



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010117520/04, 03.10.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.10.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.10.2007 US 60/997,625

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2011 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 10.08.2013 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2005118565 A1, 15.12.2005. SU 695557
A3, 30.10.1979. SU 665794 A3, 30.05.1979. SU
722912 A1, 25.03.1976.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.05.2010(86) Заявка РСТ:
US 2008/078762 (03.10.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/046308 (09.04.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

ЧЕЙЗ Чарлз (US),
ЭНДО Ацуси (US),
ФАН Фрэнсис Дж. (US),
ЛИ Цзин (US)

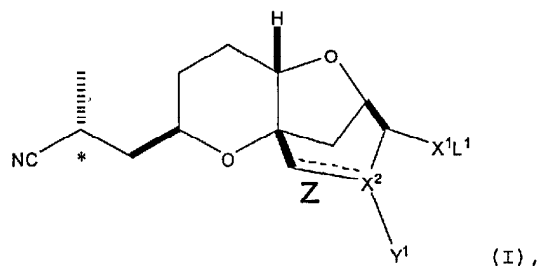
(73) Патентообладатель(и):

ЭЙСАЙ Ар ЭНД Ди МЕНЕДЖМЕНТ КО.,
ЛТД. (JP)(54) ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ СИНТЕЗА АНАЛОГОВ
ГАЛИХОНДРИНА В

(57) Реферат:

Описаны способы синтеза промежуточных соединений, применимых в синтезе аналогов галихондрина В, в частности способ получения по существу диастереомерно чистой композиции соединения формулы (I), включающий: кристаллизацию указанного соединения формулы (I) из смеси диастереомеров с получением композиции, в которой соотношение указанного соединения формулы (I) к соединению с противоположной стереохимической конфигурацией хирального центра, обозначенного звездочкой, составляет по меньшей мере 8:1, где указанное соединение

формулы (I) представляет собой



где z представляет собой одинарную или двойную связь, при условии, что когда z представляет собой двойную связь, X² представляет собой C, и Y¹ представляет собой

атом водорода; и при условии, что когда z представляет собой одинарную связь, X^2 представляет собой СН или О; X^1 представляет собой О; Y^1 представляет собой атом галогена, атом водорода или $O-L^2$, или отсутствует, когда X^2 представляет собой О; L^1 и L^2 независимо

представляют собой атом водорода или защитную группу, или L^1 и L^2 вместе представляют собой защитную группу; или его соль. Изобретение включает также целый ряд промежуточных соединений и композицию из смеси отдельных диастереомеров этих соединений. 10. н. и 65 з.п. ф-лы, 15 пр.

RU 2 4 8 9 4 3 7 C 2

RU 2 4 8 9 4 3 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 493/08 (2006.01)*C07D 493/18* (2006.01)*C07D 493/04* (2006.01)*C07D 307/33* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010117520/04, 03.10.2008**(24) Effective date for property rights:
03.10.2008

Priority:

(30) Convention priority:
03.10.2007 US 60/997,625(43) Application published: **10.11.2011 Bull. 31**(45) Date of publication: **10.08.2013 Bull. 22**(85) Commencement of national phase: **04.05.2010**(86) PCT application:
US 2008/078762 (03.10.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/046308 (09.04.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**ChEJZ Charlz (US),
EhNDO Atsusi (US),
FAN Frehnsis Dzh. (US),
LI Tszin (US)**

(73) Proprietor(s):

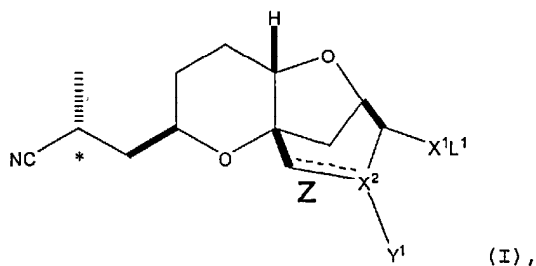
**EhJSAJ Ar EhND Di MENEDZhMENT KO., LTD.
(JP)**

(54) INTERMEDIATE COMPOUNDS AND METHODS OF SYNTHESIS OF ANALOGUES OF HALICHONDRIN B

(57) Abstract:

FIELD: biotechnologies.

SUBSTANCE: methods are described for synthesis of intermediate compounds used in synthesis of analogues of halichondrin B, in particular, the method to produce substantially diastereomer-pure composition of the compound with the formula



including: crystallisation of the specified compound of the formula (I) from the mixture of diastereomers with production of a composition, in which the ratio

of the specified compound of the formula (1) to a compound with the opposite stereochemical configuration of chiral centre, indicated with an asterick, makes at least 8:1, where the specified compound of the formula (I) represents: where: z is a single or double link, provided that whenever z is a double link, X² is C, and Y¹ is a hydrogen atom; and provided that when z is a single link, X is CH or O; X¹ is O; Y¹ is a halogen atom, a hydrogen atom or O-L², or is absent, when X is O; L¹ and L² independently represent a hydrogen atom or a protective group, or L¹ and L² together are a protective group; or its salt. The invention also includes a whole row of intermediate compounds and a composition of a mixture of separate diastereomers of these compounds.

EFFECT: improved properties of compounds.

75 cl, 15 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Родственные заявки

Настоящая заявка претендует на приоритет патентной заявки
5 США (U.S.S.N.) №60/997625, поданной 3 октября 2007 г.,
содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ
10 путем ссылки.

Уровень техники

Изобретение относится к способу синтеза галихондрина В и его
15 аналогов, обладающих фармацевтической активностью, такой как
противоопухолевая или антимитотическая (блокирующая митоз)
20 активность. Сообщалось, что В-1939 (также известный как Е7389
или эрибулин) - аналог галихондрина В применим для лечения
злокачественных опухолей и других пролиферативных расстройств,
25 включая меланому, фибросаркому, лейкоз, карциному толстой кишки,
карциному яичника, карциному молочной железы, остеосаркому,
30 карциному предстательной железы, карциному легких и RAS-
трансформированные фибробласты.

Галихондрин В представляет собой сложный по своей структуре
35 природный морепродукт, содержащий много хиральных центров на
протяженном скелете из атомов углерода. Вследствие ограниченной
доступности галихондрина В из природных источников и в целях
40 раскрытия полного лекарственного потенциала аналогов
галихондрина В имеют значение способы синтеза галихондрина В.
45 Способ синтеза аналогов галихондрина В был опубликован в 1992 г.

(Aicher, T.D. и др., J. Am. Chem. Soc. 114:3162-3164). Способ синтеза аналогов галихондрина В, включая В-1939, описан в патентной заявке WO 2005/118565 (EISAI COMPANY, LTD.). Способ, описанный в патентной заявке WO 2005/118565, имеет несколько практических преимуществ перед способом, описанным в публикации Aicher, включая, но, не ограничиваясь перечисленным, обнаружение нескольких кристаллических промежуточных соединений, которые обеспечивают повышенный контроль качества, воспроизводимость и производительность способа. Без влияния на указанные преимущества, остается несколько хроматографических очисток, ограничивающих производительность способа, в частности, хроматографических очисток, относящихся к фрагменту C14-C26. Например, фрагмент C14-C26 содержит 4 хиральных центра при атомах углерода C17, C20, C23 и C25, которые для контроля качества указанного фрагмента нуждаются в хроматографическом контроле. Более конкретно, образование требуемой конфигурации хирального центра C25 не происходит с высокой селективностью и по причине отсутствия кристаллических промежуточных соединений ее практически нельзя повысить позже при синтезе фрагмента C14-C26.

Существует потребность в более эффективном, менее затратном, более практичном способе синтеза аналогов галихондрина В, в частности, В-1939.

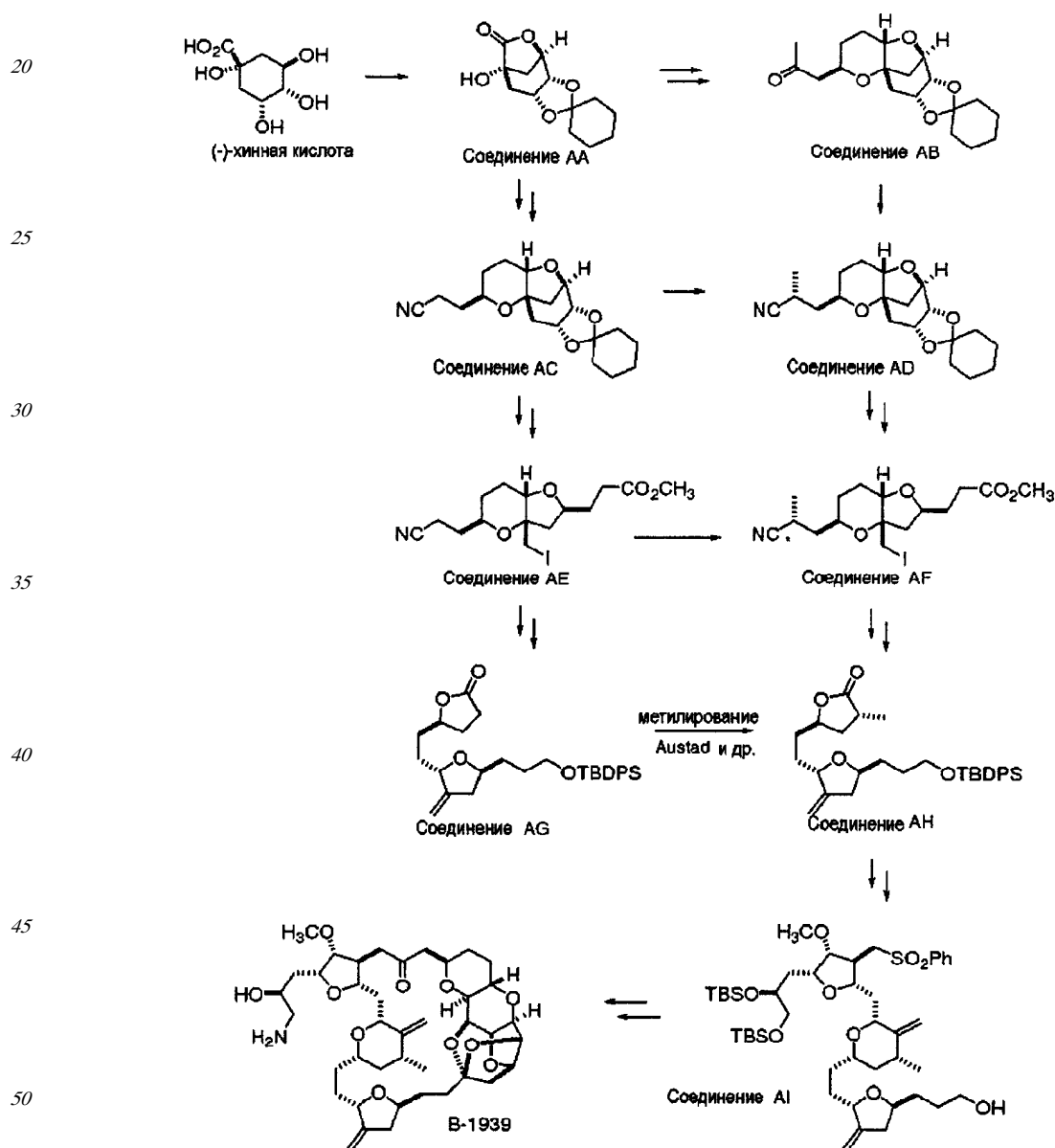
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу синтеза аналогов галихондрина В, таких как В-1939, из (-)-хинной кислоты согласно способу, проиллюстрированному ниже на схеме 1. В способе

применяется ряд новых и кристаллических промежуточных соединений, которые существенно улучшают стереохимическое
 5 качество синтезируемых соединений и уменьшают потребность в хроматографических стадиях. В отличие от ранее описанных способов предложенный в настоящем изобретении способ является
 10 значительно более подходящим для фармацевтического производства.

Изобретение также относится к новым промежуточным
 15 соединениям, описанным в настоящем документе.

Схема 1



В патентной заявке WO 2005/118565 описан способ получения аналогов галихондрина В, таких как В-1939, который включает пути синтеза, предназначенные для (1) получения соединения формулы Ia из (-)-хинной кислоты и для (2) получения В-1939 из соединения AG. Оба пути синтеза подходят для применения в способе согласно настоящему изобретению и включены в настоящий документ путем ссылки.

Способ согласно настоящему изобретению отличается от способа, описанного в патентной заявке WO 2005/118565, способом синтеза соединения АН из соединения АА. В частности, в настоящем изобретении описаны высокоэффективные способы образования хирального центра C25, отмеченного звездочкой(*) в соответствующих соединениях на схеме 1, с применением способа равновесной и селективной кристаллизации требуемого изомера C25 с помощью альфа-метилованного нитрила. В способе, описанном в патентной заявке WO 2005/118565, соединение АН синтезируют путем присоединения метильной группы к соединению AG, как показано выше. При такой реакции образуется хиральный центр C25. Продуктом указанной реакции является смесь диастереомеров с любой возможной конфигурацией вокруг данного хирального центра. Для частичного выделения соединения АН из смеси диастереомеров можно применять хроматографию, как описано в патентной заявке WO2005/118565; однако оставшиеся диастереомеры соединения АН приводят к нежелательным примесям на последующих стадиях реакции, которые можно удалять только при помощи процедур дополнительной очистки.

В отличие от ранее описанных способов синтеза аналогов

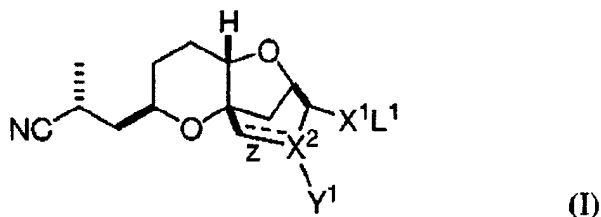
галихондрин В способ согласно настоящему изобретению предусматривает образование хирального центра C25 на более ранней стадии синтеза соединения АН. Несколько метилированных промежуточных соединений, включая соединение AD и соединение AF, способны к кристаллизации. Путем кристаллизации одного или нескольких метилированных промежуточных соединений в соответствии со способами согласно настоящему изобретению можно получать композицию, содержащую соединение АН, которое по существу является диастереомерно чистым. Например, для получения соединения AD можно метилировать соединение AC. Когда получают соединение AD, образуется хиральный центр C25, тот же самый хиральный центр, который обсуждался применительно к соединению АН. Когда происходит такая реакция, получается диастереомерная смесь с любой возможной стереоизомерной конфигурацией вокруг указанного хирального центра. Хотя само метилирование происходит с низкой стереоселективностью, неожиданно обнаружено, что требуемый диастереомер соединения AD кристаллизуется стереоселективно. Более того, в условиях, при которых кристаллизуется требуемый стереоизомер C25, эпимеризации может быть подвергнут нежелательный стереоизомер C25. Таким образом, выход и качество стереоизомера C25 можно повышать путем динамического разделения, индуцированного кристаллизацией (CIDR).

Из реакционных смесей также можно кристаллизовать несколько других промежуточных соединений, получаемых в процессе синтеза от соединения AD до соединения АН, получая в результате композицию соединения АН с еще более высокой чистотой, чем можно

получать с помощью ранее описанных способов. В частности, соединение АГ является кристаллическим соединением, тогда как для соответствующего неметилованного соединения АЕ требуется хроматографическая очистка. Соединение АГ можно синтезировать из соединения АД, или его можно синтезировать путем метилирования соединения АЕ.

Устранение хроматографических стадий из способа, применяемого для синтеза аналогов галихондрина В, намного повышает выход продукта и воспроизводимость, в то же время снижая затраты и время производства. Настоящий способ также позволяет разделять трудные для разделения хиральные центры на гораздо более ранних стадиях процесса и даже уже при производстве соединения АН и соединения АІ. В-1939 подходящим образом синтезируют из соединения АІ, применяя такие способы, как описанные в патентной заявке WO/2005/118565.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится, по меньшей мере, частично к способу получения по существу диастереомерно чистой композиции, содержащей соединение формулы (I). Способ включает кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси диастереомеров в подходящих для кристаллизации условиях, таких, при которых образуется по существу диастереомерно чистая композиция, содержащая соединение формулы (I). Соединение формулы (I) представляет собой:



где:

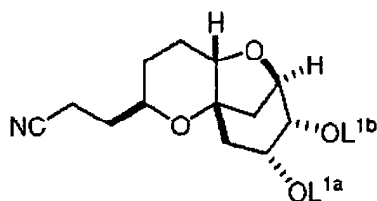
z представляет собой одинарную или двойную связь, при
 5 условии, что когда z представляет собой двойную связь, X^2
 представляет собой C, и Y^1 представляет собой атом водорода; и
 при условии, что когда z представляет собой одинарную связь, X^2
 10 представляет собой CN или O;

X^1 представляет собой O, S или CN, при условии, что когда X^1
 15 представляет собой CN или S, X^2 представляет собой O;

Y^1 представляет собой атом галогена, атом водорода или $O-L^2$,
 или отсутствует, когда X^2 представляет собой O; и

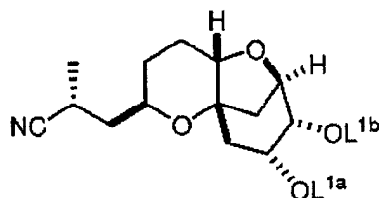
20 L^1 и L^2 независимо выбраны из атома водорода и защитной
 группы, или L^1 и L^2 вместе представляют собой защитную группу, при
 условии, что когда X^1 представляет собой CN, L^1 отсутствует; и
 25 его соли. Изобретение также относится к композициям соединений
 формулы (I), которые по существу не содержат диастереомеров, а
 30 также к соединениям формулы (I).

В еще одном варианте осуществления изобретение также
 относится к способу получения диастереомерно чистой композиции
 35 соединения формулы (Ib) из соединения формулы (Ia), где
 соединение формулы (Ia) представляет собой:



(Ia)

и соединение формулы (Ib) представляет собой:

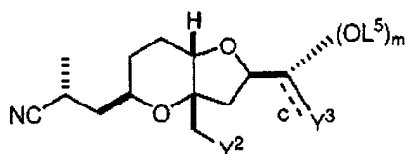


(Ib)

где L^{1a} и L^{1b} независимо выбраны из атома водорода и защитной группы, или L^{1a} и L^{1b} вместе представляют собой двухвалентную защитную группу, при условии, что L^{1a} в формулах (Ia) и (Ib) являются одинаковыми, и L^{1b} в формулах (Ia) и (Ib) являются одинаковыми. Когда L^{1a} или L^{1b} представляет собой защитную группу, она предпочтительно выбрана из группы, состоящей из C₁-C₆-алкиловых эфиров, арил-(C₁-C₆)-алкиловых эфиров, (C₁-C₁₀)-силиловых эфиров, сложных C₁-C₆-алкиловых эфиров, циклических C₁-C₆-ацеталей, циклических C₂-C₇-кеталей и циклических карбонатов.

Способ включает взаимодействие соединения формулы (Ia) в условиях алкилирования с образованием смеси, содержащей соединение формулы (Ib) и его диастереомеры; и кристаллизацию соединения формулы (Ib) из смеси в подходящих для кристаллизации условиях.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится, по меньшей мере, частично к способу получения по существу диастереомерно чистой композиции, содержащей соединение формулы (II). Способ включает кристаллизацию соединения формулы (II) из смеси диастереомеров во вторых подходящих для кристаллизации условиях, таких, при которых образуется по существу диастереомерно чистая композиция, содержащая соединение формулы (II). Соединение формулы (II) представляет собой:



(II)

где:

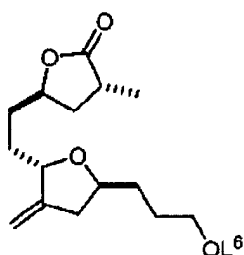
«с» представляет собой одинарную или двойную связь, при условии, что когда «с» представляет собой двойную связь, m равно 0, и γ^3 представляет собой O или $\text{CHCO}_2\text{-L}^3$; и при условии, что когда «с» представляет собой одинарную связь, m равно 0 или 1, и γ^3 представляет собой $\text{CH}_2\text{O-L}^3$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-L}^3$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-L}^3$;

γ^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ -сульфонат, O-L^4 или атом галогена;

L^4 представляет собой атом водорода или защитную группу; и

каждый из L^3 и L^5 независимо представляет собой атом водорода или защитную группу, или L^3 и L^5 вместе представляют собой защитную группу; или его соль. Изобретение также относится к композициям соединений формулы (II), которые по существу не содержат диастереомеров, а также к соединениям формулы (II).

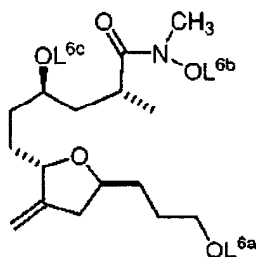
В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к соединениям формулы (III):



(III)

где: L^6 представляет собой атом водорода или защитную группу; и к их солям.

В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к композиции, содержащей соединение формулы (IIIa):



(IIIa)

Каждый из L^{6a} , L^{6b} и L^{6c} представляет собой защитную группу; или его соль, где композиция по существу не содержит диастереомеров.

Кроме того, изобретение также относится к композиции, содержащей соединение, выбранное из группы, состоящей из формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (III) и (IIIa). Изобретение также относится к каждому из описанных в данном документе соединений.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится, по меньшей мере, частично к способам и промежуточным соединениям для получения и кристаллизации промежуточных соединений и других соединений, применимых в синтезе галихондрина В и его аналогов.

А. Определения

Чтобы можно было легче понять настоящее изобретение, сначала даются определения некоторых терминов. Дополнительные определения объясняются при помощи подробного описания.

Термин "ацетил" относится как к ацильным группам (например, $-C(=O)-CH_3$), так и к карбонилам, замещенным C_1-C_8 -алкилом (например, $-C(=O)-(C_1-C_7)$ алкил). Предпочтительно, ацил представляет собой ацетильную группу.

Термин "алкил" относится к насыщенным углеводородам,

содержащим один или несколько атомов углерода, включая алкильные группы с линейной цепью (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил и т.д.), циклические алкильные группы (или "циклоалкил", "алициклические" или "карбоциклические" группы) (например, циклопропил, цикlopентил, циклогексил и т.д.), алкильные группы с разветвленной цепью (изопропил, трет-бутил, втор-бутил, изобутил и т.д.) и алкилзамещенные алкильные группы (например, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы). Термины "алкенил" и "алкинил" относятся к ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным алкилам, но которые содержат, по меньшей мере, одну двойную или тройную связь углерод-углерод, соответственно.

Термин "алкокси" относится к алкильным группам, связанным с остатком молекулы при помощи атома кислорода. Примеры алкокси-групп включают, но не ограничиваются перечисленным, метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси и пентокси-группы. Алкокси-группы могут быть с линейной или разветвленной цепью. Предпочтительно, алкокси-группы включают метокси.

Термин "гетероциклическая группа" относится к замкнутым кольцевым структурам, аналогичным карбоциклическим группам, в которых один или несколько атомов углерода в кольце представляет собой элемент, отличающийся от углерода, например, азот, серу или кислород. Гетероциклические группы могут быть насыщенными или ненасыщенными. Дополнительно, гетероциклические группы (такие как пирролил, пиридил, изохинолил, хинолил, пуринил и фурил) могут иметь ароматический характер, в случае которого они могут упоминаться как "гетероарильные" или "гетероароматические"

группы. Типичные гетероциклические группы включают, но не ограничиваются перечисленным, пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изооксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, метилендиоксифенил, хинолин, изохинолин, нафтридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, деазапурин или индолизин.

Термин "амин" или "амино" относится к незамещенному или замещенному фрагменту формулы $-NR^aR^b$, в котором каждый из R^a и R^b независимо представляет собой атом водорода, алкил, арил или гетероциклил; или R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклический фрагмент, содержащий от 3 до 8 атомов в кольце. Таким образом, термин "амино" включает циклические аминокфрагменты, такие как пиперидинильные или пирролидинильные группы, если нет других указаний.

Что касается связи между группами, "арилалкильная" группа, например, представляет собой алкильную группу, замещенную арильной группой (например, фенилметил (то есть бензил)). "Алкиларильный" фрагмент представляет собой арильную группу, замещенную алкильной группой (например, *п*-метилфенил (то есть *п*-толил)). Таким образом, термин имидазолилалкил относится к алкильной группе, замещенной имидазолильным фрагментом.

Термин "сульфонат" относится к фрагментам формулы: $R-SO_2-O-$, в которых R представляет собой C_1-C_4 -алкил или C_6-C_8 -арил. Примеры сульфонов включают метансульфонат (месилат), трифторметансульфонат (трифлат) *п*-толуолсульфонат (тозилат) и

бензолсульфонат (бензилат).

Применяемая в описании и на чертежах необязательная
 5 одинарная/двойная связь представлена сплошными линиями вместе со
 второй пунктирной линией, и относится к ковалентной связи между
 двумя атомами углерода, которая может представлять собой либо
 10 одинарную связь, либо двойную связь. Например, структура:



15 может представлять собой либо бутан, либо бутен.

Термин "защитная группа" относится к фрагментам, которые
 могут отщепляться от соединения, давая при этом гидроксигруппу,
 20 тиольную группу, группу карбоновой кислоты или другую
 функциональную группу, которая требуется для защиты специалисту
 в данной области. Обычно защитные группы выбираются таким
 25 образом, чтобы они не поддавались отщеплению во время реакций,
 направленных на другие участки молекулы. Защитные группы можно
 30 выбирать таким образом, чтобы они были неустойчивы в присутствии
 кислоты (например, легко отщеплялись в присутствии кислоты),
 неустойчивы в присутствии основания (например, легко отщеплялись
 35 в присутствии основания) или селективно отщеплялись иным
 образом. Защитные группы хорошо известны специалистам в данной
 40 области. Примеры подходящих защитных групп можно найти,
 например, в публикации "Protective Groups in Organic Synthesis",
 3-е издание, John Wiley & Sons, Inc.

45 Примеры защитных групп включают, но не ограничиваются
 перечисленным, C_1 - C_{12} -алкилкарбонилы, C_1 - C_6 -алкилы, C_1 - C_{15} -
 50 алкилсилильные фрагменты (например, фрагменты, которые образуют
 алкилсилиловые эфиры с учетом примыкающего атома кислорода),

арил- (C_1-C_6)-алкилы, карбонаты и C_1-C_6 -алкокси- (C_1-C_6)-алкилы (например, метоксиметил).

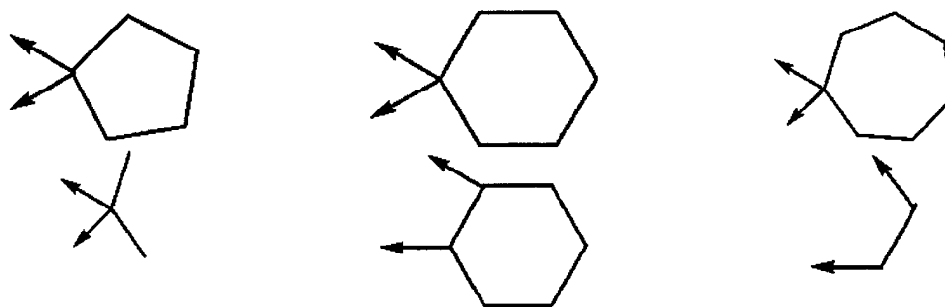
Примеры C_1-C_{10} -алкилсилильных защитных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триизопропилсилил (например, триметилсилиловый эфир, триэтилсилиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, трет-бутилдифенилсилиловый эфир или триизопропилсилиловый эфир с учетом примыкающего атома кислорода). Предпочтительно, алкилсилильная защитная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилиловый эфир.

Примеры C_1-C_6 -алкильных защитных групп включают метил и трет-бутил (например, метиловые эфиры и трет-бутиловые эфиры с учетом примыкающего атома кислорода).

Примеры арил- (C_1-C_6)-алкильных защитных групп включают 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, бензил или тритил (например, 3,4-диметоксибензиловый эфир, п-метоксибензиловый эфир, бензиловый эфир или тритиловый эфир с учетом примыкающего атома кислорода).

Соединения с двумя или более группами, подлежащими защите (например, гидроксид- и/или тиольные группы), можно защищать вместе, применяя защитную группу, которая присоединяется как к гидроксид, так и/или тиольным группам, для которых требуется защита. Указанные защитные группы также упоминаются в настоящем документе как "двухвалентные защитные группы." Примеры двухвалентных защитных групп, которые защищают две гидроксид и/или тиольных группы, включают, но не ограничиваются перечисленным, C_1-C_6 -ацетали, C_2-C_6 -кетали и циклические

карбонаты. Примеры циклических защитных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, ацетонид, бензилидин и, предпочтительно, циклогексилидин. Примеры защитных групп, которые защищают две гидроксид- и/или тиольных группы включают группы, указанные ниже. Стрелки указывают место, где фрагмент присоединяется к гидроксид- или тиольным группам соединения:



Термин "приемлемые соли" относится к солям соединений согласно изобретению, которые приемлемы в способах согласно изобретению, например, при синтезе промежуточных соединений аналогов галихондрина В.

Соединения согласно изобретению, которые являются кислотными по своему характеру, способны образовывать широкий спектр основно-аддитивных солей. Химические основания, которые можно применять в качестве реагентов для получения приемлемых основно-аддитивных солей указанных соединений согласно изобретению, которые являются кислотными по своему характеру, представляют собой основания, которые образуют основно-аддитивные соли с такими соединениями. Такие основно-аддитивные соли включают, но не ограничиваются перечисленным, основно-аддитивные соли, полученные с такими фармацевтически приемлемыми катионами, как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия), катионы щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), аммония,

или водорастворимые аддитивные соли с амином, таким как N-метилглюкамин- (меглюмин) и низшим алканоламмонием, и другие
5 основно-аддитивные соли фармацевтически приемлемых органических аминов. Основно-аддитивные соли соединений согласно изобретению, которые являются кислотными по своему характеру, можно
10 образовывать с катионами с помощью традиционных способов.

Термин "антирастворитель" включает органические
15 растворители, в которых соединение, представляющее интерес, растворимо незначительно. Примеры антирастворителей для соединений формулы (II) согласно настоящему изобретению включают
20 неполярные органические растворители, такие как гептан.

Термин "алкилирующий реагент" относится к реагенту, который
25 способен присоединять алкильную группу, предпочтительно, метильную группу, к конкретным органическим соединениям, описанным в настоящем документе, включая, но, не ограничиваясь
30 перечисленным, соединения формулы (Ia). Предпочтительно, алкилирующий реагент представляет собой C₁-C₄-алкилгалогенид (предпочтительно, MeI) или сульфонат.
35

Термин "подходящие условия алкилирования" относится к
условиям, которые выбраны таким образом, что в них может
40 осуществляться реакция алкилирования. Такие условия включают апротонный растворитель (например, тетрагидрофуран, толуол или трет-бутилметилэфир) и основание (например, амид металла
45 или алкоголят металла). Примеры оснований, которые можно применять в условиях алкилирования, включают, но не
50 ограничиваются перечисленным, LDA, KHMDS и трет-бутилат калия.

Формулировка "подходящие для кристаллизации условия"

относится к условиям, которые выбирают таким образом, чтобы кристаллизации подвергался требуемый диастереомер конкретного соединения, предпочтительно соединения формулы (I) или (Ib).

Примеры систем растворителей, которые можно применять для осуществления такой кристаллизации, включают, но не ограничиваются перечисленным, гептан и смеси гептана с одним или несколькими соразтворителями, такими как трет-бутилметилловый эфир и изопропанол, но не ограничиваясь перечисленным. Отношение гептана к простому трет-бутилметилловому эфиру или изопропанолу выбирают таким образом, чтобы кристаллизовался требуемый диастереомер. Отношение может находиться в диапазоне приблизительно от 5:1 до приблизительно 3:1, и предпочтительно составляет приблизительно 4:1. Подходящие условия также могут включать добавление основания. Примеры таких оснований включают C₁-C₆-алкоголяты (например, трет-бутилоксид или изопропоксид).

Альтернативно, также можно применять другие системы растворителей, такие как, комбинации протонного растворителя и антирастворителя.

Формулировка "вторые подходящие для кристаллизации условия" относится к условиям, которые выбирают таким образом, чтобы кристаллизации подвергался требуемый диастереомер конкретного соединения, предпочтительно соединения формулы (II) или (IIa).

Примеры вторых условий кристаллизации, подходящих для кристаллизации соединений формулы (II) и/или (IIa), включают растворение соединения в полярном растворителе (например, MTBE) и необязательное добавление антирастворителя к выпавшему в осадок соединению.

Термин "контактирование" относится к любому взаимодействию между двумя или более соединениями, которое приводит к химической реакции, такой как возникновение или расщепление одной или нескольких химических связей, но не ограничиваясь перечисленным.

Формулировка "смесь диастереомеров" относится к композициям, которые содержат два или более диастереомеров.

Термин "протонный растворитель" относится к растворителю, который содержит образующийся при диссоциации ион H^+ или группу, способную к образованию водородных связей (например, гидроксильную или аминогруппу). Примерами являются вода, метанол, этанол, муравьиная кислота, фторид водорода (фтористоводородная кислота) и аммиак. Предпочтительные протонные растворители включают спирты, такие как изопропанол.

Формулировка "по существу диастереомерно чистая композиция" относится к композициям, в которых отношение конкретного соединения к соединению с противоположной по характеру стереохимией около хирального центра, обозначенного звездочкой на схеме 1, составляет, по меньшей мере, приблизительно 8:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 10:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 15:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 20:1 или более, или предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 30:1 или более. Степень диастереомерной чистоты можно повышать, применяя многократные кинетические разделения или динамические разделения, индуцированные кристаллизацией. Степень диастереомерной чистоты также можно повышать с помощью повторных перекристаллизаций.

Формулировка "по существу без хроматографии" относится к способам синтеза, в которых применяется 4 или меньше, 3 или 5 меньше, 2 или меньше, 1 или меньше стадии хроматографического разделения или к способам синтеза без применения стадий хроматографического разделения. Предпочтительно, данный термин 10 относится к способам синтеза, которым не требуются стадии препаративной ВЭЖХ.

В данном документе применяются некоторые аббревиатуры и сокращения. Определения таких аббревиатур и сокращений 15 перечислены ниже:

20 ACN – ацетонитрил

AcOH – уксусная кислота

25 CIDR – динамическое разделение, индуцированное кристаллизацией

DBU – диазабициклоундекан

30 DCM – дихлорметан

DIBAL – гидрид диизобутилалюминия

35 DME – диметоксиэтан

DMF – диметилформамид

ESI – спиновая инжекция электронов

40 Et₃N – триэтиламин

EtOAc – этилацетат

45 EtOH – этанол

FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

50 ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

IPA – изопропанол

$i\text{Pr}_2\text{NEt}$ – диизопропилэтиламин

KHMDS – калия гексаметилдисилазан

5 KO^tBu – трет-бутилат калия

LDA – диизопропиламид лития

10 LRMS – масс-спектрометрия низкого разрешения

MeI – метилиодид

MeOH – метанол

15 MsCl – мезилхлорид (метансульфонилхлорид; $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)

MTBE – метил-трет-бутиловый эфир

MsO– – мезилат (метансульфонат)

20 NaOEt – этилат натрия

NaOMe – метилат натрия

25 NBS – N-бромсукцинимид

NIS – N-иодсукцинимид

NMR – ядерный магнитный резонанс

30 Ph_3P – трифенилфосфин

TBDPSCl – трет-бутилдифенилсилилхлорид

35 TBME – трет-бутилметилловый эфир

TBS – трет-бутилдиметилсилил

TBSCl – трет-бутилдиметилсилилхлорид

40 TBSOTf – трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат

$^t\text{BuOK}$ – трет-бутилат калия

45 TEA – триэтиламин

TESOTf – триэтилсилилтрифторметансульфонат

TsCl – тозилхлорид (p-толуолсульфонилхлорид)

50 TfO– – трифлат (трифторметансульфонат)

Tf_2O – ангидрид трифлата $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$

TsO- - тозилат (п-толуолсульфонат)

ТГФ - тетрагидрофуран

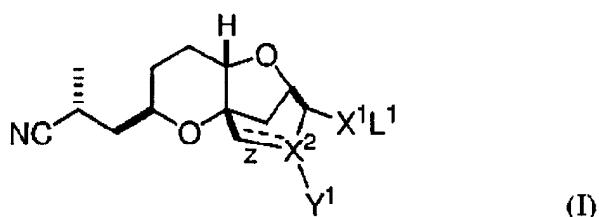
5 TsOH - п-толуолсульфоновая кислота

TosMIC - толуолсульфонилметилизоцианид

Trt - тритил (трифенилметил)

10 В. Соединения

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к
соединению формулы (I):



25 где:

z представляет собой одинарную или двойную связь, при
условии, что когда z представляет собой двойную связь, X²
представляет собой C, и Y¹ представляет собой атом водорода; и
при условии, что когда z представляет собой одинарную связь, X²
представляет собой CH или O;

35 X¹ представляет собой O, S или CN, при условии, что когда X¹
представляет собой CN или S, X² представляет собой O;

40 Y¹ представляет собой атом галогена, атом водорода или O-L²,
или отсутствует, когда X² представляет собой O; и

45 L¹ и L² независимо выбраны из атома водорода и защитной
группы, или L¹ и L² вместе представляют собой защитную группу,
при условии, что когда X¹ представляет собой CN, L¹ отсутствует;
50 и к его солям. Изобретение также относится к соединениям формулы
(I).

При таком варианте осуществления изобретения каждый из L^1 и/или L^2 независимо представляет собой силиловый эфир, C_1 - C_6 -алкиловый эфир, ацил ($-C(=O)CH_3$) или ацетильную группу. Предпочтительно, X^1 представляет собой кислород.

Предпочтительно, L^1 и L^2 могут представлять собой одну и ту же защитную группу, присоединенную к молекуле как через атом O (X^2), когда Y^1 представляет собой $O-L^2$, так и через X^1 . Примеры таких защитных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, циклические C_1 - C_6 -ацетали, циклические C_2 - C_6 -кетали и циклические карбонаты. В дополнительном варианте осуществления изобретения L^1 и L^2 связаны с одной двухвалентной защитной группой. Примеры двухвалентных защитных групп включают ацетониды, бензилидины и, предпочтительно, циклогексилидин. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда оба L^1 и L^2 представляют собой защитные группы, L^1 и L^2 , взятые вместе, могут образовывать пентан, гексан или пирановое кольцо и присоединяться к $X^1 - X^2$ через один атом углерода. Предпочтительно, когда Y^1 представляет собой $O-L^2$; X^1 представляет собой O или S; L^1 и L^2 вместе образуют защитную группу, которая представляет собой C_4 - C_7 -алкильное кольцо с одним членом кольца, ковалентно связанным с атомом O группы $O-L^2$ и с X^1 .

В одном из вариантов осуществления изобретения X^2 представляет собой CH , Y^1 представляет собой $O-L^2$ и X^1 представляет собой O.

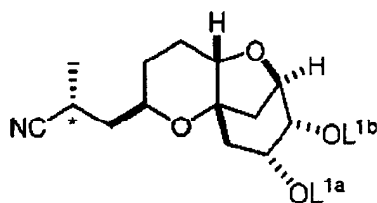
В еще одном варианте осуществления изобретения, когда Y^1 представляет собой атом галогена, он представляет собой фторид,

хлорид, иодид или предпочтительно бромид. В еще одном
дополнительном варианте осуществления изобретения L^1 представляет
собой ацетил.

В еще одном варианте осуществления изобретения, когда Z
представляет собой двойную связь, Y представляет собой атом
водорода, и X^2 представляет собой атом C. В еще одном
дополнительном варианте осуществления изобретения X^1 представляет
собой атом кислорода, и L^1 представляет собой защитную группу
(когда берется вместе с X^1), выбранную из группы, состоящей из
 C_1 - C_6 -алкилового эфира, арил- $(C_1$ - $C_6)$ -алкилового эфира, сложного
 C_1 - C_6 -эфира и $(C_1$ - $C_{10})$ -силилового эфира.

В еще одном дополнительном варианте осуществления
изобретения X^2 представляет собой атом кислорода, когда Z
представляет собой одинарную связь. В еще одном дополнительном
варианте осуществления изобретения L^1 представляет собой атом
водорода. В еще одном дополнительном варианте осуществления
изобретения L^1 представляет собой защитную группу, выбранную из
гликозида, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -ацетила и сложного C_1 - C_6 -эфира.

Предпочтительно, соединение формулы (I) представляет собой
соединение формулы (Ib):



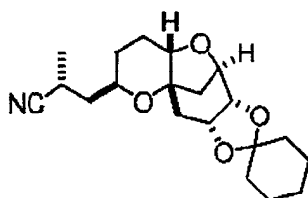
(Ib),

где L^{1a} и L^{1b} представляют собой атом водорода, независимо
выбранные защитные группы или вместе представляют собой одну
двухвалентную защитную группу.

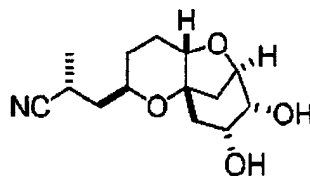
В дополнительном варианте осуществления изобретения каждый из L^{1a} и L^{1b} представляет собой защитную группу, выбранную из C_1 - C_6 -алкиловых эфиров, арил- (C_1-C_6) -алкиловых эфиров, (C_1-C_{10}) -силиловых эфиров, сложных C_1-C_6 -алкиловых эфиров, циклических C_1-C_6 -ацеталей, циклических C_2-C_7 -кеталей и циклических карбонатов.

В дополнительном варианте осуществления изобретения относится к композиции, содержащей соединение формулы (Ib), где композиция является по существу диастереомерно чистой. В дополнительном варианте осуществления изобретения отношение соединений формулы (Ib) к соединениям с противоположной по характеру стереохимией около хирального центра, отмеченного звездочкой, составляет, по меньшей мере, приблизительно 8:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 20:1 или более или предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 30:1 или более.

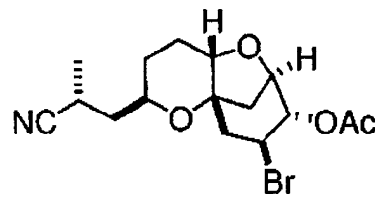
В дополнительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



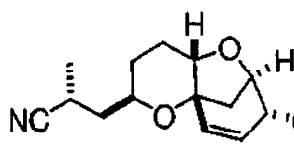
Соединение AD



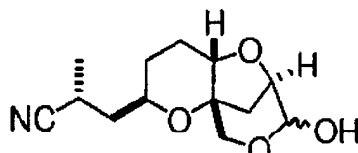
Соединение AJ



Соединение AK



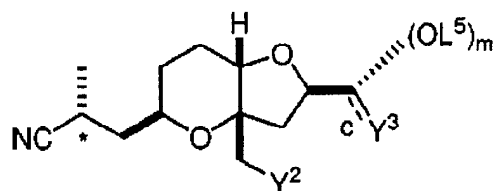
Соединение AL



Соединение AM

или его соли.

В еще одном варианте осуществления изобретения относится к соединению формулы (II):



(II)

где:

«с» представляет собой одинарную или двойную связь, при условии, что когда «с» представляет собой двойную связь, m равно 0, и Y^3 представляет собой O или $CHCO_2-L^3$, и при условии, что когда «с» представляет собой одинарную связь, m равно 0 или 1, Y^3 представляет собой CH_2O-L^3 , $CH_2CO_2-L^3$ или $CH_2CH_2O-L^3$;

Y^2 представляет собой C_1-C_7 -сульфонат, $O-L^4$ или атом галогена;

L^4 представляет собой атом водорода или защитную группу; и каждый из L^3 и L^5 независимо представляет собой атом водорода или защитную группу, или L^3 и L^5 вместе представляют собой защитную группу; или его соли.

Примеры Y^2 включают атомы галогенов, например, фтора, хлора, брома или предпочтительно йода. В еще одном варианте осуществления изобретения Y^2 представляет собой $O-L^4$. Примеры L^4 включают атом водорода. В еще одном варианте осуществления изобретения «с» представляет собой двойную связь. Примеры Y^3 , когда «с» представляет собой двойную связь, включают $CHCO_2-L^3$. Примеры групп L^3 включают C_1-C_6 -алкил, например, метил.

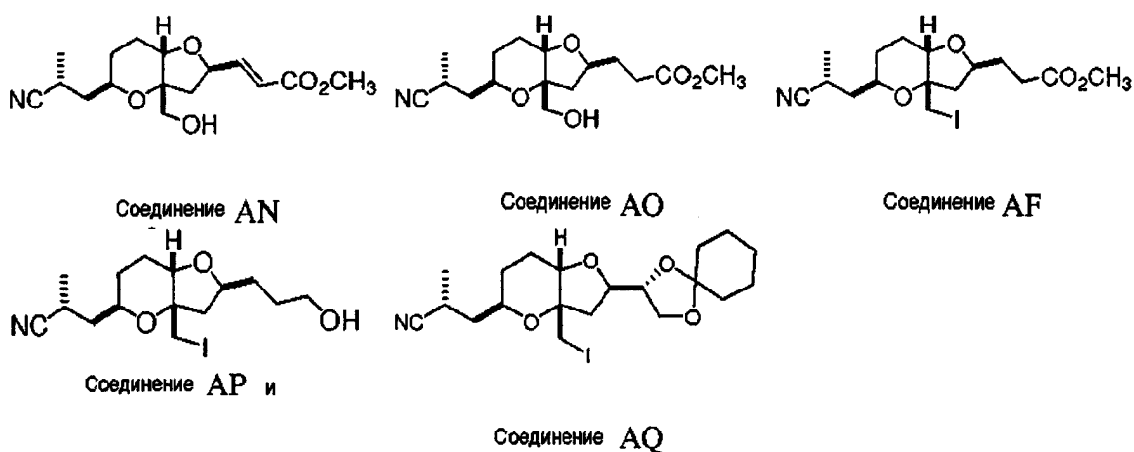
В еще одном варианте осуществления изобретения «с» представляет собой одинарную связь. Примеры Y^3 , когда «с» представляет собой одинарную связь, включают $CH_2CH_2-OL^3$. В дополнительном варианте осуществления изобретения L^3 и L^5 могут

быть связаны с образованием циклического C₁-C₆-ацеталя или циклического C₂-C₇-кетала.

В дополнительном варианте осуществления изобретения Y³ представляет собой CH₂CO₂-L³, и L³ представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₄-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкил или C₄-C₁₀-арил. В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения Y² представляет собой атом галогена, например, йод.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (II), где композиция является по существу диастереомерно чистой. В дополнительном варианте осуществления изобретения отношение соединений формулы (II) к соединениям с противоположной по характеру стереохимией вокруг хирального центра, отмеченного звездочкой, составляет, по меньшей мере, приблизительно 8:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 20:1 или более или предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 30:1 или более.

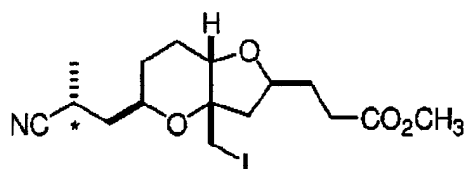
В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (II) выбрано из соединений:



или его соли.

Изобретение также относится к композициям, содержащим
указанные выше соединения, по существу не содержащим
5 диастереомеров.

В дополнительном варианте осуществления изобретение также
относится к соединению формулы (IIa):



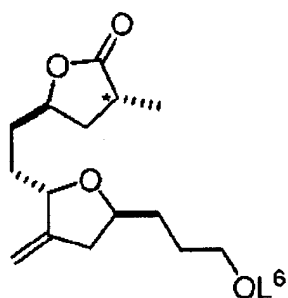
(IIa).

В дополнительном варианте осуществления изобретения
соединение формулы (IIa) по существу не содержит диастереомеров,
20 например, соединения с противоположной по характеру стереохимией
около хирального атома углерода, обозначенного звездочкой в
25 приведенной выше формуле. В таком варианте осуществления
изобретение относится к композиции, по существу диастереомерно
чистой, содержащей соединение формулы (IIa), в которой отношение
30 соединений формулы (IIa) к соединениям с противоположной по
характеру стереохимией около хирального центра, отмеченного
звездочкой, составляет, по меньшей мере, приблизительно 8:1 или
35 более, по меньшей мере, приблизительно 20:1 или более или
предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 30:1 или более.

40 Соединение формулы (IIa) является особенно важным, поскольку
оно в то же время является кристаллическим; соответствующее
45 неметилованное промежуточное соединение не является
кристаллическим и нуждается в очистке с помощью хроматографии.
Изобретение также относится к соединениям формулы (IIa) в
50 кристаллической форме.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к

соединению формулы (III):



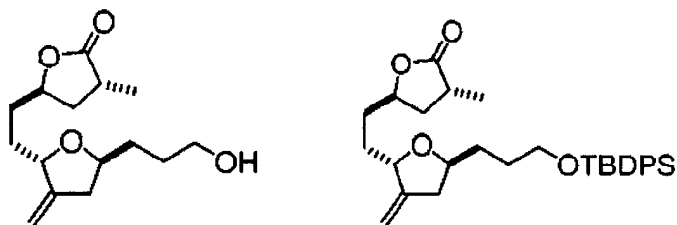
(III)

где: L^6 представляет собой атом водорода или защитную
 группу; или к его приемлемой соли. В таком варианте
 осуществления изобретение относится к значительно диастереомерно
 чистой композиции, содержащей соединение формулы (III), в
 которой отношение соединений формулы (III) к соединениям с
 противоположной по характеру стереохимией около хирального
 центра, отмеченного звездочкой, составляет, по меньшей мере,
 приблизительно 8:1 или более, по меньшей мере, приблизительно
 20:1 или более или предпочтительно, по меньшей мере,
 приблизительно 30:1 или более.

В дополнительном варианте осуществления изобретения L^6
 представляет собой атом водорода или взятый вместе с атомом
 кислорода, к которому он присоединен, представляет собой C_1 - C_{10} -
 силиловый эфир. Примеры таких C_1 - C_{10} -силиловых эфиров включают,
 но не ограничиваются перечисленным, триметилсилиловый эфир,
 триэтилсилиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, трет-
 бутилдифенилсилиловый эфир или триизопропилсилиловый эфир.

В дополнительном варианте осуществления изобретения
 соединение формулы (III) представляет собой:

5



Соединение AR Соединение AH

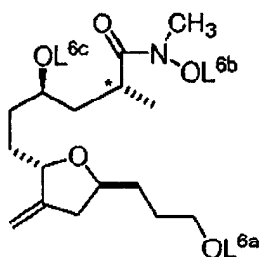
10

Изобретение также относится к композициям, содержащим указанные выше соединения, которые по существу не содержат диастереомеров.

15

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (IIIa):

20



25

(IIIa) ,

30

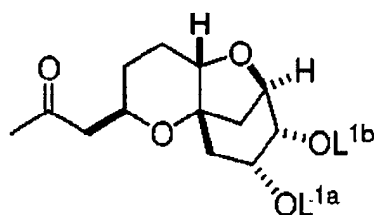
где каждый из L^{6a} , L^{6b} и L^{6c} представляет собой защитные группы, или к их солям. В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к композиции, содержащей соединение формулы (IIIa), где композиция по существу не содержит диастереомеров (например, соединений с противоположной по характеру стереохимией вокруг хирального центра, обозначенного звездочкой в приведенной выше формуле (IIIa)).

40

45

Изобретение также относится, по меньшей мере, частично к соединениям формулы (Id):

50



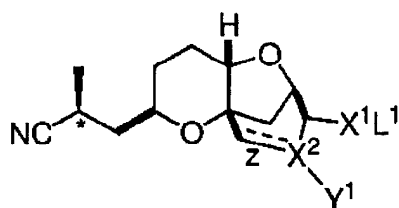
(Id) ,

где L^{1a} и L^{1b} независимо выбраны из атома водорода и защитной группы, или L^{1a} и L^{1b} вместе представляют собой двухвалентную защитную группу, или к их солям.

С. Способы

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к способу получения по существу диастеремерно чистой композиции, содержащей соединение формулы (I). Способ включает кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси диастереомеров в подходящих для кристаллизации условиях, таких, при которых образуется по существу диастеремерно чистая композиция, содержащая соединение формулы (I).

Смесь диастереомеров предпочтительно представляет собой смесь соединений формулы (I) с соединениями формулы (Ie), где указанные соединения формулы (Ie) представляют собой:



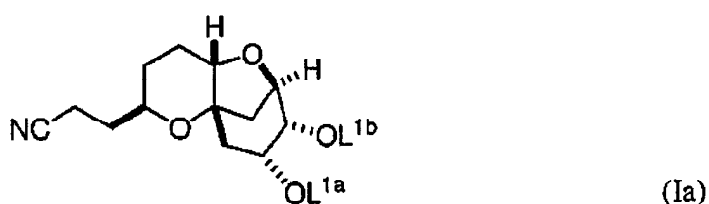
(Ie).

В одном из вариантов осуществления изобретения в композиции, по существу диастеремерно чистой, отношение соединений формулы (I) к соединениям формулы (Ie) составляет, по меньшей мере, приблизительно 8:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 10:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 20:1 или более или предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 30:1 или более. Для того чтобы повысить степень диастереомерной чистоты соединения формулы (I), можно проводить дополнительные перекристаллизации соединения в аналогичных подходящих условиях.

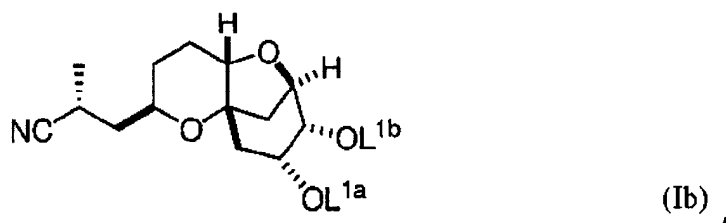
Подходящие условия кристаллизации выбирают таким образом, чтобы кристаллизации подвергался требуемый диастереомер. Примеры систем растворителей, которые можно применять для осуществления такой кристаллизации, включают, но не ограничиваются перечисленным, гептан/трет-бутилметилэфир и гептан/изопропанол. Подходящие условия также могут включать добавление основания. Примеры таких оснований включают C₁-C₆-алкоголяты (например, трет-бутилоксид или изопропоксид).

Альтернативно, также можно применять другие системы растворителей, такие как комбинации протонного растворителя (например, спирта, например, изопропанола) и антирастворителя (например, неполярного органического растворителя, например, гептана).

В дополнительном варианте осуществления изобретение также относится к способу синтеза соединения формулы (Ib) из соединения формулы (Ia) путем контактирования соединения формулы (Ia) с алкилирующим реагентом в подходящих условиях алкилирования. Соединение формулы (Ia) представляет собой:



и соединение формулы (Ib) представляет собой:



где L^{1a} и L^{1b} независимо выбраны из атома водорода и защитной

группы, или L^{1a} и L^{1b} вместе представляют собой двухвалентную защитную группу, при условии, что L^{1a} в формулах (Ia) и (Ib) являются одинаковыми, и L^{1b} в формулах (Ia) и (Ib) являются одинаковыми. Способ включает взаимодействие соединения формулы (Ia) в условиях алкилирования с образованием смеси, содержащей соединение формулы (Ib) и его диастереомеры; и кристаллизацию соединения формулы (Ib) из смеси в подходящих для кристаллизации условиях.

Чтобы повысить степень диастереомерной чистоты соединения формулы (Ib), можно проводить дополнительные перекристаллизации соединения в аналогичных подходящих условиях. Предпочтительно, смесь диастереомеров после двух или более кристаллизаций приводит к получению отношения соединений формулы (Ib) к соединениям с противоположной по характеру стереохимией вокруг хирального центра, обозначенного звездочкой в указанной выше формуле (Ib), которое составляет, по меньшей мере, приблизительно 8:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 10:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 20:1 или более или, по меньшей мере, приблизительно 30:1 или более.

В еще одном варианте осуществления изобретение также относится, по меньшей мере, частично к способу получения по существу диастереомерно чистой композиции, содержащей соединение формулы (I). Способ включает контактирование смеси диастереомеров с основанием при подходящей температуре, такой, при которой образуется по существу диастереомерно чистая композиция, содержащая соединение формулы (I).

Примеры оснований, которые можно применять в способе,

включают известные в данной области основания, такие как амидные основания, алкоголяты металлов и KHMDS. Основание может присутствовать в любом количестве, таком, при котором образуется требуемый диастереомер. Предпочтительно, основание присутствует в субстехиометрических количествах (например, менее одного эквивалента). В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретения подходящая температура составляет приблизительно менее -30°C . В дополнительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib).

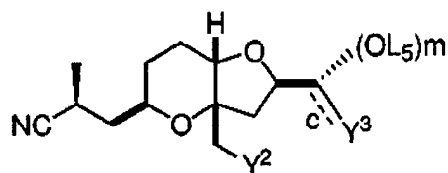
Если требуется кинетическое разделение стереоцентра, соединение формулы (I) или (II) можно обрабатывать субстехиометрическими количествами сильного основания (например, амидного основания, например, KHMDS) при низких температурах (например, приблизительно менее -30°C). Как только реакция осуществится, соединения формулы (I) или (II) можно выделять из системы растворителей, подходящей для кристаллизации и перекристаллизации. Примеры систем растворителей, которые можно применять, включают, но не ограничиваются перечисленным, гептан, гептан/ трет-бутилметиловый эфир и гептан/изопропанол.

Альтернативно, для повышения степени диастереомерной чистоты соединений формулы (I) и/или (II) также можно применять динамическое разделение, индуцированное кристаллизацией (CIDR). Например, соединения формулы (I) и/или (II) можно обрабатывать слабым основанием, таким как алкоголь (например, трет-бутилоксид калия или изопропоксид калия) в подходящей для кристаллизации системе растворителей. Примеры подходящих для

кристаллизации систем растворителей включают комбинации протонного растворителя (например, изопропанола) и антирастворителя (например, гептана) при некриогенных температурах, обеспечивающих получение очищенных соединений формулы (I) или (II).

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу получения по существу диастеремерно чистой композиции, содержащей соединение формулы (II). Способ включает кристаллизацию соединения формулы (II) из смеси диастереомеров в подходящих для кристаллизации условиях, таких, при которых образуется по существу диастеремерно чистая композиция, содержащая соединение формулы (II).

В одном из вариантов осуществления изобретения отношение соединений формулы (II) к соединениям формулы (IIb) в композиции составляет, по меньшей мере, приблизительно 8:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 10:1 или более, по меньшей мере, приблизительно 20:1 или более или предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 30:1 или более. Соединение формулы (IIb) представляет собой:



(IIb).

Чтобы повысить степень диастереомерной чистоты соединения формулы (II), можно проводить дополнительные перекристаллизации соединения в аналогичных подходящих условиях.

В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к способу синтеза соединения формулы (IIa) из

соединения формулы (Ib). Способ включает селективную кристаллизацию соединения формулы (Ib) в подходящих для кристаллизации условиях; и взаимодействие соединения формулы (Ib) в подходящих условиях, таких, при которых образуется соединение формулы (IIa). Предпочтительно, соединение формулы (IIa) по существу образуется без применения хроматографии. Соединение формулы (Ib) можно подвергать взаимодействию в подходящих условиях с образованием соединения формулы (IIa) после того, как оно было получено в диастереомерно очищенной форме с применением перекристаллизации. Кроме того, подходящие условия могут включать растворение кристаллического соединения формулы (Ib) в растворителе до его взаимодействия в подходящих условиях с образованием соединения формулы (IIa).

Подходящие условия синтеза соединений формулы (IIa) из соединений формулы (Ib) описаны, например, на схемах 5, 6, 8, 9 и 10. Способы селективной кристаллизации соединения формулы (I) или (Ib) из смеси диастереомеров в подходящих для кристаллизации условиях описаны выше.

Изобретение также относится, по меньшей мере, частично к способу синтеза соединения формулы (IIIa) из соединения формулы (IIa). Способ включает кристаллизацию соединения формулы (IIa) во вторых подходящих для кристаллизации условиях; взаимодействие соединения формулы (IIa) в подходящих условиях, таких, при которых образуется соединение формулы (IIIa).

Примеры вторых условий кристаллизации, подходящих для кристаллизации соединений формулы (IIa), включают растворение соединения в полярном растворителе (например, МТВЕ) и

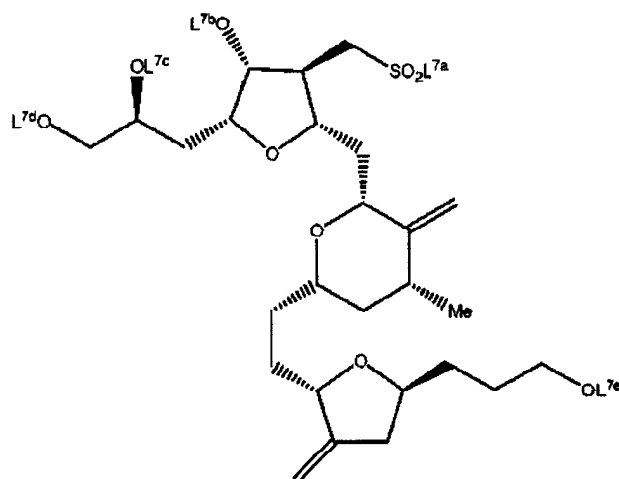
необязательно добавление к выпавшему в осадок соединению антирастворителя. Примеры антирастворителей, которые можно
5 применять, включают гептан. Предпочтительно, соединение формулы (IIa) подвергают взаимодействию в подходящих условиях с образованием соединения формулы (IIIa) после того, как оно было
10 получено в кристаллической форме.

В еще одном варианте осуществления изобретение также относится к способу синтеза соединения формулы (IIIa) из
15 соединения формулы (Ib). Способ включает селективную кристаллизацию соединения формулы (Ib) в подходящих для кристаллизации
20 условиях; и взаимодействие соединения формулы (Ib) в таких подходящих условиях, при которых образуется соединение формулы (IIIa). Предпочтительно, соединение формулы (IIIa) образуется по существу без применения хроматографии.

Соединение формулы (Ib) можно подвергать взаимодействию в
30 подходящих условиях с образованием соединения формулы (IIIa) после того, как оно было получено в диастереомерно очищенной форме с применением перекристаллизации. Кроме того, подходящие
35 условия могут включать растворение кристаллического соединения формулы (Ib) в растворителе до взаимодействия его в подходящих условиях с образованием соединения формулы (IIIa).

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу синтеза соединений формулы (IV). Способ включает
45 кристаллизацию соединения формулы (Ib) из смеси диастереомеров в подходящих для кристаллизации условиях, как описано выше; взаимодействие полученного селективной кристаллизацией
50 соединения формулы (Ib) с такими подходящими реагентами, при

которых синтезируют соединение формулы (IV). Соединение формулы (IV) представляет собой:



(IV) ,

где каждый из L^{7a} , L^{7b} , L^{7c} , L^{7d} и L^{7e} представляет собой защитную группу или атом водорода. Примеры L^{7a} включают фенил. Примеры L^{7b} включают метил. Примеры L^{7c} и L^{7d} включают TBS. Примеры L^{7e} включают атом водорода.

Примеры подходящих реагентов, которые можно применять для синтеза соединений формулы (IV) из соединения формулы (Ib), включают реагенты, описанные на схемах 5, 6, 8 и 9, с образованием соединения формулы (IIIa). Способы, которые можно применять для превращения соединения формулы (IIIa) в соединение формулы (IV) более подробно описаны в патентной заявке WO/2005/118565, включенной в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Соединение формулы (Ib) можно подвергать взаимодействию в подходящих условиях с образованием соединения формулы (IV) после того, как оно было получено в диастереомерно чистой форме с применением перекристаллизации. Кроме того, подходящие условия могут включать растворение кристаллического соединения формулы

(Ib) в растворителе до его взаимодействия в подходящих условиях с образованием соединения формулы (IV).

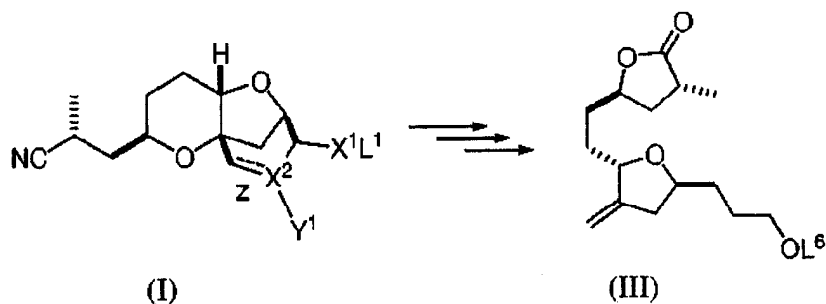
5 В дополнительном варианте осуществления изобретения соединение формулы (IV) образуется из соединения формулы (Ib) приблизительно с более чем 50%-ным выходом, приблизительно с
10 более чем 60%-ным выходом или приблизительно с более чем 70%-ным выходом.

15 В дополнительном варианте осуществления изобретение также относится к соединениям формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IV), (V) или иным
20 образом описанным здесь формулам. Изобретение также относится к композициям, содержащим соединения любой из указанных формул, по существу не содержащим диастереомеров. Изобретение также
25 относится к каждому из промежуточных соединений и описанных здесь способов.

30 В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к композициям, содержащим описанные здесь соединения и по существу не содержащим диастереомеров, например, соединений с
35 противоположной по характеру стереохимией вокруг хирального атома углерода, обозначенного звездочкой на схеме 1. Изобретение также относится к способам применения указанных соединений для
40 синтеза соединений формулы (IV), В-1939 или других аналогов галихондрина В.

45 Изобретение относится, по меньшей мере, частично к способам и промежуточным соединениям, предназначенным для превращения соединений формулы (I) в соединения формулы (III). Соединения
50 формулы (III) можно дополнительно превращать в соединения

формулы (IV) и/или галихондрин В или его аналоги.

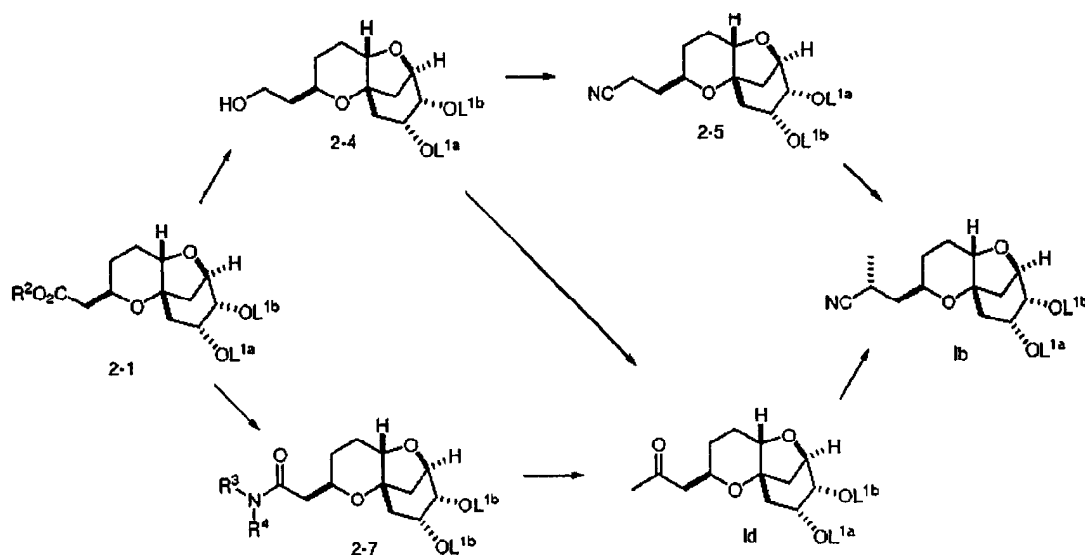


Соединения формулы (III) можно синтезировать с помощью описанных здесь способов. Изобретение относится, по меньшей мере, частично ко всем описанным здесь соединениям и промежуточным соединениям и способам синтеза соединений и промежуточных соединений.

Превращение соединения 2-1 в соединение формулы (Ib)

Соединения формулы (Ib) можно синтезировать из соединений формулы 2-1, как показано на схеме 2:

Схема 2



Соединение 2-1 можно превращать в соединение (Ib). На схеме 2 L^{1a} и L^{1b} представляют собой защитные группы. Примеры защитных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, C₁-C₆-алкиловые эфиры, арил-(C₁-C₆)-алкиловые эфиры, (C₁-C₁₀)-силиловые

эфиры, сложные C₁-C₆-алкиловые эфиры, циклические C₁-C₆-ацетали, циклические C₂-C₇-кетали и циклические карбонаты. Примеры R² включают атом водорода, C₁-C₆-алкил (например, метил, трет-бутил и т.д.), C₄-C₁₀-арил (например, фенил), и C₄-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкильные группы (например, бензил). Примеры R³ и R⁴ включают CH₃ и OCH₃' соответственно, или R³ и R⁴, взятые вместе, могут представлять собой (-CH₂CH₂)₂O.

Соединение **2-1** можно превращать в соединение **2-4** путем применения подходящего восстановителя. Примеры таких восстановителей включают, но не ограничиваются перечисленным, гидриды алюминия и борогидриды (например, BH₃, AlH₃, LiBH₄, LiAlH₄, NaBH₄, NaAlH₄, ZnBH₄).

Гидроксильную группу соединения **2-4** можно превращать в удаляемую группу, такую как сульфонат (например, MsO-, TsO-, TfO-) или атом галогена, но, не ограничиваясь перечисленным, с помощью описанных в литературе способов. Последующая обработка с помощью источника цианида (например, KCN или NaCN) приводит к образованию соединения **2-5**.

Альтернативно, соединение **2-4** можно превращать в соединение **2-5** путем окисления гидроксильной группы до альдегида с помощью описанных в литературе способов.

Превращение альдегида в нитрил можно обеспечить с помощью подходящих реагентов, таких как диметилфосфоцианидат/иодид самария, но, не ограничиваясь перечисленным. Соединение **2-5** можно алкилировать в подходящем растворителе, например, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, толуол, TBME, и затем подвергать обработке сильным основанием, таким как

амид металла или алкоголяты металлов (например, LDA, KHMDS или KO^tBu) и подходящим алкилгалогеном (например, X-Me) или
5 сульфонатом, чтобы получить соединение формулы (**Ib**).

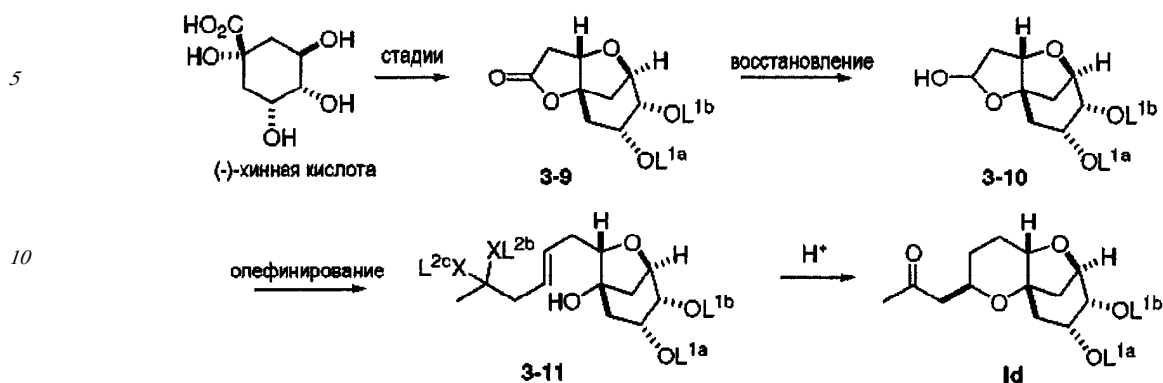
Альтернативно, с помощью способов, известных в данной области, соединение **2-1** можно превращать в соединение **2-7**.
10 Примеры таких способов включают, но не ограничиваются перечисленным, обработку гидрохлоридом N,O-диметилгидроксиламина/триметилалюминием. Соединение **2-7** можно превращать в соединение формулы (**Id**) путем обработки подходящим углеродным нуклеофилом. Примеры таких нуклеофилов включают, но
15 не ограничиваются перечисленным, реактивы Гриньяра (магнийгалоксидалкил).

Альтернативно, окисление соединения **2-4** до альдегида с последующим добавлением реактива Гриньяра или других углеродных нуклеофилов обеспечивает получение вторичного спирта. Окисление
20 с применением известных способов приводит к образованию соединения формулы (**Id**). Соединения формулы (**Ib**) можно синтезировать, например, путем обработки соединения формулы (**Id**) толуолсульфонилметилизоцианидом (TosMIC) в присутствии
25 алкоголятов металлов, таких как NaOEt и KO^tBu (J. Org. Chem. 42(19), 3114-3118, (1977)). Альтернативно, соединение формулы (**Id**) можно превращать в соединение формулы (**Ib**) с применением реагентов, таких как диметилфосфороцианидат/иодид самария, но,
30 не ограничиваясь перечисленным.

Превращение (-)-хинной кислоты в соединение формулы (**Id**)

Альтернативно, соединение формулы (**Id**) также можно синтезировать, как показано на схеме 3.
35

Схема 3



На схеме 3 L^{1a} и L^{1b} представляют собой защитные группы, которые описаны на схеме 2. L^{2b} и L^{2c} также представляют собой защитные группы, такие как циклические ацетали ($X=O$ и/или S), циклические кетали ($X=O$ и/или S) и циклические карбонаты ($X=O$), но не ограничиваются перечисленным.

Синтез соединения **3-9** из имеющейся в продаже (-)-хинной кислоты описан ранее (WO/2005/118565). Соединение **3-9** можно восстанавливать с помощью DIBAL или других реагентов, известных в данной области, таких как гидриды и борогидриды алюминия, получая при этом лактол **3-10**. Лактол **3-10** можно подвергать превращению с применением олефинирования по Виттигу или олефинирования по Жюлиа, получая при этом соединение **3-11**. Снятие защиты с последующим перемещением двойной связи и реакцией присоединения Михаэля приводит к образованию соединения (Id).

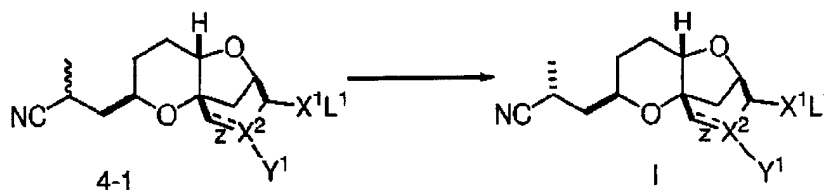
Более конкретно, олефинирование по Виттигу можно осуществлять с применением $\text{MeC(OL}^{2b}\text{)(OL}^{2c}\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3$ (получаемым *in situ*) в полярном растворителе (например, ТГФ, MeOH или DMF) при температуре в диапазоне от 0°C до 50°C . Последующие реакции,

катализируемые кислотой (например, снятие защиты, перемещение и присоединение Михаэля), можно осуществлять с помощью кислоты, такой как TsOH или HCl в полярном растворителе (например, ТГФ или ацетоне) при температуре в диапазоне от 10° до 30°С в течение приблизительно двух-четырех часов. Альтернативно, перемещение и реакцию присоединения Михаэля также можно осуществлять с помощью основания, такого как NaOMe в полярном растворителе (например, ТГФ или MeOH).

Превращение соединения 4-1 в соединение формулы (I)

Как показано на схеме 4, для получения соединений формулы (I) соединения формулы 4-1 (диастереомерная смесь) могут подвергаться изомеризации и кристаллизации.

Схема 4



На схеме 4 z представляет собой одинарную или двойную связь, при условии, что когда z представляет собой двойную связь, X² представляет собой C и Y¹ представляет собой атом водорода; и при условии, что когда z представляет собой одинарную связь, X² представляет собой CH или O; X¹ представляет собой O, S или CN, при условии, что когда X¹ представляет собой CN или S, X² представляет собой O; Y¹ представляет собой атом галогена, атом водорода или O-L², или отсутствует, когда X² представляет собой O; и L¹ и L² независимо выбраны из атома водорода и защитной группы, или L¹ и L² вместе представляют собой защитную группу,

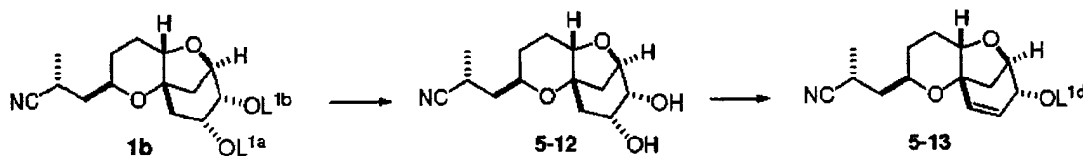
при условии, что когда X^1 представляет собой CN, L^1 отсутствует.

Диастереомеры формулы **4-1** можно превращать в соединения формулы (I) путем обработки субстехиометрическими количествами амидных оснований (например, KHMDS) при низких температурах (например, приблизительно менее -30°C). После того, как реакция гасится, соединения формулы (I) можно выделять и перекристаллизовывать из подходящих для кристаллизации систем растворителей, таких как гептан/ трет-бутилметилвый эфир и гептан/изопропанол, но не ограничиваясь перечисленным.

Альтернативно, для селективной кристаллизации соединений формулы (I) также можно применять динамическое разделение, индуцированное кристаллизацией (CIDR). Например, диастереомеры формулы **4-1** можно обрабатывать основанием, таким как алкоголят (например, трет-бутилоксид или изопропоксид) в подходящей для кристаллизации системе растворителей. Примеры подходящих для кристаллизации систем растворителей включают комбинации протонного растворителя (например, изопропанола) и антирастворителя (например, гептана) при некриогенных температурах для получения очищенных соединений формулы (I).

Превращение соединения формулы (Ib) в соединение 5-13

Схема 5



На схеме 5 значения L^{1a} и L^{1b} такие же, как описанные выше на схеме 2. L^{1d} представляет собой подходящую защитную группу, например, C_1 - C_6 -алкиловый эфир, арил- (C_1 - C_6)-алкиловый эфир,

сложный C₁-C₆-эфир или (C₁-C₁₀)-силиловый эфир.

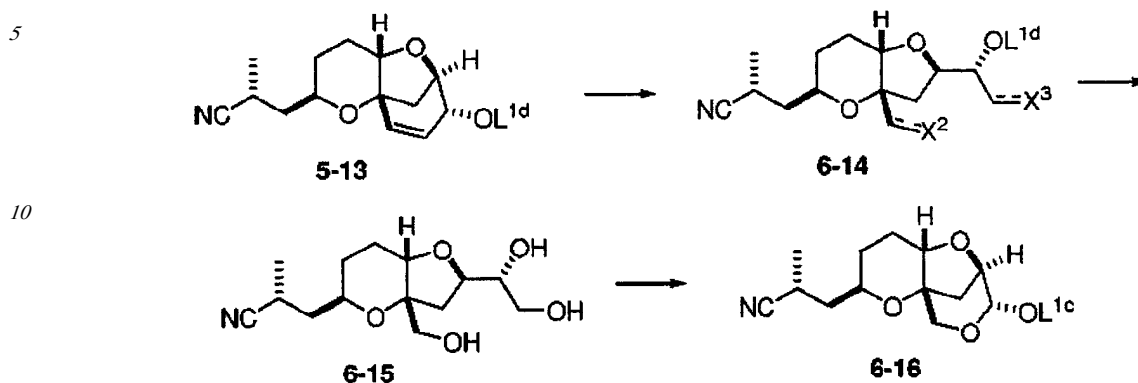
Снимать защиту с соединений формулы (**Ib**) можно различными способами, известными в данной области, в зависимости от природы L^{1a} и L^{1b}. Примеры реакций для снятия защиты включают, но не ограничиваются перечисленным, гидрирование, восстановление, окисление, снятие защиты, вызванное основанием и снятие защиты, вызванное кислотой. Специалист в данной области способен выбрать подходящую методику на основе признанных в данной области методик (см., например, публикацию "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е издание, John Wiley & Sons, Inc.).

Как только L^{1a} и L^{1b} удалены, соединение **5-12** со снятой защитой можно превращать в соединение **5-13** путем обработки соединения **5-12** 2-ацетокси-2-метилпропионилбромидом, каталитическим количеством воды в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил. Чтобы получить соединение **5-13**, полученное промежуточное соединение можно обрабатывать основанием (например, диазабициклоундеканом (DBU)).

Альтернативно, соединение **5-12** можно превращать в соединение **5-13** с применением многостадийного способа. Способ предусматривает селективную активацию одной гидроксильной группы с помощью галогена, MsO-, TsO- или TfO- и защиту оставшейся гидроксильной группы. Примеры подходящих защитных групп на данной стадии включают группы L^{1d}, такие как C₁-C₆-алкиловые эфиры, арил-(C₁-C₆)-алкиловые эфиры, сложные C₁-C₆-эфиры и (C₁-C₁₀)-силиловые эфиры. Промежуточное соединение можно преобразовывать в соединение **5-13**, применяя ранее описанные способы.

Превращение соединения 5-13 в соединение 6-16

Схема 6



На схеме 6 L^{1d} представляет собой атом водорода или защитную группу, C_1 - C_6 -алкиловый эфир, арил- (C_1 - C_6)-алкиловый эфир, сложный C_1 - C_6 -эфир или (C_1 - C_{10})-силиловый эфир. L^{1c} может представлять собой атом водорода или защитную группу, такую как, гликозид, C_1 - C_6 -алкил или сложный C_1 - C_6 -эфир, но не ограничивается перечисленным. Каждый из X^2 и X^3 может представлять собой атом кислорода или гидроксильной группы.

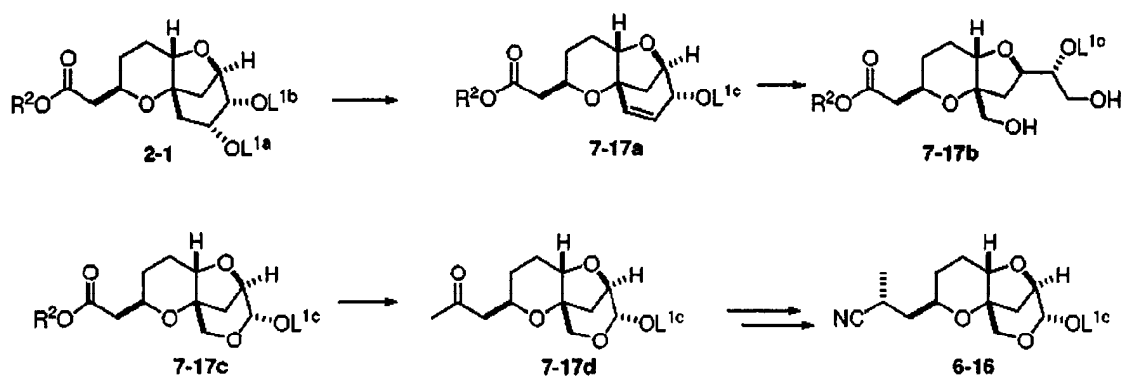
Окислительное отщепление олефина от соединения **5-13** можно осуществлять с применением озона в подходящем растворителе (например, метаноле) при температурах ниже 0°C . Можно обрабатывать аддуктом озона с применением известных в литературе способов, получая при этом соединение **6-14**, в котором каждый из X^2 и X^3 представляет собой карбонил или гидроксильную группу. Альтернативно, для получения соединения **6-14**, в котором каждый из X^2 и X^3 представляет собой карбонил, также можно применять оксид металла (например, тетраоксид осмия или перманганат калия и периодат натрия).

Когда каждый из X^2 и X^3 представляет собой карбонил, их можно восстанавливать, получая при этом соединение **6-14**, в

котором каждый из X^2 и X^3 представляет собой гидроксигруппу. Снятие защиты L^1 можно обеспечить, применяя известные в литературе способы (например, применение карбоната калия в метаноле) и получая при этом соединение **6-15**. Соединение **6-15** можно обрабатывать $NaIO_4$, получая при этом соединение **6-16**, в котором L^{1c} представляет собой H. Альтернативно, соединение **6-16** может содержать гликозидную (например, L^{1c} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, например, метил) защитную группу, которую можно присоединять, применяя известные в данной области способы, такие как применение метанола в присутствии кислотного катализатора.

Превращение соединения 2-1 в соединение 6-16

Схема 7



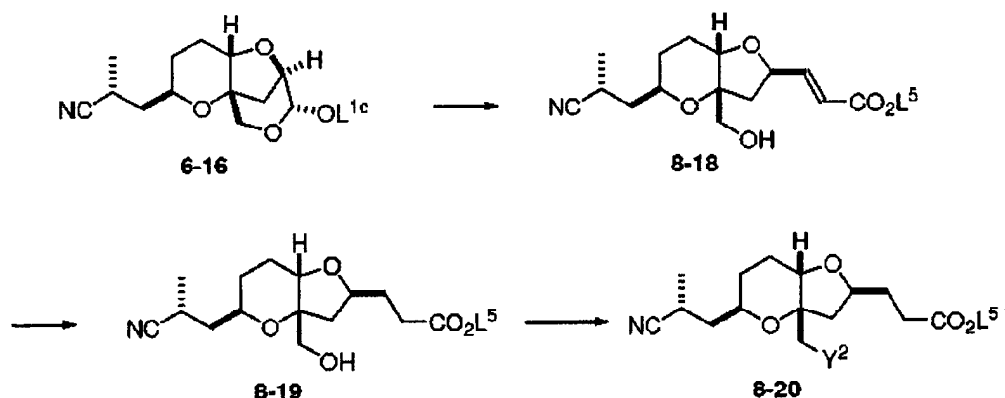
На схеме 7 показан альтернативный путь получения соединения **6-16**. Примеры R^2 включают атом водорода, C_1 - C_6 -алкильные (например, метильные, трет-бутильные и т.д.), C_4 - C_{10} -арильные (например, фенил) и C_4 - C_{10} -арил- C_1 - C_6 -алкильные группы (например, бензил). L^{1a} и L^{1b} представляют собой защитные группы, описанные выше. Примеры L^{1c} включают атом водорода и защитные группы, такие как гликозиды, C_1 - C_6 -алкил и C_1 - C_6 -ацетил.

Соединение **2-1** можно превращать в соединение **7-17d**, как описано на схемах 5 и 6. Обработка соединения **7-17d**

толуолсульфонилметилизоцианидом

(TosMIC)

и

изомеризация/кристаллизация обеспечивают получение соединения **6-****16**, как показано на схемах 2 и 4.Превращение соединения 5-16 в соединение 7-20**Схема 8**

Соединение **8-20** можно получать из **6-16**, как показано на
схеме 8. На схеме 8 L^{1c} представляет собой атом водорода или
защитную группу, как описано ранее; L^5 представляет собой C_1 - C_{10} -
алкил, C_4 - C_{10} -арил- C_1 - C_6 -алкил или C_4 - C_{10} -арил; и Y^2 представляет
собой сульфонат или галоген.

Когда L^{1c} не представляет собой водород, эфир подвергают
гидролизу с применением известных в литературе способов, получая
при этом лактол (**6-16**, $L^{1c}=H$). Лактол (**6-16**, $L^{1c}=H$) превращают в
соединение **8-18** с помощью реакции олефинирования, такой как
стабилизированная реакция Виттига, реакция Вадсворта-Хорнера-
Эммонса или олефинирование по Жюлиа. Олефинирование по Виттигу
можно осуществлять с помощью стабилизированного ильда, такого
как $Ph_3PCHCO_2L^5$, в полярном растворителе (например, ТГФ, MeOH или
DMF) при подходящей температуре (например, от $-78^\circ C$ до $50^\circ C$).
Олефинирование по Вадсворту-Хорнеру-Эммонсу можно осуществлять с
применением стабилизированного ильда (например, $(MeO)_2POCH_2CO_2L^5$)

в полярном апротонном растворителе (например, ТГФ или ACN) при
подходящей температуре (например, от -78°C до 25°C) в
5 присутствии подходящего основания (например, $t\text{BuOK}$, NaN или
 LiCl /третичных аминов (например, DBU, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Et_3N)).

Варианты указанных условий известны в данной области.
10 Например, относительно вариантов олефинирования по Вадсворту-
Хорнеру-Эммонсу см. публикации: Org. React. 25, 73-253, (1977) и
15 Tetrahedron Lett. 25, 2183 (1984). Кроме того, олефинирование по
Жюлиа можно осуществлять в полярном апротонном растворителе
(например, ТГФ, DME или галогенированном растворителе, например,
20 CH_2Cl_2) в присутствии алкилсульфона (например, алкил(бензотиазол-
2-илсульфонил)ацетата) и подходящего основания (например, BuLi ,
25 LDA, KNMDS или DBU) при подходящей температуре (например, от $-$
 78°C до 25°C). Варианты таких условий будут очевидны из
литературы по олефинированию по Жюлиа (см. Org. Biomol. Chem. 3,
30 1365-1368, (2005); Synlett, 26-28, (1998)).

Соединение **8-19** можно получать из соединения **8-18** с помощью
35 каталитического гидрирования, которое можно осуществлять в
присутствии металлического катализатора (например, палладия
(Pd/C) или платины (PtO_2)) в полярном растворителе (например,
40 EtOAc , MeOH). Предпочтительно реакцию осуществляют в атмосфере
водорода при давлении в диапазоне от 0,04 бар до 1,10 бар.

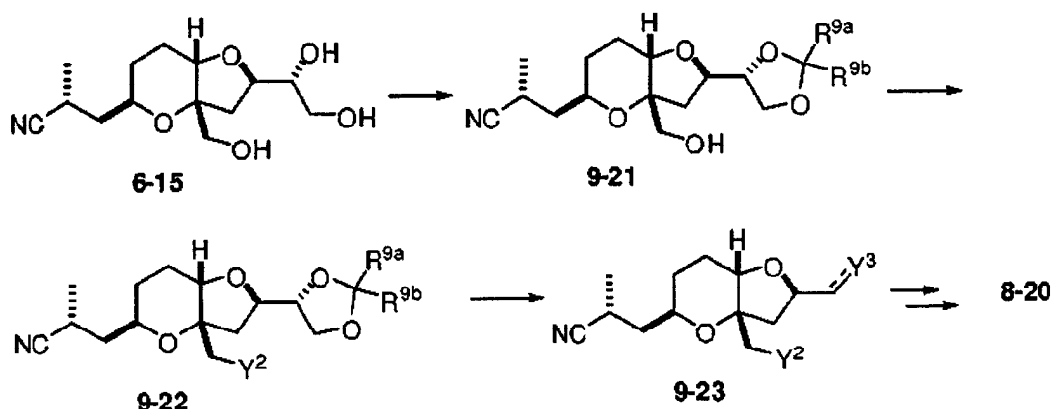
Гидроксильную группу в соединении **8-19** можно превращать в
45 удаляемую группу (например, MsO- , TsO- , TfO-), получая при этом
соединение **8-20**, с применением подходящего сульфонилангидрида
50 или сульфонилхлорида (например, MsCl , TsCl или Tf_2O) в полярном
апротонном растворителе (например, ТГФ или галогенированном

растворителе (например, CH_2Cl_2)), в присутствии подходящего основания (например, Et_3N).

Удаляемую группу в соединении **8-20** необязательно можно превращать в атом галогена. Указанную реакцию можно осуществлять в присутствии галогенирующего реагента (например, NaI или NaBr) в полярном растворителе (например, DMF или ацетоне). Альтернативно, преобразование гидроксильной группы в атом галогена можно осуществлять с применением галогенирующего реагента (например, NIS или NBS) в полярном растворителе (например, ТГФ) в присутствии Ph_3P и подходящего основания, такого как пиридин.

Превращение соединения 6-15 в соединение 8-20

Схема 9



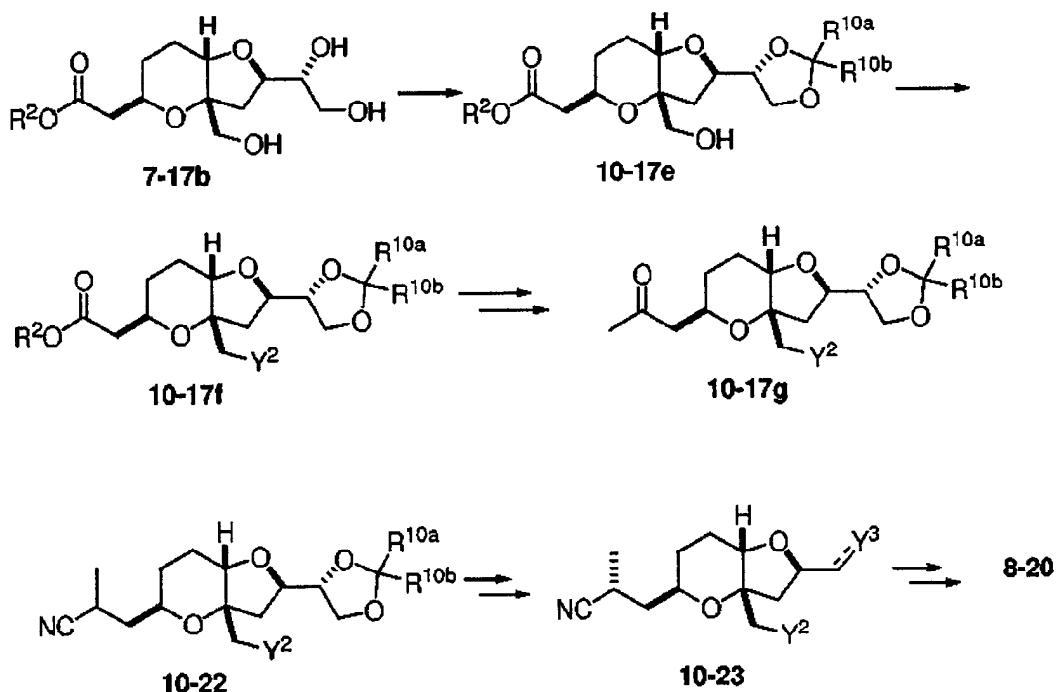
На схеме 9 показан еще один способ превращения соединения **6-15** в соединение **8-20**. На схеме 9 R^{9a} и R^{9b} представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил или, взятые вместе, представляют собой карбонильную группу; Y^2 представляет собой сульфонат или атом галогена; и Y^3 представляет собой O , OL^3 , или $\text{CHCO}_2\text{-L}^3$, в которой L^3 представляет собой атом водорода или защитную группу.

Как показано на схеме 9, соединение **8-20** можно получать из

соединения **6-15**, применяя известную в литературе методику защиты 1,2-диолов. Обработка неопентилгидроксильной группы соединения **9-21** (с применением способов, описанных на схеме 8) обеспечивает соединение **9-22**. Снятие защиты с соединения **9-22** с применением известных в литературе способов обеспечивает диол. Обработка полученного диола таким реагентом, как периодат натрия, обеспечивает альдегид **9-23** ($Y^3=O$). Обработка альдегида **9-23**, как описано на схеме 8, обеспечивает соединение **8-20**.

Превращение соединения 7-17b в соединение 8-20

Схема 10



Альтернативно, соединение **7-17b** можно превращать в соединение **8-20**, как показано на схеме 10. На схеме 10 R^2 включает C_1 - C_6 -алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; R^{10a} и R^{10b} представляют собой атом водорода, C_1 - C_6 -алкил или, взятые вместе, представляют собой карбонильную группу; Y^2 представляет собой сульфонат или атом галогена; и Y^3 представляет собой O, OL^3

D. Химические примеры

Пример 1: Синтез соединения AD из соединения AC

Соединение АС (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) растворяли в ТГФ (1,80 об.) и охлаждали до -75°C . Добавляли KHMDS (0,50 М раствор

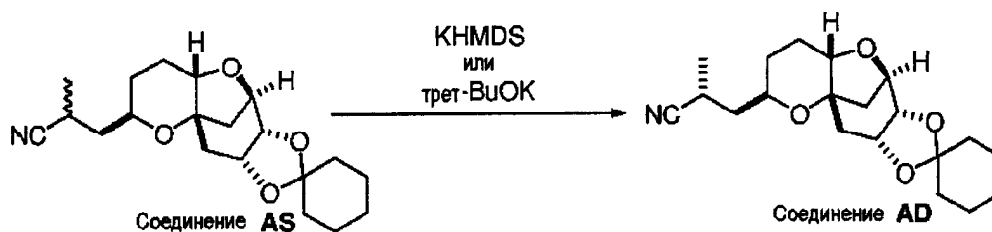
в толуоле, 6,60 об., 1,10 экв.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала -65°C . После окончания добавления перемешивание продолжали при -75°C в течение 30 минут. Добавляли раствор MeI (0,188 об., 1,01 экв.) в ТГФ (0,50 об.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала -65°C . После окончания добавления продолжали перемешивание при -75°C в течение 1 часа. Добавляли KHMDS (0,50 М раствор в толуоле, 0,60 об., 0,10 экв.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала -70°C , и продолжали перемешивание при -75°C в течение дополнительных 2,5 часов. При энергичном перемешивании добавляли водный 20%-ный по массе раствор NH_4Cl (1,50 вес. частей, 1,9 экв.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала -55°C . После окончания добавления полученной смеси давали возможность нагреться до -20°C . Добавляли воду (1,50 об.) и смесь дополнительно нагревали до 0°C . Двухфазную смесь переносили в реактор для выделения продукта реакции (реактор промывали МТВЕ (0,40 об.)) и продолжали энергичное перемешивание в течение 2 минут. Водный слой отделяли, органический слой промывали водой (2,0 об.). Органический слой концентрировали, оставшиеся растворители и воду удаляли азеотропной отгонкой с гептаном (1,50 об. \times 2), получая при этом сырой (неочищенный) продукт в виде твердого вещества желтого цвета (1,1 вес. частей, отношение диастереомеров=4,4:1).

Сырой (неочищенный) продукт (1,1 вес. частей) суспендировали в смеси гептан-МТВЕ (4:1 об./об., 5,0 об.) и нагревали до 80°C . Полученный раствор: 1) охлаждали до 70°C более 1 часа; 2)

выдерживали при 70°C в течение 0,5 часа; 3) охлаждали до 65°C более 0,5 часа (начиналось выпадение осадка); 4) выдерживали при 65°C в течение 0,5 часа; 5) охлаждали до 60°C более 0,5 часа; 6) выдерживали при 50°C в течение 0,5 часа; 7) охлаждали до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 40 часов. Кристаллы собирали фильтрованием, промывали гептаном (1 об. × 2) и сушили в атмосфере N₂/вакууме, получая при этом соединение AD в виде светлого желтовато-коричневого порошка (0,69 вес. частей, 0,66 экв., отношение диастереомеров=34:1). Маточный раствор концентрировали, получая при этом эимерную смесь (соединение AS) в виде твердого вещества желтого цвета (эимерная смесь, 0,38 вес. частей, отношение диастереомеров: соединение AD: эимер = 1:2,2).

Пример 2: Диастереомерная очистка соединения AD от соединения AS

Схема 12



Для превращения нежелательного эимера C25 в требуемый изомер C25 в реакции, показанной на схеме 12, применялся каждый из следующих способов с применением либо стереоселективного депротонирования-протонирования, либо динамического разделения, индуцированного кристаллизацией (CIDR).

Способ 1: Соединение AS (1 вес. часть, 1 об., отношение диастереомеров=1:2,2) растворяли в толуоле (2,6 об.) и охлаждали

до -20°C . Добавляли KHMDS (0,50 М раствор в толуоле, 3,4 об., 0,60 экв.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала -16°C . После окончания добавления перемешивание продолжали при -20°C в течение 15 минут. При энергичном перемешивании добавляли 20%-ный по массе водный раствор NH_4Cl (1,0 вес. часть, 1,3 экв.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала -15°C . Спустя 5 минут, смеси давали нагреться до 0°C . Органический слой отделяли, промывали водой (2,0 об.) и концентрировали. Оставшиеся растворители и воду удаляли азеотропной отгонкой с гептаном (3,0 об. \times 2), получая при этом сырой продукт в виде смеси твердого вещества желтого цвета и масла (отношение диастереомеров=2,6:1). Сырой продукт суспендировали в смеси гептан-МТБЕ (5:1, об./об., 3,0 об.) и нагревали до 80°C . Полученный прозрачный раствор охлаждали до комнатной температуры (23°C) более 3 часов (выпадение осадка начиналось при 45°C). Кристаллы собирали фильтрованием, промывали: 1) смесью гептан-МТБЕ (5:1 об./об., 1,0 об.); 2) гептаном (1,0 об.) и сушили в атмосфере N_2 /вакууме, получая при этом соединение AD в виде белого порошка (0,31 вес. частей, 0,31 экв., 0,08 экв.). Маточный раствор концентрировали, получая при этом соединение AS (0,69 вес. частей, отношение диастереомеров=1:1).

Способ 2: Соединение AS (1 вес. часть, 1 об., отношение диастереомеров=1:1) растворяли в смеси гептан-МТБЕ (5:1 об./об., 2,0 об.) и при 23°C добавляли KHMDS (0,50 М раствор в толуоле, 0,40 об., 0,07 экв.). Перемешивание продолжали в течение 10 минут и охлаждали смесь до 0°C . Добавляли соединение AD (0,0001

вес. часть, 0,0001 экв.) и продолжали перемешивание в течение дополнительных 30 минут (выпадение осадка увеличивалось). При энергичном перемешивании добавляли 20%-ный по массе водный раствор NH_4Cl (0,20 вес. части, 0,26 экв.). Полученную смесь разбавляли EtOAc (2,0 об.) для растворения осадка соединения AD. Органический слой отделяли, промывали водой (1,0 об.) и концентрировали. Оставшиеся растворители и воду удаляли азеотропной отгонкой с гептаном (5 об. \times 2), получая при этом сырой продукт в виде смеси твердого вещества желтого цвета и масла (отношение диастереомеров=2,3:1). Сырой (неочищенный) продукт суспендировали в смеси гептан-МТБЕ (3:1 об./об., 1,5 об.) и нагревали до 80°C. Полученный прозрачный раствор охлаждали до 20°C более 3 часов (при 50°C начиналось выпадение осадка). Кристаллы собирали фильтрованием, промывали смесью гептан-МТБЕ (4:1 об./об., 1 об.) и сушили в атмосфере N_2 /вакууме, получая при этом соединение AD в виде белого порошка (0,22 вес. частей, 0,22 экв., 0,04 экв.).

Способ 3 (CIDR): Соединение AS (1 вес. часть, 1 об., отношение диастереомеров=1:5) растворяли в гептане (5 об.) при 23°C. Добавляли трет-BuOK (1,0 М раствор в ТГФ, 0,29 об., 0,10 экв.) и продолжали перемешивание в течение 10 минут. Выпавшие осадки собирали фильтрованием, промывали гептаном (10 об.) и сушили, получая при этом соединение AD в виде светлого желтовато-коричневого порошка (0,36 вес. частей, 0,36 экв., отношение диастереомеров=7,3:1, отношение диастереомеров в фильтрате=3,7:1).

Способ 4: Соединение AS (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.,

отношение диастереомеров=1:1,7) растворяли в толуоле (5,0 об.) и охлаждали до $-70\sim-75^{\circ}\text{C}$. Добавляли KNMDS (0,5 М раствор в толуоле, 0,500 экв., 2,88 об., 2,53 вес. частей), в то же время, поддерживая температуру внутри реактора ниже -65°C . Полученную смесь снова охлаждали до $-70\sim-75^{\circ}\text{C}$ и продолжали перемешивание при $-70\sim-75^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов. Добавляли 20%-ный по массе раствор NH_4Cl (водный раствор, 2,00 вес. части), в то же время, поддерживая температуру внутри реактора ниже -60°C . После окончания добавления смеси давали нагреться до 0°C в течение более 1,5~2 часов. При перемешивании добавляли МТВЕ (4,00 об., 2,96 вес. частей) и воду (4,00 об., 4,00 вес. части) и давали возможность полученной двухфазной смеси распределиться между несмешивающимися растворителями. Органический слой (отношение диастереомеров=6,5:1) отделяли, последовательно промывали: 1) 20%-ным по массе раствором лимонной кислоты (водный раствор, 1,0 вес. частей); 2) водой (3,00 об.); 3) водой (3,00 об.) и частично концентрировали до ~2 об. в вакууме. Остаток подвергали замене растворителя на гептан (6,00 об. \times 2, каждый раз частичное концентрирование до ~2 об. в вакууме) и разбавляли смесью гептан-IPA (6:1 об./об., 3,5 об.). Смесь нагревали до 60°C , охлаждали до $15-20^{\circ}\text{C}$ более 4 часов и дополнительно перемешивали при $15-20^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. Кристаллы собирали фильтрованием, промывали смесью гептан-IPA (9:1 об./об., 2,0 об.) и сушили в атмосфере N_2 /вакууме, получая при этом соединение AD (0,4 вес. частей, 0,4 экв., отношение диастереомеров =57:1) в виде светлого желтовато-коричневого порошка.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,40-4,44 (1H, м), 4,30 (1H, дд,

5

15

20

Пример 3: Синтез соединения AJ из соединения AD

25



35

солевым раствором (2,0 об.) и концентрировали. Оставшиеся растворители удаляли азетропной отгонкой с ацетонитрилом (8,0 об. × 2), получая при этом сырой продукт в виде твердого вещества желтого цвета (0,62 вес. частей, 0,080 экв.).

Сырое (неочищенное) соединение AJ (1 вес. часть, 1 об.) суспендировали в IPA (6,0 об.) и нагревали до 80°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры более 1 часа. Смесь дополнительно охлаждали до 0°C и продолжали перемешивание при 0°C в течение дополнительного часа. Осадки собирали фильтрованием, промывали холодным IPA (2,0 об.) и сушили, получая при этом соединение AJ в виде белого порошка (0,72 вес. частей, 0,72 экв.).

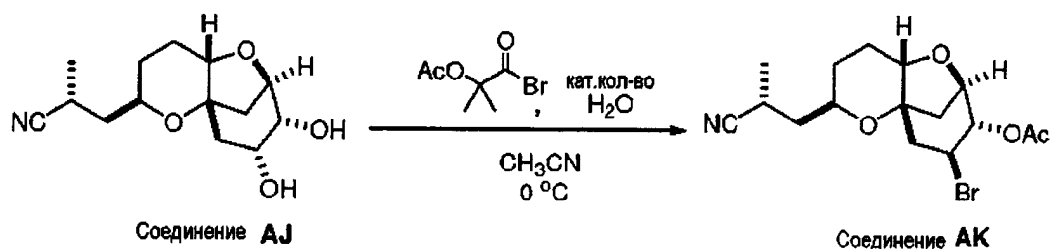
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,37 (1H, дд, J=6,5, 5,0 Гц), 3,97-4,04 (1H, м), 3,88-3,89 (1H, м), 3,74-3,79 (1H, м), 3,42 (1H, дд, J=10,0, 7,0 Гц), 2,91-2,99 (1H, м), 2,56 (1H, ушир.), 2,37-2,41 (1H, м), 2,27 (1H, ушир.), 2,05-2,11 (1H, м), 1,96-2,00 (1H, м), 1,82 (1H, д, J=11,5 Гц), 1,75 (1H, т, J=11,5 Гц), 1,65-1,70 (1H, м), 1,54-1,61 (2H, м), 1,47-1,53 (1H, м), 1,32 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,15-1,24 (1H, м)

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 122,93, 77,71, 77,00 (перекрывается сигналом хлороформа), 73,60, 69,14, 68,45, 67,04, 43,66, 40,38, 29,88, 28,85, 28,37, 22,48, 18,53

¹³C ЯМР (125 МГц, ацетон-d₆) δ 122,60, 77,77, 77,04, 73,32, 69,40, 68,34, 66,55, 44,02, 40,11, 29,93, 28,74, 28,16, 22,25, 17,95

LRMS (ESI): найденное значение m/z 289,95 [M+Na]⁺

Точка плавления 189°C

Пример 4: Синтез соединения АК из Соединение АЈ**Схема 14**

15 Соединение АЈ (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) суспендировали в ацетонитриле (5,00 об.) и охлаждали до 0°C. Добавляли 2-ацетокси-2-метилпропионилбромид (0,938 вес. частей, 0,656 об.) с

20 такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала 7°C. После окончания добавления добавляли воду (0,002 об., 3 мол. %) и продолжали перемешивание при 0°C в течение

25 дополнительного часа. Реакционную смесь разбавляли МТВЕ (5,0 об.). После того, как температура внутри реактора снижалась до

30 0°C, при энергичном перемешивании осторожно добавляли 10%-ный по массе водный раствор NaHCO_3 (5,0 об., 3,4 экв.), поддерживая при этом температуру внутри реактора ниже 7°C, и давали возможность

35 полученной смеси распределиться между несмешивающимися растворителями. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали МТВЕ (5,0 об.). Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) 10%-ным по массе водным раствором NaHCO_3 (2,0 об., 1,4 экв.); 2) водой (2,0 об.); 3) насыщенным

45 солевым раствором (2,0 об.) и концентрировали, получая при этом сырое (неочищенное) соединение АК в виде светло-коричневого

50 масла (1,47 вес. частей, 1,04 экв.). Сырой продукт сушили азеотропной отгонкой с толуолом (4 об. \times 3) и применяли для

следующей реакции без очистки.

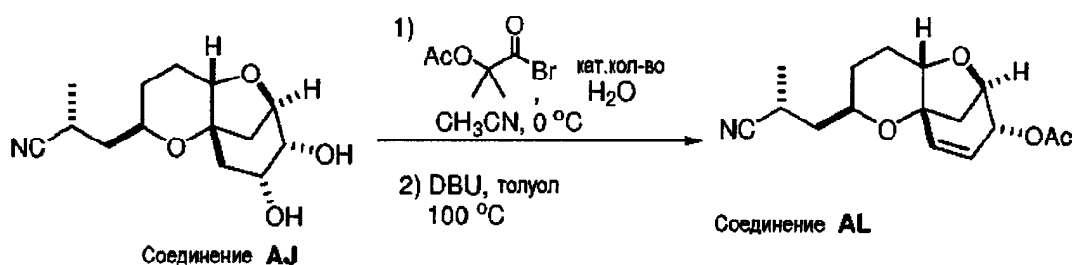
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 5,20 (1H, ушир.), 4,38 (1H, дд, $J=6,5$, 3,5 Гц), 4,21-4,23 (1H, м), 4,04 (1H, дд, $J=10,0$, 7,0 Гц), 3,79-3,83 (1H, м), 2,90-2,98 (1H, м), 2,51-2,56 (2H, м), 2,30-2,34 (1H, м), 2,11-2,15 (1H, м), 2,07 (3H, с), 1,65-1,71 (1H, м), 1,57-1,62 (3H, м), 1,49-1,55 (1H, м), 1,32 (3H, д, $J=6,5$ Гц), 1,21-1,30 (1H, м)

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,39, 122,79, 78,13, 75,49, 75,42, 73,76, 68,45, 44,66, 43,48, 40,11, 29,48, 28,88, 28,38, 22,40, 21,12, 18,46

LRMS (ESI): найденное значение m/z 393,96 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Пример 5: Синтез соединения AL из соединения AJ

Схема 15

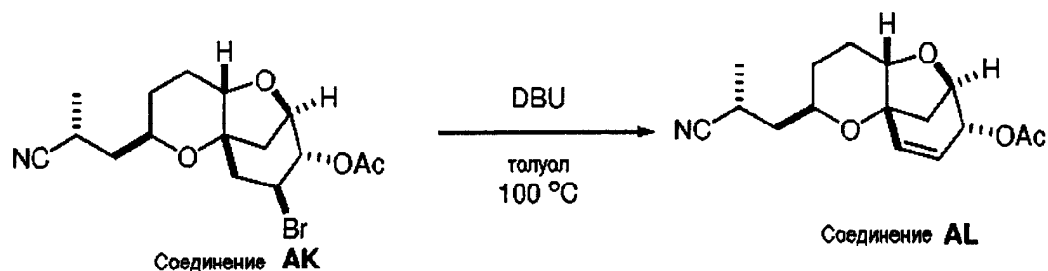


Соединение AJ (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) суспендировали в ацетонитриле (3,0 об.) и охлаждали до 0°C. Добавляли 2-ацетокси-2-метилпропионилбромид (1,02 вес. частей, 1,30 экв.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала 2°C. После окончания добавления добавляли смесь ацетонитрил-вода (вода (0,0020 об., 0,030 экв.) и ацетонитрил (0,020 об.)) и продолжали перемешивание при 0°C в течение 2 часов. При энергичном перемешивании добавляли 10%-ный по массе водный раствор NaHCO_3 (5,0 об.) с такой скоростью, при которой

температура внутри реактора не превышала 8°C (выделение CO₂). При энергичном перемешивании добавляли толуол (4,3 вес. части, 5,0 об.) и продолжали энергичное перемешивание в течение 3 минут. Давали смеси возможность распределиться между несмешивающимися растворителями и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали толуолом (2,6 вес. частей, 3,0 об.). Все органические слои объединяли и последовательно промывали: 1) 10%-ным по массе водным раствором NaHCO₃ (3,0 об.); 2) водой (2,0 об.).

Органический слой переносили в реактор и подвергали дистилляции при атмосферном давлении для удаления 5 вес. частей растворителя. Дистилляция включала нагревание органического слоя до 90°C для удаления ацетонитрила и последующее нагревание смеси приблизительно до 110°C для удаления толуола. После охлаждения до 80°C, добавляли толуол (2,50 вес. части, 3 об.) с последующим добавлением DBU (1,12 об., 1,14 вес. частей, 2,00 экв.). Смесь повторно нагревали до 100°C и энергично перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1,00 М водный раствор HCl (4,5 об., 1,2 экв.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала 8°C. Полученной смеси давали возможность распределиться между несмешивающимися растворителями. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали толуолом (1,73 вес. частей, 2,0 об.). Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) 1,00 М водным раствором HCl (0,50 об., 0,13 экв.); 2) 10%-ным по массе водным раствором NaHCO₃ (1,0 об.); 3) водой (2,0 вес. частей, 2,0 об.), и концентрировали. Оставшийся толуол удаляли

Схема 16



Стр.: 66

смеси распределиться между несмешивающимися растворителями.

Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали МТВЕ (5,0

об.). Все органические слои объединяли, последовательно

промывали: 1) водой (2,0 об.); 2) 10%-ным по массе раствором

NaHCO_3 (2,0 об.); 3) водой (2,0 об.) и концентрировали, получая

при этом смесь светлого коричневого масла и воды. Оставшуюся

воду удаляли азеотропной отгонкой с гептаном (3,0 об. \times 3),

получая при этом сырое (неочищенное) соединение AL в виде

твердого вещества желтого цвета (0,65 вес. частей, 0,83 экв.)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,16 (1H, д, $J=10$ Гц), 5,60-5,63

(1H, м), 5,01-5,02 (1H, м), 4,34-4,36 (1H, м), 3,80-3,85 (1H,

м), 3,42 (1H, дд, $J=5,0, 2,0$ Гц), 2,93-3,01 (1H, м), 2,53-2,57

(1H, м), 2,07-2,12 (1H, м) 2,03 (3H, с), 1,56-1,72 (4H, м),

1,49-1,55 (1H, м), 1,32 (3H, д, $J=6,5$ Гц), 1,22-1,30 (1H, м)

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,10, 142,16, 122,82, 122,42,

79,43, 75,26, 74,81, 69,52, 68,48, 40,36, 29,62, 28,90, 28,77,

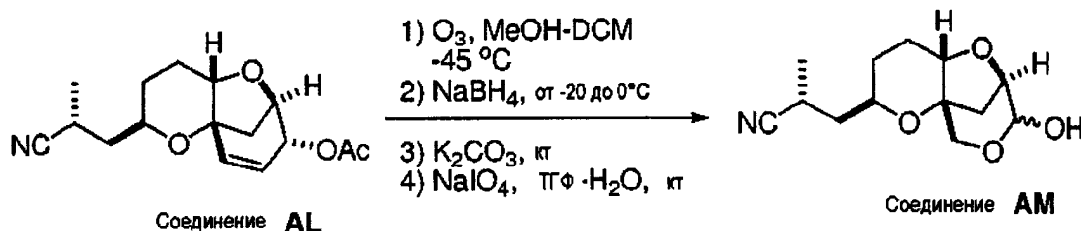
22,49, 21,26, 18,54

LRMS (ESI): найденное значение m/z 314,04 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Точка плавления 92°C

Пример 7: Синтез соединения AM из соединения AL

Схема 17



Соединение AL (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) растворяли в

MeOH-DCM (5:3 об./об., 8,0 об.) и охлаждали до -47°C . Через смесь барботировали O_3 , поддерживая температуру внутри реактора ниже -42°C . После полного расхода соединения AL избыток O_3 удаляли барботированием N_2 до тех пор, пока тест на пероксид на выходном патрубке реактора не был отрицательным.

Затем реакционной смеси давали нагреться до -25°C и добавляли NaBH_4 (0,0753 вес. частей, 0,580 экв.), в то же время, поддерживая температуру внутри реактора ниже -17°C . После окончания добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа и затем давали нагреться до 0°C . Добавляли NaBH_4 (гранулы, 0,0753 вес. частей, 0,580 экв.) (в то же время, поддерживая температуру внутри реактора ниже 3°C) и продолжали перемешивание при 0°C в течение одного часа.

При 0°C добавляли K_2CO_3 (0,712 вес. частей, 1,50 экв.) и давали реакционной смеси нагреться до 20°C . После полного расхода промежуточного ацетатного соединения (приблизительно 4 часов), реакционную смесь охлаждали до 0°C и при энергичном перемешивании добавляли 10%-ный по массе водный раствор HCl (5,1 вес. частей, 4,1 экв.), доводя значение pH до 6-7.

Полученную двухфазную смесь частично концентрировали (приблизительно до 5,6 вес. частей) для удаления летучих компонентов, повторно разбавляли смесью вода-ТГФ (1:1 об./об., 4,0 об.) и охлаждали до 15°C . Добавляли NaIO_4 (1,47 вес. частей, 2,00 экв.) и перемешивали полученную взвесь при 20°C до полного расхода триола (приблизительно 3 часа). Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (6,0 об.), энергично перемешивали в течение 5 минут и фильтровали через рыхлый слой целита (2 вес. части).

Фильтрат (F-1) отделяли и отстаивали, образовавшийся на фильтре остаток промывали смесью EtOAc-EtOH (9:1 об./об., 4,0 об.) (фильтрат: F-2). К F-1 добавляли NaCl (1,0 вес. часть), полученную смесь энергично перемешивали в течение 5 минут и давали возможность распределиться между несмешивающимися растворителями. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали с помощью F-2. Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) 10%-ным по массе водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1,0 вес); 2) водой (1,0 об.); 3) водой (1,0 об.) и концентрировали, получая при этом твердое вещество белого цвета. Оставшуюся воду и растворители удаляли азеотропной отгонкой с EtOAc (6,0 об. \times 3), получая при этом сырой продукт в виде твердого вещества белого цвета (0,84 вес. частей, 0,96 экв.). Сырой продукт суспендировали в смеси гептан-EtOAc (1:1 об./об., 3,5 об.) и нагревали до 80°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры более 2 часов (при -65°C начиналось выпадение осадка). Смесь дополнительно охлаждали до 0°C и продолжали перемешивание в течение дополнительного часа. Кристаллы собирали фильтрованием, промывали холодной смесью гептан-EtOAc (1:1 об./об., 1,8 об.) и сушили в атмосфере N_2 /вакууме, получая при этом соединение AM в виде белого порошка (0,58 вес. частей, 0,67 экв.). Маточный раствор концентрировали, суспендировали в смеси гептан-EtOAc (4:3 об./об., 0,9 об.) и нагревали до 80°C. Полученный прозрачный раствор охлаждали до 20°C более 2 часов. Смесь дополнительно охлаждали до 0°C и продолжали перемешивание в течение дополнительного часа. Кристаллы собирали фильтрованием, промывали холодной смесью

гептан-EtOAc (4:3 об./об., 0,50 об.) и сушили в атмосфере N₂/вакууме, получая при этом дополнительное количество соединения
 5 AM в виде белого порошка (0,068 вес. частей, 0,08 экв.).

¹H ЯМР (для главного аномера, 500 МГц, CDCl₃) δ 4,96 (1H, с), 4,17 (1H, дд, J=6,0, 3,5 Гц), 3,90 (1H, д, J=9,5 Гц), 3,82-
 10 3,74 (2H, м), 3,41 (1H, дд, J=10, 3,0 Гц), 3,01 (1H, с), 2,95-
 2,85 (1H, м), 2,51-2,45 (1H, м), 2,22-2,15 (1H, м), 1,72-1,64
 15 (1H, м), 1,63-1,48 (3H, м), 1,29 (3H, д, J=13 Гц), 1,30-1,18
 (1H, м)

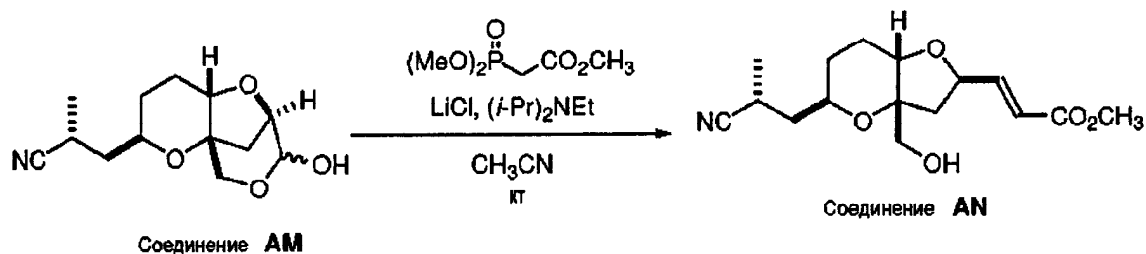
¹³C ЯМР (для главного аномера, 125 МГц, CDCl₃) δ 122,81,
 20 92,46, 77,17, 75,70, 72,43, 71,18, 68,36, 40,28, 29,82, 28,70,
 28,40, 22,42, 18,52

LRMS (ESI): найденное значение m/z 307,99 [M+MeOH+Na]⁺

Точка плавления 116°C

Пример 8: Синтез соединения AN из соединения AM

30 Схема 18



40 Соединение AM (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) суспендировали в ацетонитриле (4,0 об.) и охлаждали до 10°C. Добавляли LiCl
 45 (0,184 вес. части, 1,10 экв.) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,825 об., 1,20 экв.). После того как температура внутри реактора снижалась до 10°C, добавляли
 50 триметилфосфоацетат (0,703 об., 1,10 экв.) с такой скоростью,

при которой температура внутри реактора не превышала 13°C. После
 окончания добавления реакционную смесь перемешивали при 10°C в
 течение одного часа и затем давали ей нагреться до 20°C.
 Продолжали перемешивание при 20°C до полного расхода соединения
 АМ. Реакционную смесь разбавляли МТВЕ (8,0 об.) и охлаждали до
 0°C. При энергичном перемешивании добавляли 1,00 М водный
 раствор HCl (5,0 об., 1,5 экв.), в то же время, поддерживая
 температуру внутри реактора ниже 8°C, и давали возможность
 полученной двухфазной смеси распределиться между
 несмешивающимися растворителями. Органический слой отделяли,
 водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (4,0 об. & 2,0 об.).
 Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1)
 10%-ным по массе водным раствором NaHCO₃ (3,0 об.); 2) водой (2,0
 об.) и концентрировали, получая при этом соединение АН в виде
 бледно-желтого масла (Е:Z ~ 20:1).

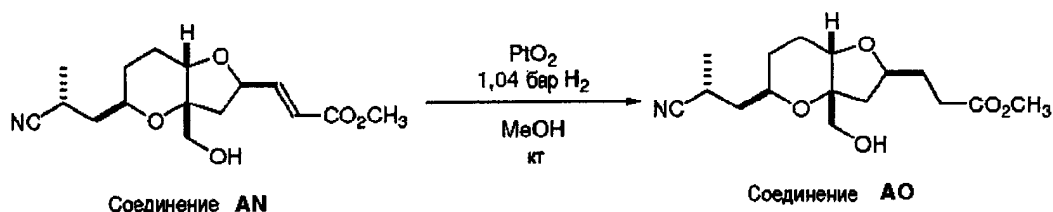
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,87 (1H, дд, J=16,0, 3,5 Гц),
 6,02 (1H, дд, J=16,0, 1,5 Гц), 4,81-4,86 (1H, м), 4,02 (1H, дд,
 J=9,0, 6,0 Гц), 3,86-3,91 (1H, м), 3,73 (3H, с), 3,46-3,52 (2H,
 м), 2,87-2,94 (1H, м), 2,51 (1H, дд, J=14,0, 10,0 Гц), 2,14 (1H,
 дд, J=7,5, 5,5 Гц), 1,92-1,98 (1H, м), 1,75-1,83 (1H, м), 1,66-
 1,74 (3H, м), 1,61-1,45 (1H, м), 1,33 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,27-
 1,35 (1H, м)

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 166,95, 148,24, 123,08, 120,00,
 84,03, 74,31, 74,25, 67,85, 67,77, 51,85, 40,23, 35,52, 26,80,
 24,18, 22,27, 18,30

LRMS (ESI): найденное значение m/z 332,05 [M+Na]⁺

Пример 9: Синтез соединения АО из соединения АН

Схема 19



В реактор загружали PtO_2 (0,73 масс. %, 1,0 мол. %) в атмосфере N_2 . В атмосфере N_2 добавляли раствор соединения АН в MeOH (10,0 об.). Полученную взвесь охлаждали до 15°C и перемешивали в атмосфере H_2 при давлении 1,04 бар. Спустя два часа реакцию смесь нагревали до 20°C и продолжали перемешивание до полного расхода соединения АН. Реакционную смесь фильтровали через рыхлый слой целита (1 вес. часть) и образовавшийся на фильтре остаток промывали MeOH (5,0 об.). Фильтрат концентрировали, оставшийся MeOH удаляли азеотропной отгонкой с безводным DCM (3,0 об. \times 2), получая при этом соединение АО в виде окрашенного в серый цвет масла (1,06 вес. частей, 1,05 экв.). Сырой продукт применяли для следующей реакции без очистки.

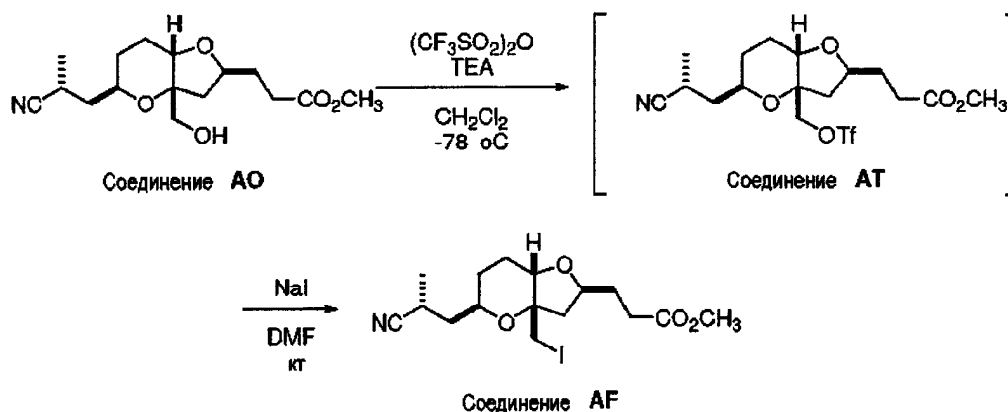
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,18-4,23 (1H, м), 3,82-3,91 (2H, м), 3,67 (3H, с), 3,53 (2H, д, $J=6,5$ Гц), 2,86-2,93 (1H, м), 2,40-2,46 (1H, м), 2,31-2,38 (2H, м), 2,17 (1H, т, $J=7,0$ Гц), 1,85-1,92 (1H, м), 1,59-1,84 (6H, м), 1,49 (1H, дд, $J=14,0, 5,5$ Гц), 1,32 (3H, д, $J=7,5$ Гц), 1,23-1,30 (1H, м)

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 173,90, 123,10, 84,23, 74,90, 73,28, 68,31, 67,73, 51,81, 40,28, 35,99, 31,75, 30,78, 27,12, 24,03, 22,27, 18,32

LRMS (ESI): найденное значение m/z 334,08 $[M+Na]^+$

Пример 10: Синтез соединения AF из соединения AO

Схема 20



Соединение AO (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) растворяли в DCM (4,50 об.). Добавляли TEA (1,16 об., 0,84 вес. частей, 2,60 экв.) и охлаждали смесь до -70°C . Добавляли раствор Tf_2O (0,702 об., 1,30 экв.) в DCM (1,50 об.) с такой скоростью, при которой температура внутри реактора не превышала -65°C . После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при -73°C в течение 1,5 часов, давали нагреться до -20°C и перемешивали при -20°C в течение дополнительных 30 минут.

Добавляли DMF (3,0 об.) и давали смеси нагреться до 0°C . Добавляли NaI (0,674 вес. частей, 1,40 экв.) и дополнительно нагревали реакционную смесь до 23°C . После полного расхода трифлата (соединение AT) реакционную смесь разбавляли гептаном (8,0 об.) и охлаждали до 0°C . Добавляли воду (9,0 об.), в то же время поддерживая температуру внутри реактора ниже 10°C . Полученную двухфазную смесь энергично перемешивали в течение 3 минут и затем давали ей возможность распределиться между несмешивающимися растворителями. Органический слой отделяли,

водный слой экстрагировали МТВЕ (6,0 об.). Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) 1,00 М водным раствором HCl (5,00 об., 1,56 экв.); 2) 10%-ным по массе водным раствором NaHCO₃ (2,0 об.); 3) 10%-ным по массе водным раствором Na₂S₂O₃ (2,0 об.), 4) водой (2,0 об.); 5) водой (2,0 об.) и концентрировали. Остаток растворяли в МТВЕ (6,0 об.) и добавляли силикагель (1,0 вес. часть). Полученную взвесь перемешивали при 22°C в течение 5 минут и затем фильтровали. Силикагель на фильтре промывали МТВЕ (8,0 об.) и концентрировали фильтрат, получая при этом сырой продукт в виде твердого вещества бурого цвета (1,35 вес. частей, 1,00 экв.).

Соединение AF (1,35 вес. частей, 1,00 экв.) суспендировали в МТВЕ (1,4 об.) и нагревали до 45°C. Добавляли гептан (2,8 об.), в то же время, поддерживая температуру внутри реактора между 40°C и 45°C. Полученный прозрачный раствор охлаждали до 22°C более 1 часа и затем перемешивали при 22°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C и продолжали перемешивание в течение дополнительных 2 часов. Выпавшие осадки собирали фильтрованием, промывали предварительно охлажденной (0°C) смесью гептан-МТВЕ (1:3 об./об., 2,8 об.) и сушили в атмосфере N₂/вакууме в течение одного часа, получая при этом соединение AF в виде светлого желтовато-коричневого порошка (0,98 вес. частей, 0,72 экв.). Маточный раствор концентрировали и повторно растворяли в МТВЕ (0,33 об.). Добавляли гептан (0,33 об.) и охлаждали полученный прозрачный раствор до 0°C. Для затравки добавляли очень маленькое количество кристаллов соединения AF (из 1-й партии) и продолжали перемешивание при 0°C в течение 15 часов. Выпавшие

осадки собирали фильтрованием, промывали предварительно охлажденной (0°C) смесью гептан-МТБЕ (1:2 об./об., 0,33 об.) и сушили в атмосфере N₂/вакууме в течение 1 часа, получая при этом дополнительное количество соединения АФ в виде светлого желтовато-коричневого порошка (0,046 вес. частей, 0,034 экв.).

Соединение АТ

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,46 (1H, д, J=10,5 Гц), 4,38 (1H, д, J=10,5 Гц), 4,21-4,26 (1H, м), 3,89 (1H, дд, J=8,5, 6,0 Гц), 3,81-3,86 (1H, м), 3,68 (3H, с), 2,93-3,00 (1H, м), 2,41-2,50 (2H, м), 2,33-2,39 (1H, м), 1,91-1,97 (1H, м), 1,64-1,92 (6H, м), 1,45 (1H, дд, J=14,5, 5,5 Гц), 1,25-1,35 (1H, м), 1,32 (3H, д, J=7,0 Гц)

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 173,62, 122,86, 117,51, 81,84, 78,54, 74,57, 73,08, 68,63, 51,94, 40,16, 35,28, 31,77, 30,64, 27,13, 23,95, 22,33, 18,42

LRMS (ESI): найденное значение m/z 446,12 [M+Na]⁺

Соединение АФ

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,21-4,26 (1H, м), 3,78-3,83 (2H, м), 3,67 (3H, с), 3,44 (1H, д, J=10,0 Гц), 3,37 (1H, д, J=10,0 Гц), 2,99-3,03 (1H, м), 2,49 (1H, дд, J=9,0, 8,5 Гц), 2,42-2,47 (1H, м), 2,32-2,38 (1H, м), 1,80-1,89 (3H, м), 1,63-1,75 (5H, м), 1,33 (3H, д, J=7,5 Гц), 1,24-1,30 (1H, м)

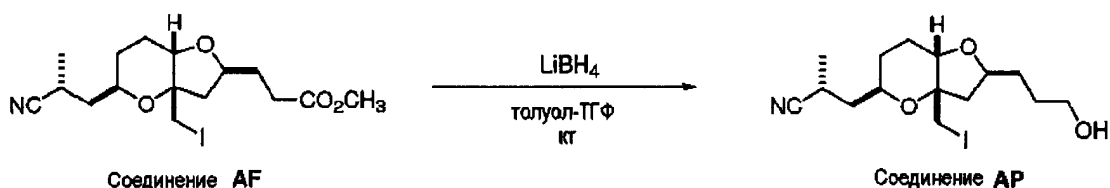
¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 173,74, 122,89, 81,75, 76,07, 75,10, 68,24, 51,86, 40,52, 39,00, 31,78, 30,75, 27,09, 24,36, 22,53, 18,72, 18,51

LRMS (ESI): найденное значение m/z 444,02 [M+Na]⁺

Точка плавления 69,5°C

Пример 11: Синтез соединения АР из соединения АФ

Схема 21



15

Соединение АФ (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) растворяли в толуоле (5,0 об.) и охлаждали до 10°C. Добавляли LiBH₄ (2,0 М раствор в ТГФ, 2,4 об., 2,0 экв.) и продолжали перемешивание при 20°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно выливали в предварительно охлажденную (0°C) смесь EtOAc (6 об.) и 1,0 М водного раствора HCl (6,0 об., 2,5 экв.) при энергичном перемешивании. Реактор промывали EtOAc (2 об.) и полученной раствор объединяли с двухфазной смесью. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (5,0 об.). Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) 10%-ным по массе водным раствором NaHCO₃ (2 об.); 2) водой (2 об.) и концентрировали. Оставшуюся воду удаляли азеотропной отгонкой с толуолом (5 об. × 2), получая при этом соединение АР (0,93 вес. частей, 0,89 экв.).

20

25

30

35

40

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,24-4,30 (1H, м), 3,86 (1H, дд, J=8,5, 6,0 Гц), 3,78-3,83 (1H, м), 3,62-3,68 (2H, м), 3,44 (1H, д, J=10,5 Гц), 3,38 (1H, д, J=10,5 Гц), 2,99-3,04 (1H, м), 2,51 (1H, дд, J=14,0, 8,5 Гц), 2,06 (1H, т, J=6,0 Гц), 1,86-1,92 (1H, м), 1,59-1,78 (9H, м), 1,33 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,24-1,31 (1H, м)

45

50

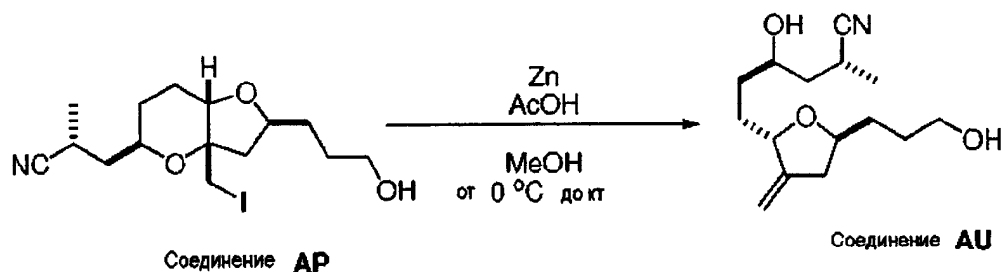
¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 122,94, 82,70, 76,27, 76,25, 68,42, 62,77, 40,50, 39,08, 33,72, 29,67, 27,25, 24,59, 22,55,

19,08, 18,51

LRMS (ESI): найденное значение m/z 416,02 $[M+Na]^+$

Пример 12: Синтез соединения AU из соединения AP

Схема 22



В незагруженный (инертный) реактор при 23°C загружали порошок Zn (2,5 вес. частей, 15 экв.). Добавляли MeOH (5,0 об.) с последующим добавлением AcOH (2,0 об., 14 экв.). Полученную взвесь перемешивали при 23°C в течение 20 минут и затем охлаждали до 0°C. Добавляли раствор соединения AP (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) в MeOH (5,0 об.) и продолжали энергичное перемешивание при 0°C в течение 3 часов и при 23°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 об.). Избыток порошка Zn удаляли фильтрованием и промывали EtOAc (10 об.). Фильтрат промывали 1,00 М водным раствором HCl (10 об.). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (20 об.). Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) 10%-ным по массе водным раствором $NaHCO_3$ (20 об.); 2) 10%-ным по массе водным раствором $Na_2S_2O_3$ (8 об.); 3) насыщенным соевым раствором (8 об.) и концентрировали, получая при этом сырой продукт в виде бледно-желтого масла. Сырой продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (Biotage, гептан-EtOAc 3:7->2:8->0:10), получая при этом соединение AU (0,62 вес.

частей, 0,90 экв.) в виде бледно-желтого масла.

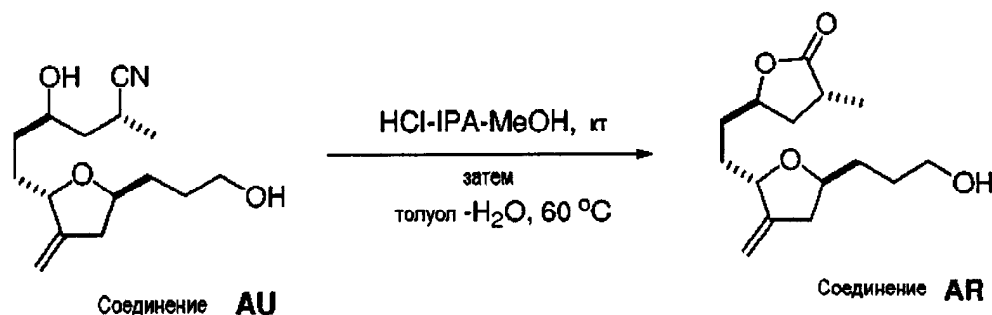
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 5,01 (1H, с), 4,85 (1H, с), 4,41 (1H, ушир.), 4,08-4,12 (1H, м), 3,93 (1H, ушир.), 3,60-3,68 (2H, м), 3,12 (1H, ушир.), 2,97-3,05 (1H, м), 2,69-2,73 (1H, м), 2,45 (1H, ушир.), 2,29-2,33 (1H, м), 1,53-1,80 (10H, м), 1,33 (3H, д, $J=7,5$ Гц)

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 150,95, 123,29, 105,49, 79,66, 77,69, 68,79, 62,84, 41,83, 39,03, 34,33, 32,11, 30,89, 29,80, 22,93, 18,61

LRMS (ESI): найденное значение m/z 289,96 $[M+Na]^+$

Пример 13: Синтез соединения AR из соединения AU

Схема 23



Соединение AU (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) растворяли в MeOH (2,0 об.). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли HCl (6 М раствор в IPA, 2,0 об., 13 экв.). Реакционной смеси давали нагреться до 23°C и продолжали перемешивание до полного расхода соединения AU (приблизительно 20 часов). Реакционную смесь разбавляли толуолом (8,0 об.) и водой (4,0 об.) и нагревали полученную двухфазную смесь при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения органический слой отделяли, водный слой экстрагировали EtOAc (8,0 об.). Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) 10%-ным по массе

водным раствором NaHCO_3 (2,0 об.); 2) насыщенным соевым
 раствором (2,0 об.); 3) водой (2,0 об.) и концентрировали,
 5 получая при этом сырое (неочищенное) соединение AR (0,93 вес.
 частей, 0,93 экв.) в виде бледно-желтого масла. Сырой продукт
 осушали с помощью азеотропной отгонки с толуолом (8 об. \times 2) и
 10 применяли для следующей реакции без очистки.

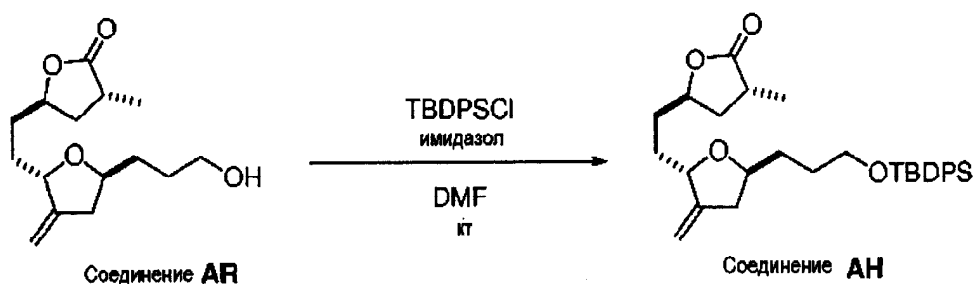
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 4,98-4,99 (1H, м), 4,84-4,85 (1H,
 15 м), 4,49-4,54 (1H, м), 4,39 (1H, д, $J=10,5$ Гц), 4,00-4,05 (1H,
 м), 3,59-3,68 (2H, м), 2,63-2,72 (2H, м), 2,56-2,62 (1H, м),
 2,25-2,30 (1H, м), 2,08-2,14 (1H, м), 1,97-2,02 (1H, м), 1,52-
 20 1,82 (7H, м), 1,26 (3H, д, $J=7,5$ Гц), 1,24-1,34 (1H, м)

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 180,34, 151,14, 105,39, 79,71,
 25 78,84, 77,54, 62,72, 39,02, 35,69, 34,15, 32,19, 32,16, 31,50,
 29,64, 16,02

LRMS (ESI): найденное значение m/z 290,99 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

30 Пример 14: Синтез соединения АН из соединения AR

Схема 24



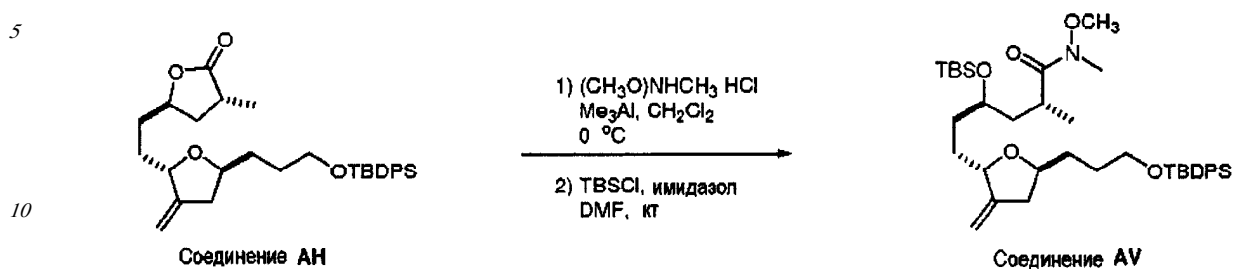
45 Соединение AR (1 вес. часть, 1 об., 1 экв.) растворяли в DMF
 (2,0 об.) и при 23°C добавляли имидазол (0,330 вес. частей, 1,30
 экв.) (эндотермический процесс). После окончания растворения
 50 имидазола смесь охлаждали до 10°C и добавляли трет-
 бутилхлордифенилсилан (TBDPSCI, 0,969 об., 1,02 вес. частей,

1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 часа, давали нагреться до 23°C и перемешивали до полного расхода соединения AR (приблизительно 3 часа). Реакционную смесь разбавляли смесью гептан-МТБЕ 1:1 (8,0 об.) и охлаждали до 10°C. При энергичном перемешивании добавляли воду (8,0 об.) и давали полученной смеси возможность распределиться между несмешивающимися растворителями. Водный слой отделяли. Органический слой дополнительно промывали водой (1,0 об.) и концентрировали. Оставшуюся воду и растворители удаляли азеотропной отгонкой с толуолом (8,0 об. × 2), получая при этом соединение АН в виде бесцветного масла (1,98 вес. частей, 100%). Сырой продукт применяли для следующей реакции без очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,65–7,67 (4H, м), 7,36–7,44 (6H, м), 4,99 (1H, дд, J=4,0, 2,5 Гц), 4,84 (1H, дд, J=4,0, 2,5 Гц), 4,50–4,55 (1H, м), 4,35 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,97–4,02 (1H, м), 3,66–3,70 (2H, м), 2,66–2,71 (1H, м), 2,61–2,66 (1H, м), 2,22–2,27 (1H, м), 2,08–2,14 (1H, м), 1,97–2,03 (1H, м), 1,50–1,81 (8H, м), 1,28 (3H, д, J=7,5 Гц), 1,04 (9H, с)

¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 180,18, 151,68, 135,79 (4C), 134,21 (2C), 129,84 (2C), 127,89 (4C), 105,27, 79,58, 78,83, 77,38, 64,02, 39,08, 35,78, 34,20, 32,29, 31,76, 31,60, 29,31, 27,16 (3C), 19,48, 16,15

LRMS (ESI): найденное значение m/z 529,26 [M+Na]⁺

Пример 15: Синтез соединения AV из соединения АН**Схема 25**

В незагруженный (инертный) реактор загружали гидрохлорид
 15 N,O-диметилгидроксиламина (0,298 вес. частей, 1,55 экв.).
 Добавляли DCM (2,0 об.) и полученную взвесь охлаждали до -5°C.
 Медленно добавляли раствор триметиалюминия (2,0 М раствор в
 20 толуоле, 1,48 об., 1,50 экв.) с такой скоростью, при которой
 температура внутри реактора не превышала 3°C. После окончания
 25 добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут.
 Добавляли раствор соединения АН (1 вес. частей, 1 об., 1 экв.) в
 DCM (3,0 об.) с такой скоростью, при которой температура внутри
 30 реактора не превышала 5°C, и продолжали перемешивание при 0°C до
 полного расхода соединения АН. В другой реактор загружали 20
 35 масс. % сегнетовой соли (10 вес. частей), МТВЕ (10 об.) и
 охлаждали до 0°C. Реакционную смесь переносили в предварительно
 охлажденную двухфазную смесь, в то же время, поддерживая
 40 температуру внутри смеси ниже 5°C. Полученную смесь энергично
 перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем давали ей
 45 возможность распределиться между несмешивающимися
 растворителями. Органический слой отделяли, водный слой
 экстрагировали МТВЕ (10 об.). Все органические слои объединяли,
 50 последовательно промывали: 1) 20%-ным по массе раствором

сегнетовой соли (5 вес. частей); 2) водой (3 об.); 3) насыщенным соевым раствором (2 об.) и концентрировали, получая при этом сырой продукт в виде бледно-желтого масла. Сырой продукт сушили азеотропной отгонкой с толуолом (5 об. × 2) и применяли для следующей реакции без очистки.

Сырой (неочищенный) гидроксиамид растворяли в DMF (2,0 об.) и охлаждали до 10°C. Добавляли имидазол (0,161 вес. частей, 1,20 экв.) с последующим добавлением TBSCl (0,297 вес. частей, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов, давали нагреться до 23°C и перемешивали до полного расхода промежуточного гидроксиамидного соединения. Реакционную смесь разбавляли смесью гептан-МТБЕ 1:1 (10 об.) и охлаждали до 0°C. Добавляли воду (8 об.), энергично перемешивали полученную двухфазную смесь и давали ей возможность распределиться между несмешивающимися растворителями. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали смесью гептан-МТБЕ (1:1 об./об., 8,0 об.). Все органические слои объединяли, последовательно промывали: 1) водой (3,0 об.); 2) насыщенным соевым раствором (3,0 об.), и концентрировали, получая при этом сырое (неочищенное) соединение AV (1,35 вес, 0,99 экв.) в виде бледно-желтого масла.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

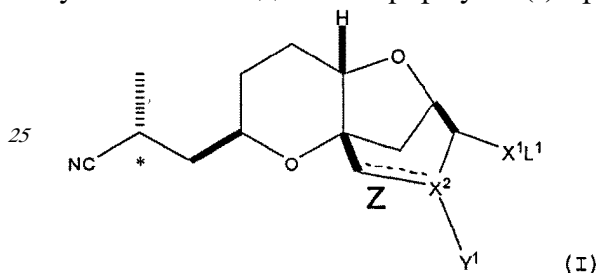
Специалисты в данной области обнаружат или могут удостовериться в этом, применив не более чем рутинный эксперимент, многочисленные эквиваленты конкретных, описанных в данном документе процедур. Такие эквиваленты считаются включенными в объем настоящего изобретения и охватываются

следующей формулой изобретения. Содержание всех ссылок, патентов и патентных заявок, цитируемых в данной заявке, включено в
 5 данный документ путем ссылки. Для настоящего изобретения и вариантов его осуществления можно выбирать подходящие компоненты, процессы и способы из указанных патентов, заявок и
 10 других документов.

Формула изобретения

1. Способ получения по существу диастеремерно чистой композиции соединения
 15 формулы (I), включающий

кристаллизацию указанного соединения формулы (I) из смеси диастереомеров с получением композиции, в которой соотношение указанного соединения
 формулы (I) к соединению с противоположной стереохимической конфигурацией
 20 хирального центра, обозначенного звездочкой, составляет по меньшей мере 8:1, где указанное соединение формулы (I) представляет собой



где Z представляет собой одинарную или двойную связь при условии, что когда Z
 30 представляет собой двойную связь, X² представляет собой C и Y¹ представляет собой атом водорода; при условии, что когда Z представляет собой одинарную связь, X² представляет собой CH или O;

X¹ представляет собой O;

Y¹ представляет собой атом галогена, атом водорода или O-L², или отсутствует,
 35 когда X² представляет собой O;

L¹ и L² независимо представляют собой атом водорода или защитную группу,
 40 или L¹ и L² вместе представляют собой защитную группу; или его соль.

2. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один из L¹ и L² представляет собой
 защитную группу и независимо выбран из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-
 C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната, C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила или
 C₁-C₆-алкилового сложного эфира, или L¹ и L² вместе образуют циклический C₁-C₆-
 45 ацеталь, циклический C₃-C₇-кеталь или циклический карбонат.

3. Способ по п.1, в котором, по меньшей мере, один из L¹ и L² представляет собой
 защитную группу и независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкилсилила,
 C₁-C₆-алкила, бензоила или C₁-C₈-алкилзамещенного карбонила.

4. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один из L¹ и L² представляет собой
 защитную группу и независимо представляет собой метоксиметил, триметилсилил,
 50 триэтилсилил, третбутилдиметилсилил, третбутилдифенилсилил, триизопропилсилил,

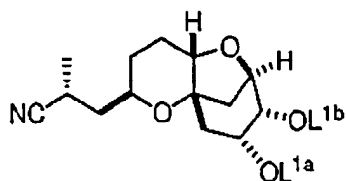
метил, третбутил, 3,4-диметоксибензил, п-метоксибензил, бензил или тритил, или L^1 и L^2 вместе образуют циклогептилидин.

5. Способ по п.1, в котором по меньшей мере один из L^1 и L^2 представляет собой C_1 -алкилкарбонил, или L^1 и L^2 вместе образуют ацетонид, бензилиден, циклогексилиден или циклопентилен.

6. Способ по п.1, в котором Y^1 представляет собой $O-L^2$ и L^1 и L^2 вместе образуют защитную группу, которая представляет собой C_4 - C_7 -алкильное кольцо с одним из членов кольца, ковалентно связанным как с атомом O в Y^1 , так и с X^1 .

7. Способ по п.1, в котором указанное соотношение составляет по меньшей мере 20:1.

8. Способ по п.1, в котором указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



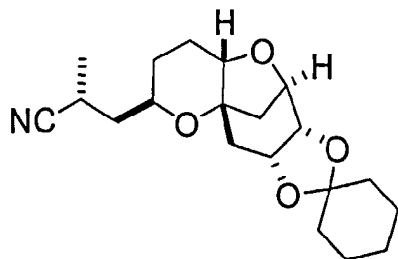
(Ib)

где L^{1a} и L^{1b} независимо представляют собой атом водорода или защитную группу, или L^{1a} и L^{1b} вместе представляют собой двухвалентную защитную группу.

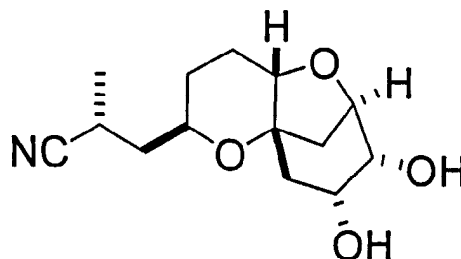
9. Способ по п.8, в котором каждый из L^{1a} и L^{1b} представляет собой защитную группу, независимо выбранную из C_1 - C_6 -алкила, арил(C_1 - C_6)-алкила, силил-(C_1 - C_{10}) или C_1 - C_6 -алкилового сложного эфира, или L^{1a} и L^{1b} вместе образуют циклический C_1 - C_6 -ацеталь, циклический C_3 - C_7 -кеталь или циклический карбонат.

10. Способ по п.8, в котором указанная двухвалентная защитная группа представляет собой циклогексилидиновую защитную группу.

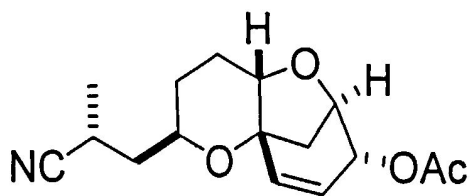
11. Способ по п.1, в котором указанное соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из



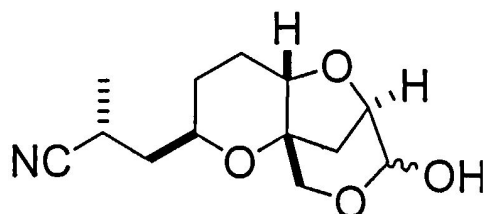
Соединение AD



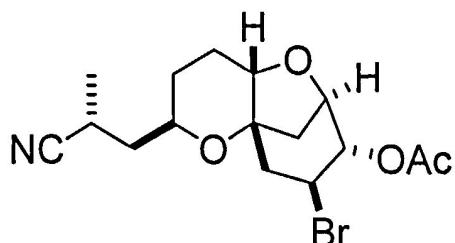
Соединение AJ



Соединение AL

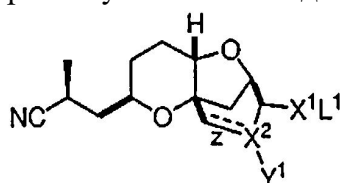


Соединение AM



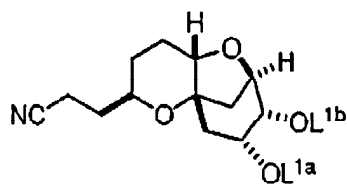
Соединение АК

12. Способ по п.1, в котором гептан присутствует в качестве антирастворителя.
 13. Способ по п.12, в котором дополнительно присутствует сорастворитель, выбранный из группы, состоящей из третбутилметилового эфира и изопропанола.
 14. Способ по п.1, в котором добавляют основание.
 15. Способ по п.14, в котором указанное основание представляет собой третбутилат калия.
 16. Способ по п.1, в котором указанная композиция содержит соединение формулы (I) и соединение формулы (Ie) в соотношении, по меньшей мере, 30:1, причем указанное соединение формулы (Ie) представляет собой:



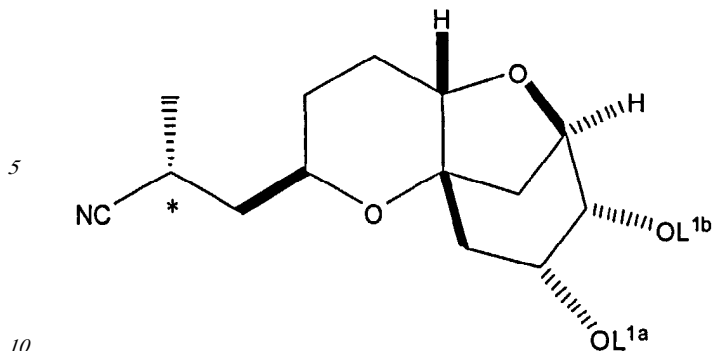
(Ie)

17. Способ получения по существу диастереомерно чистой композиции соединения формулы (Ib) из соединения формулы (Ia), где соединение формулы (Ia) представляет собой



(Ia)

и соединение формулы (Ib) представляет собой



(Ib)

где L^{1a} и L^{1b} независимо представляют собой атом водорода или защитную группу, или L^{1a} и L^{1b} вместе представляют собой двухвалентную защитную группу при условии, что L^{1a} в формулах (Ia) и (Ib) являются одинаковыми, и L^{1b} в формулах (Ia) и (Ib) являются одинаковыми, причем способ включает взаимодействие соединения формулы (Ia) в условиях алкилирования с образованием смеси, содержащей соединение формулы (Ib) и его диастереомеры; и кристаллизацию соединения формулы (Ib) из смеси с получением композиции, в которой отношение указанного соединения формулы (Ib) к соединению с противоположной стереохимической конфигурацией хирального центра, обозначенного звездочкой, составляет по меньшей мере 8:1.

18. Способ по п.17, в котором указанные условия алкилирования включают апротонный растворитель, основание и S_1 -алкилгалогенид или метилсульфонат.

19. Способ по п.18, в котором указанный апротонный растворитель представляет собой тетрагидрофуран, толуол или третбутилметилэфир.

20. Способ по п.17, в котором указанная кристаллизация включает добавление основания.

21. Способ по п.20, в котором указанное основание представляет собой диизопропиламид лития, калий-гексаметилдисилазан или третбутилат калия.

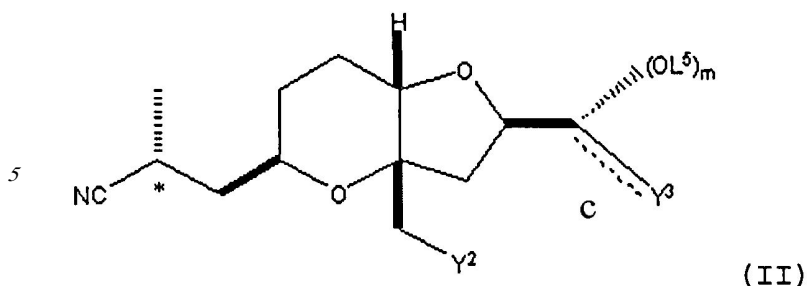
22. Способ по п.17, в котором указанное соотношение составляет по меньшей мере 20:1.

23. Способ по п.17, в котором каждый из L^{1a} и L^{1b} представляет собой защитную группу, независимо выбранную из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, арил (C_1 - C_6)-алкила, силлил-(C_1 - C_{10}) и C_1 - C_6 -алкилового сложного эфира, или L^{1a} и L^{1b} вместе образуют циклический C_1 - C_6 -ацеталь, циклический C_3 - C_7 -кеталь или циклический карбонат.

24. Способ по п.17, в котором указанная двухвалентная защитная группа представляет собой циклогексилидиновую защитную группу.

25. Способ получения, по существу, диастеремерно чистой композиции соединения формулы (II), включающий

кристаллизацию указанного соединения формулы (II) из смеси диастереомеров с получением композиции, в которой соотношение указанного соединения формулы (II) к соединению с противоположной стереохимической конфигурацией хирального центра, обозначенного звездочкой, составляет по меньшей мере 8:1, где указанное соединение формулы (II) представляет собой



где

с представляет собой одинарную или двойную связь, при условии, что когда с представляет собой двойную связь, m равно 0 и Y³ представляет собой O или CHCO₂-L³; при условии, что когда с представляет собой одинарную связь, m равно 0 или 1 и Y³ представляет собой CH₂O-L³, CH₂CO₃-L³ или CH₂CH₂O-L³;

Y² представляет собой C₁-C₇-сульфонат, O-L⁴ или атом галогена;

L⁴ представляет собой атом водорода или защитную группу;

каждый из L³ и L⁵ независимо представляет собой атом водорода или защитную группу, или L³ и L⁵ вместе представляют собой защитную группу;

или его соль.

26. Способ по п.25, в котором по меньшей мере, один из L³ и L⁵ представляет собой защитную группу и независимо выбран из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната или C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила, или L³ и L⁵ вместе образуют циклический C₁-C₆-ацеталь, циклический C₃-C₇-кеталь или циклический карбонат.

27. Способ по п.25, в котором L⁴ представляет собой защитную группу, выбранную из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната и C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила.

28. Способ по п.25, в котором L³, L⁴ или L⁵ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из метоксиметила, триметилсилила, триэтилсилила, третбутилдиметилсилила, третбутилдифенилсилила, триизопропилсилила, метила, третбутила, 3,4-диметоксибензила, п-метоксибензила, бензила и тритила, или L³ и L⁵ вместе образуют ацетонид, бензилиден, циклопентилиден, циклогексилидин или циклогептилидин.

29. Способ по п.25, в котором Y³ представляет собой CH₂CO₂-L³ и L³ представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкил или C₆-C₁₀-арил.

30. Способ по п.25, в котором L³ представляет собой метил.

31. Способ по п.25, в котором L³ и L⁵ вместе образуют циклический C₁-C₆-ацеталь или циклический C₃-C₇-кеталь.

32. Способ по п.25, в котором указанная кристаллизация включает растворение соединения формулы (II) в полярном растворителе.

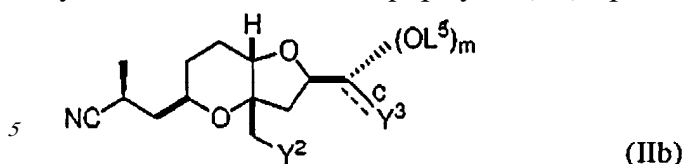
33. Способ по п.32, в котором указанный полярный растворитель представляет собой третбутилметилэфир.

34. Способ по п.32, дополнительно включающий добавление антирастворителя.

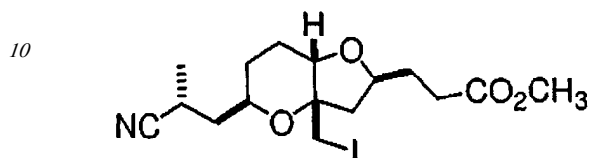
35. Способ по п.25, в котором указанное соотношение составляет по меньшей мере 20:1.

36. Способ по п.25, в котором указанная композиция содержит соединение формулы (II) и соединение формулы (IIb) в соотношении, по меньшей мере, 30:1, где

указанное соединение формулы (IIb) представляет собой

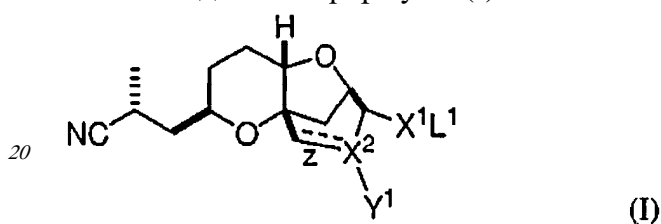


37. Способ по п.25, в котором указанное соединение формулы (II) представляет собой



Соединение AF.

38. Соединение формулы (I)



где z представляет собой одинарную или двойную связь, при условии, что когда z представляет собой двойную связь, X² представляет собой C, и Y¹ представляет собой атом водорода; и при условии, что когда z представляет собой одинарную связь, X² представляет собой CH или O;

X¹ представляет собой O;

Y¹ представляет собой атом галогена, атом водорода или O-L², или отсутствует, когда X² представляет собой O; и

L¹ и L² независимо представляют собой атом водорода или защитную группу, независимо выбранную из бензоильной, C₁-C₁₂ алкилкарбонильной, C₁-C₆ алкильной, C₁-C₁₅ алкилсилильной, арил (C₁-C₆) алкильной, C₁-C₆ алкокси-(C₁-C₆) алкильной групп и C₁-C₆ алкилового сложного эфира, или L¹ и L² вместе представляют собой защитную группу, выбранную из циклического C₁-C₆ ацетала, циклического C₃-C₇ кетала и циклического карбоната; или его соль.

39. Соединение по п.38, в котором по меньшей мере, один из L¹ и L² представляет собой защитную группу и независимо выбран из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната, C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила или C₁-C₆-алкилового сложного эфира, или L¹ и L² вместе образуют циклический C₁-C₆-ацеталь, циклический C₃-C₇-кеталь или циклический карбонат.

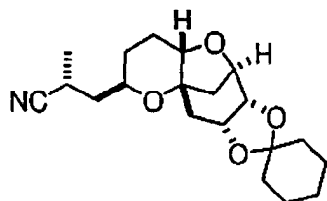
40. Соединение по п.38, в котором по меньшей мере один из L¹ и L² представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из метоксиметила, триметилсилила, триэтилсилила, третбутилдиметилсилила, третбутилдифенилсилила, триизопропилсилила, метила, третбутила, 3,4-диметоксибензила, п-метоксибензила, бензила и тритила, или L¹ и L² вместе образуют циклогептилидин.

41. Соединение по п.38, в котором по меньшей мере один из L¹ и L² представляет собой C₁-алкилкарбонил, или L¹ и L² вместе образуют ацетонид, бензилиден, циклогексилиден или цикlopентилен.

42. Соединение по п.38, в котором, по меньшей мере, один из L^1 и L^2 представляет собой защитную группу и представляет собой C_1 - C_6 алкилсил, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_8 -алкилзамещенный карбонил.

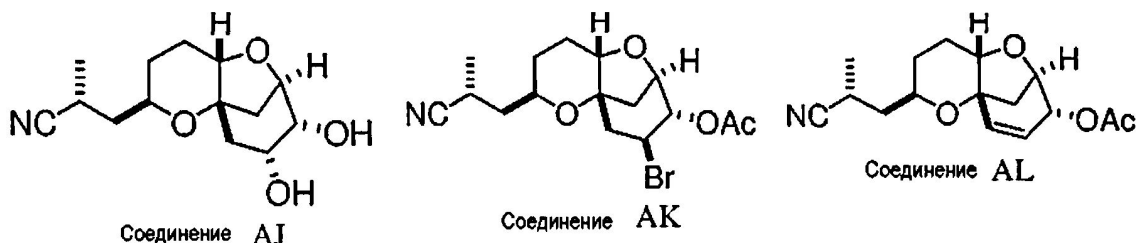
43. Соединение по п.38, в котором Y^1 представляет собой $O-L^2$; L^1 и L^2 вместе образуют защитную группу, которая представляет собой C_4 - C_7 -алкильное кольцо с одним из членов кольца, ковалентно связанным как с O в Y^1 , так и с X^1 .

44. Соединение по п.38, которое представляет собой

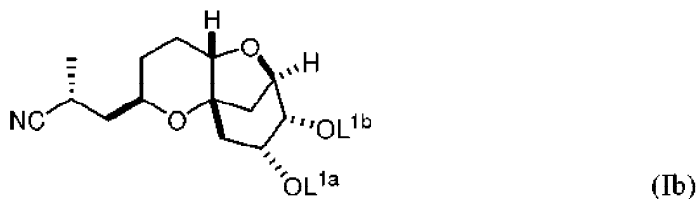


Соединение AD.

45. Соединение по п.38, которое выбрано из группы, состоящей из



46. Соединение по п.38, которое представляет собой соединение формулы (Ib)

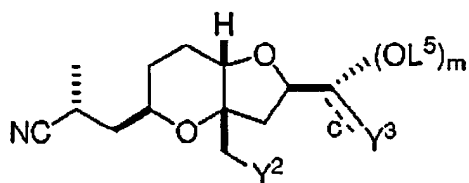


где L^{1a} и L^{1b} независимо представляют собой водород или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, арил-(C_1 - C_6)-алкила, сил-ил-(C_1 - C_{10}) и C_1 - C_6 -алкилового сложного эфира, или L^{1a} и L^{1b} вместе образуют двухвалентную защитную группу, выбранную из группы, состоящей из циклического C_1 - C_6 -ацетала, циклического C_3 - C_7 -кетала и циклического карбоната.

47. Соединение по п.46, в котором каждый из L^{1a} и L^{1b} представляет собой защитную группу или L^{1a} и L^{1b} вместе образуют двухвалентную защитную группу.

48. Соединение по п.46, в котором указанная двухвалентная защитная группа представляет собой циклогексилидиновую защитную группу.

49. Соединение формулы (II):



(II)

где

с представляет собой одинарную или двойную связь, при условии, что когда с представляет собой двойную связь, m равно 0, и Y³ представляет собой O или CHCO₂-L³; и при условии, что когда с представляет собой одинарную связь, m равно 0 или 1, и Y³ представляет собой CH₂O-L³, CH₂CO₂-L³ или CH₂CH₂O-L³;

Y² представляет собой C₁-C₇-сульфонат, O-L⁴ или атом галогена;

L⁴ представляет собой атом водорода или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната и C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила; и

каждый из L³ и L⁵ независимо представляет собой атом водорода или защитную группу, выбранную из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната и C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила, или L³ и L⁵ вместе представляют собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из циклического C₁-C₆-ацеталя, циклического C₃-C₇-кетала или циклического карбоната, или при условии, что Y³ представляет собой CH₂CO₂-L³, L³ представляет собой C₁-C₁₀алкил, C₆-C₁₀арил-C₁-C₆алкил или C₆-C₁₀ арил; или его соль.

50. Соединение по п.49, в котором, по меньшей мере, один из L³ и L⁵ представляет собой защитную группу и независимо выбран из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната или C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила, или L³ и L⁵ вместе образуют циклический C₁-C₆-ацеталь, циклический C₃-C₆-кеталь или циклический карбонат.

51. Соединение по п.49, в котором L⁴ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкилкарбонила, C₁-C₆-алкила, C₁-C₁₅-алкилсилила, арил-(C₁-C₆)-алкила, карбоната и C₁-C₆-алкокси-(C₁-C₆)-алкила.

52. Соединение по п.49, в котором L³, L⁴ или L⁵ представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из метоксиметила, триметилсилила, триэтилсилила, третбутилдиметилсилила, третбутилдифенилсилила, триизопропилсилила, метила, третбутила, 3,4-диметоксибензила, п-метоксибензила, бензила и тритила, или L³ и L⁵ вместе образуют ацетонид, бензилиден, циклопентилиден, циклогексилидин или циклогептилидин.

53. Соединение по п.49, в котором Y³ представляет собой CH₂CO₂-L³ и L³ представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкил или C₆-C₁₀-арил.

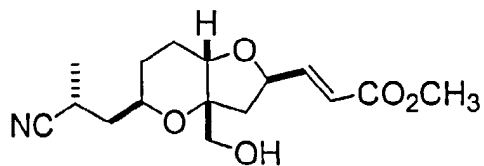
54. Соединение по п.49, в котором L³ представляет собой метил.

55. Соединение по п.49, в котором L³ и L⁵ вместе образуют циклический C₁-C₆-ацеталь или циклический C₃-C₇-кеталь.

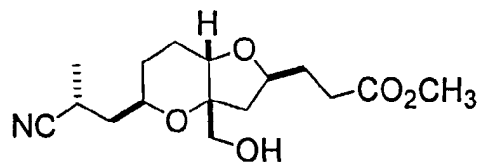
56. Соединение по п.49, в котором Y² представляет собой атом галогена.

57. Соединение по п.56, в котором указанный атом галогена представляет собой атом йода.

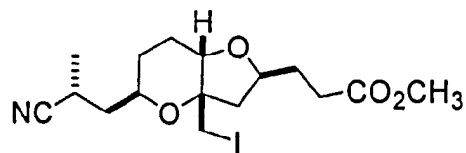
58. Соединение по п.49, которое выбрано из группы, состоящей из



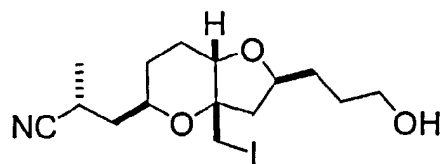
Соединение AN



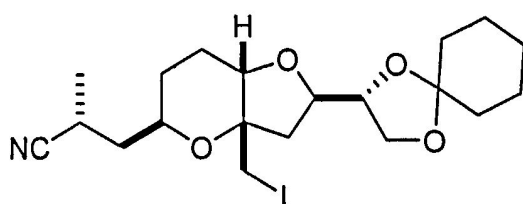
Соединение AO



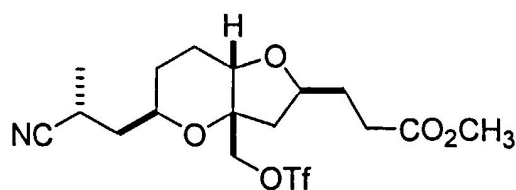
Соединение AF



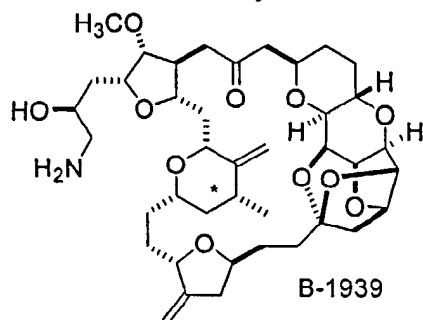
Соединение AP



Соединение AQ и
59. Способ получения соединения B-1939

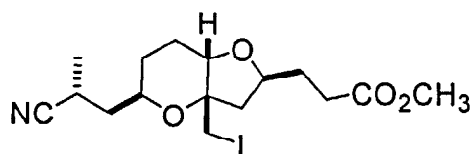


Соединение AT



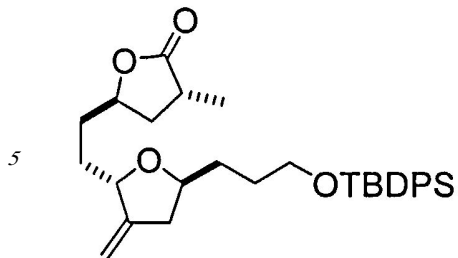
B-1939

включающий превращение соединения AF



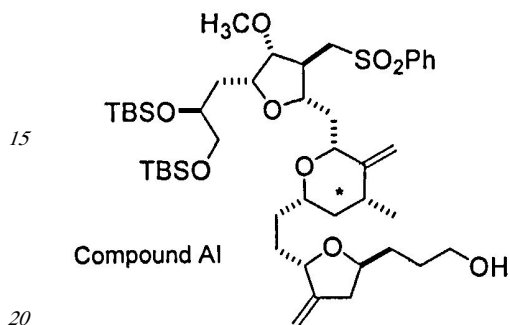
Соединение AF

в соединение AN



Соединение АН

превращение соединения АН в соединение АІ

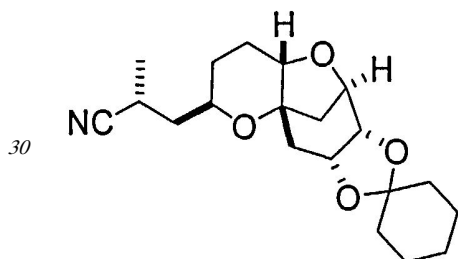


Соединение АІ

и превращение соединения АІ в соединение В-1939.

60. Способ по п.59, в котором

(а) соединение АF получают из соединения AD



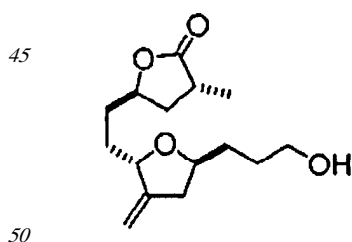
или (b) соединение АF получают способом по п.25.

61. Способ по п.60, в котором соединение AD получают способом по п.1.

62. Соединение, которое представляет собой

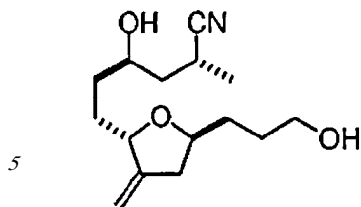


63. Соединение, имеющее формулу



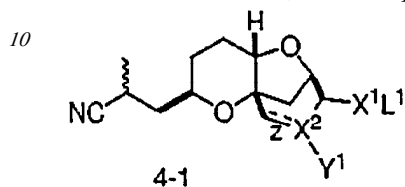
Соединение AR

64. Соединение, имеющее формулу



Соединение AU

65. Композиция, содержащая соединение, имеющее формулу



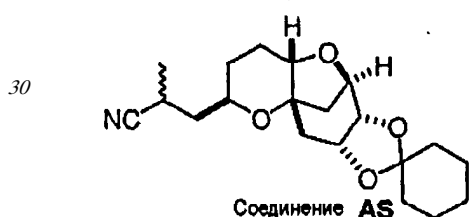
15 где z представляет собой одинарную или двойную связь при условии, что когда z представляет собой двойную связь, X² представляет собой C, а Y¹ представляет собой атом водорода, а когда z представляет собой одинарную связь, X² представляет собой CH или O;

20 X¹ представляет собой O, X² представляет собой O;

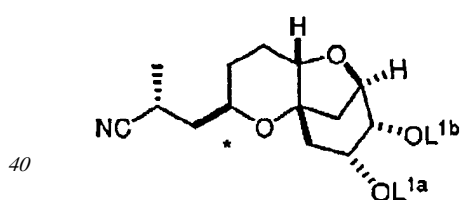
Y¹ представляет собой атом галогена, атом водорода или O-L², или отсутствует, когда X² представляет собой O;

25 L¹ и L² независимо выбирают из атома водорода и защитной группы или L¹ и L² вместе образуют защитную группу; или его соль.

66. Композиция по п.65, где соединение имеет формулу



35 67. Композиция по п.65, где диастереомер соединения имеет формулу



где L^{1a} и L^{1b} независимо выбирают из атома водорода и защитной группы или L^{1a} и L^{1b} вместе образуют двухвалентную защитную группу.

45 68. Композиция по п.67, где L^{1a} и L^{1b} представляют собой защитную группу, которую необязательно выбирают из C₁-C₆-алкила, арил(C₁-C₆)-алкила, силил-(C₁-C₁₀) и C₁-C₆ алкилового сложного эфира, или L^{1a} и L^{1b} вместе представляют собой двухвалентную защитную группу, которая необязательно представляет собой циклический C₁-C₆ацеталь, циклический C₃-C₇кеталь, циклический карбонат или циклогексилидин.

50 69. Композиция по п.65, где по меньшей мере один из L¹ и L² представляет собой защитную группу и независимо представляет собой C₁-C₁₂-алкилкарбонил, C₁-C₆-

алкил, C_1 - C_{15} -алкилсилил, арил- (C_1-C_6) -алкил, карбонат, C_1 - C_6 -алкокси- (C_1-C_6) -алкил или C_1 - C_6 -алкиловый сложный эфир, или L^1 и L^2 вместе образуют циклический C_1 - C_6 ацеталь, циклический C_3 - C_7 кеталь или циклический карбонат.

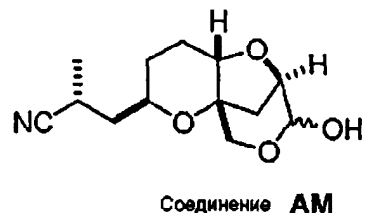
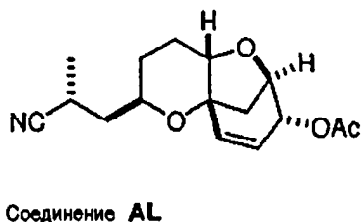
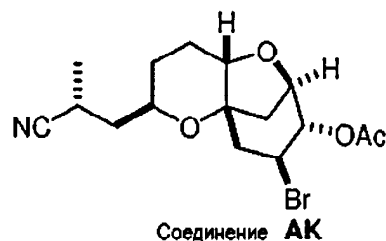
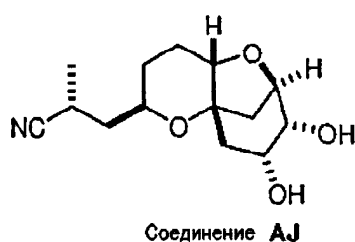
70. Композиция по п.65, где по меньшей мере один из L^1 и L^2 представляет собой защитную группу, выбранную из группы, состоящей из метоксиметила, триметилсилила, триэтилсилила, третбутилдиметилсилила, третбутилдифенилсилила, триизопропилсилила, метила, третбутила, 3,4-диметоксибензила, параметоксибензила, бензила и тритила, или L^1 и L^2 вместе образуют циклогептилидин.

71. Композиция по п.65, где по меньшей мере один из L^1 и L^2 представляет собой C_1 алкилкарбонил или L^1 и L^2 вместе образуют ацетонид, бензилиден, циклогексилиден или цикlopентилен.

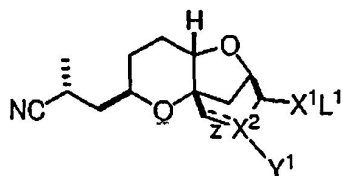
72. Композиция по п.65, где по меньшей мере один из L^1 и L^2 представляет защитную группу и представляет собой C_1 - C_6 алкилсилил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкилзамещенный карбонил.

73. Композиция по п.65, где Y^1 представляет собой $O-L^2$; L^1 и L^2 вместе образуют защитную группу, которая представляет собой C_4 - C_7 алкильное кольцо с одним из членов кольца, ковалентно связанным как с O в Y^1 , так и с X^1 .

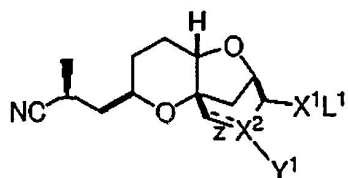
74. Композиция по п.65, где диастереомер соединения выбирают из



75. Композиция по любому из пп.65-74, где отношение диастереомера, имеющего формулу



к диастереомеру, имеющему формулу



составляет по меньшей мере 8:1, 20:1 или 30:1.