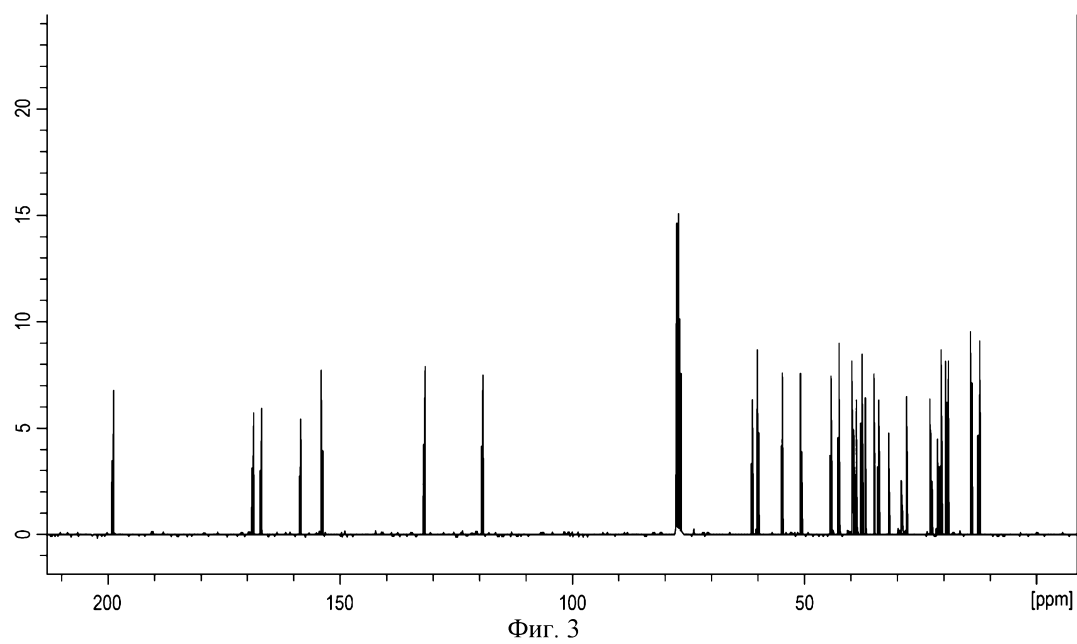


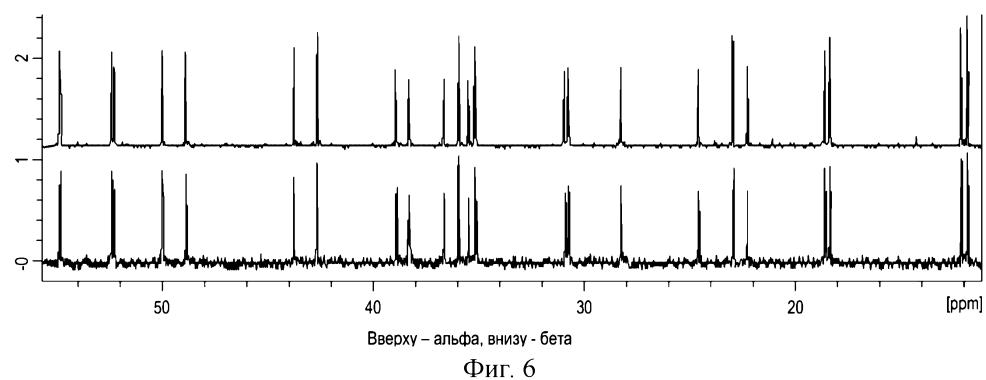
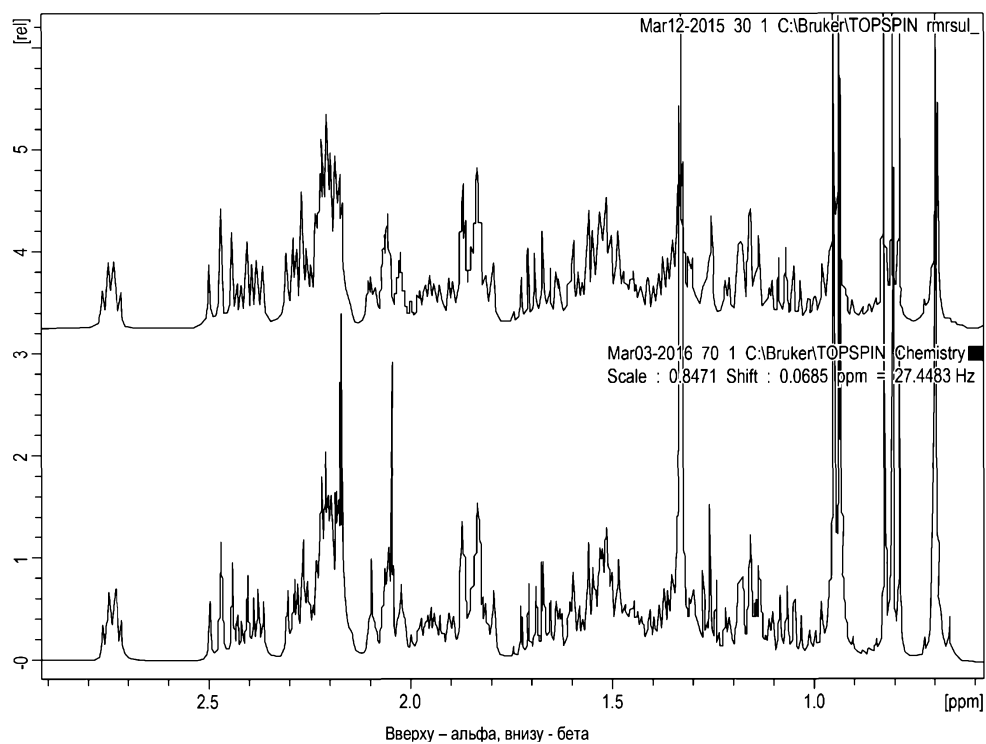


Фиг. 1



Фиг. 2





Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2