



(51) МПК
C07C 49/403 (2006.01)
C07C 401/00 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011102734/04, 25.01.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 25.01.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 26.01.2010 EP 10305088.6

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2012 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 20.08.2015 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 0006017907 A1, 25.01.2000 . WO
 2006042383 A1, 27.04.2006 . RU 2165413 C2,
 20.04.2001

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент"

(72) Автор(ы):

МУТУ Жан-Люк (FR),
 МУТОН Флоран (FR),
 ПЕЛЛЕГРИНО Жиль (FR),
 ЛАФЭ Жан (FR)

(73) Патентообладатель(и):

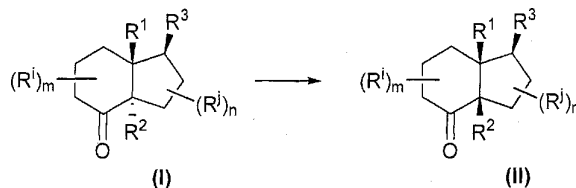
ИБРИЖЕНИКС СА (FR)

(54) НОВЫЙ СПОСОБ ИЗОМЕРИЗАЦИИ КОНДЕНСИРОВАННЫХ БИЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР
 И ПОЛУЧЕНИЕ АНАЛОГОВ ВИТАМИНА D, СОДЕРЖАЩИХ ЭТИ СТРУКТУРЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения цис-конденсированного бициклического производного формулы (II) из соответствующего транс-конденсированного бициклического производного формулы (I), который включает стадию взаимодействия указанного транс-конденсированного бициклического производного с гидридным основанием формулы М-Н, где М представляет собой атом IA группы. В общей формуле (I) и (II) R^1 представляет собой H или C_1-C_6 алкильную группу; R^2 представляет собой H или D; где D представляет собой атом дейтерия; R^3 представляет собой C_1-C_{20} алкил, необязательно содержащий одну или несколько двойных или тройных связей, и/или необязательно содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N, S, Si; m представляет собой

целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3; n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2; когда они присутствуют, каждый R^i и R^j , которые являются одинаковыми или различными, соответственно представляют от 1 до m или от 1 до n групп, одинаковых или различных, независимо выбранных из атома галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, OR, NRR' , CN, NO_2 , пергалогено (C_1-C_6)алкила, COR, COOR, CONRR', алкиларила, алкениларила, где R, R', одинаковые или различные, выбирают из H, алкила, арила. 2 н. и 10 з.п. ф-лы, 6 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 49/403 (2006.01)
C07C 401/00 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011102734/04, 25.01.2011

(24) Effective date for property rights:
25.01.2011

Priority:

(30) Convention priority:
26.01.2010 EP 10305088.6

(43) Application published: 27.07.2012 Bull. № 21

(45) Date of publication: 20.08.2015 Bull. № 23

Mail address:

109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO "Sojuzpatent"

(72) Inventor(s):

MUTU Zhan-Ljuk (FR),
MUTON Floran (FR),
PELLEGRINO Zhil' (FR),
LAFEH Zhan (FR)

(73) Proprietor(s):

IBRIZHENIKS SA (FR)

(54) **NOVEL METHOD FOR ISOMERISATION OF CONDENSED BICYCLIC STRUCTURES AND OBTAINING VITAMIN D ANALOGUES CONTAINING SAID STRUCTURES**

(57) Abstract:

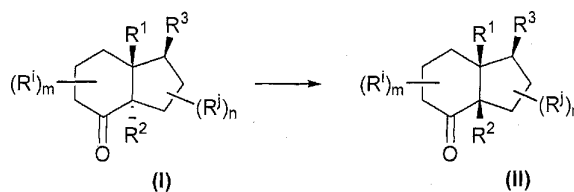
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing a cis-condensed bicyclic derivative of formula (II) from a corresponding trans-condensed bicyclic derivative of formula (I), which includes a step of reacting said trans-condensed bicyclic derivative with a hydride base of formula M-H, where M is an atom of group IA. In general formula (I) and (II) R¹ is H or a C₁-C₆ alkyl group; R² is H or D; where D is a deuterium atom; R³ is C₁-C₂₀ alkyl, optionally containing one or more double or triple bonds, and/or optionally containing one or more heteroatoms selected from O, N, S, Si; m is an integer selected from 0, 1, 2, 3; n is an integer selected from 0, 1 or 2; when they are present, each Rⁱ and R^j, which are identical or different,

respectively denote 1 to m or 1 to n groups, identical or different, independently selected from a halogen atom, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, OR, NRR', CN, NO₂, perhalogeno (C₁-C₆)alkyl, COR, COOR, CONRR', alkylaryl, alkenylaryl, where R, R', identical or different, are selected from H, alkyl and aryl.

EFFECT: providing a method of producing a cis-condensed bicyclic derivative of formula (II).

12 cl, 6 ex



Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому способу изомеризации конденсированных бициклических структур и способу получения аналогов витамина D, содержащих такие структуры.

5 Уровень техники

Витамин D представляет собой прогормон, что означает, что он сам не обладает гормональной активностью, но превращается в активный гормон по механизму регулируемого синтеза. Открыты несколько форм витамина D, в том числе D1-D5. С химической точки зрения, различные формы витамина D представляют собой

10 секостероиды, в которых одна из связей в стероидных циклах разорвана. Различные формы витамина D отличаются боковыми цепями. Рецепторы витамина D относятся к суперсемейству ядерных рецепторов стероид/тироидных гормональных рецепторов и экспрессируются клетками в большинстве органов, например в мозгу, сердце, коже, гонадах, простате и молочной железе. Активация рецептора витамина D в кишечнике,

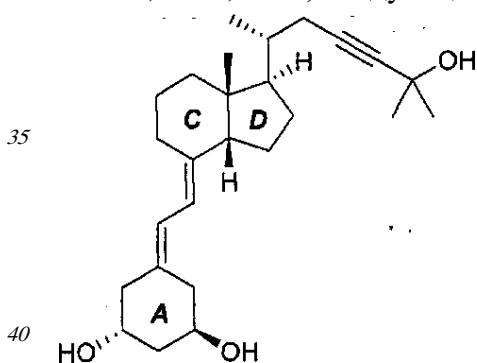
15 костях, почках и в клетках околощитовидной железы способствует поддержанию уровней кальция и фосфора в крови и поддержанию состава костей (Holick et al, American Journal of Clinical Nutrition 81 (6) 1678S-88S). Также известно, что рецептор витамина D участвует в пролиферации и дифференциации клеток. Витамин D также влияет на иммунную систему, поскольку рецепторы витамина D экспрессируются в некоторых

20 типах белых кровяных клеток, в том числе моноцитов и активированных Т и В клеток.

Для того чтобы повысить терапевтический потенциал природного витамина D, синтезированы аналоги с повышенной эффективностью в отношении специфического действия и разработаны некоторые аналоги витамина D, например сеокальцитол, инекальцитол, элокальцитол, экзакальцитол.

25 Аналоги витамина D в настоящее время известны благодаря их эффективному действию в процессе клеточной пролиферации и клеточной дифференциации, что делает их многообещающими кандидатами в качестве лекарственных средств для лечения раковых больных.

Инекальцитол является международным непатентованным названием (7E)-19-нор-9,10-секо-14β-холеста-5,7-диен-23-ин-1α,3β,25-триола (C₂₆H₄₀O₃) (WHO Drug Information, Vol 17, No.2, 2003) следующей формулы:

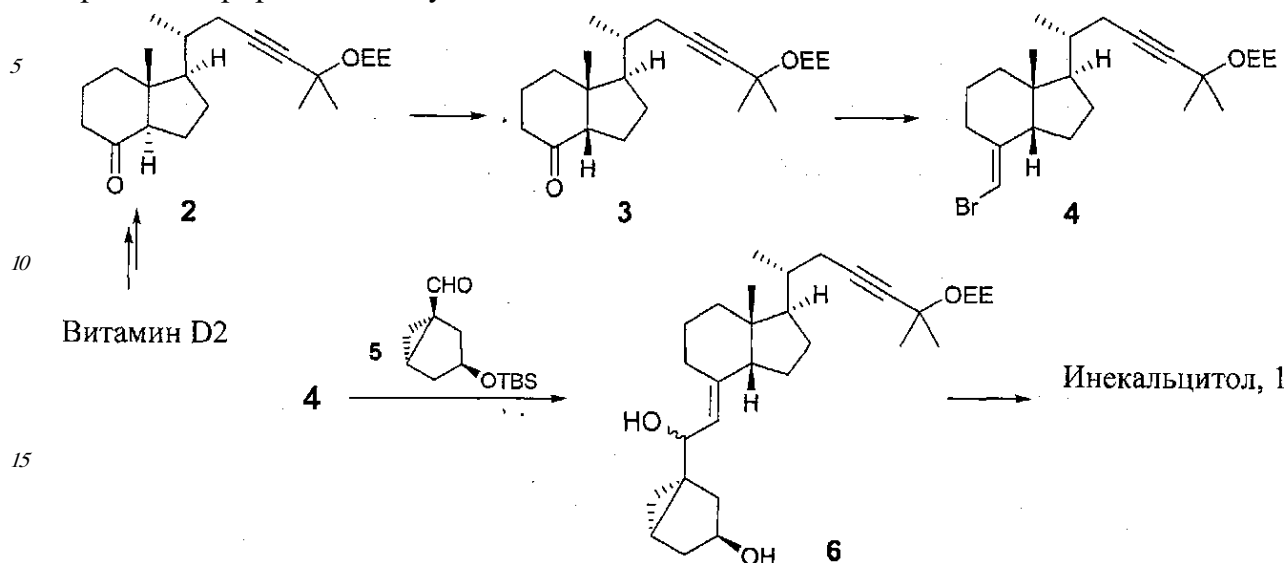


Инекальцитол

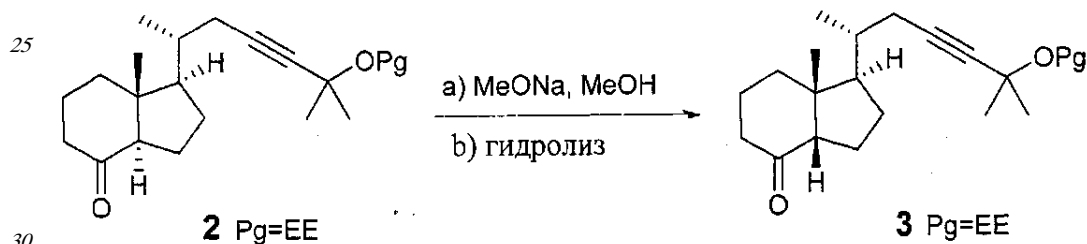
Он является синтетическим производным кальцитриола, природного активного метаболита витамина D₃. Однако инекальцитол в десять раз более эффективен и в сто раз менее токсичен, чем кальцитриол. Эта характеристика делает инекальцитол

45 эффективным кандидатом в качестве лекарственного средства, в первую очередь для лечения гормонального резистентного рака простаты. В отличие от других аналогов витамина D структура инекальцитола характеризуется цис-С/D кольцевым мостиком. В частности способ получения аналогов витамина D, содержащего цис-С/D цикл, раскрыт

в US 6 017 907. Он включает в себя присоединение производного фрагмента *цис*-C/D к соответствующему производному цикла А, что в случае инекальцитола может быть проиллюстрировано следующей схемой:



Cis C/D кольцевой мостик получают эпимеризацией соответствующего *транс* C/D цикла. US 6 017 907 показывает, что эпимеризация, которая была предпринята на различных защищенных кетонах, может быть проведена в присутствии NaOMe, MeOH, при комнатной температуре, в течение 24 часов, и всегда приводит к ожидаемой эпимеризации с соотношением, равным приблизительно 3/1 в пользу *цис*-изомера и с 60- 70% выходом, по следующей схеме:



Однако, эта реакция, выполненная в граммовом масштабе, дает возможность получать желаемый чистый *цис*-томер только после тщательного разделения ВЭЖХ, что является проблематичным при проведении синтеза в увеличенном масштабе и в промышленных процессах. Например, в масштабе 100 г, авторы изобретения получают соотношение *цис*/*транс*, равное 78/22, что требует трех последовательных хроматографических очисток для получения чистого *цис*-соединения (соотношение *цис*/*транс* равно 98/02) только с 49% выходом. Они также показали, что в килограммовом масштабе многократные хроматографические разделения приводят к неудовлетворительному диастереомерному соотношению и чистоте *цис*-C/D кетона: для повышения желаемой чистоты фактически требовалось несколько очисток (95/05), в том числе рециклизация смесей 50/50.

Поэтому в высшей степени необходимо предоставить новый способ изомеризации *транс*-бициклической конденсированной структуры в соответствующую *цис*-бициклическую конденсированную структуру с высокой селективностью. В настоящее время к удивлению авторы настоящего изобретения нашли новые экспериментальные условия, дающие вполне удовлетворительные выходы и более высокие скорости изомеризации, удобные производственные условия, соответствующие промышленным масштабам. Это представляет собой важное упрощение способа получения

инекальцитола и других предполагаемых аналогов витамина D с цис-С/D кольцевым мостиком.

Раскрытие изобретения

5 Таким образом, согласно первой цели настоящее изобретение относится к способу получения цис-конденсированного бициклического производного из соответствующего транс-конденсированного бициклического производного, причем указанный способ включает стадию взаимодействия указанного транс-конденсированного бициклического производного с гидридным основанием. Соответствующие основания могут быть
10 выбраны из оснований формулы М-Н, где М представляет собой атом группы IA, например КН или NaН, более предпочтительно NaН.

Предпочтительно основание находится в избытке. Концентрация основания составляет от 1 до 2 эквивалентов от исходного транс-продукта, предпочтительно приблизительно 1,5.

15 Указанную реакцию можно проводить при температуре, находящейся в диапазоне между комнатной температурой и температурой кипения реакционной смеси.

Предпочтительно, реакцию можно проводить при температуре кипения.

Указанную реакцию можно проводить в течение времени, достаточного для достижения удовлетворительного выхода. Длительность может находиться в диапазоне между несколькими минутами и одним днем, более предпочтительно между 1 и 12
20 часами.

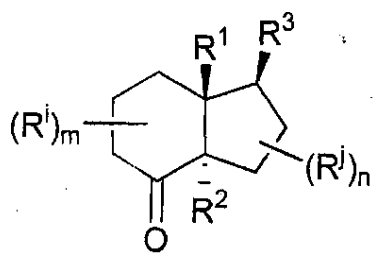
Реакцию обычно проводят в подходящем органическом растворителе, например ТГФ, алкилированный ТГФ, в том числе Me-ТГФ, толуол, более предпочтительно ТГФ.

Согласно предпочтительному аспекту указанное конденсированное бициклическое
25 производное выбирают из конденсированных бициклических систем, содержащих циклоалканон, конденсированный с циклоалкилом. Указанные циклоалканон и циклоалкил могут быть выбраны из необязательно замещенного циклогексанона, циклопентанона, циклогексана, циклопентана.

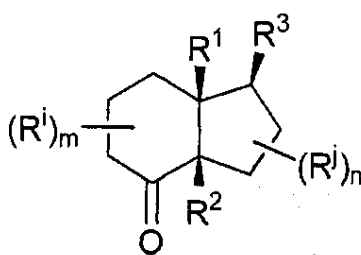
30 Указанное конденсированное бициклическое производное выбирают из систем, содержащих необязательно замещенный циклогексанон, в частности необязательно замещенный циклогексанон, конденсированный с необязательно замещенным циклопентаном (так называемые «С/D циклы»).

Используемый здесь «необязательно замещенный» относится к необязательным, одному или нескольким заместителям указанного циклоалканона и указанного
35 циклоалкила, независимо выбранным из H, атома галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, OR, NRR', CN, NO₂, пергалогено(C₁-C₆)алкила, COR, COOR, CONRR', алкиларила, алкениларила, где R', являющиеся одинаковыми или различными, выбирают из H, алкила, арила.

40 Согласно другому варианту осуществления указанные транс- и цис-конденсированные бициклические структуры характеризуются соответственно формулами (I) и (II):



(I)



(II)

10 в которой:

R¹ представляет собой H или C₁-C₆ алкильную группу;

R² представляет собой H или D;

где D представляет собой атом дейтерия;

15 R³ представляет собой C₁-C₂₀ алкил, необязательно содержащий одну или несколько двойных или тройных связей, и/или необязательно прерываемый одним или несколькими гетероатомом(ми), выбранными из O, N, S, Si; предпочтительно R представляет собой линейный или разветвленный C₁-C₂₀ алкил, C₂-C₂₀ алкенил, C₂-C₂₀ алкинил, причем

20 указанный алкил, алкенил, алкинил необязательно замещены одной или несколькими группой(ми), выбранными из OH или защищенной OH группы. Указанную защитную группу предпочтительно выбирают из кислотолабильных групп, например кеталей:

этоксипропила (ЕЕ), или фторолабильных групп, например триалкилсилильных групп: триметилсилильных (TMS), триэтилсилильных (TES), трет-бутилдиметилсилильных (TBS), триизопропилсилильных (TIPS), трет-бутилдифенилсилильных (TBDPS);

25 m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2;

30 когда они присутствуют, каждый Rⁱ и R^j, которые являются одинаковыми или различными, соответственно представляют от 1 до m или от 1 до n групп, одинаковых или различных, независимо выбранных из атома галогена, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, OR, NRR', CN, NO₂, пергалогено(C₁-C₆)алкила, COR, COOR, CONRR', алкиларила, алкениларила, где R, R', одинаковые или различные, выбирают из H, алкила, арила.

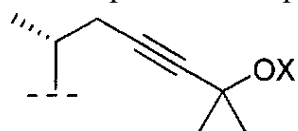
Более предпочтительно:

35 m=n=0;

R¹=метил;

R²=H; и/или

R³ представлен формулой:



45 где X представляет собой H или X представляет собой защитную группу OH функциональной группы и разорванная связь --- представляет собой связь с циклопентильным ядром.

Обычно способ настоящего изобретения также включает стадию гидролиза, проводимую после вышеописанной стадии изомеризации. Указанный гидролиз проводят,

используя рутинную процедуру гидролиза, например, проходящую при контакте реакционной смеси с водой.

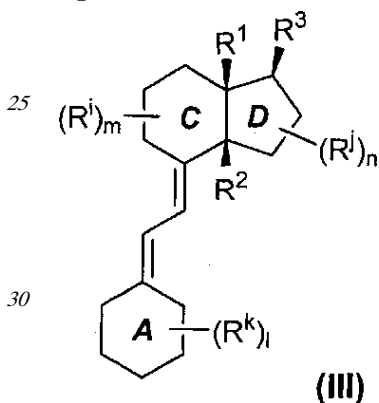
Способ настоящего изобретения может также включать в себя очистку образующегося цис-конденсированного бициклического производного стандартными процедурами. Поскольку ВЭЖХ больше не требуется, указанную очистку проводят предпочтительно не используя ВЭЖХ, в соответствии с конкретным вариантом осуществления способа настоящего изобретения.

Очистку можно предпочтительно проводить хроматографически, например колоночной хроматографией. Может быть использована колонка любого типа, в том числе стеклянные колонки, хотя предварительно набитые колонки, например колонки Flashsmart, могут быть предпочтительными. Элюирующим растворителем предпочтительно является смесь алкана, сложного эфира или их смесь, например смесь гептана и этилацетата. Предпочтительной смесью является гептан/этилацетат в соотношении от 70:30 до 95:5, предпочтительно приблизительно 90:10.

Элюирующий растворитель может предпочтительно содержать основание, например, ТЕА.

В соответствии со следующей целью настоящее изобретение также относится к способу получения производного стероида или секостероида, содержащего цис-С/D кольцевой мостик, причем указанный способ включает в себя способ получения цис-конденсированного бициклического производного согласно настоящему изобретению.

Указанный секостероид предпочтительно является аналогом витамина D, более предпочтительно инекальцитолом или его производным, формулы (III).



где R^1 , R^2 , R^3 , R^i , R^j , m , b определены так же, как в формуле (I), и l представляет собой целое число, которое выбирают из 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый из R^k , одинаковый или отличающийся друг от друга, независимо выбирают из атома галогена, C_1 - C_6 алкила C_2 - C_6 алкенила, OR, NRR' , CN, NO_2 , пергалогено (C_1 - C_6)алкила, COR, COOR, CONRR', алкиларила, алкениларила, где R, R' , являющиеся одинаковыми или различными, выбирают из H, алкила, арила.

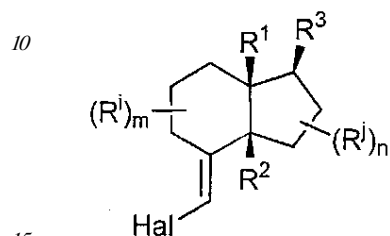
Способ получения указанного аналога витамина D дополнительно включает в себя: проведение реакции Виттига; присоединение полученного соединения к соответствующему производному циклогексана или его предшественнику и необязательно гидролиз полученного соединения.

Реакцию Виттига, приводящую к получению производного винилгалогенида, обычно проводят с использованием трифенилфосфинового производного, например, илида, например $Ph_3PCH(Nal)_2$, где Hal представляет собой атом галогена, например, Br. Эту

реакцию можно проводить в обычных условиях реакции Виттига, а именно при температуре в диапазоне от -80° до -50°C . За этой стадией может следовать одна или несколько стадий очистки, например, хроматографией. Ирид может быть получен взаимодействием соответствующего алкилгалогенида с трифенилфосфином (PPh_3).

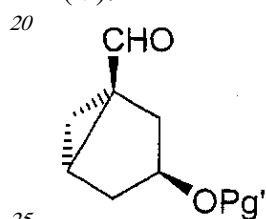
5 Vandewalle et al. (Tetrahedron Lett, 37, 7637-7640, 1996) показали, что на этой стадии не происходит эпимеризации.

Согласно предпочтительному варианту осуществления по реакции Виттига получают следующее соединение:



(IV)

Стадию присоединения предпочтительно проводят с использованием производного циклогексана или его бициклического предшественника, например соединения формулы (V):

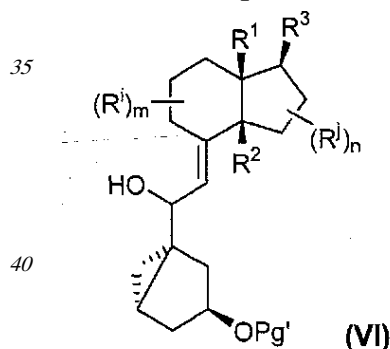


(V)

где Pg' представляет собой защитную группу OH -функциональной группы. Получение соединений формулы (V) описано в US6191292.

30 Присоединение происходит путем металл-галогенного обмена, обычно происходящего в присутствии сильного литиевого основания, например, $n\text{-BuLi}$, $s\text{-BuLi}$ или трет- EuLi , более предпочтительно трет- BuLi .

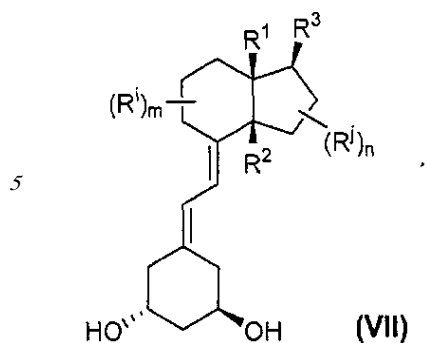
Реакция присоединения приводит к образованию соединения формулы (VI):



(VI)

Необязательный гидролиз соединения формулы (VI) приводит путем перегруппировки к соединению формулы (VII):

45

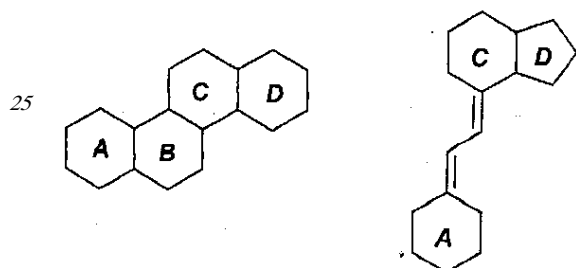


Обычно гидролиз можно проводить путем катализируемого кислотой сольволиза в системе диоксан/вода, в присутствии кислоты, например, TsOH. В этих условиях происходит удаление этоксиэтильной защитной группы, приводящее к получению неочищенного инекальцитола, который очищают кристаллизацией.

15 Стадии, начинающиеся с соединения формулы (II), ведущие к образованию витамина D или его аналога, известны в данной области, например, из US 6,017,907, и могут быть выполнены специалистами в данной области при использовании или адаптации таких известных способов.

Исходные продукты способа настоящего изобретения являются коммерчески доступными или могут быть получены специалистами в данной области, при использовании или адаптации таких известных способов.

20 Так, как используют здесь, "производное стероида или секостероида, содержащего цис-C/D кольцевой мостик" относится к производным, включающим следующий остов:



30 где циклы C и D расположены так, что образуют cis-кольцевой мостик.

Так, как используют здесь, выражение "аналог витамина D" относится к производным витамина D, содержащим цис-C/D кольцевую систему, например, инекальцитол.

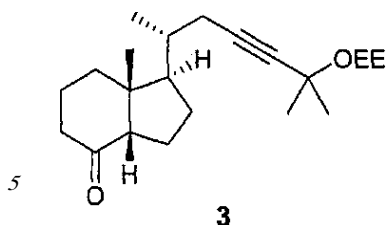
35 Термин "его предшественник", используемый здесь, относится к соединению, которое отличается от указанных или ожидаемых соединений наличием или отсутствием одной или нескольких функциональных групп. Такая функциональная группа(ы) может быть введена, трансформирована и/или удалена обычными реакциями функционализации, известными специалистам в данной области.

40 Термин "соответствующий", так, как его используют здесь, относится к исходным продуктам, реагенту, промежуточному соединению и/или полученным соединениям, участвующим в реакции, и поэтому они имеют то же самое замещение за исключением веществ, подвергнутым изменениям в указанной реакции.

Для иллюстрации приводятся следующие неограничивающие примеры.

Осуществление изобретения

45 Пример 1. (1R,3aS,7aR)-1-((2S)-5-(1-этоксиэтокси)-5-метилгекс-3-ин-2-ил)-7a-метилгексагидро-1H-инден-4(2H)-он (3)



Транс-кетон 2 (1 г) перемешивают при кипячении в ТГФ а присутствии избытка (1,5 экв) NaN в течение 4 часов. Получено соотношение цис/транс, равное 96/4 (определенное по ВЭЖХ). Затем реакционную смесь выливают при комнатной температуре в воду при 10°C. Гидролиз не влияет на соотношение цис/транс. Проводят гель-хроматографию на силикагеле (15 массовых эквивалентов), элюируя смесью гептан/AcOEt+TEA (90/10). Получают 680 мг (68%) ожидаемого цис-продукта с чистотой >99%. Полученные аналитические данные соответствуют структуре 3.

Пример 2

15 Пример 1 был повторен со следующими масштабными увеличенными количествами:

2.1. Раствор транс-кетона 2 (299 г, 0,851 молей) в ТГФ (1,5 л) медленно добавляют к гидриду натрия 60% (52 г, 2,16 молей) в суспензии в ТГФ (1,5 л). После того как добавление будет закончено, смесь перемешивают в течение 0,5 час при комнатной температуре и кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем раствор охлаждают и добавляют воду (V,5 л). Смесь перемешивают и экстрагируют н-гептаном. Органический слой промывают водой и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле для получения чистого г/мс-кетона 3 (215 г, выход 75%, соотношение цис/транс равно 97/3). Полученные аналитические данные соответствуют структуре 3.

2.2. Раствор транс-кетона 2 (2,640 кг, 7,57 моля) в ТГФ (13 л) медленно прибавляют к гидриду натрия 60% (464 г, 19,33 моля) в суспензии в ТГФ (14 л). После того как добавление будет закончено, смесь перемешивают в течение 0,5 час при комнатной температуре и кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем раствор охлаждают и добавляют воду (14 л). Смесь перемешивают и экстрагируют н-гептаном. Органический слой промывают водой и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле для получения чистого цис-кетона 3 (1,850 кг, выход 69%) соотношение цис/транс равно 97/3). Полученные аналитические данные соответствуют структуре 3.

Пример 3. Получение инекальцитола

3.1. Получение винилбромида 4

Раствор бис(триметилсилил)амида калия (484 г, 2,42 моля) в ТГФ (2,2 л) медленно добавляют при -30°C к раствору (бромметил)трифенилфосфоний бромида (1,124 кг, 2,57 моля) в ТГФ (2,2 л). После того как добавление будет закончено, смесь выдерживают в течение 1,5 часа при -30°C и затем нагревают до 0°C. Затем раствор цис-кетона 3 (340 г, 0,975 моля) в ТГФ (0,5 л) добавляют при 0°C и смесь перемешивают в течение 2,5 часа. Затем медленно добавляют воду, поддерживая температуру ниже 20°C. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором, сушат и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле для получения чистого винилбромида 4 (200 г, выход 48%).

3.2. Конденсация с альдегидом 5

Раствор трет-бутиллития (1,7 М в пентане, 1,25 л) по каплям добавляют при -70°C к раствору 4 (431 г, 1,01 моля) в ТГФ (3,4 л). После того как добавление будет закончено,

смесь перемешивают в течение 1,5 часа при -70°C и к смеси по каплям добавляют раствор альдегида 5 (253 г, 1,05 моля) в ТГФ (0,5 л). Затем раствор выдерживают в течение 1 часа при -70°C и гасят добавлением раствора насыщенного хлорида аммония. Раствор экстрагируют этилацетатом и органические слои затем промывают насыщенным солевым раствором, сушат и концентрируют. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле для получения чистых соединений 6 (308 г, выход 51%).

3.3. Синтез инекальцитола 1

Раствор *n*-толуолсульфо кислоты (57 г, 0,299 моля) в смеси диоксан/вода (120 мл, 7/3) добавляют к раствору соединения 6 (305 г, 0,505 моля) в смеси диоксан/вода (4 л). Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 часов, и затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют этилацетат и раствор промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором. Органический слой отделяют, сушат и концентрируют. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле и кристаллизуют из смеси диизопропиловый эфир/этанол для получения чистого инекальцитола 1 (145 г, выход 71%).

Сравнительный пример 1 (по US 6,017,907)

Изомеризацию 370 мг транс-соединения, использованного в примере 1, проводят в присутствии смеси MeONa/MeOH, при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь упаривают при пониженном давлении, остаток очищают на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан 2/8) и чистый цис-кетон получают выделением при помощи ВЭЖХ (этилацетат:гексан 2:8) с выходом, равным 65%.

Сравнительный пример 2

Сравнительный пример 1 был повторен со следующими масштабно увеличенными количествами:

Раствор метоксида натрия (30 масс.% в метаноле, 73 мл) по каплям добавляют к раствору транс-кетона 2 (538 г, 1,55 моля) в метаноле (5,4 л) при 10°C . После того как добавление будет закончено, смесь перемешивают в течение 3 часов при 50°C . Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют на силикагеле (1 кг). Фильтрат концентрируют до получения 522 г неочищенного цис-кетона 3 (соотношение цис/транс равно 80/20). Неочищенный остаток делят на две части и каждую часть очищают флэш-хроматографией на силикагеле (2×2 кг, элюент *n*-гептан/этилацетат (9/1)). Очистку контролируют при помощи ВЭЖХ.

Фракции, имеющие соотношение цис/транс $\geq 95/5$, объединяют и концентрируют для получения чистого цис-кетона 3 (144 г, выход 27%, соотношение цис/транс равно 97/3). Фракции, имеющие соотношение цис/транс в диапазоне от 85/5 до 95/5, объединяют, концентрируют и вторично подвергают флэш-хроматографии на силикагеле (2 кг, элюент *n*-гептан/этилацетат (9/1)). Фракции, имеющие соотношение цис/транс $\geq 95/5$, объединяют и концентрируют для получения дополнительного количества чистого цис-кетона 3 (117 г, выход 22%, соотношение цис/транс равно 98/2). Наконец, чистые материалы объединяют для получения 261 г чистого цис-кетона 3 (выход 49%, соотношение цис/транс равно 97/3).

Примечание: Фракции, имеющие соотношение цис/транс $\leq 85/15$, из трех колонок объединяют и концентрируют до получения 217 г неочищенной смеси, главным образом содержащей цис-кетон 3 и транс-кетон 2 (соотношение цис/транс равно 52/48). Эта фракция может быть вновь изомеризована при использовании условий, описанных выше, для получения неочищенной смеси 3 (соотношение цис/транс равно 80/20). Тщательная очистка при использовании нескольких этапов флэш-хроматографии может быть повторена для небольшого увеличения общего выхода синтеза.

Сравнительный пример 3

Изомеризацию транс-соединения в примере 1 проводят в следующих различных условиях. Полученные соотношения представлены в нижеприведенной таблице:

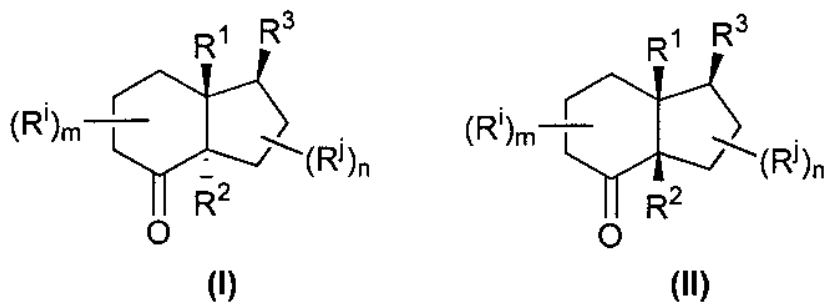
Растворитель	Основание	Температура	Продолжительность	Выходы (цис:транс)
MeOH/H ₂ O	NaOH	50°C	24 час	76:24
MeOH	MeONa	Кипячение	24 час	80:20
ТГФ	MeONa 5%	Кипячение	24 час	84:16
Me-ТГФ/H ₂ O	NaOH 5%	Кипячение	24 час	84:16
трет-ВиОН	трет-ВиОК 5%	Кипячение	24 час	75:25

Очевидно, что ни одно из различных использованных оснований не дает более высокого соотношения цис/транс, чем 84/16, тогда как применение гидридного основания ведет к соотношению цис/транс $\geq 96/4$.

Формула изобретения

1. Способ получения цис-конденсированного бициклического производного из соответствующего транс-конденсированного бициклического производного, который включает стадию взаимодействия указанного транс-конденсированного бициклического производного с гидридным основанием (стадию изомеризации),

где транс- и цис-конденсированные бициклические структуры представлены соответственно формулами (I) и (II):



в которых:

R^1 представляет собой H или C_1 - C_6 алкильную группу;

R^2 представляет собой H или D;

где D представляет собой атом дейтерия;

R^3 представляет собой C_1 - C_{20} алкил, необязательно содержащий одну или несколько двойных или тройных связей, и/или необязательно содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N, S, Si;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2;

когда они присутствуют, каждый R^i и R^j , которые являются одинаковыми или различными, соответственно представляют от 1 до m или от 1 до n групп, одинаковых или различных, независимо выбранных из атома галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, OR, NRR' , CN, NO_2 , пергалогено (C_1 - C_6)алкила, COR, COOR, CONRR', алкиларила, алкениларила, где R, R', одинаковые или различные, выбирают из H, алкила, арила, и где указанное гидридное основание представлено формулой M-H, где M представляет собой атом IA группы.

2. Способ по п. 1, где $m=n=0$, R^1 =метил, R^2 =H; и/или R_3 представлен формулой:



где X представляет собой H или X представляет собой защитную группу OH функциональной группы и разорванная связь $\text{---}\ddagger$ представляет собой связь с циклопентильным ядром.

3. Способ по п. 1 или 2, где основание представляет собой NaN или KN.

4. Способ по п. 1 или 2, где стадию изомеризации проводят в растворителе, выбранном из ТГФ или алкилированного ТГФ.

5. Способ по п. 1 или 2, который дополнительно включает стадию гидролиза, проводимую после описанной выше стадии изомеризации.

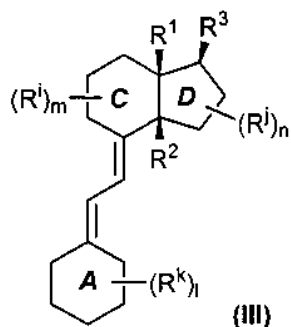
6. Способ по п. 1 или 2, который дополнительно включает очистку полученного циклоконденсированного бициклического производного.

7. Способ по п. 6, где очистку проводят колоночной хроматографией.

8. Способ по п. 7, где элюирующий растворитель представляет собой смесь гептана и этилацетата.

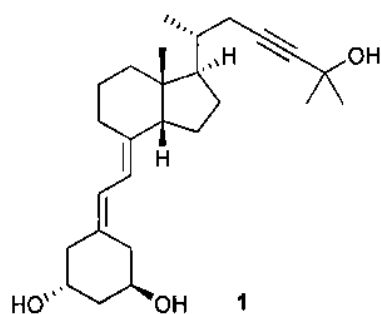
9. Способ получения стероида и секостероида, содержащего *cis*-C/D кольцевой мостик, который включает способ получения *cis*-конденсированного бициклического производного формулы (II) из соответствующего *trans*-конденсированного бициклического производного формулы (I) согласно любому из предыдущих пунктов.

10. Способ по п. 9, где секостероид представляет собой аналог витамина D формулы (III):



где $R^1, R^2, R^3, R^i, R^j, m, n$ определены так же, как в п. 1, и l представляет собой целое число, которое выбирают из 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый из R^k , одинаковый или отличающийся друг от друга, независимо выбирают из атома галогена, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, OR, NRR' , CN, NO_2 , пергалогено(C_1-C_6)алкила, COR, COOR, CONRR, алкиларила, алкениларила, где R, R' , являющиеся одинаковыми или различными, выбирают из H, алкила, арила.

11. Способ по п. 9 или 10, где секостероид представляет собой инекальцитол формулы (1):



12. Способ по п. 9 или 10, который дополнительно включает стадии:

- проведение реакции Виттига, приводящей к получению производного винилгалогенида;

5 - присоединение полученного соединения к соответствующему производному циклогексана или к его предшественнику и, необязательно,
- гидролиз полученного соединения.

10

15

20

25

30

35

40

45