

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036211**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.14

(21) Номер заявки
201891649

(22) Дата подачи заявки
2017.02.02

(51) Int. Cl. **C07J 63/00** (2006.01)
C12N 9/50 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(54) С-3 И С-17 МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ТРИТЕРПЕНОИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1

(31) **62/291,298**

(32) **2016.02.04**

(33) **US**

(43) **2019.02.28**

(86) **PCT/IB2017/050568**

(87) **WO 2017/134596 2017.08.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВАЙВ ХЕЛТКЕР Юкей (№5)
ЛИМИТЕД (GB)**

(56) **WO-A1-2015157483
WO-A1-2014123889**

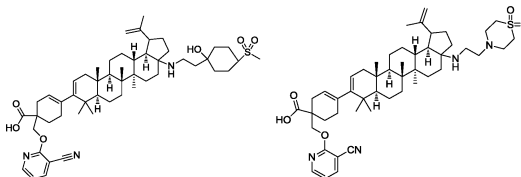
(72) Изобретатель:

**Чэнь Цзе, Чен Ян, Дикер Ира Б., Харц
Ричард А, Минвэлл Николас А (US),
Новика-Санс Беата (умерла), Регэйро-
Рэн Алисия, Сит Син-Юэнь, Син Ни,
Свидорски Джейкоб, Венаблс Брайан
Ли (US)**

(74) Представитель:

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

(57) Описаны соединения, обладающие лекарственными и биологически действующими свойствами, их фармацевтические композиции и способы применения. В частности, предложены производные бетулиновой кислоты, обладающие противовирусной активностью, в качестве ингибиторов созревания ВИЧ, которые представлены соединениями указанных формул. Эти соединения полезны для лечения ВИЧ и СПИД.

**B1****036211****036211****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, полезным против ВИЧ и, более конкретно, к соединениям, которые являются производными бетулиновой кислоты, и к другим структурно родственным соединениям, которые полезны в качестве ингибиторов созревания ВИЧ, и к фармацевтическим композициям, содержащим таковые соединения, а также к способам их получения.

Предшествующий уровень техники

Инфекция ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита-1) остается основной медицинской проблемой с учетом того, что в конце 2010 года насчитывалось 45-50 миллионов инфицированных людей по всему миру. Количество случаев ВИЧ и СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) быстро растет. В 2005 г. сообщалось о приблизительно 5,0 млн новых инфицированиях и 3,1 млн людей умерли от СПИД. Доступные в настоящее время лекарственные средства для лечения ВИЧ включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (RT) или разрешенные к применению комбинации в одной таблетке: зидовудин (или AZT, или RETROVIR®), диданозин (или VIDEX®), ставудин (или ZERIT®), ламивудин (или 3TC, или EPIVIR®), залцитабин (или DDC, или HIVID®), абакавира сукцинат (или ZIAGEN®), тенофовира дизопроксила фумаратная соль (или VIREAD®), эмтрицитабин (или FTC-EMTRIVA®), COMBIVIR® (содержит -3TC плюс AZT), TRIZIVIR® (содержит абакавир, ламивудин и зидовудин), EPZICOM® (содержит абакавир и ламивудин), TRUVADA® (содержит VIREAD® и EMTRIVA®); ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: невирапин (или VIRAMUNE®), делавирдин (или RESCRIPTOR®) и эфавиренз (или SUSTIVA®), ATRIPLA® (TRUVADA® + SUSTIVA®) и этравирин; и пептидомиметические ингибиторы протеазы или разрешенные к применению препараты: саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир, KALETRA® (лопинавир и ритонавир), дарунавир, атазанавир (REYATAZ®) и типранавир (APTIVUS®) и кобицистат; и ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (ISENTRESS®), и ингибиторы проникновения, такие как энфувиртид (T-20) (FUZEON®) и маравирик (SELZENTRY®).

Каждое из этих лекарственных средств, если использовать исключительно его одно, может только временно сдерживать репликацию вирусов. Однако при использовании в комбинации эти лекарственные средства оказывают сильное воздействие на вирусемию и прогрессирование заболевания. Фактически, благодаря широкому применению комбинированной терапии недавно было документально подтверждено значительное снижение показателей смертности среди пациентов со СПИД. Однако, несмотря на эти ощутимые результаты, у 30-50% пациентов терапия комбинированными лекарственными средствами в конечном счете может быть безуспешной. Недостаточная эффективность лекарственного средства, несовместимость, ограниченная тканевая проникаемость и специфические в отношении лекарственного средства ограничения в некоторых типах клеток (например, большинство нуклеозидных аналогов не могут фосфорилироваться в покоящихся клетках) могут стать причиной неполного подавления чувствительных вирусов. Кроме того, высокая скорость репликации и быстрое обновление ВИЧ-1 в сочетании с частым включением мутаций приводят к появлению устойчивых к лекарственным средствам вариантов и к неуспешному лечению в тех случаях, когда имеют место субоптимальные концентрации лекарственного средства. Следовательно, необходимы новые агенты против ВИЧ, демонстрирующие иные характеристики резистентности и благоприятную фармакокинетику, а также профили безопасности, чтобы предоставлять больше возможностей для лечения. Улучшенные ингибиторы слияния ВИЧ и антагонисты-корректоры проникновения ВИЧ являются двумя примерами новых классов агентов против ВИЧ, которые также исследуют многие исследователи.

Ингибиторы прикрепления ВИЧ являются еще одним подклассом противовирусных соединений, которые связываются с поверхностным гликопротеином gp120 ВИЧ и препятствуют взаимодействию между поверхностным белком gp120 и рецептором CD4 клетки-хозяина. Тем самым они препятствуют прикреплению ВИЧ к CD4 Т-клетке человека и блокируют репликацию ВИЧ на первой стадии жизненного цикла ВИЧ. Свойства ингибиторов прикрепления ВИЧ были улучшены в результате предпринятых усилий по получению соединений с максимизированной пригодностью и эффективностью в качестве противовирусных агентов. В частности, в US 7354924 и US 7745625 иллюстрируются ингибиторы прикрепления ВИЧ.

Еще одним появившимся классом соединений для лечения ВИЧ являются ингибиторы созревания ВИЧ. Созревание является последней из 10 или более стадий репликации ВИЧ или жизненного цикла ВИЧ, на которой ВИЧ становится инфекционным вследствие нескольких опосредованных протеазой ВИЧ событий расщепления в gag-белке, которые в конечном счете приводят к высвобождению капсидного (CA) белка. Ингибиторы созревания препятствуют сборке и созреванию капсидного белка ВИЧ, образованию защитной внешней оболочки или выходу из клеток человека. Вместо этого продуцируются неинфекционные вирусы, препятствующие последующим циклам ВИЧ-инфицирования.

В настоящее время показано, что некоторые производные бетулиновой кислоты проявляют мощную активность против ВИЧ в качестве ингибиторов созревания ВИЧ. Например, в US 7365221 раскрыты моноацилированные производные бетулина и дигидробетулина и их применение в качестве агентов против ВИЧ. Как обсуждается в US 7365221, этерификация бетулиновой кислоты (1) некоторыми заме-

щенными ацильными группами, такими как 3',3'-диметилглутарильная группа и 3',3'-диметилсукцинилъная группа, обеспечивает получение производных, обладающих повышенной активностью (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Ацилированные производные бетулиновой кислоты и дигидробетулиновой кислоты, которые являются сильнодействующими агентами против ВИЧ, описаны также в патенте США № 5679828. Этерификация гидроксила на атоме углерода в положении 3 бетулина янтарной кислотой также обеспечивала получение соединения, способного ингибировать активность ВИЧ-1 (Pokrovskii, A. G., et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491 (2001) (English abstract)).

Другие источники информации о применении в лечении ВИЧ-инфекции соединений, являющихся производными бетулиновой кислоты, включают US 2005/0239748 и US 2008/0207573, а также WO 2006/053255, WO 2009/100532 и WO 2011/007230.

Одно соединение-ингибитор созревания ВИЧ, которое находится в разработке, было идентифицировано как бевиримат (Bevirimat) или PA-457, имеющий химическую формулу $C_{36}H_{56}O_6$ и название согласно IUPAC 3 β -(3-карбокис-3-метилбутаноилокси)луп-20(29)-ен-28-овая кислота.

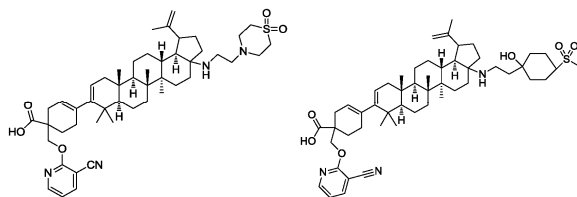
В данном описании делается ссылка также на заявки компании Bristol-Myers Squibb под названиями "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,706, поданную 2 июня 2011 г. (теперь US 8754068), и "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151,722, поданную 2 июня 2011 г. (теперь US 8802661). Делается также ссылка на заявку под названием "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/359680, поданную 27 января 2012 г. (теперь US 8748415). Кроме того, делается ссылка на заявку под названием "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOID WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/359,727, поданную 27 января 2012 г. (теперь US 8846647). Дополнительно делается ссылка на заявку "C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOID WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/760,726, поданную 6 февраля 2013 г. (теперь US 8906889), а также на заявку под названием "TRITERPENOID WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 14/682179, поданную 9 апреля 2015 г.

В настоящее время в данной области необходимы новые соединения, которые полезны в качестве ингибиторов созревания ВИЧ, а также новые фармацевтические композиции, содержащие эти соединения. В частности, необходимы новые соединения, которые будут эффективны против возникающих генотипических мутантов ВИЧ.

Краткое изложение сущности изобретения

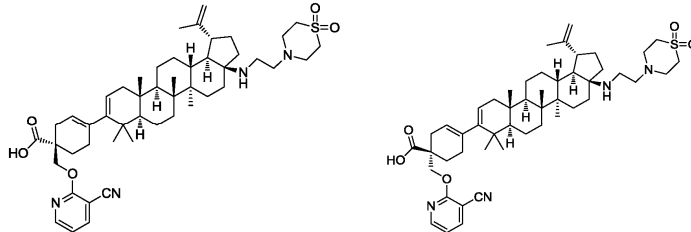
Согласно настоящему изобретению предложены соединения формул, приведенных ниже, включая их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические композиции и их применение у пациентов, страдающих или восприимчивых к вирусу, такому как ВИЧ. Соединения по изобретению являются эффективными противовирусными агентами, в частности ингибиторами ВИЧ. Они полезны для лечения ВИЧ и СПИД.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из



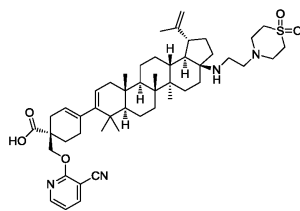
их диастереомеров и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



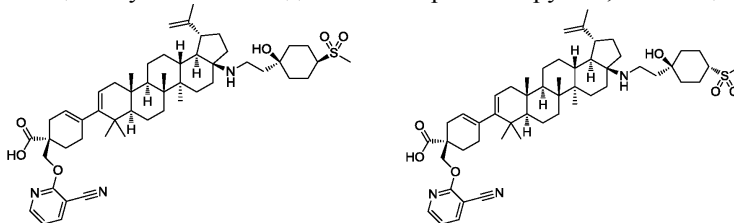
и их фармацевтически приемлемых солей.

В более конкретном воплощении указанное соединение представляет собой



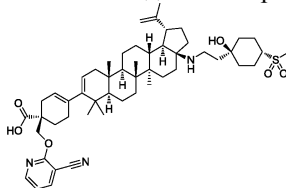
или его фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном воплощении указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



и их фармацевтически приемлемых солей.

В более конкретном воплощении указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемые соли.

Согласно настоящему изобретению также предложена противовирусная фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент и/или разбавитель.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения человека, инфицированного вирусом ВИЧ, включающий введение указанному человеку противовирусного эффективного количества соединения по изобретению.

Настоящее изобретение направлено на достижение этих, а также других важных целей, описанных ниже.

Подробное описание воплощений

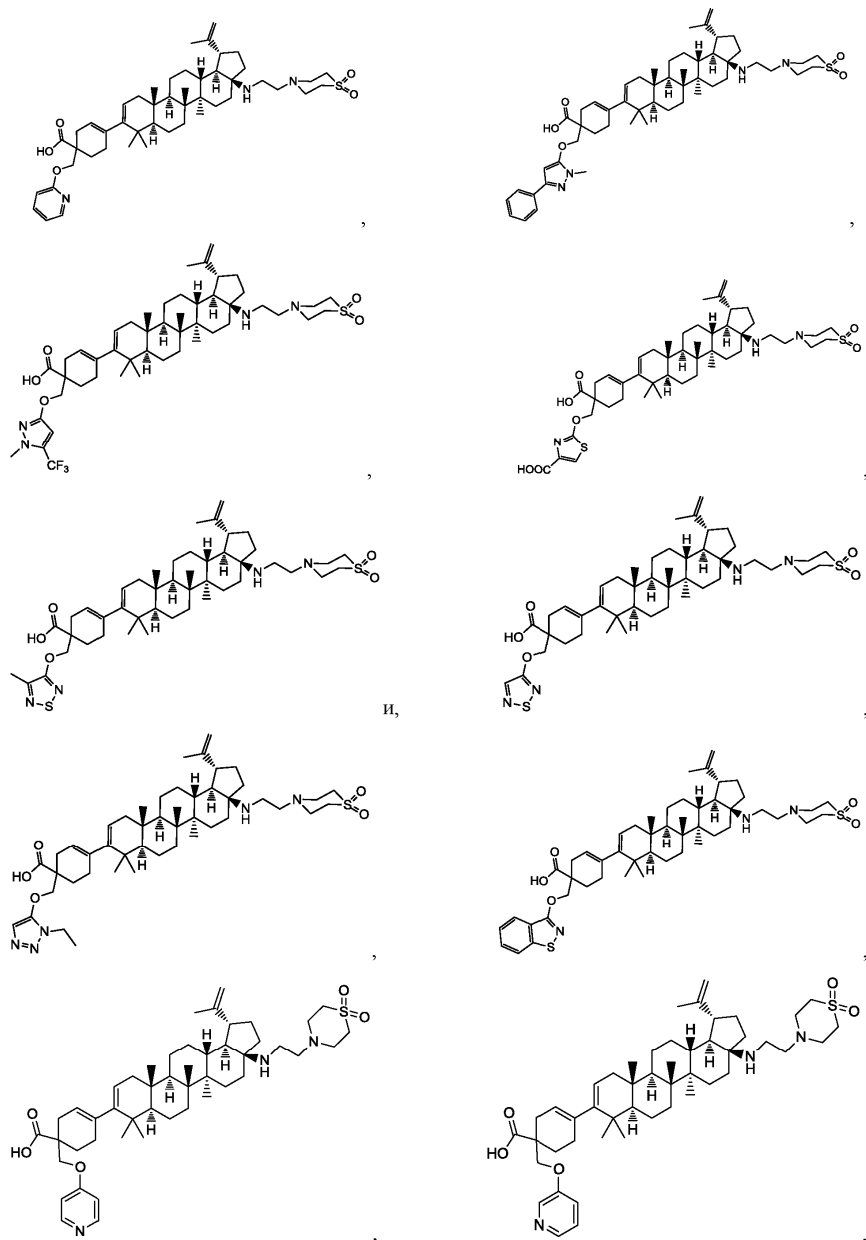
Использованные в данном документе формы единственного числа включают множественное число, если контекст четко не диктует иное.

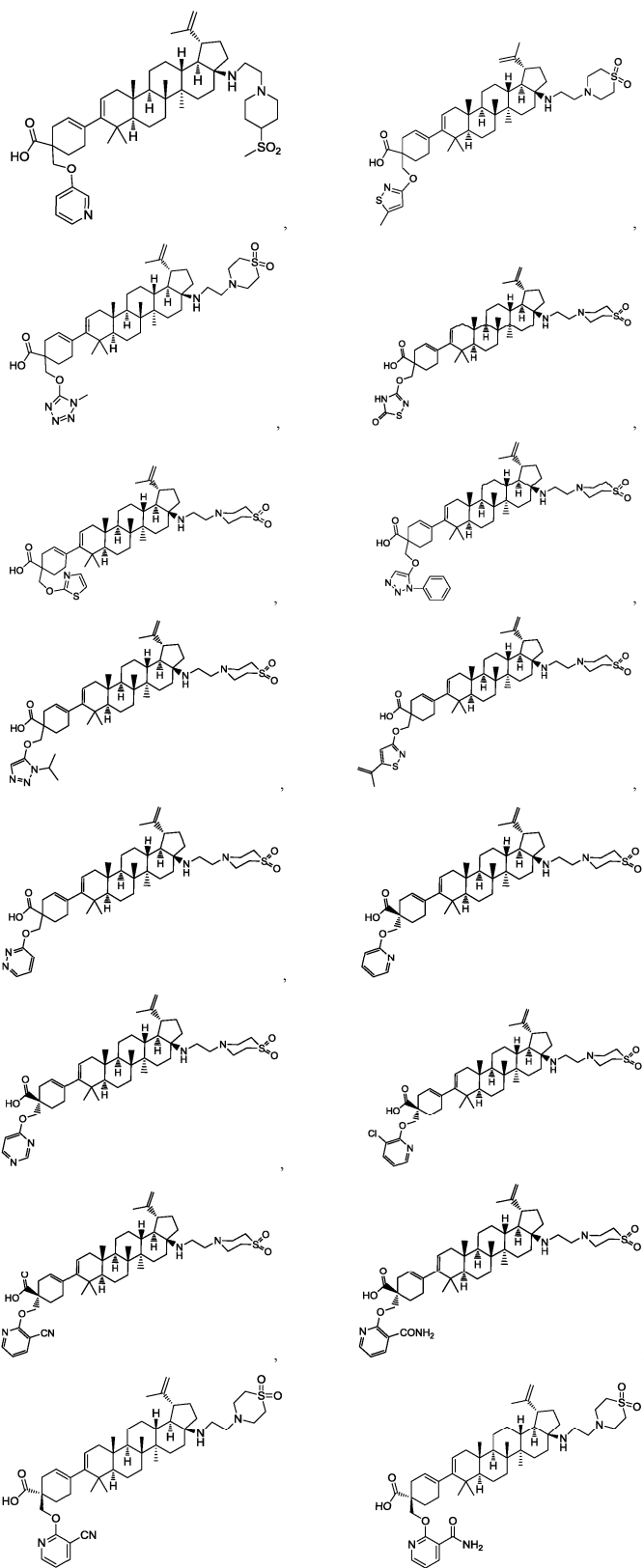
Поскольку соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в виде смесей диастереомеров, раскрытие настоящего изобретения охватывает индивидуальные диастереоизомерные формы соединений по изобретению в дополнение к их смесям.

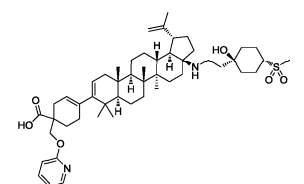
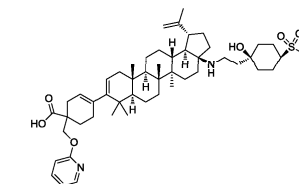
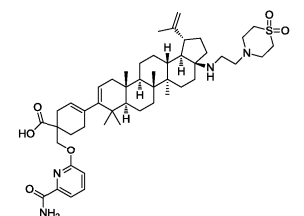
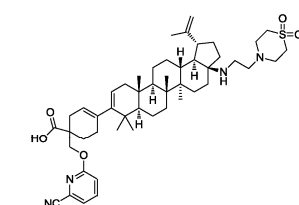
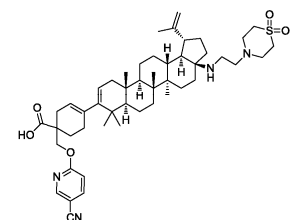
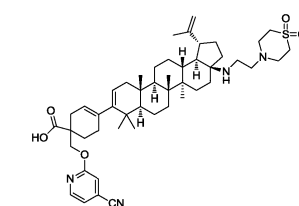
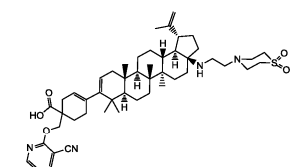
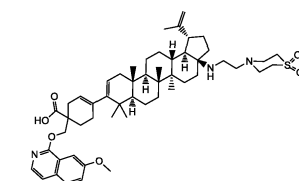
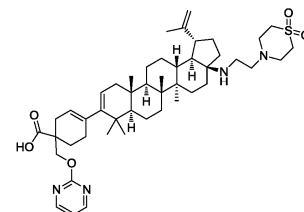
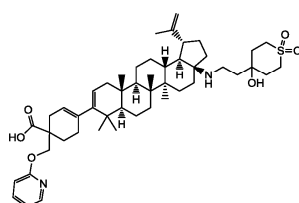
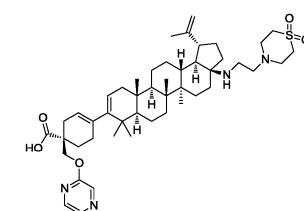
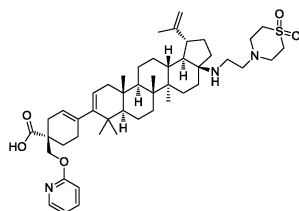
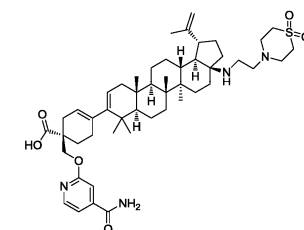
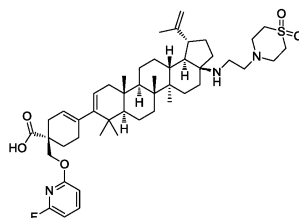
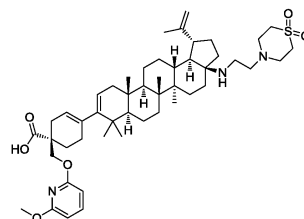
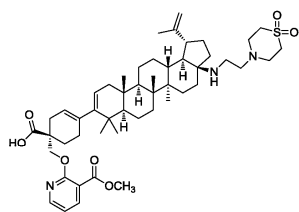
Если где-либо в данной заявке конкретно не указано иное, то в данном документе могут быть использованы один или более приведенных ниже терминов, и они имеют следующие значения.

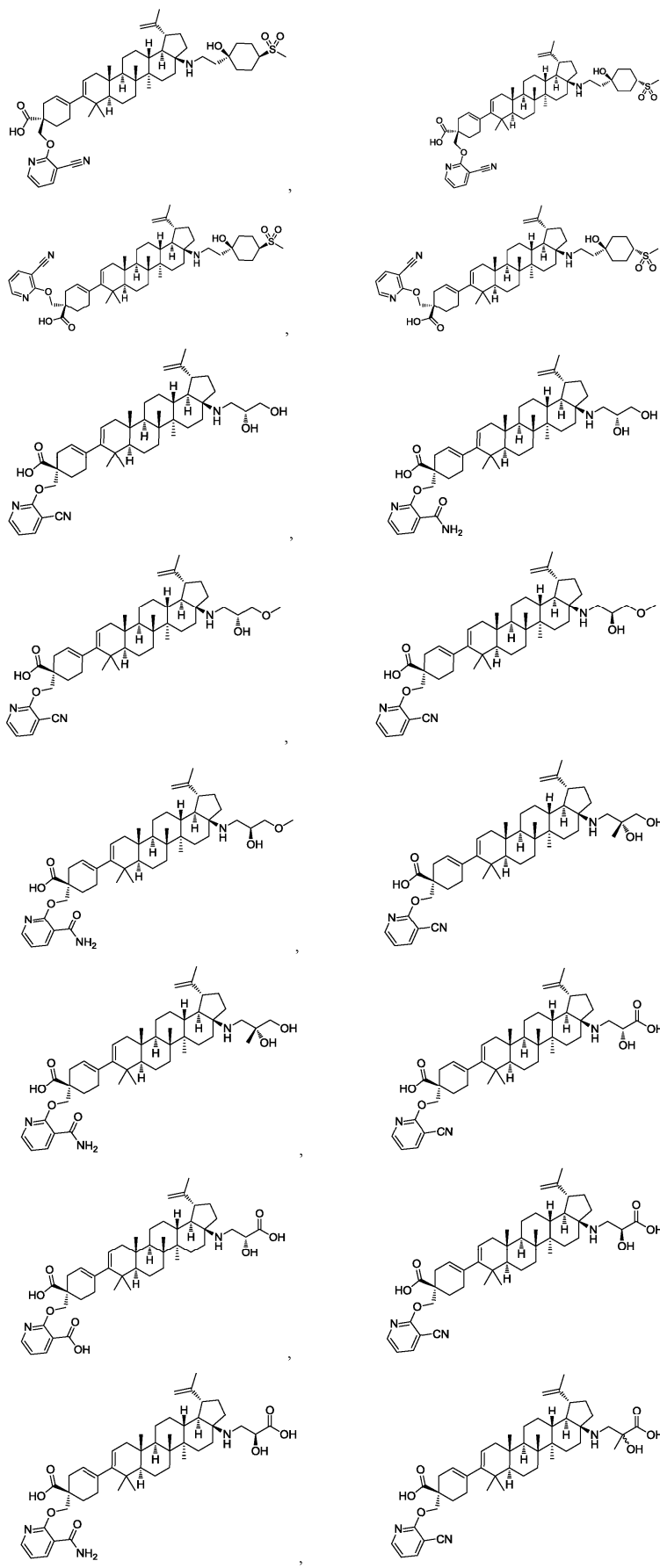
Фармацевтически приемлемые соли и пролекарства соединений, раскрытых в данном документе, входят в объем изобретения. Термин "фармацевтически приемлемая соль", использованный в данном описании и в формуле изобретения, охватывает нетоксичные соли присоединения основания. Подходящие соли включают соли, получаемые из органических и неорганических кислот, таких как, без ограничения, соляная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, сульфоновая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, сорбиновая кислота, аконитовая кислота, салициловая кислота, фталевая кислота и т.п. Термин "фармацевтически приемлемая соль", использованный в данном документе, также охватывает соли, образуемые кислотными группами, такими как карбоксилат, с такими противоионами, как аммоний, соли щелочных металлов, в частности натрия и калия, соли щелочно-земельных металлов, в частности кальция или магния, и соли с подходящими органическими основаниями, например с низшими алкиламинами (метиламином, этиламином, циклогексиламином и т.п.) или с замещенными низшими алкиламинами (например, гидроксилзамещенными алкиламинами, такими как диэтаноламин, триэтаноламин или трис(гидроксиметил)аминометан), или с такими основаниями, как пиперидин или морфолин.

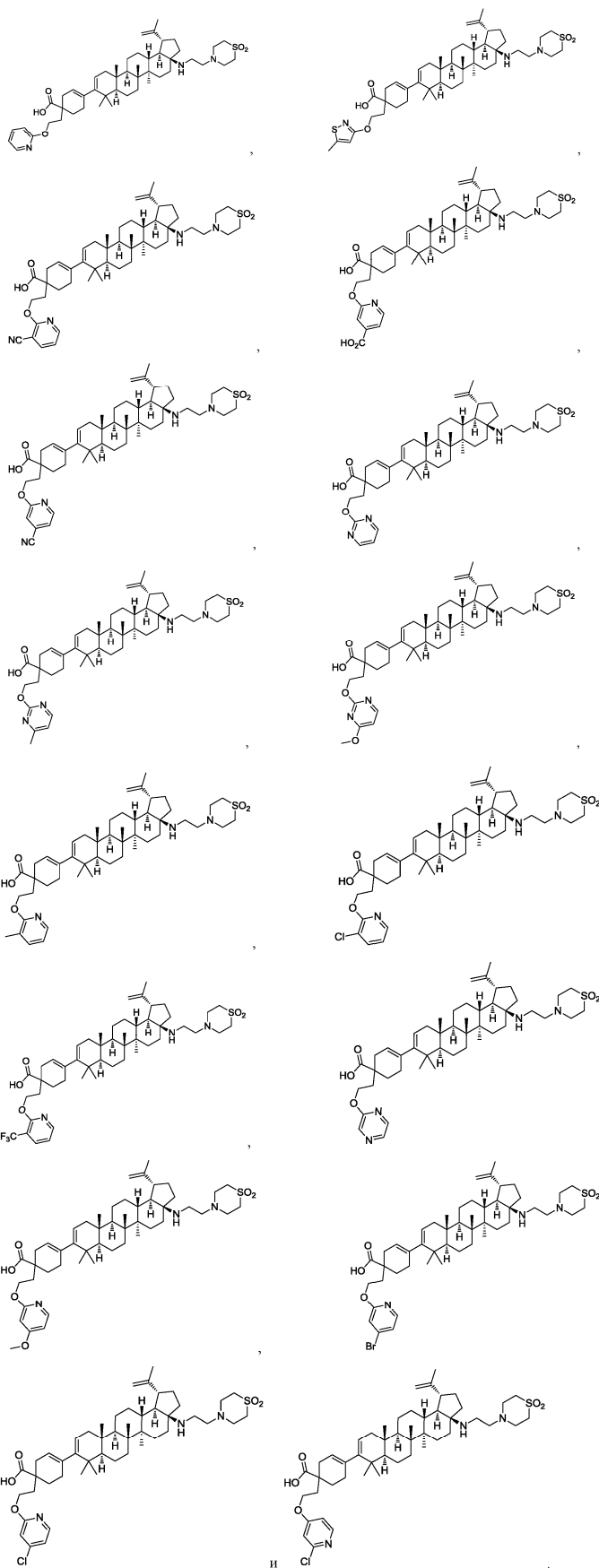
Предпочтительные соединения, включая их фармацевтически приемлемые соли, включают следующие соединения:



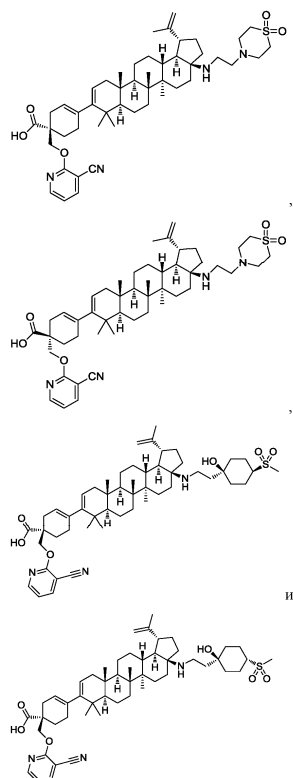








В еще одном воплощении предпочтительными соединениями, включая их фармацевтически приемлемые соли, являются следующие соединения:



Соединения, указанные выше, представляют собой смесь диастереоизомеров и два индивидуальных диастереомера. В некоторых воплощениях один из конкретных диастереомеров может быть особенно предпочтительным.

Соединения по настоящему изобретению согласно всем различным воплощениям, описанным выше, можно вводить перорально, парентерально (включая подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или инфузионные методы), ингаляционным распылением или ректально и другими способами в стандартных лекарственных формах, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты и разбавители, известные специалисту. Один или более адъювантов также могут входить в состав.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением предложены также способ лечения и фармацевтическая композиция для лечения вирусных инфекций, таких как ВИЧ-инфекция и СПИД. Лечение включает в себя введение нуждающемуся в таком лечении пациенту фармацевтической композиции, содержащей противовирусное эффективное количество одного или более соединений по изобретению вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями. В данном документе термин "противовирусное эффективное количество" означает общее количество каждого активного компонента композиции и способа, которое является достаточным для того, чтобы оказать значимое для пациента полезное действие, т.е. торможение, снижение интенсивности симптомов или излечение острых состояний, характеризующееся подавлением ВИЧ-инфекции. Применительно к индивидуальному активному ингредиенту, когда его вводят сам по себе, этот термин относится к этому ингредиенту одному. Применительно к комбинации этот термин относится к суммарному количеству активных ингредиентов, которое оказывает терапевтическое действие, вводят ли их совместно, последовательно или одновременно. Термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" в описании и формуле изобретения означает предупреждение, торможение, снижение интенсивности симптомов и/или излечение заболеваний и состояний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией.

Фармацевтические композиции по изобретению могут находиться в форме перорально вводимых суспензий или таблеток, а также в виде назальных спреев, стерильных инъеклируемых препаратов, например в виде стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий, или суппозиториев. В фармацевтических композициях могут быть использованы фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты или разбавители, используемые в области приготовления фармацевтических препаратов.

При пероральном введении в виде суспензии эти композиции получают способами, общеизвестными в области приготовления фармацевтических композиций, и они могут содержать микрокристаллическую целлюлозу для создания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве агента, увеличивающего вязкость, и подсластители/корригенты, известные в данной области. В виде таблеток немедленного высвобождения эти композиции могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие эксципиенты, связывающие вещества, вещества, увеличивающие объем, разрыхли-

тели, разбавители и смазывающие вещества, известные в данной области.

Инъекционные растворы или суспензии могут быть приготовлены известными в данной области способами с использованием подходящих нетоксичных, парентерально приемлемых разбавителей или растворителей, таких как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия, или подходящих диспергирующих или увлажняющих и суспендирующих агентов, таких как стерильные, мягкие, нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить людям перорально в дозировке в диапазоне от примерно 1 до 100 мг/кг массы тела в разделенных дозах, обычно в течение продолжительного периода времени, такого как дни, недели, месяцы или даже годы. Один предпочтительный диапазон дозировок составляет от примерно 1 до 10 мг/кг массы тела перорально в разделенных дозах. Другой предпочтительный диапазон дозировок составляет от примерно 1 до 20 мг/кг массы тела перорально в разделенных дозах. Однако будет понятно, что конкретный уровень дозы и частота введения доз для конкретного пациента будут варьировать и будут зависеть от различных факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, получающего терапию.

Предусмотрены также комбинации соединений по изобретению, описанных в данном документе, вместе с одним или более другими агентами, полезными в лечении СПИД. Например, раскрытые соединения можно эффективно вводить, в периоды до контакта и/или после контакта, в комбинации с эффективными количествами применяемых при СПИД противовирусных средств, иммуномодуляторов, противомикробных средств или вакцин, таких как те, которые указаны, без ограничения, в приведенной ниже таблице.

Противовирусные средства

Название лекарственного средства	Производитель	Показания
097	Hoechst/Bayer	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (СПИД-ассоциированный комплекс) (нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (RT))
Ампренавир 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Абакавир (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор RT)
Ацеманнан	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Ацикловир	Burroughs Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
Адефовира дипивоксил AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	ВИЧ-инфекция, ARC, PGL (прогрессивная генерализованная лимфоденопатия) ВИЧ-положительная, СПИД
альфа-интерферон	Glaxo Wellcome	Саркома Капоши, ВИЧ, в комбинации с ретровирусом
Ансамин LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC

Антитело, которое нейтрализует рН Лабильный аберрантный альфа-интерферон	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	СПИД, ARC
AR177	Aronex Pharm	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
бета-фтор-ddA	Nat'l Cancer Institute	СПИД-ассоциированные заболевания
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
CI-1012	Warner-Lambert	ВИЧ-1 инфекция
Цидофовир	Gilead Science	CMV (цитомегаловирусный) ретинит, герпес, папилломавирус
Курдлана сульфат	AJI Pharma USA	ВИЧ-инфекция
Цитомегаловирусный иммунноглобулин	MedImmune	CMV ретинит
Цитовен	Syntex	Угроза потери зрения
Ганцикловир		CMV, периферический CMV ретинит
Даруновир	Tibotec- J & J	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Делавиридин	Pharmacia-Upjohn	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор RT)
Декстрана сульфат	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	СПИД, ARC, ВИЧ- положительные бессимптомные
ddC дидезоксицитидин	Hoffman-La Roche	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
ddI дидезоксиинозин	Bristol-Myers Squibb	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC; комбинация с AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Эфавиренз	Bristol Myers Squibb	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC

(DMP 266, SUSTIVA [®]) (-)-6-Хлор-4-(S)- циклопропилэтинил-4(S)- трифтор-метил-1,4-дигидро- 2Н-3,1-бензоксазин-2-он, STOCRINE		(ненуклеозидный ингибитор RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	ВИЧ-инфекция
Этравирин	Tibotec/J & J	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы)
Фамцикловир	Smith Kline	опоясывающий лишай, простой герпес
GS 840	Gilead	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор обратной транскриптазы)
НВУ097	Hoechst Marion Roussel	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы)
Гиперицин	VIMRx Pharm.	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
Рекомбинантный человеческий интерферон бета	Triton Biosciences (Alameda, CA)	СПИД, саркома Капоши, ARC
Интерферон альфа-п3	Interferon Sciences	ARC, СПИД
Индинавир	Merck	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC, бессимптомные ВИЧ- положительные, также в комбинации с AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV ретинит
КНИ-272	Nat'l Cancer Institute	ВИЧ-ассоциированные заболевания

Ламивудин, 3ТС	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор обратной транскриптазы); также с AZT
Лобукавир	Bristol-Myers Squibb	CMV инфекция
Нелфинавир	Agouron Pharmaceuticals	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Невирапин	Boehringer Ingelheim	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор RT)
Новапрен	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	ингибитор ВИЧ
Пептид Т октапептидная последовательность	Peninsula Labs (Belmont, CA)	СПИД
Тринатрий-фосфоформат	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV ретинит, ВИЧ-инфекция, другие CMV инфекции
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Пробукол	Vyrex	ВИЧ-инфекция, СПИД
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
Ритонавир	Abbott	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Саквинавир	Hoffmann-LaRoche	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Ставудин; d4Т дидегидродезокс-тимидин	Bristol-Myers Squibb	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
Типранавир	Boehringer Ingelheim	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC (ингибитор протеазы)
Валацикловир	Glaxo Wellcome	генитальные HSV (вирус простого герпеса) & CMV инфекции

Виразол Рибавирин	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Бессимптомные ВИЧ-положительные, LAS (синдром лимфаденопатии), ARC
VX-478	Vertex	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC
Залцитабин	Hoffmann-LaRoche	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC, с AZT
Зидовудин; AZT	Glaxo Wellcome	ВИЧ-инфекция, СПИД, ARC, саркома Капоши, в комбинации с другими терапиями
Тенофовира дигидрофосфат, фуемаратная соль (VIREAD®)	Gilead	ВИЧ-инфекция, СПИД, (ингибитор обратной транскриптазы)
EMTRIVA® (Эмтрицитабин) (FTC)	Gilead	ВИЧ-инфекция, СПИД, (ингибитор обратной транскриптазы)
COMBIVIR®	GSK	ВИЧ-инфекция, СПИД, (ингибитор обратной транскриптазы)
Абакавира сукцинат (или ZIAGEN®)	GSK	ВИЧ-инфекция, СПИД, (ингибитор обратной транскриптазы)
REYATAZ® (или атазанавир)	Bristol-Myers Squibb	ВИЧ-инфекция СПИД, ингибитор протеазы
FUZEON® (энфувиртид или T-20)	Roche/Trimeris	ВИЧ-инфекция СПИД, ингибитор слияния вируса
LEXIVA® (или фосампренавир-кальций)	GSK/Vertex	ВИЧ-инфекция СПИД, ингибитор протеазы вируса
Селзенгри Маравирок; (UK 427857)	Pfizer	ВИЧ-инфекция СПИД, (антагонист CCR5, в разработке)
Trizivir®	GSK	ВИЧ-инфекция

		СПИД, (комбинация трех лекарственных средств)
Sch-417690 (викривирок)	Schering-Plough	ВИЧ-инфекция, СПИД, (антагонист CCR5, в разработке)
TAK-652	Takeda	ВИЧ-инфекция, СПИД, (антагонист CCR5, в разработке)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	ВИЧ-инфекция, СПИД, (антагонист CCR5, в разработке)
Ингибитор интегразы MK-0518 Ралтегравир	Merck	ВИЧ-инфекция, СПИД
TRUVADA®	Gilead	Комбинация тенофовира дизопроксила фумаратной соли (VIREAD®) и EMTRIVA® (эмтрицитабин)
Ингибитор интегразы GS917/JTK-303 Элвитегравир	Gilead/Japan Tobacco	ВИЧ-инфекция, СПИД, в разработке
Тройная комбинация лекарственных средств ATRIPLA®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Комбинация тенофовира дизопроксила фумаратной соли (VIREAD®), EMTRIVA® (эмтрицитабина) и SUSTIVA® (эфавиренза)
FESTINAVIR® 4'-этинил-d4T	Oncolys BioPharma BMS	ВИЧ-инфекция, СПИД, в разработке
CMX-157 Липидный конъюгат нуклеотидного тенофовира	Chimerix	ВИЧ-инфекция, СПИД
GSK1349572 ингибитор интегразы долутегравир	GSK	ВИЧ-инфекция, СПИД
S/GSK1265744 Ингибитор интегразы	GSK	ВИЧ-инфекция, СПИД

Иммуномодуляторы

<i>Название лекарственного средства</i>	<i>Производитель</i>	<i>Показания</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	СПИД
Бропиримин	Pharmacia Upjohn	Прогрессирующий СПИД
Ацеманнан	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	СПИД, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	СПИД, саркома Капоши
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Блокирует слияние ВИЧ с CD4+ клетками
Гамма-интерферон	Genentech	ARC, в комбинации с TNF (фактор некроза опухоли)
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	Genetics Institute Sandoz	СПИД
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	Hoechst-Roussel Immunex	СПИД
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	Schering-Plough	СПИД, комбинация с AZT
Иммуностимулятор коровой частицы ВИЧ	Rorer	Сероположительный ВИЧ
IL-2 Интерлейкин-2	Cetus	СПИД, в комбинации с AZT

IL-2 Интерлейкин-2	Hoffman-LaRoche Immunex	СПИД, ARC, ВИЧ, в комбинации с AZT
IL-2 Интерлейкин-2 (альдеслукин)	Chiron	СПИД, увеличение числа CD4 клеток
Иммуноглобулин внутривенный (человеческий)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Педиатрический СПИД, в комбинации с AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	СПИД, саркома Капоши, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	СПИД, саркома Капоши, ARC, PGL
Имутиол диэтилдитиокарбамат	Merieux Institute	СПИД, ARC
Интерферон альфа-2	Schering Plough	Саркома Капоши, с AZT, СПИД
Метионин- энкефалин	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	СПИД, ARC
МТП-РЕ Мурамил-трипептид	Ciba-Geigy Corp.	Саркома Капоши
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	Amgen	СПИД, в комбинации с AZT
Ремун	Immune Response Corp.	Иммунотерапевтическое средство
гCD4 Рекомбинантные растворимые человеческие CD4	Genentech	СПИД, ARC
гCD4-IgG гибриды		СПИД, ARC
Рекомбинантные растворимые человеческие CD4	Biogen	СПИД, ARC
CD4		
Интерферон альфа-2a	Hoffman-La Roche	Саркома Капоши, СПИД, ARC, в комбинации с AZT
SK&F106528 Растворимый T4	Smith Kline	ВИЧ-инфекция
Тимопентин	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	ВИЧ-инфекция
Фактор некроза опухоли; TNF	Genentech	ARC, в комбинации с гамма-интерфероном

Противоинфекционные средства

Название лекарственного средства	Производитель	Показания
Клиндамицин с примаквином	Pharmacia Upjohn	PCP (пневмоцистная пневмония)
Флуконазол	Pfizer	Криптококковый менингит, кандидоз
Нистатиновые таблетки	Squibb Corp.	Предупреждение ротового кандидоза
Орнидид Эфлорнитин	Merrell Dow	PCP
Пентамидина изетионат (в.м. и в.в.)	GlyphoMed (Rosemont, IL)	Лечение PCP
Триметоприм		Антибактериальное средство
Триметоприм/сульфа		Антибактериальное средство
Пиритрексим	Wellcome	Лечение PCP
Пентамидина изетионат для ингаляции	Fisons Corporation	Профилактика PCP
Спирамицин	Rhone-Poulenc	Криптоспориальная диарея
Интраконозол- R51211	Janssen-Pharm.	гистоплазмоз; криптококковый менингит
Триметрексат	Warner-Lambert	PCP
Даунорубин	NeXstar, Sequus	Саркома Капоши
Рекомбинантный человеческий эритропоэтин	Ortho Pharm. Corp.	Тяжелая анемия, ассоциированная с AZT-терапией
Рекомбинантный человеческий гормон роста	Serono	СПИД-ассоциированное истощение, кахексия
Мегестрола ацетат	Bristol-Myers Squibb	Лечение анорексии, ассоциированной со СПИД
Тестостерон	Alza, Smith Kline	СПИД-ассоциированное истощение
Общее энтеральное питание	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Диарея и мальабсорбция, связанные со СПИД

Дополнительно, соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы в комбинации с ингибиторами проникновения ВИЧ. Примеры таких ингибиторов проникновения ВИЧ обсуждаются в DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194, и Inhibitors of the entry of HIV into host cells. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Конкретно, соединения могут быть использованы в комбинации с ингибиторами прикрепления, ингибиторами слияния и антагонистами хемокиновых рецепторов, направленно воздействующими либо на CCR5, либо на CXCR4 корецептор. Ингибиторы прикрепления ВИЧ также описаны в US 7354924 и US 7745625.

Следует иметь в виду, что рамки комбинаций соединений данной заявки с противовирусными средствами для лечения СПИД, иммуномодуляторами, противоинфекционными средствами, ингибиторами проникновения ВИЧ или вакцинами не ограничены списком, приведенным выше в таблице, и охватывают, в принципе, любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, полезной для лечения СПИД.

Предпочтительными комбинациями являются одновременные или попеременные терапии соединением по настоящему изобретению и ингибитором протеазы ВИЧ и/или нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. Возможным четвертым компонентом в комбинации является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, такой как AZT, 3TC, ddC или ddI. Предпочтительным ингибитором протеазы ВИЧ является REYATAZ® (активный ингредиент атазанавир). Обычно вводят дозу от 300 до 600 мг один раз в сутки. Его можно совместно вводить с низкой дозой ритонавира (от 50 до 500 мг). Другим предпочтительным ингибитором протеазы ВИЧ является KALETRA®. Другим полезным ингибитором протеазы ВИЧ является индинавир, который представляет собой сульфатную соль этанолята N-(2(R)-гидрокси-1-(S)-инданил)-2(R)фенилметил-4-(S)-гидрокси-5-(1-(4-(3-пиридилметил)-2(S)-N'-(трет-бутилкарбоксамидо)пиперазинил))пентанамида и синтезируется согласно US 5413999. Индинавир обычно вводят в дозировке 800 мг три раза в сутки. Другими предпочтительными ингибиторами протеазы являются нелфинавир и ритонавир. Еще одним предпочтительным ингибитором протеазы ВИЧ является саквинавир, который вводят в дозировке 600 или 1200 мг три раза в сутки. Предпочтительные нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ включают эфавиренз. Эти комбинации могут

иметь неожиданные эффекты по ограничению распространения и степени ВИЧ-инфекции. Предпочтительные комбинации включают следующие комбинации: (1) индинавир с эфавирензом и, возможно, с AZT, и/или ЗТС, и/или ddI, и/или ddC; (2) индинавир и любой из AZT, и/или ddI, и/или ddC, и/или ЗТС, в частности индинавир и AZT и ЗТС; (3) ставудин и ЗТС и/или зидовудин; (4) тенофовира дизопроксила фумаратная соль и эмтрицитабин.

В таких комбинациях соединение(я) по настоящему изобретению и другие активные агенты можно вводить по отдельности или совместно. Кроме того, введение одного элемента можно осуществлять до, параллельно или последовательно с введением другого(их) агента(ов).

Общая химия (способы синтеза)

Настоящее изобретение охватывает соединения по изобретению, их фармацевтические композиции и их применение у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией или восприимчивых к ВИЧ-инфекции. Соединения по изобретению также включают их фармацевтически приемлемые соли. Методики для конструирования соединений по изобретению и промежуточные соединения, используемые для их синтеза, описаны после раздела "Сокращения".

Сокращения

В тексте описания изобретения и в примерах могут быть использованы одно или более нижеследующих сокращений, большинство из которых являются общепринятыми сокращениями, известными специалистам в данной области:

к.т. = комнатная температура

BHT = 2,6-ди-*трет*-бутил-4-гидрокситолуол

CSA = камфорсульфоновая кислота

LDA = диизопропиламид лития

KHMDS = бис(триметилсилил)амид калия

СФХ = сверхкритическая флюидная хроматография

колич. = количественный

TBDMS = *трет*-бутилдиметилсилан

PTFE = политетрафторэтилен

NMO = 4-метилморфолин-N-оксид

THF = тетрагидрофуран

ТХС = тонкослойная хроматография

DCM = дихлорметан

DCE = дихлорэтан

TFA = трифторуксусная кислота

ЖХ/МС = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

преп. = препаративная

ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография

DAST = трифторид (диэтиламино)серы

TEA = триэтиламин

DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин

HATU = гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония

DCC = N,N'-дициклогексилкарбодиимид

DMAP = диметиламинопиридин

TMS = триметилсилил

ЯМР = ядерный магнитный резонанс

DPPA = дифенилфосфорилазид

AIBN = азобисизобутиронитрил

TBAF = фторид тетрабутиламмония

DMF = диметилформамид

TBTU = тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония

мин = минута(ы)

ч = час(ы)

нас. = насыщенный

TEA = триэтиламин

EtOAc = этилацетат

TFA = трифторуксусная кислота

PCC = хлорхромат пиридиния

ТХС = тонкослойная хроматография

Tf₂NPh = (трифторметилсульфонил)метансульфонамид

диоксан = 1,4-диоксан

PG = защитная группа

атм = атмосфера(ы)

моль = моль(и)

ммоль = миллимоль(и)

мг = миллиграмм(ы)

мкг = микрограмм(ы)

мкл = микролитр(ы)

мкм = микрометр(ы)

мм = миллиметр(ы)

об./мин = обороты в минуту

SM = исходное вещество

ТСХ = тонкослойная хроматография

AP = процент площади

экв. = эквивалент(ы)

DMP = периодинан Десс-Мартина

TMSCl = триметилсилил

TBSCl = *трет*-бутилдиметилсилилхлорид

TBSOTf = триметилсилил-трифторметансульфонат

PhMe = толуол

PhNTf₂ = N-фенил-бис(трифторметансульфонимид)

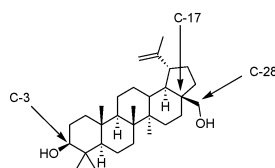
S-Phos = 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил

TFDO = метил(трифторметил)диоксиран

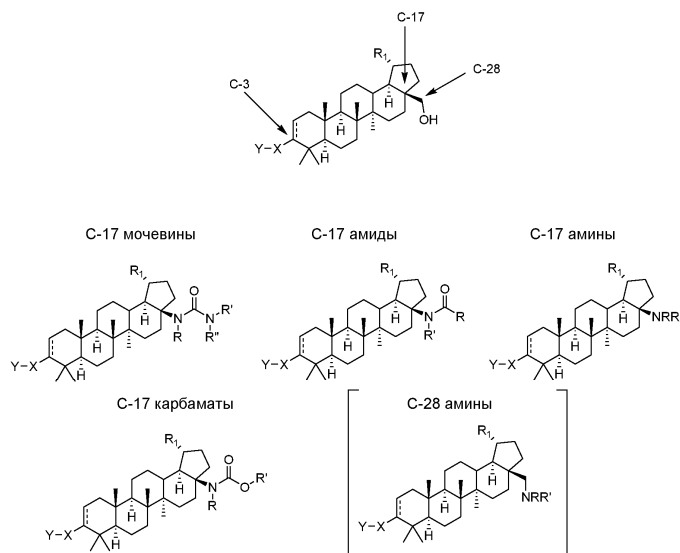
TEMPO = 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилокси

DI = деионизированная вода

Термины "C-3" и "C-28" относятся к определенным положениям тритерпенового ядра, которые пронумерованы в соответствии с правилами IUPAC (ниже положения указаны для иллюстративного тритерпена, а именно бетулина):



Такая же нумерация сохраняется при ссылке на серию соединений, представленных на схемах и в общих описаниях способов.



Примеры

Приведенные ниже примеры иллюстрируют типичные способы синтеза соединений по изобретению, как они в общем описаны выше. Эти примеры являются только иллюстративными и никоим образом не ограничивают изобретение. Реагенты и исходные вещества легкодоступны специалисту в данной области.

Химия

Типичные методики и определение характеристик соединений выбранных примеров

Если не указано иное, растворители и реагенты использовали в том виде, в котором они были получены из коммерческих источников, и реакции проводили в атмосфере азота. Флэш-хроматографию проводили на силикагеле 60 (размер частиц 0,040-0,063; поставка EM Science). ^1H ЯМР-спектры регистрировали на Bruker DRX-500f при 500 МГц (или Bruker AV 400 МГц, Bruker DPX-300B или Varian Gemini 300 при 300 МГц, как указано). Химические сдвиги приведены в м.д. (миллионных долях) по шкале δ относительно $\delta_{\text{TMS}} = 0$. Указанные ниже внутренние стандарты использовали для остаточных протонов в следующих растворителях: CDCl_3 (δ_{H} 7.26), CD_3OD (δ_{H} 3.30), уксусная- d_4 (уксусная кислота d_4) (δ_{H} 11.6, 2.07), DMSO (диметилсульфоксид) смесь или $\text{DMSO-}D_6\text{-CDCl}_3$ (δ_{H} 2.50 и 8.25) (соотношение 75%:25%) и $\text{DMSO-}D_6$ (δ_{H} 2.50). Для описания паттернов мультиплетности использовали стандартные акронимы: s (синглет), br. s (уширенный синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), b (уширенный), app (кажущийся). Константа связывания (J) указана в герцах. Данные жидкостной хроматографии (ЖХ) регистрировали на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS с использованием детектора SPD-10AV UV-Vis, и данные масс-спектрометрии (МС) определяли с использованием Micromass Platform для ЖХ в режиме электрораспыления.

Методы ЖХ/МС

Метод ЖХ/МС 1

Начальный % В = 0

Конечный % В = 100

Время градиента = 2 мин

Скорость потока = 1 мл/мин

Длина волны = 220 нм

Растворитель А = 10% MeOH-90% H_2O -0,1% TFA

Растворитель В = 90% MeOH-10% H_2O -0,1% TFA

Колонка = Phenomenex Luna C18, 2,0×30 мм, 3 мкм

Метод ЖХ/МС 2:

Начальный % В = 20

Конечный % В = 100

Время градиента = 3 мин

Скорость потока = 0,6 мл/мин

Длина волны = 220 нм

Растворитель А = 10% MeOH-90% H_2O -0,1% TFA

Растворитель В = 90% MeOH-10% H_2O -0,1% TFA

Колонка = Xbridge Phenyl 2,1×50 мм 2,5 мкм

Метод ЖХ/МС 3:

Начальный % В = 20

Конечный % В = 100

Время градиента = 2 мин
Скорость потока = 0,6 мл/мин
Длина волны = 220 нм
Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
Колонка = Xbridge Phenyl 2,1×50 мм 2,5 мкм
Метод ЖХ/МС 4:
Начальный % В = 0
Конечный%В = 100
Время градиента = 4 мин
Скорость потока = 0,8 мл/мин
Длина волны = 220 нм
Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
Колонка = Phenomenex C18 2,0×50 мм 3 мкм
Метод ЖХ/МС5:
Начальный % В = 20
Конечный%В = 100
Время градиента = 3 мин
Скорость потока = 0,8 мл/мин
Длина волны = 220 нм
Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
Колонка = Phenomenex C18 2,0×50 мм 3 мкм
Метод ЖХ/МС 6:
Начальный % В = 20
Конечный % В = 100
Время градиента = 2 мин
Скорость потока = 0,8 мл/мин
Длина волны = 220 нм
Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
Колонка = Phenomenex C18 2,0×50 мм 3 мкм
Метод ЖХ/МС 7:
Начальный % В = 20
Конечный % В = 100
Время градиента = 2 мин
Скорость потока = 0,5 мл/мин
Длина волны = 220 нм
Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
Колонка = Xbridge Phenyl 2,1×50 мм 2,5 мкм
МетодЖХ/МС8:
Начальный % В = 20
Конечный%В = 100
Время градиента = 2 мин
Скорость потока = 0,8 мл/мин
Длина волны = 220 нм
Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
Колонка = Xbridge Phenyl 2,1×50 мм 2,5 мкм
Метод ЖХ/МС 9:
Начальный % В = 0
Конечный%В = 100
Время градиента = 2 мин
Скорость потока = 1,0 мл/мин
Длина волны = 220 нм
Растворитель А = 5% MeCN-95% H₂O-10 мМ ацетата аммония
Растворитель В = 95% MeCN-5% H₂O-10 мМ ацетата аммония
Колонка = PHENOMENEX-LUNA C18 2,0×30 мм 3 мкм
Метод ЖХ/МС 10:

Начальный % В = 0
 Конечный % В = 100
 Время градиента = 4 мин
 Скорость потока = 0,6 мл/мин
 Длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
 Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
 Колонка = Xbridge Phenyl 2,1×50 мм 2,5 мкм
 Метод ЖХ/МС 11:
 Начальный % В = 0
 Конечный % В = 100
 Время градиента = 4 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
 Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
 Колонка = Phenomenex C18 2,0×50 мм 3 мкм
 Метод ЖХ/МС 12:
 Начальный % В = 40
 Конечный % В = 60
 Время градиента = 4 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Длина волны = 254 нм
 Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
 Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
 Колонка = Xbridge Phenyl 2,1×50 мм 2,5 мкм
 Метод ЖХ/МС 13:
 Начальный % В = 35
 Конечный % В = 100
 Время градиента = 4 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA
 Растворитель В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA
 Колонка = Phenomenex C18 2,0×50 мм 3 мкм
 Метод ЖХ/МС 14
 Условия: 0% В→100% В градиент за 4 мин; выдержка при 100% В в течение 1 мин
 Растворитель А: 90% воды, 10% метанола, 0,1% TFA
 Растворитель В: 10% воды, 90% метанола, 0,1% TFA
 Колонка: Phenomenex Luna C18, 3 мм, 2,0×50 мм
 Скорость потока: 1 мл/мин
 Детекторная длина волны: 220 нм
 Метод ЖХ/МС 15
 Условия: 0% В→100% В градиент за 2 мин; выдержка при 100% В в течение 1 мин
 Растворитель А: 90% воды, 10% метанола, 0,1% TFA
 Растворитель В: 10% воды, 90% метанола, 0,1% TFA
 Колонка: Phenomenex Luna C18, 2,0×50 мм, 3 мкм
 Скорость потока: 1 мл/мин Детекторная длина волны: 220 нм
 Метод ЖХ/МС 16
 Начальный % В = 2,
 Конечный % В = 98 градиент за 1,5 мин; выдержка при 98% В в течение 0,5 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Детекторная длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 100% воды, 0,05% TFA
 Растворитель В = 100% ацетонитрила, 0,05% TFA
 Колонка = Waters Aquity UPLC BEH C18 2,1×50 мм 1,7 мкм
 Температурный режим термостата = 40°C
 Метод ЖХ/МС 17
 Начальный % В = 2,
 Конечный % В = 98, градиент за 3 мин; выдержка при 98% В в течение 1 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин

Детекторная длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 100% воды, 0,05% TFA
 Растворитель В = 100% ацетонитрила, 0,05% TFA
 Колонка = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм
 Температурный режим термостата = 40°C
 Метод ЖХ/МС 18
 Начальный % В = 0,
 Конечный % В = 100, градиент за 4 мин; выдержка при 100%В в течение 1 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Детекторная длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 95% воды, 5% ацетонитрила, 10 мМ ацетата аммония
 Растворитель В = 5% воды, 95% ацетонитрила, 10 мМ ацетата аммония
 Колонка = Phenomenex Luna C18, 50×2 мм, 3 мкм
 Температурный режим термостата = 40°C
 Метод ЖХ/МС 19
 Начальный % В = 2,
 Конечный % В = 98 градиент за 4 мин; выдержка при 98% В в течение 1 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Детекторная длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 100% воды, 0,05% TFA
 Растворитель В = 100% ацетонитрила, 0,05% TFA
 Колонка = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм
 Температурный режим термостата = 40°C
 Метод ЖХ/МС 20
 Начальный % В = 2,
 Конечный % В = 98, градиент за 2 мин; выдержка при 98%В в течение 1 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Детекторная длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 100% воды, 0,05% TFA
 Растворитель В = 100% ацетонитрила, 0,05% TFA
 Колонка = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм
 Температурный режим термостата = 40°C
 Метод ЖХ/МС 21
 Начальный % В = 0,
 Конечный % В = 100, градиент за 2 мин; выдержка при 100% В в течение 3 мин
 Скорость потока = 0,8 мл/мин
 Детекторная длина волны = 220 нм
 Растворитель А = 95% воды, 5% ацетонитрила, 10 мМ ацетата аммония
 Растворитель В = 5% воды, 95% ацетонитрила, 10 мМ ацетата аммония
 Колонка = Phenomenex Luna C18, 50×2 мм, 3 мкм
 Температурный режим термостата = 40°C
 Методы препаративной ВЭЖХ
 Метод препаративной ВЭЖХ 1
 Условия: 30% В→100% В градиент за 20 мин; выдержка при 100% В в течение 4 мин
 Растворитель А: 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA
 Растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды 0,1% TFA
 Колонка: Waters Xbridge 30×100 мм, 5 мкм
 Скорость потока: 40 мл/мин
 Детекторная длина волны: 220 нм
 Метод препаративной ВЭЖХ 2
 Условия: 10% В→100% В градиент за 25 мин
 Растворитель А: 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA
 Растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды 0,1% TFA
 Колонка: Waters Sunfire 30×150 мм, 5 мкм
 Скорость потока: 40 мл/мин
 Детекторная длина волны: 220 нм
 Метод препаративной ВЭЖХ 3
 Условия: 10% В→100% В градиент за 20 мин; выдержка при 100% В в течение 5 мин
 Растворитель А: 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA
 Растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды 0,1% TFA
 Колонка: Waters Sunfire 30×150 мм, 5 мкм

Скорость потока: 40 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Метод препаративной ВЭЖХ 4

Условия: 30% В→100% В градиент за 20 мин; выдержка при 100% В в течение 5 мин

Растворитель А: 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA

Растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды 0,1% TFA

Колонка: Waters Sunfire 30×150 мм, 5 мкм

Скорость потока: 40 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Метод препаративной ВЭЖХ 5:

Начальный % В = 20,

Конечный % В = 100 градиент за 10 мин, выдержка при 100% В в течение 4 мин

Скорость потока = 50 мл/мин

Длина волны = 220

Пара растворителей = вода-ацетонитрил-TFA

Растворитель А = 90% воды-10% ацетонитрила-0,1% TFA

Растворитель В = 10% воды-90% ацетонитрила-0,1% TFA

Колонка = Waters Sunfire C18, 5 мкм, 30×150 мм

Метод препаративной ВЭЖХ 6

Условия: 0% В→100% В градиент за 20 мин

Растворитель А: 10% ацетонитрила, 90% воды, 0,1% TFA

Растворитель В: 90% ацетонитрила, 10% воды 0,1% TFA

Колонка: Waters Sunfire C18, 30×150 мм, 5 мкм

Скорость потока: 50 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Метод препаративной ВЭЖХ 7

Условия: 30% В→100% В градиент за 20 мин

Растворитель А: 10% ацетонитрила, 90% воды, 0,1% TFA

Растворитель В: 90% ацетонитрила, 10% воды 0,1% TFA

Колонка: Waters Sunfire C18, 30×150 мм, 5 мкм

Скорость потока: 50 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Метод препаративной ВЭЖХ 8

Условия: 20% В→100% В градиент за 15 мин

Растворитель А: 10% ацетонитрила, 90% воды, 0,1% TFA

Растворитель В: 90% ацетонитрила, 10% воды 0,1% TFA

Колонка: Waters Sunfire C18, 30×150 мм, 5 мкм

Скорость потока: 50 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Методы препаративной ЖХСД (жидкостная хроматография среднего давления)

Метод препаративной ЖХСД 1

Условия: 30% В за 1 колоночный объем, от 30% В до 80% В градиент за 7 колоночных объемов, от 80% В до 100% В градиент за 0,5 колоночных объемов, 100% В за 2 колоночных объема

Растворитель А = 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA

Растворитель В = 95% ацетонитрила, 5% воды 0,1% TFA

Колонка = Redi Sep Gold (150 г)

Скорость потока = 60 мл/мин

Детекторная длина волны = 220 нм

Метод препаративной ЖХСД 2

Условия: 30% В за 1 колоночный объем, от 30%В до 80% В градиент за 10 колоночных объемов, 100% В за 2 колоночных объема

Растворитель А = 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA

Растворитель В = 95% ацетонитрила, 5% воды 0,1% TFA

Колонка = Redi Sep Gold (150 г)

Скорость потока = 60 мл/мин

Детекторная длина волны = 220 нм

Методы аналитической ВЭЖХ Метод аналитической ВЭЖХ 1

Условия: 10% В→100% В градиент за 15 мин; выдержка при 100% В в течение 10 мин

Растворитель А: 10% метанола, 90% воды, 0,1% TFA

Растворитель В: 90% метанола, 10% воды, 0,1% TFA

Колонка: Waters Sunfire C18, 4,6×150 мм, 3,5 мкм

Скорость потока: 1 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Метод аналитической ВЭЖХ 2

Условия: 10% В→100% В градиент за 15 мин; выдержка при 100% В в течение 10 мин

Растворитель А: 10% метанола, 90% воды, 0,1% TFA

Растворитель В: 90% метанола, 10% воды, 0,1% TFA

Колонка: Waters Xbridge Phenyl, 4,6×150 мм, 3,5 мм

Скорость потока: 1 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Метод аналитической ВЭЖХ 3

Условия: 10% В→100% В градиент за 15 мин; выдержка при 100% В в течение 10 мин

Растворитель А: 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA

Растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды, 0,1% TFA

Колонка: Waters Sunfire C18, 3,0×150 мм, 3,5 мкм

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Метод аналитической ВЭЖХ 4

Условия: 10% В→100% В градиент за 15 мин; выдержка при 100% В в течение 10 мин

Растворитель А: 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,1% TFA

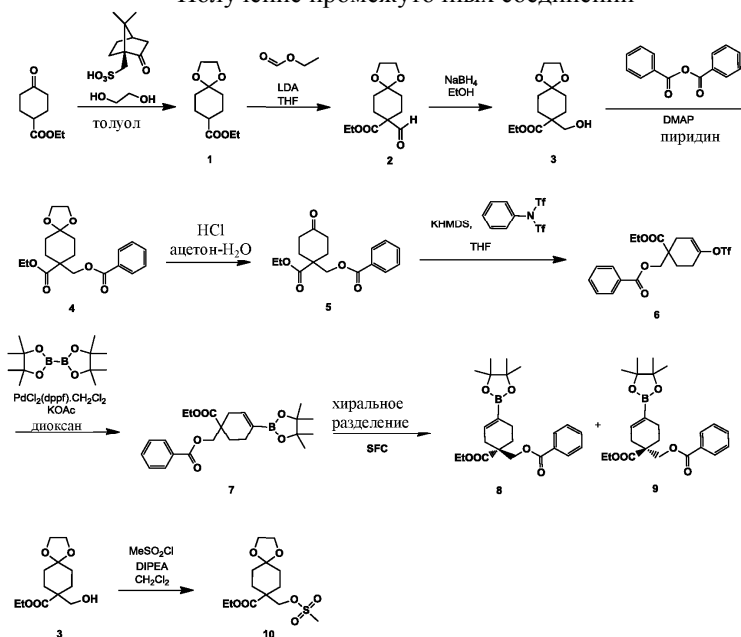
Растворитель В: 95% ацетонитрила, 5% воды, 0,1% TFA

Колонка: Waters Xbridge Phenyl, 3,0×150 мм, 3,5 мкм

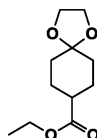
Скорость потока: 0,5 мл/мин

Детекторная длина волны: 220 нм

Получение промежуточных соединений



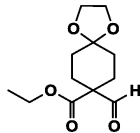
Промежуточное соединение 1. Получение этил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Смесь этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата (12,7 г, 75 ммоль), этиленгликоля (21 мл, 373 ммоль), (1S)-(+)-10-камфорсульфоновой кислоты (0,175 г, 0,75 ммоль) и безводного толуола (300 мл) нагревали при температуре дефлегмации с использованием водной ловушки Дина-Старка в течение 8 ч. Смесь гасили 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и энергично перемешивали. Отделенную органическую фазу промывали водой (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-15% этилацетата/гексаны, с получением целевого продукта в виде масла (15,9 г, 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.13 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.34 (tt, J=10.4, 4.0 Гц, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H).

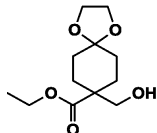
Промежуточное соединение 2. Получение этил-8-формил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В раствор этил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (21 г, 98 ммоль) в THF (150 мл) при -78°C по каплям добавляли 2M LDA (64 мл, 127 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем в ледяной бане в течение 1,5 ч. Реакционную смесь опять охлаждали до -78°C и добавляли молекулярные сита. Высушенный этилформиат (12 мл, 147 ммоль) добавляли по каплям медленно в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Холодную баню удаляли, и реакционную смесь гасили, добавляя по каплям насыщенный раствор NH_4Cl в 0,5 н. HCl (250 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NH_4Cl в 0,5 н. HCl (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-20% этилацетат/гексаны, с получением целевого продукта в виде масла (9,3 г, 39%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9.54 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.98-3.90 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.27 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

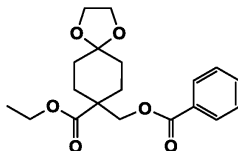
Промежуточное соединение 3. Получение этил-8-(гидроксиметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В раствор этил-8-формил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,0 г, 4,13 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли NaBH_4 (0,187 г, 4,95 ммоль). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и затем разбавляли H_2O до растворения. Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл), промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-25% этилацетата/гексаны, с получением целевого продукта в виде масла (0,86 г, 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4.21 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.99-3.91 (m, 4H), 3.65 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.68 (dd, $J=6.8, 5.5$ Гц, 4H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

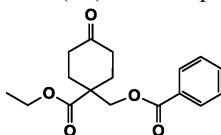
Промежуточное соединение 4. Получение этил-8-((бензоилокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В раствор этил-8-(гидроксиметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (3,0 г, 12,3 ммоль) в пиридине (60 мл) добавляли DMAP (0,3 г, 2,5 ммоль). Эту смесь нагревали до 50°C и добавляли ангидрид бензойной кислоты (3,1 г, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-20% гексана/EtOAc, с получением целевого продукта в виде масла (4,3 г, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.01 (dd, $J=8.4, 1.4$ Гц, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.99-3.92 (m, 4H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

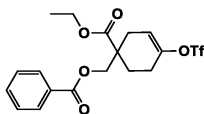
Промежуточное соединение 5. Получение (1-(этоксикарбонил)-4-оксоциклогексил)метилбензоата



Раствор этил-8-((бензоилокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (4,3 г, 12,4 ммоль) в ацетоне (120 мл) и 0,5 н. HCl (24,8 мл, 12,4 ммоль) перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и частично концентрировали в вакууме для удаления ацетона. Остаток разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-30% гексан/EtOAc, с получением целевого продукта в виде масла (3,8 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.01 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.61-2.48 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 6. Получение (1-(этоксикарбонил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата

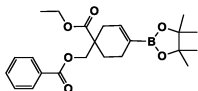


Раствор (1-(этоксикарбонил)-4-оксоциклогексил)метилбензоата (3,8 г, 12,4 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (4,95 г, 13,8 ммоль) в THF (120 мл) охлаждали до -78°C. В этот раствор добавляли KHMDS (1M в THF) (16,4 мл, 16,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-20% этилацетата/гексаны, с получением целевого продукта (3,8 г, 69%) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.00 (dd, J=8.4, 1.1 Гц, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 5.80 (td, J=3.2, 1.6 Гц, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.21 (qd, J=7.1, 2.1 Гц, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.59-2.27 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H).

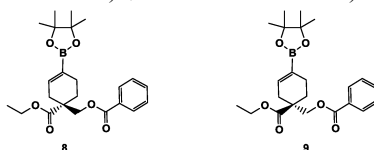
Промежуточное соединение 7. (1-(Этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоат



Смесь (1-(этоксикарбонил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (3,8 г, 8,7 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,4 г, 9,5 ммоль), ацетата калия (2,6 г, 26,0 ммоль) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,2 г, 0,260 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) охлаждали до -78°C. Выполняли три цикла вакуумирования колбы и продувки азотом. Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-20% этилацетата/гексаны, с получением целевого продукта (5,8 г, 67%) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.00 (dd, J=8.4, 1.4 Гц, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 6.54 (dt, J=3.6, 1.9 Гц, 1H), 4.44 (d, J=10.8 Гц, 1H), 4.39 (d, J=10.8 Гц, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточные соединения 8 и 9. Хиральное разделение (S)-(1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата и (R)-(1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата

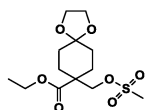


Рацемическую смесь разделяли методом сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) с получением (S)-(1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата и (R)-(1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата.

Экспериментальные подробности проведения СФХ:

Колонка:	ChiralCel OJ-H, 30 x 250 мм, 5 мкм
Подвижная фаза:	5% MeOH/95% CO ₂
Давление:	100 бар (10000 кПа)
Температура:	40°C
Скорость потока:	70 мл/мин
УФ:	225 нм
Инжекция:	0,50 мл (~100 мг/мл в смеси IPA:ACN:MeOH 2:2:1)
Сбор фракций:	Наклон и уровень (w/ 6 мл/мин MeOH подпитка):
	Окно Пика 1: 3,00'-4,50'
	Окно Пика 2: 3,80'-7,00'

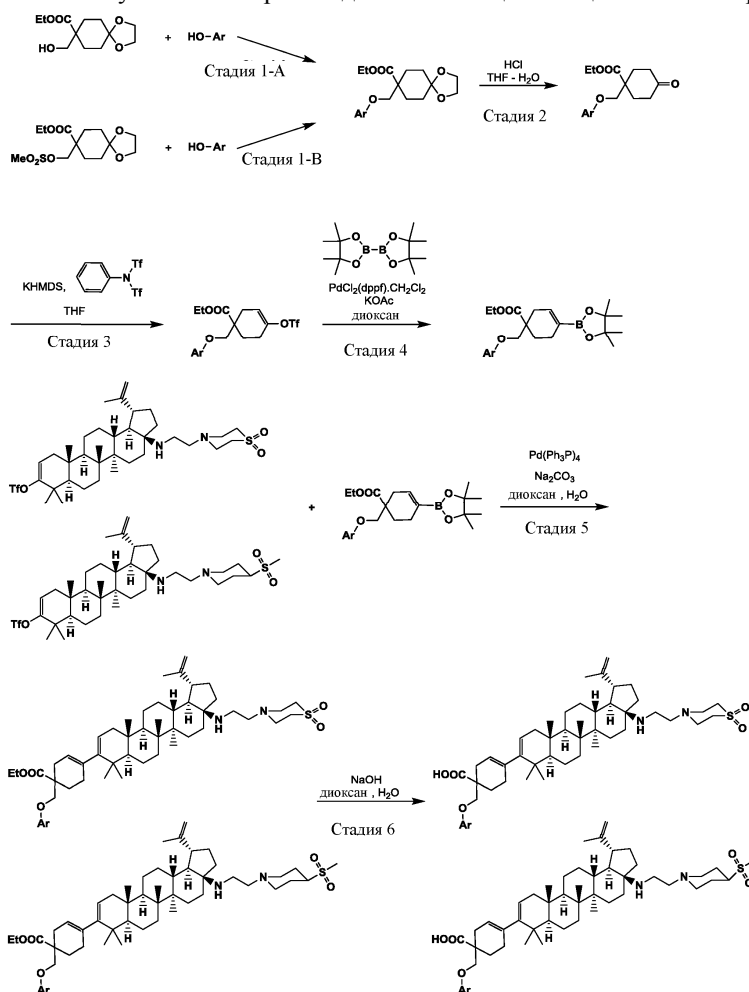
Промежуточное соединение 10. Получение этил-8-(((метилсульфонил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



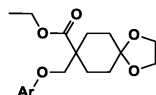
В высушенный в вакууме этил-8-(гидроксиметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (280 мг, 1,146 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,299 мл, 1,719 ммоль) в атмосфере азота. Прозрачный раствор охлаждали в ледяной бане, пока он не стал холодным. В него по каплям добавляли неразбавленный метансульфонилхлорид (0,106 мл, 1,375 ммоль), и полученный раствор перемешивали в ледяной бане и оставляли нагреваться до к.т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 50% этилацетата/гексаны, с получением целевого продукта (304 мг, 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.26-4.17 (m, 4H), 3.97-3.93 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 6H), 1.29 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Общая методика A: Получение C-3 производных α -замещенной циклогексенкарбоновой кислоты



Стадия 1: Получение простого эфира

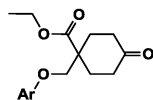


Стадия 1-A: В раствор этил-8-(гидроксиметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 3) (1 экв.), реагента Ar-OH (1 экв.) и трифенилфосфина (1,2 экв.) в THF по каплям добавляли диизопропилдiazен-1,2-дикарбоксилат (1,2 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем при 50°C в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью этилацетат/гексаны, с получением целевого продукта.

Стадия 1-B: Смесь этил-8-(((метилсульфонил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1 экв.), карбоната цезия (2,15 экв.) и Ar-OH (3,5 экв.) в ацетонитриле перемешивали при

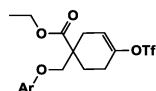
85°C в течение 48 ч. Неорганические соли удаляли фильтрованием, и фильтрат промывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью этилацетат/гексаны, с получением целевого продукта.

Стадия 2: Получение кетона



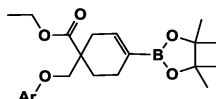
Раствор продукта со стадии 1 (1 экв.) и 0,5 н. HCl (1 экв.) в ацетоне перемешивали при 50°C в течение 1-2 суток. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ и частично концентрировали в вакууме для удаления ацетона. Остаток разбавляли H₂O, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью этилацетат/гексаны, с получением целевого кетона.

Стадия 3: Получение трифлата



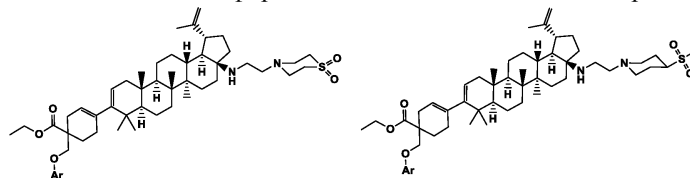
В раствор кетона со стадии 2 (1 экв.) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)-метансульфонамида (1,1 экв.) в THF при -78°C добавляли KHMDS (1M в THF) (1,3 экв.). Полученный желто-оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью этилацетат/гексаны, с получением целевого трифлата.

Стадия 4: Получение бороната



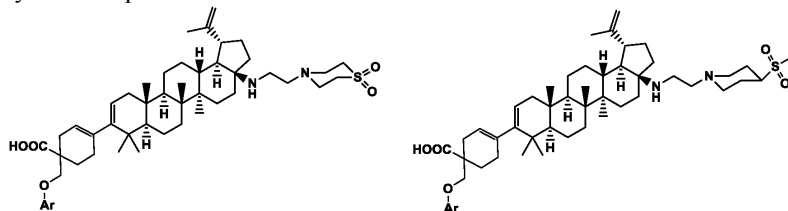
В сосуде для работы под давлением смесь трифлата со стадии 3 (1 экв.), бис(пинаколато)дибора (1,1 экв.), KOAc (2,5 экв.) и аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,03 экв.) в 1,4-диоксане продували азотом, сосуд герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью этилацетат/гексаны, с получением целевого бороната.

Стадия 5: Получение C-3 сложного эфира α-замещенной циклогексенкарбоновой кислоты



Смесь C3-трифлата (1 экв.), бороната со стадии 4 (1 экв.), Na₂CO₃ H₂O (3 экв.) и Pd(Ph₃P)₄ (0,06 экв.) в смеси диоксана и H₂O (4:1) продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток распределяли между EtOAc и H₂O. Отделенный водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью этилацетат/гексаны, с получением целевого сложного эфира C-3 α-замещенной циклогексенкарбоновой кислоты.

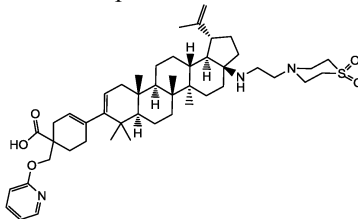
Стадия 6: Получение карбоновой кислоты



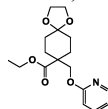
Раствор сложного эфира со стадии 5 в 1,4-диоксане, MeOH и 1 н. NaOH (2:1:1) перемешивали при 60-70°C в течение 1-2 ч. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечного продукта.

Сравнительный пример 1. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-

((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



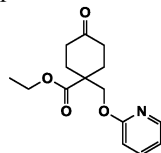
Стадия 1. Получение этил-8-((пиридин-2-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 83% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием пиридин-2-ола в качестве реагента.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8.14 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Гц, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.87 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Гц, 1H), 6.73 (dt, $J=8.4, 0.8$ Гц, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.01-3.93 (m, 4H), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 6H), 1.23 (t, $J=7.1$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 322,10 ($M+H$) $^+$, 1,93 мин (метод ЖХ/МС 1).

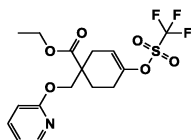
Стадия 2. Получение этил-4-оксо-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 99% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-((пиридин-2-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.14 (ddd, $J=5.1, 1.9, 0.8$ Гц, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Гц, 1H), 6.74 (dt, $J=8.3, 0.8$ Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.24 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.59-2.48 (m, 4H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 278,05 ($M+H$) $^+$, 1,74 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 3. Получение этил-1-((пиридин-2-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

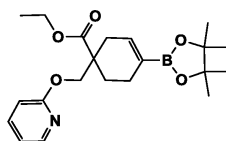


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 110% (содержащее PhNHTf) в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-4-оксо-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.14 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Гц, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Гц, 1H), 6.73 (dt, $J=8.3, 0.8$ Гц, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.45 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.39 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.18 (qd, $J=7.1, 1.3$ Гц, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.56-2.25 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -73.87 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 410,00 ($M+H$) $^+$, 2,24 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 4. Получение этил-1-((пиридин-2-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

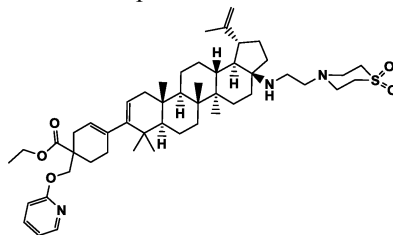


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 75% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-((пиридин-2-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.13 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Гц, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 6.86 (ddd, $J=7.0, 5.1, 0.9$ Гц, 1H), 6.71 (dt, $J=8.4, 0.8$ Гц, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.42 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.33 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.14 (qd, $J=6.7, 1.4$ Гц, 2H), 2.73 (dq, $J=18.8, 2.8$ Гц, 1H), 2.31-2.18 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.91-

1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.0 Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 388,20 (M+H)⁺, 2,22 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



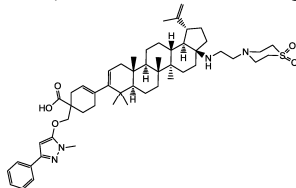
Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 71% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-((пиридин-2-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.13 (dd, J=5.1, 1.4 Гц, 1H), 7.55 (ddd, J=8.6, 7.0, 2.0 Гц, 1H), 6.85 (ddd, J=7.0, 5.3, 0.8 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.18 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.14 ((qd, J=6.7, 1.4 Гц, 2H), 3.12-2.99 (m, 8H), 2.73-2.39 (m, 6H), 2.23-0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96-0.90 (m, 9H), 0.89 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 830,00 (M+H)⁺, 3,74 мин (метод ЖХ/МС 2).

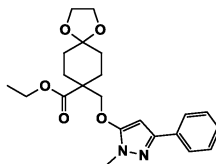
Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 32% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.14 (d, J=3.8 Гц, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 8H), 2.86-2.57 (m, 6H), 2.29-0.89 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97-0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 802,50 (M+H)⁺, 3,56 мин (метод ЖХ/МС 2).

Сравнительный пример 2. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



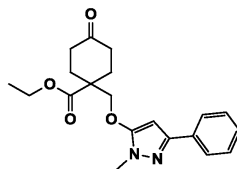
Стадия 1. Получение этил-8-(((1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 99% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ола в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.78-7.70 (m, 2H), 7.39 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.21 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.31-1.26 (m, 3H). ЖХ/МС m/z 401,10 (M+H)⁺, 2,17 мин (метод ЖХ/МС 1).

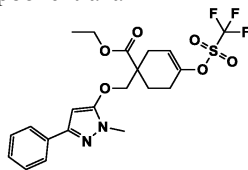
Стадия 2. Получение этил-1-(((1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 81% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 357,15 ($M+H$) $^+$, 1.99 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 3. Получение этил-1-(((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

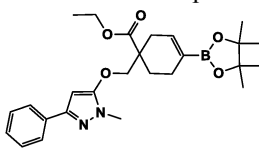


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 68% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.59-2.25 (m, 4H), 2.00 (ddd, $J=13.7, 7.8, 6.4$ Гц, 1H), 1.27 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -73.83 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 489,20 ($M+H$) $^+$, 2,30 мин (метод ЖХ/МС 1).

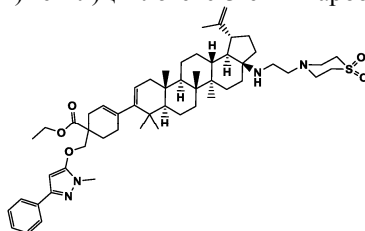
Стадия 4. Получение этил-1-(((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 68% в виде воскообразного вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.32-2.12 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.23 (t, $J=7.0$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 467,30 ($M+H$) $^+$, 3,58 мин (метод ЖХ/МС 2).

Стадия 5. Получение этил-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 59% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((1-метил-3-фенил-1Н-пиразол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

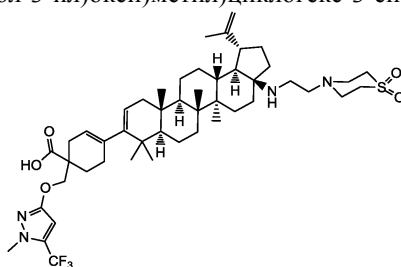
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.74-7.70 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 8H), 2.74-2.43 (m, 6H), 2.32-1.02 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97-0.91 (m, 9H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 909,60 ($M+H$) $^+$, 3,89 мин (метод ЖХ/МС 2).

Стадия 6.

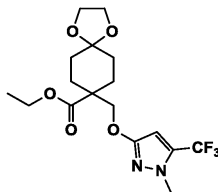
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 81% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в Общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.73-7.68 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.20-3.04 (m, 8H), 2.92-2.61 (m, 6H), 2.24-1.10 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 881,55 (M+H)⁺, 3,77 мин (метод ЖХ/МС 2).

Сравнительный пример 3. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



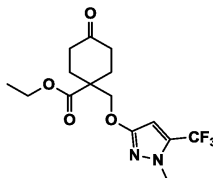
Стадия 1. Получение этил-8-(((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 86% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ола в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 5.99 (s, 1H), 4.20 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (t, J=3.0 Гц, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.26 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 393,05 (M+H)⁺, 2,18 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 2. Получение этил-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата

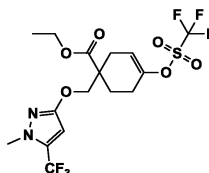


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 98% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.99 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.82 (d, J=0.8 Гц, 3H), 2.59-2.34 (m, 6H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.28 (t, J=6.8 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -60.88 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 349,15 (M+H)⁺, 2,08 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 3. Получение этил-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

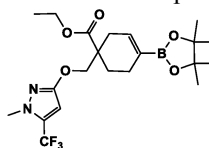


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 70% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.99 (s, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 4H), 3.81 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.55-2.19 (m, 4H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -60.89 (s, 3F), -73.88 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 481,10 ($M+H$) $^+$, 2,32 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 4. Получение этил-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

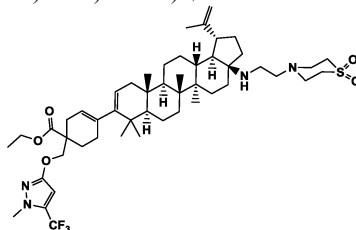


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 79% в виде воскообразного вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.55-6.51 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.25 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 4.19-4.13 (m, 3H), 3.81 (d, $J=0.8$ Гц, 3H), 2.69 (dq, $J=19.1$, 2.8 Гц, 1H), 2.27-2.16 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -60.84 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 481,13 ($M+Na$) $^+$, 2,41 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 88% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.98 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.29-4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.12-3.00 (m, 8H), 2.79-2.46 (m, 6H), 2.24-0.88 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96-0.89 (m, 6H), 0.85 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -60.83 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 901,50 ($M+H$) $^+$, 3,89 мин (метод ЖХ/МС 2).

Стадия 6.

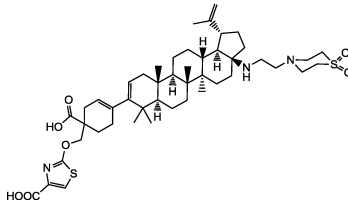
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 56% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.00 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.14-2.99 (m, 8H), 2.76-2.54 (m, 6H), 2.23-1.04 (m, 27H), 1.69 (s,

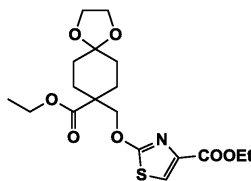
3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97-0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -60.81 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 873,45 ($M+H$) $^+$, 3,73 мин (метод ЖХ/МС 2).

Сравнительный пример 4. Получение 2-((1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоновой кислоты

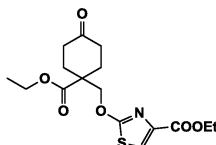


Стадия 1. Получение этил-2-((8-(этоксикарбонил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено в виде масла без дополнительной очистки в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием этил-2-гидрокситиазол-4-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 400,30 ($M+H$) $^+$, 2,18 мин (метод ЖХ/МС 1).

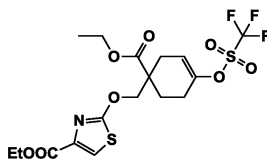
Стадия 2. Получение этил-2-((1-(этоксикарбонил)-4-оксоциклогексил)метокси)-тиазол-4-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 26% (выход вычислен за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием неочищенного этил-2-((8-(этоксикарбонил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.61 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 4.26 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Стадия 3. Получение этил-2-((1-(этоксикарбонил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата

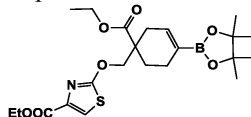


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 40% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-2-((1-(этоксикарбонил)-4-оксоциклогексил)метокси)тиазол-4-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.60 (s, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.66 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.60 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.38 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.19 (qd, $J=7.1, 0.8$ Гц, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.56-2.23 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.24 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -73.84 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 488,15 ($M+H$) $^+$, 2,41 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 4. Получение этил-2-((1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата

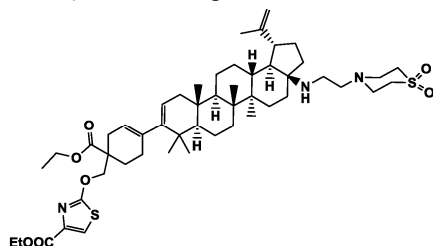


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 57% в виде масла в соответствии с ме-

тодикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-2-((1-(этоксикарбонил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.58 (s, 1H), 6.54-6.49 (m, 1H), 4.64 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.56 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Гц, 2H), 4.16 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.68 (dq, J=19.1, 3.0 Гц, 1H), 2.27-2.16 (m, 3H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.0 Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 466,30 (M+H)⁺, 2,42 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 5. Получение этил-2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 79% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-2-((1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата в качестве реагента.

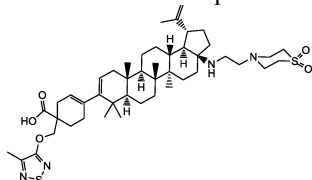
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.58 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.67-4.60 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Гц, 2H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 8H), 2.74-2.41 (m, 6H), 2.21-0.86 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 908,60 (M+H)⁺, 3,05 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 6.

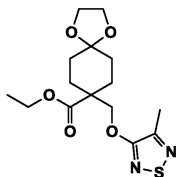
2-((1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоновая кислота была получена с выходом 85% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)тиазол-4-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7.49 (s, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.7 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 2H), 3.27-3.06 (m, 11H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.35-1.04 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00-0.96 (m, 6H), 0.92 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 852,50 (M+H)⁺, 2,86 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 5. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



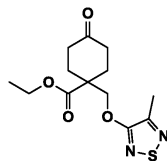
Стадия 1. Получение этил-8-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диокса-спиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 64% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ол в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4.43 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.99-3.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 343,20 ($M+H$) $^+$, 2,17 мин (метод ЖХ/МС 1)

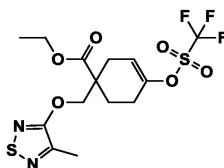
Стадия 2. Получение этил-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 81% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4.51 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.61-2.38 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 299.20 ($M+H$) $^+$, 1.94 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 3. Получение этил-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

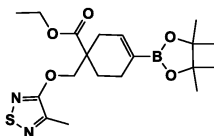


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 60% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.82-5.78 (m, 1H), 4.52 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.47 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.26-4.12 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.59-2.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -73.83 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 431,15 ($M+H$) $^+$, 2,41 мин (метод ЖХ/МС 1).

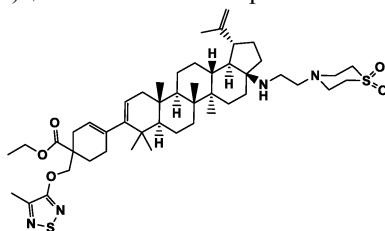
Стадия 4. Получение этил-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 74% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.56-6.52 (m, 1H), 4.51 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.44 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.16 (qd, $J=7.1$, 1.1 Гц, 2H), 2.71 (dq, $J=19.1$, 3.3 Гц, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.04-1.85 (m, 2H), 1.26 (s 12H), 1.21 (t, $J=7.0$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 409,25 ($M+H$) $^+$, 2,45 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 73% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 8H), 2.98-2.59 (m, 6H), 2.23-0.82 (m, 27H), 2.35 (s, 3H),

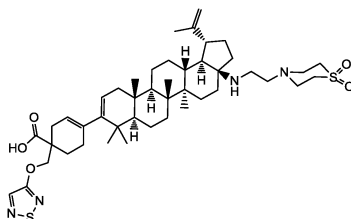
1.70 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97-0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 851,55 (M+H)⁺, 3,07 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 53% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((4-метил-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

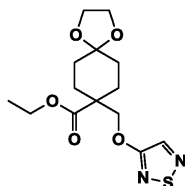
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 3.24-2.98 (m, 9H), 2.89-2.51 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.22-0.97 (m, 27H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97-0.89 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 823,55 (M+H)⁺, 2,85 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 6.

Получение 1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



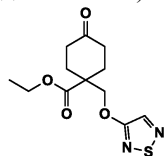
Стадия 1. Получение этил-8-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 92% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 1,2,5-тиадиазол-3-ола в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.00-3.92 (m, 4H), 2.32-2.21 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 329,20 (M+H)⁺, 2,07 мин (метод ЖХ/МС 1).

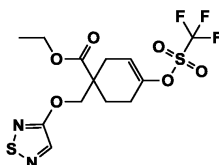
Стадия 2. Получение этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 80% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.99 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.60-2.50 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.0 Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 285,15 (M+H)⁺, 1,85 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 3. Получение этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



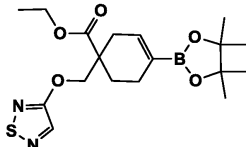
Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 34% в виде масла в соответствии с ме-

тодикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.99 (s, 1H), 5.81-5.78 (m, 1H), 4.55 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.50 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.20 (qd, $J=7.1$, 0.8 Гц, 2H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.57-2.25 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -73.83 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 417,10 ($M+H$) $^+$, 2,37 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 4. Получение этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

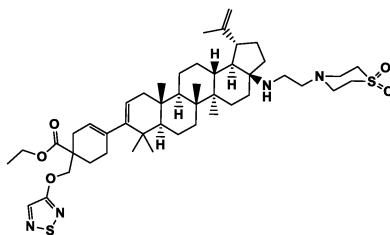


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 69% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.96 (s, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 4.54 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.45 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.16 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.71 (dq, $J=18.9$, 3.4 Гц, 1H), 2.30-2.17 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 395,30 ($M+H$) $^+$, 2,40 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 5.

Получение этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 76% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

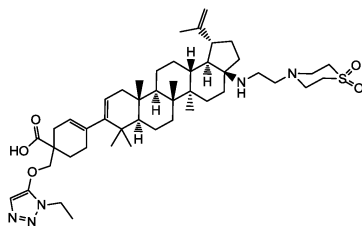
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.97 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.16 (q, $J=7.5$ Гц, 2H), 3.13-2.98 (m, 8H), 2.76-2.43 (m, 6H), 2.22-0.82 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96-0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 837,55 ($M+H$) $^+$, 3,08 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 6. 1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 56% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-1-(((1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

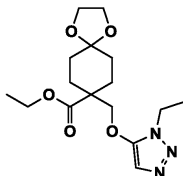
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.98 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.62-4.49 (m, 2H), 3.23-3.00 (m, 8H), 2.90-2.53 (m, 6H), 2.28-0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97-0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 809,50 ($M+H$) $^+$, 2,90 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 7.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



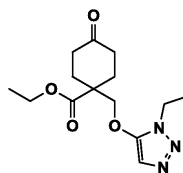
Стадия 1. Получение этил-8-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспи-ро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 56% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-В, с использованием 1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ола в качестве реагента.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7.07 (s, 1H), 4.19 (q, $J=7.1$ Гц, 3H), 4.17 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.01-3.92 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 6H), 1.44 (t, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 340,25 ($M+\text{Na}$) $^+$, 1,91 мин (метод ЖХ/МС 1).

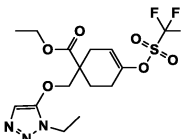
Стадия 2. Получение этил-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 86% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспи-ро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.09 (s, 1H), 4.26 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.18 (q, $J=7.5$ Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.45 (t, $J=7.4$ Гц, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 296,25 ($M+\text{H}$) $^+$, 1,62 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 3. Получение этил-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

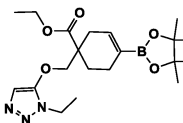


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 35% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.09 (s, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 6H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.60-2.24 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.44 (t, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -73.82 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 428,20 ($M+\text{H}$) $^+$, 2,15 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 4. Получение этил-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

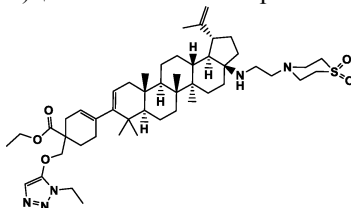


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 57% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.07 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 6H), 2.69 (dq, $J=19.0$, 2.9 Гц, 1H), 2.31-2.09 (m, 3H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС m/z 406,20 ($M+H$)⁺, 2,22 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 90% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

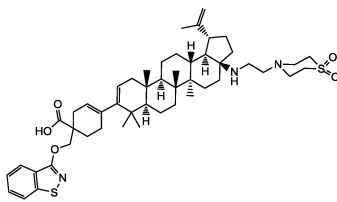
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.07 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.23-4.11 (m, 6H), 3.11-2.97 (m, 8H), 2.71-2.42 (m, 6H), 2.24-0.86 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.3 Гц, 3H), 1.23 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 848,60 ($M+H$)⁺, 2,74 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 61% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-этил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

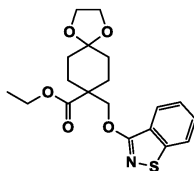
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.10 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.16 (q, J=7.3 Гц, 2H), 3.13-2.99 (m, 8H), 2.82-2.55 (m, 6H), 2.24-1.00 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.3 Гц, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96-0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 820,55 ($M+H$)⁺, 2,86 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 8.

Получение 1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



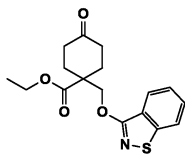
Стадия 1. Получение этил-8-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 26% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-В, с использованием бензо[d]изотиазол-3(2H)-она в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7.88 (dd, J=8.1, 0.9 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.53 (ddd, J=8.2, 7.1, 1.1 Гц, 1H), 7.39 (td, J=7.5, 0.8 Гц, 1H), 4.63-4.59 (m, 2H), 4.20 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.97 (t, J=2.6 Гц, 4H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.1 Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 378,25 ($M+H$)⁺, 4,17 мин (метод ЖХ/МС 4).

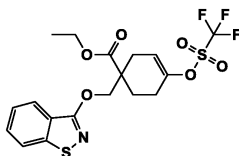
Стадия 2. Получение этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 88% в виде воскообразного вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-1,4-диоксапиридо[4,5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.87 (dt, $J=8.0, 1.0$ Гц, 1H), 7.79 (dt, $J=8.2, 0.8$ Гц, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.40 (ddd, $J=8.0, 7.0, 1.0$ Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.66-2.51 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 334,20 ($M+H$) $^+$, 2,31 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 3. Получение этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогексан-3-ен-1-карбоксилата

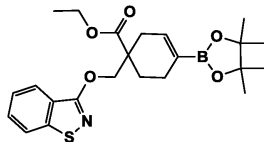


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 64% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.86 (dt, $J=8.0, 1.0$ Гц, 1H), 7.79 (dt, $J=8.1, 0.8$ Гц, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 4.68 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.63 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.20 (qd, $J=7.2, 2.1$ Гц, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.59-2.32 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -73.83 (s, 3F). ЖХ/МС m/z 466,15 ($M+H$) $^+$, 2,51 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 4. Получение этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогексан-3-ен-1-карбоксилата

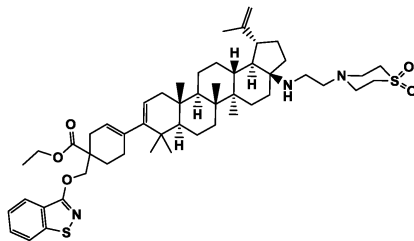


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 61% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогексан-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.85 (dt, $J=7.9, 0.9$ Гц, 1H), 7.76 (dt, $J=8.2, 0.8$ Гц, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 4.66 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.58 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.16 (qd, $J=7.1, 1.0$ Гц, 2H), 2.76 (dq, $J=18.9, 2.7$ Гц, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.28-1.25 (m, 12H), 1.19 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 444,25 ($M+H$) $^+$, 2,58 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 5.

Получение этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогексан-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 47% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогексан-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.87 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.52 (td, $J=7.6, 1.1$

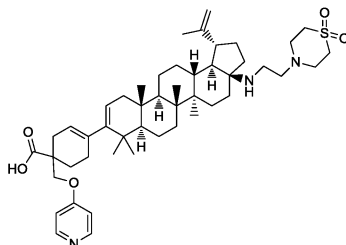
Гц, 1H), 7.37 (td, J=7.5, 1.0 Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.17-3.03 (m, 8H), 2.79-2.36 (m, 6H), 2.28-0.83 (27H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.3 Гц, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99-0.95 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 886,55 (M+H)⁺, 3,07 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 6. 1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 21% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-1-((бензо[d]изотиазол-3-илокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

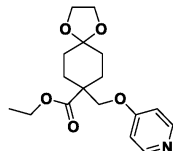
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.88 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 3.34-2.52 (m, 14H), 2.33-1.00 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 858,50 (M+H)⁺, 2,88 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 9.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-4-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



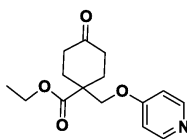
Стадия 1. Получение этил-8-((пиридин-4-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 77% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 4-гидропиридина в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.46-8.41 (m, 2H), 6.81-6.77 (m, 2H), 4.20 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 4H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.1 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 322,05 (M+H)⁺, 2,26 мин (метод ЖХ/МС 11).

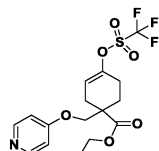
Стадия 2. Получение этил-4-оксо-1-((пиридин-4-илокси)метил)циклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 64% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-((пиридин-4-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.27-8.23 (m, 2H), 6.67-6.62 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (q, J=7.3 Гц, 2H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.3 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 278,05 (M+H)⁺, 0,81 мин (метод ЖХ/МС 8).

Стадия 3. Получение этил-1-((пиридин-4-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

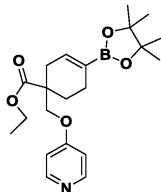


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 66% в соответствии с методикой, опи-

санной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил 4-оксо-1-((пиридин-4-илокси)метил)циклогексанкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.47-8.44 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 5.82 (t, $J=4.1$ Гц, 1H), 4.21 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 410,00 ($M+H$) $^+$, 1,92 мин (метод ЖХ/МС 8).

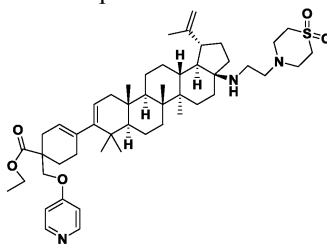
Стадия 4. Получение этил-1-((пиридин-4-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 59% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-((пиридин-4-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.33-8.30 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.46 (br. s., 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 2H), 2.63 (dd, $J=19.2, 2.9$ Гц, 1H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.17 (s, 12H), 1.11 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 388,10 ($M+H$) $^+$, 1,90 мин (метод ЖХ/МС 8).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-4-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 34% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-((пиридин-4-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 831,45 ($M+H$) $^+$, 2,54 мин (метод ЖХ/МС 3).

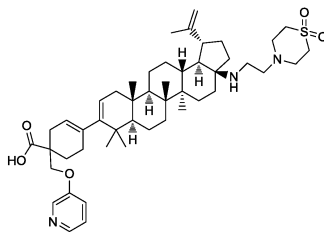
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.42 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 6.80 (d, $J=6.3$ Гц, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.71 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20-4.06 (m, 4H), 3.12-2.97 (m, 8H), 2.74-2.51 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.31-2.12 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.98-1.80 (m, 5H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62-1.37 (m, 10H), 1.37-1.17 (m, 4H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.16-0.99 (m, 3H), 0.99-0.93 (m, 6H), 0.93-0.87 (m, 3H), 0.87-0.81 (m, 3H).

Стадия 6.

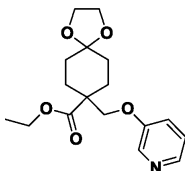
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-4-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 47% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-4-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.33 (d, $J=6.3$ Гц, 2H), 6.98 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.24-3.00 (m, 8H), 2.94-2.72 (m, 5H), 2.66 (d, $J=18.1$ Гц, 1H), 2.37-1.97 (m, 8H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.66-1.21 (m, 14H), 1.16 (s, 3H), 1.20-1.08 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 802,45 ($M+H$) $^+$, 2,50 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 10. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



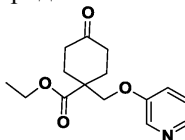
Стадия 1. Получение этил-8-((пиридин-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 84% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 3-гидроксипиридина в качестве реагента.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8.30 (d, $J=2.7$ Гц, 1H), 8.24 (dd, $J=4.4, 1.4$ Гц, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.21 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00-3.93 (m, 4H), 2.38-2.25 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 3H). ЖХ/МС: m/e 322,10 ($M+H$) $^+$, 2,534 мин (метод ЖХ/МС 11).

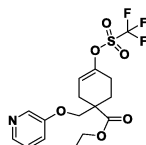
Стадия 2. Получение этил-4-оксо-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 47,8% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-((пиридин-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 279,00 ($M+H$) $^+$, 2,079 мин (метод ЖХ/МС 8).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.22 (dd, $J=2.6, 0.9$ Гц, 1H), 8.16 (dd, $J=4.3, 1.8$ Гц, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 4.18 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

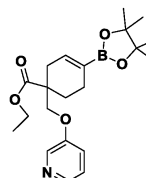
Стадия 3. Получение этил-1-((пиридин-3-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 51,9% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-4-оксо-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогексанкарбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 410,00 ($M+H$) $^+$, 1,983 мин (метод ЖХ/МС 8).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.26-8.21 (m, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 3H).

Стадия 4. Получение этил-1-((пиридин-3-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

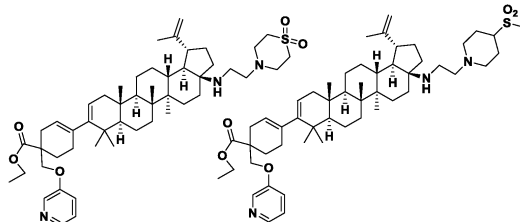


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 88% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-((пиридин-3-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 388,10 ($M+H$) $^+$, 1,986 мин (метод ЖХ/МС 8).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.20 (dd, $J=2.4, 0.9$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J=4.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.52-6.45 (m, 1H), 4.16-3.95 (m, 4H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.26-2.03 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 12H), 1.14 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Стадия 5.

Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата и этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)этил)амино)-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанные в заголовке соединения были получены с выходами 26,4% и 28,4% соответственно в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-((пиридин-3-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

Для этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата: ЖХ/МС: m/e 830,50 ($M+H$)⁺, 2,363 мин (метод ЖХ/МС 8).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.28 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 8.21 (dd, $J=4.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.14-2.96 (m, 8H), 2.91-2.48 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.29-1.00 (m, 30H), 0.97-0.89 (m, 9H), 0.86-0.81 (m, 3H).

Для этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)этил)амино)-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата: ЖХ/МС: m/e 858,55 ($M+H$)⁺, 2,454 мин (метод ЖХ/МС 8).

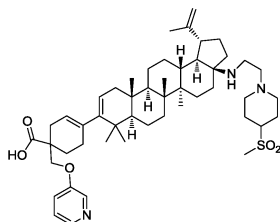
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.28 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 8.21 (dd, $J=4.0, 1.8$ Гц, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.11 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 7H), 1.68 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.27-0.78 (m, 47H).

Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота была получена с выходом 68,1% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.32 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.23-4.08 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 8H), 2.89-2.57 (m, 6H), 2.33-1.79 (m, 9H), 1.68 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.75-0.81 (m, 18H). ЖХ/МС: m/e 802,45 ($M+H$)⁺, 2,346 мин (метод ЖХ/МС 8).

Сравнительный пример 11.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)этил)амино)-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты

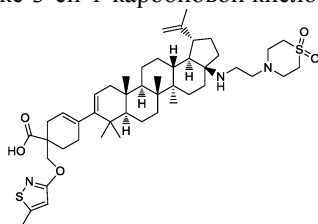


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 4,02% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-3a-((2-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)этил)амино)-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 830,50 (M+H)⁺, 2,367 мин (метод ЖХ/МС 8).

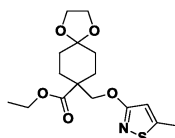
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (t, J=2.9 Гц, 1H), 7.22 (d, J=2.3 Гц, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.16 (br. s., 2H), 3.13 (t, J=10.2 Гц, 2H), 2.92-2.59 (m, 9H), 2.48 (d, J=11.5 Гц, 1H), 2.31-1.78 (m, 15H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.71-0.77 (m, 18H).

Сравнительный пример 12.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



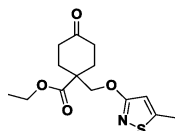
Стадия 1. Получение этил-8-((изотиазол-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 69% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 5-метилизотиазол-3-ола в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.32 (d, J=1.0 Гц, 1H), 4.37 (br. s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.47 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 342,10 (M+H)⁺, 3,67 мин (метод ЖХ/МС 11).

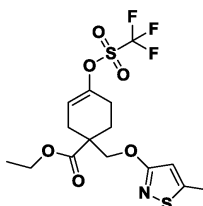
Стадия 2. Получение этил-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 87% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.34 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.59-2.45 (m, 4H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.29 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 298,05 (M+H)⁺, 2,20 мин (метод ЖХ/МС 8).

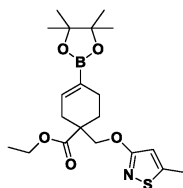
Стадия 3. Получение этил-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифтометил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 87% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.31 (s, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.43 (d, J=10.3 Гц, 1H), 4.37 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.17 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.79 (dd, J=17.8, 2.8 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43-2.17 (m, 4H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.3 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 430,2 (M+H)⁺, 2,20 мин.

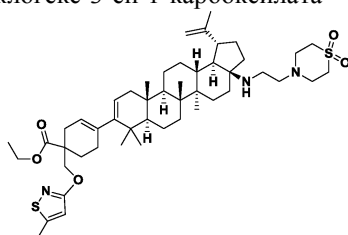
Стадия 4. Получение этил-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 32% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.51-6.45 (m, 1H), 6.26 (d, J=1.0 Гц, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.22-2.12 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.22 (d, J=2.0 Гц, 12H), 1.16 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 43% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.30 (d, J=1.0 Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.8 Гц, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.58 (d, J=1.5 Гц, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.13-2.96 (m, 8H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.46 (d, J=1.0 Гц, 3H), 2.22-2.10 (m, 8H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.96-1.65 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.64-1.37 (m, 7H), 1.37-1.23 (m, 6H), 1.20 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.16-0.98 (m, 5H), 0.98-0.81 (m, 9H). ЖХ/МС: m/e 850,55 (M+H)⁺, 2,99 мин (метод ЖХ/МС 3).

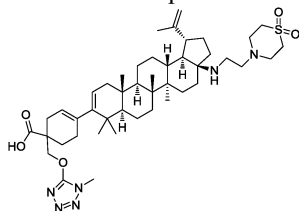
Стадия 6.

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 36% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-метилизотиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

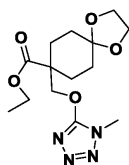
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.36 (d, J=0.8 Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.45 (dd, J=10.0, 3.5 Гц, 1H), 3.39 (d, J=12,3 Гц, 1H), 3.28-2.87 (m, 11H), 2.86-2.57 (m, 2H), 2.49 (d, J=0.8 Гц, 3H), 2.31-1.83 (m, 12H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67-1.23 (m, 13H), 1.16 (s, 3H), 1.13-1.02 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.93 (m, 3H), 0.88 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 822,60 (M+H)⁺, 2,83 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 13.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-1H-тетразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



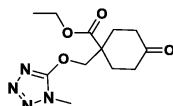
Стадия 1. Получение этил-8-(((1-метил-1H-тетразол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 82% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 1-метил-1Н-тетразол-5-ола в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4.57 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 327,20 ($M+H$) $^+$, 2,15 мин (метод ЖХ/МС 3).

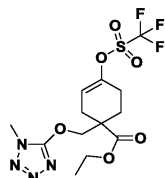
Стадия 2. Получение этил-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 91% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4.67 (s, 2H), 4.27 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.61-2.36 (m, 6H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.3$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 283,15 ($M+H$) $^+$, 3,01 мин (метод ЖХ/МС 10).

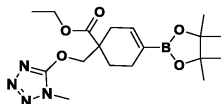
Стадия 3. Получение этил-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 29% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.80-5.72 (m, 1H), 4.70-4.57 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.50-2.23 (m, 4H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 415,25 ($M+H$) $^+$, 2,51 мин (метод ЖХ/МС 3).

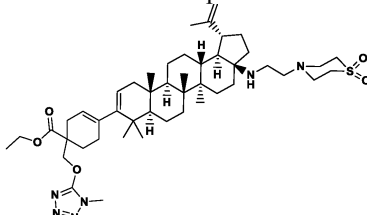
Стадия 4. Получение этил-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 90% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.54-6.40 (m, 1H), 4.64 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 4.56 (d, $J=9.8$ Гц, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 393,35 ($M+H$) $^+$, 4,06 мин (метод ЖХ/МС 10).

Стадия 5. Получение этил-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 56% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((1-метил-1Н-тетразол-5-

ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.70 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.58 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.75(s, 3H), 3.12-2.97 (m, 8H), 2.76-2.40 (m, 6H), 2.26-0.87 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 6H), 0.84 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 835,60 ($M+H$) $^+$, 2,82 мин (метод ЖХ/МС 3).

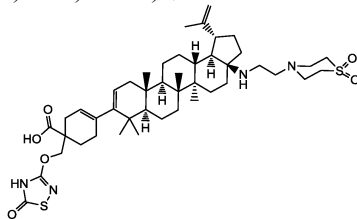
Стадия 6.

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-1H-тетразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 74% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-метил-1H-тетразол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

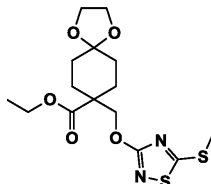
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (t, $J=6.4$ Гц, 1H), 4.79-4.61 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.26-2.98 (m, 10H), 2.82 (d, $J=9.3$ Гц, 4H), 2.76-2.55 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11-1.82 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.37 (m, 10H), 1.36-1.22 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.11-1.01 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H), 0.93 (s, 1.5H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 807,60 ($M+H$) $^+$, 2,90 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 14.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



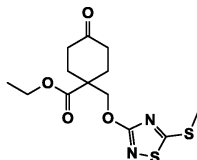
Стадия 1. Получение этил-8-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 90% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ол в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.45 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.98-3.91 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 375,10 ($M+H$) $^+$, 2,50 мин (метод ЖХ/МС 3).

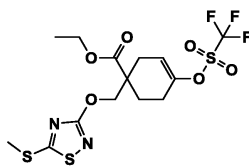
Стадия 2. Получение этил-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 100% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.53 (s, 2H), 4.25 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.58-2.48 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 331,05 ($M+H$) $^+$, 2,32 мин (метод ЖХ/МС 3).

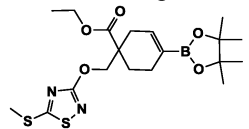
Стадия 3. Получение этил-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 55% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.74 (td, $J=3.1, 1.8$ Гц, 1H), 4.50 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.45 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.15 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.19 (m, 4H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

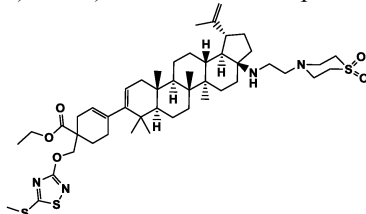
Стадия 4. Получение этил-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 39% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, в течение 7 ч, с использованием этил-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.50 (dt, $J=3.5, 1.8$ Гц, 1H), 4.49 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.40 (d, $J=10.0$ Гц, 1H), 4.11 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 3H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.17 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 441,25 ($M+H$) $^+$, 2,92 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



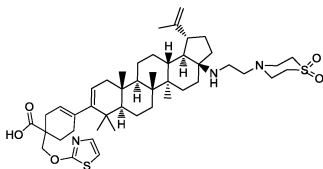
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, при 90°C в течение 4 ч с использованием этил-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 883,55 ($M+H$) $^+$, 3,11 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 10% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-(метилтио)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

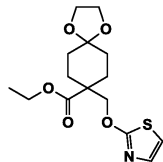
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4.80 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 3.35-3.01 (m, 10H), 3.01-2.78 (m, 4H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.51-2.36 (m, 5H), 2.36-2.14 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.68-1.34 (m, 11H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.13-1.03 (m, 4H), 0.94 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 825,50 ($M+H$) $^+$, 2,78 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 15.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



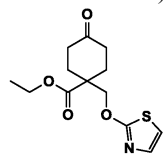
Стадия 1: Получение этил-8-((тиазол-2-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 35% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием тиазол-2-ола в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.39 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 6.03 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.09 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 6H), 1.20 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС m/z 328,10 ($M+H$) $^+$, 2,09 мин (метод ЖХ/МС 3).

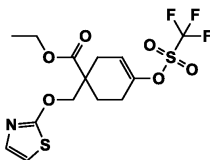
Стадия 2. Получение этил-4-оксо-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 80% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-((тиазол-2-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.47 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 6.13 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 4.28 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.55-2.35 (m, 6H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). МС m/z 284,20 ($M+H$) $^+$, 1,72 мин (метод ЖХ/МС 3).

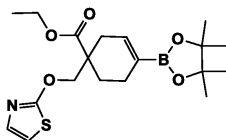
Стадия 3. Получение этил-1-((тиазол-2-илокси)метил)-4-(((трифторметил)-сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 22% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-4-оксо-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогексан-1-карбоксилата в качестве реагента.

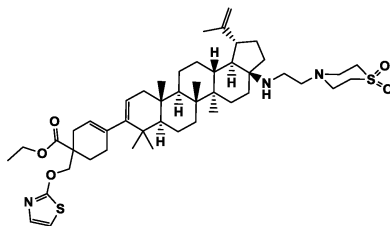
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.43 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 6.11 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 5.73 (td, $J=3.4, 1.5$ Гц, 1H), 4.16 (qd, $J=7.2, 2.6$ Гц, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). МС m/z 416,20 ($M+H$) $^+$, 2,75 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4. Получение этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 71% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-((тиазол-2-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.49-6.46 (m, 1H), 6.45 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 6.06 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.12 (qd, $J=7.2, 2.6$ Гц, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.31-1.99 (m, 4H), 1.60 (ddd, $J=13.0, 9.0, 5.6$ Гц, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). МС m/z 394,30 ($M+H$) $^+$, 2,65 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 30% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илтрифторметансульфоната и этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагентов.

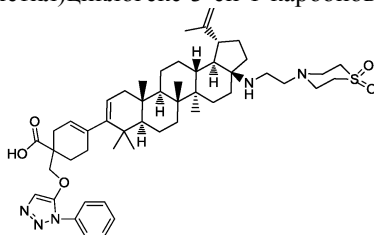
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.46 (d, J=5.5 Гц, 1H), 6.06 (d, J=5.3 Гц, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.70 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11 (q, J=7.3 Гц, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.11-2.97 (m, 8H), 2.74-2.42 (m, 6H), 2.22-0.85 (m, 27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 6H), 0.83 (s, 3H). МС m/z 836,65 (M+H) $^+$, 2,98 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 68% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((тиазол-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

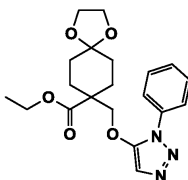
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.70 (d, J=5.5 Гц, 1H), 6.08 (d, J=5.5 Гц, 1H), 5.42-5.28 (m, 1H), 5.20 (dd, J=16.2, 4.9 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.19-4.01 (m, 1H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.29 (d, J=15.8 Гц, 1H), 3.24-2.95 (m, 7H), 2.85 (d, J=10.8 Гц, 2H), 2.61 (d, J=16.6 Гц, 1H), 2.43 (d, J=15.1 Гц, 1H), 2.31-2.12 (m, 8H), 2.12-1.85 (m, 6H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.59-1.21 (m, 12H), 1.17 (s, 3H), 1.13-1.01 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 808,55 (M+H) $^+$, 1,832 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 16.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидтиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты

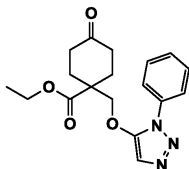


Стадия 1. Получение этил-8-(((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием 1-фенил-1H-1,2,3-триазол-5-ола в качестве реагента. Это вещество напрямую без дополнительной очистки переносили на следующую стадию. ЖХ/МС: m/e 388,20 (M+H) $^+$, 2,32 мин (метод ЖХ/МС 3).

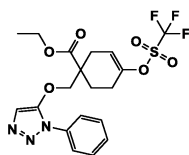
Стадия 2. Получение этил-4-оксо-1-(((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогексанкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 9% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.53-2.42 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 388,20 ($M+H$) $^+$, 2,32 мин (метод ЖХ/МС 3).

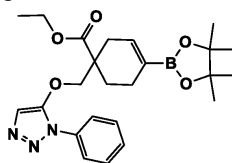
Стадия 3. Получение этил-1-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 144% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил 4-оксо-1-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогексанкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.69-7.63 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 4.29 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 4.22 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.42-2.22 (m, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 476,25 ($M+H$) $^+$, 2,65 мин (метод ЖХ/МС 3).

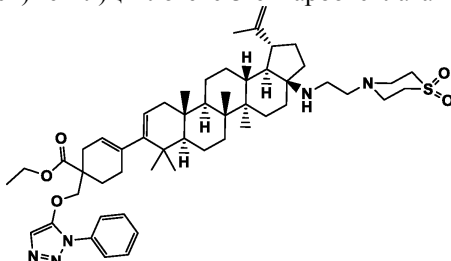
Стадия 4. Получение этил-1-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 91% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.68-7.63 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.49 (dt, $J=3.5, 1.8$ Гц, 1H), 4.25 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.19 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.08 (qd, $J=7.1, 1.0$ Гц, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.28-2.05 (m, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.12 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 454,35 ($M+H$) $^+$, 2,63 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 58% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((1-фенил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

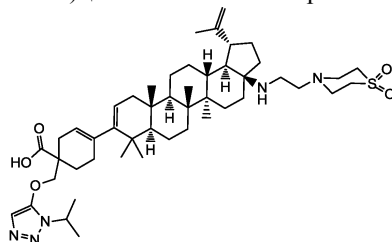
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.15 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.09 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 3.09-2.96 (m, 8H), 2.71-2.38 (m, 6H), 2.25-0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H).

Стадия 6. Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 20% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-фенил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

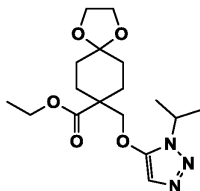
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.79-7.70 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (t, $J=5.5$ Гц, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.38-4.23 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 8H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.78-2.54 (m, 4H), 2.31-2.10 (m, 4H), 2.04-1.80 (m, 6H), 1.73 (d, $J=11.3$ Гц, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.54 (d, $J=17.8$ Гц, 3H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.35-1.15 (m, 5H), 1.11 (s, 3H), 1.14-1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 868,65 ($M+H$) $^+$, 2,83 мин (метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 17.

Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



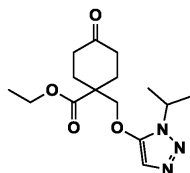
Стадия 1. Получение этил-8-(((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 43% в виде полутвердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-В, при 105°C, с использованием 1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ола в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.06 (s, 1H), 4.59 (spt, $J=6.8$ Гц, 1H), 4.18 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00-3.91 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.51 (d, $J=6.8$ Гц, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 354,30 ($M+H$) $^+$, 3,33 мин (метод ЖХ/МС 11).

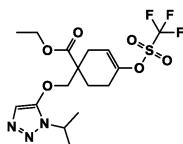
Стадия 2. Получение этил-1-(((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 91% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.02 (s, 1H), 4.50 (spt, $J=6.8$ Гц, 1H), 4.17 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.52-2.40 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.43 (d, $J=7.0$ Гц, 6H), 1.19 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 354,30 ($M+H$) $^+$, 1,96 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 3. Получение этил-1-(((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата

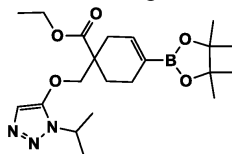


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 97% в виде масла в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-1-(((1-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.04 (s, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.53 (spt, $J=6.8$ Гц, 1H), 4.19-4.04 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.55-2.21 (m, 4H), 1.92 (ddd, $J=13.7, 7.9, 6.3$ Гц, 1H), 1.47 (d, $J=6.8$ Гц, 6H), 1.20 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -73.94 (s, 3F). ЖХ/МС: m/e 442,20 ($M+H$) $^+$, 2,64 мин (метод ЖХ/МС 3).

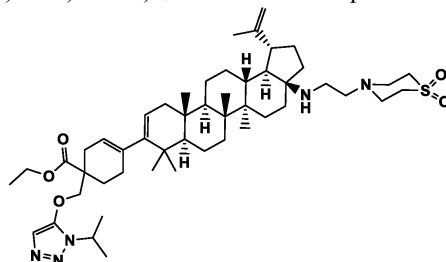
Стадия 4. Получение этил-1-(((1-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 100% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-(((1-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.02 (s, 1H), 6.48 (dt, $J=3.3, 1.7$ Гц, 1H), 4.53 (spt, $J=6.8$ Гц, 1H), 4.16-4.06 (m, 4H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.28-2.05 (m, 3H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.46 (dd, $J=6.8, 2.3$ Гц, 6H), 1.22 (s, 12H), 1.17 (t, $J=7.2$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 420,30 ($M+H$) $^+$, 2,65 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 100% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-(((1-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

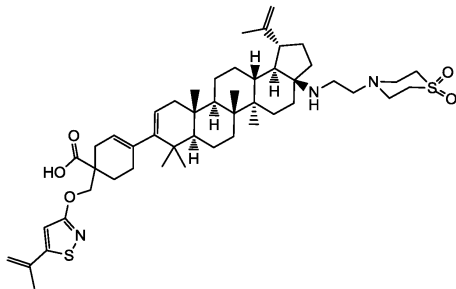
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.05 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.16 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.56 (spt, $J=6.7$ Гц, 1H), 4.20-4.09 (m, 4H), 3.11-2.93 (m, 8H), 2.71-2.36 (m, 6H), 2.30-0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (d, $J=6.3$ Гц, 6H), 1.21 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 862,73 ($M+H$) $^+$, 2,35 мин (метод ЖХ/МС 1).

Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 45% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((1-изопропил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

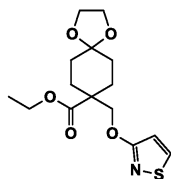
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.12 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.67-4.52 (h, $J=6.8$ Гц, 1H), 4.32-4.10 (m, 2H), 3.20-2.89 (m, 8H), 2.87-2.68 (m, 3H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.21-1.85 (m, 11H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.5$ Гц, 6H), 1.64-1.36 (m, 9H), 1.36-1.19 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (br. s., 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97-0.96 (m, 4H), 0.94-0.89 (m, 3H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 834,69 ($M+H$) $^+$, 2,32 мин (метод ЖХ/МС 1).

Сравнительный пример 18. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-

диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-(проп-1-ен-2-ил)изотиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



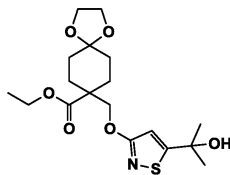
Стадия 1. Получение этил-8-((изотиазол-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 36% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 1-А, с использованием изотиазол-3(2H)-она в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.42 (d, J=4.8 Гц, 1H), 6.57 (d, J=4.8 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.99-3.93 (m, 4H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 328,20 (M+H)⁺, 3,59 мин (метод ЖХ/МС 12).

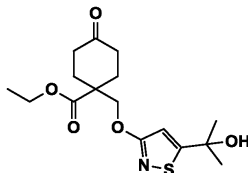
Стадия 2. Получение этил-8-(((5-(2-гидроксипропан-2-ил)изотиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В раствор этил-8-((изотиазол-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (100 мг, 0,305 ммоль) в THF (2 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли 2М раствор LDA (0,305 мл, 0,611 ммоль). Эту смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, после чего добавляли неразбавленный пропан-2-он (0,045 мл, 0,611 ммоль). Перемешивание продолжали в течение еще 30 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили полунасыщенным раствором хлорида аммония в 0,5M HCl, экстрагировали этилацетатом и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-45% EtOAc/гексаны, с получением целевого продукта в виде масла (83 мг, 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.35 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 4H), 2.84 (s, 1H), 2.26-2.12 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 386,20 (M+H)⁺, 2,75 мин (метод ЖХ/МС 13).

Стадия 3. Получение этил-1-(((5-(2-гидроксипропан-2-ил)изотиазол-3-ил)окси)метил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 100% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-(((5-(2-гидроксипропан-2-ил)изотиазол-3-ил)окси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.36 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.52-2.41 (m, 4H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.0 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 342,15 (M+H)⁺, 2,03 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4. Получение этил-1-(((5-(проп-1-ен-2-ил)изотиазол-3-ил)окси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.50 (s, 1H), 5.76 (td, J=3.3, 1.8 Гц, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.47 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.41 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.19 (qd, J=7.1, 0.8 Гц, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.53-2.22 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 456,10 (M+H)⁺, 2,76 мин (метод ЖХ/МС 3).

CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)OC6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)OC8=CC=C(C=C8)OC9=CC=C(C=C9)OC10=CC=C(C=C10)OC11=CC=C(C=C11)OC12=CC=C(C=C12)OC13=CC=C(C=C13)OC14=CC=C(C=C14)OC15=CC=C(C=C15)OC16=CC=C(C=C16)OC17=CC=C(C=C17)OC18=CC=C(C=C18)OC19=CC=C(C=C19)OC20=CC=C(C=C20)OC21=CC=C(C=C21)OC22=CC=C(C=C22)OC23=CC=C(C=C23)OC24=CC=C(C=C24)OC25=CC=C(C=C25)OC26=CC=C(C=C26)OC27=CC=C(C=C27)OC28=CC=C(C=C28)OC29=CC=C(C=C29)OC30=CC=C(C=C30)OC31=CC=C(C=C31)OC32=CC=C(C=C32)OC33=CC=C(C=C33)OC34=CC=C(C=C34)OC35=CC=C(C=C35)OC36=CC=C(C=C36)OC37=CC=C(C=C37)OC38=CC=C(C=C38)OC39=CC=C(C=C39)OC40=CC=C(C=C40)OC41=CC=C(C=C41)OC42=CC=C(C=C42)OC43=CC=C(C=C43)OC44=CC=C(C=C44)OC45=CC=C(C=C45)OC46=CC=C(C=C46)OC47=CC=C(C=C47)OC48=CC=C(C=C48)OC49=CC=C(C=C49)OC50=CC=C(C=C50)OC51=CC=C(C=C51)OC52=CC=C(C=C52)OC53=CC=C(C=C53)OC54=CC=C(C=C54)OC55=CC=C(C=C55)OC56=CC=C(C=C56)OC57=CC=C(C=C57)OC58=CC=C(C=C58)OC59=CC=C(C=C59)OC60=CC=C(C=C60)OC61=CC=C(C=C61)OC62=CC=C(C=C62)OC63=CC=C(C=C63)OC64=CC=C(C=C64)OC65=CC=C(C=C65)OC66=CC=C(C=C66)OC67=CC=C(C=C67)OC68=CC=C(C=C68)OC69=CC=C(C=C69)OC70=CC=C(C=C70)OC71=CC=C(C=C71)OC72=CC=C(C=C72)OC73=CC=C(C=C73)OC74=CC=C(C=C74)OC75=CC=C(C=C75)OC76=CC=C(C=C76)OC77=CC=C(C=C77)OC78=CC=C(C=C78)OC79=CC=C(C=C79)OC80=CC=C(C=C80)OC81=CC=C(C=C81)OC82=CC=C(C=C82)OC83=CC=C(C=C83)OC84=CC=C(C=C84)OC85=CC=C(C=C85)OC86=CC=C(C=C86)OC87=CC=C(C=C87)OC88=CC=C(C=C88)OC89=CC=C(C=C89)OC90=CC=C(C=C90)OC91=CC=C(C=C91)OC92=CC=C(C=C92)OC93=CC=C(C=C93)OC94=CC=C(C=C94)OC95=CC=C(C=C95)OC96=CC=C(C=C96)OC97=CC=C(C=C97)OC98=CC=C(C=C98)OC99=CC=C(C=C99)OC100=CC=C(C=C100)OC101=CC=C(C=C101)OC102=CC=C(C=C102)OC103=CC=C(C=C103)OC104=CC=C(C=C104)OC105=CC=C(C=C105)OC106=CC=C(C=C106)OC107=CC=C(C=C107)OC108=CC=C(C=C108)OC109=CC=C(C=C109)OC110=CC=C(C=C110)OC111=CC=C(C=C111)OC112=CC=C(C=C112)OC113=CC=C(C=C113)OC114=CC=C(C=C114)OC115=CC=C(C=C115)OC116=CC=C(C=C116)OC117=CC=C(C=C117)OC118=CC=C(C=C118)OC119=CC=C(C=C119)OC120=CC=C(C=C120)OC121=CC=C(C=C121)OC122=CC=C(C=C122)OC123=CC=C(C=C123)OC124=CC=C(C=C124)OC125=CC=C(C=C125)OC126=CC=C(C=C126)OC127=CC=C(C=C127)OC128=CC=C(C=C128)OC129=CC=C(C=C129)OC130=CC=C(C=C130)OC131=CC=C(C=C131)OC132=CC=C(C=C132)OC133=CC=C(C=C133)OC134=CC=C(C=C134)OC135=CC=C(C=C135)OC136=CC=C(C=C136)OC137=CC=C(C=C137)OC138=CC=C(C=C138)OC139=CC=C(C=C139)OC140=CC=C(C=C140)OC141=CC=C(C=C141)OC142=CC=C(C=C142)OC143=CC=C(C=C143)OC144=CC=C(C=C144)OC145=CC=C(C=C145)OC146=CC=C(C=C146)OC147=CC=C(C=C147)OC148=CC=C(C=C148)OC149=CC=C(C=C149)OC150=CC=C(C=C150)OC151=CC=C(C=C151)OC152=CC=C(C=C152)OC153=CC=C(C=C153)OC154=CC=C(C=C154)OC155=CC=C(C=C155)OC156=CC=C(C=C156)OC157=CC=C(C=C157)OC158=CC=C(C=C158)OC159=CC=C(C=C159)OC160=CC=C(C=C160)OC161=CC=C(C=C161)OC162=CC=C(C=C162)OC163=CC=C(C=C163)OC164=CC=C(C=C164)OC165=CC=C(C=C165)OC166=CC=C(C=C166)OC167=CC=C(C=C167)OC168=CC=C(C=C168)OC169=CC=C(C=C169)OC170=CC=C(C=C170)OC171=CC=C(C=C171)OC172=CC=C(C=C172)OC173=CC=C(C=C173)OC174=CC=C(C=C174)OC175=CC=C(C=C175)OC176=CC=C(C=C176)OC177=CC=C(C=C177)OC178=CC=C(C=C178)OC179=CC=C(C=C179)OC180=CC=C(C=C180)OC181=CC=C(C=C181)OC182=CC=C(C=C182)OC183=CC=C(C=C183)OC184=CC=C(C=C184)OC185=CC=C(C=C185)OC186=CC=C(C=C186)OC187=CC=C(C=C187)OC188=CC=C(C=C188)OC189=CC=C(C=C189)OC190=CC=C(C=C190)OC191=CC=C(C=C191)OC192=CC=C(C=C192)OC193=CC=C(C=C193)OC194=CC=C(C=C194)OC195=CC=C(C=C195)OC196=CC=C(C=C196)OC197=CC=C(C=C197)OC198=CC=C(C=C198)OC199=CC=C(C=C199)OC200=CC=C(C=C200)OC201=CC=C(C=C201)OC202=CC=C(C=C202)OC203=CC=C(C=C203)OC204=CC=C(C=C204)OC205=CC=C(C=C205)OC206=CC=C(C=C206)OC207=CC=C(C=C207)OC208=CC=C(C=C208)OC209=CC=C(C=C209)OC210=CC=C(C=C210)OC211=CC=C(C=C211)OC212=CC=C(C=C212)OC213=CC=C(C=C213)OC214=CC=C(C=C214)OC215=CC=C(C=C215)OC216=CC=C(C=C216)OC217=CC=C(C=C217)OC218=CC=C(C=C218)OC219=CC=C(C=C219)OC220=CC=C(C=C220)OC221=CC=C(C=C221)OC222=CC=C(C=C222)OC223=CC=C(C=C223)OC224=CC=C(C=C224)OC225=CC=C(C=C225)OC226=CC=C(C=C226)OC227=CC=C(C=C227)OC228=CC=C(C=C228)OC229=CC=C(C=C229)OC230=CC=C(C=C230)OC231=CC=C(C=C231)OC232=CC=C(C=C232)OC233=CC=C(C=C233)OC234=CC=C(C=C234)OC235=CC=C(C=C235)OC236=CC=C(C=C236)OC237=CC=C(C=C237)OC238=CC=C(C=C238)OC239=CC=C(C=C239)OC240=CC=C(C=C240)OC241=CC=C(C=C241)OC242=CC=C(C=C242)OC243=CC=C(C=C243)OC244=CC=C(C=C244)OC245=CC=C(C=C245)OC246=CC=C(C=C246)OC247=CC=C(C=C247)OC248=CC=C(C=C248)OC249=CC=C(C=C249)OC250=CC=C(C=C250)OC251=CC=C(C=C251)OC252=CC=C(C=C252)OC253=CC=C(C=C253)OC254=CC=C(C=C254)OC255=CC=C(C=C255)OC256=CC=C(C=C256)OC257=CC=C(C=C257)OC258=CC=C(C=C258)OC259=CC=C(C=C259)OC260=CC=C(C=C260)OC261=CC=C(C=C261)OC262=CC=C(C=C262)OC263=CC=C(C=C263)OC264=CC=C(C=C264)OC265=CC=C(C=C265)OC266=CC=C(C=C266)OC267=CC=C(C=C267)OC268=CC=C(C=C268)OC269=CC=C(C=C269)OC270=CC=C(C=C270)OC271=CC=C(C=C271)OC272=CC=C(C=C272)OC273=CC=C(C=C273)OC274=CC=C(C=C274)OC275=CC=C(C=C275)OC276=CC=C(C=C276)OC277=CC=C(C=C277)OC278=CC=C(C=C278)OC279=CC=C(C=C279)OC280=CC=C(C=C280)OC281=CC=C(C=C281)OC282=CC=C(C=C282)OC283=CC=C(C=C283)OC284=CC=C(C=C284)OC285=CC=C(C=C285)OC286=CC=C(C=C286)OC287=CC=C(C=C287)OC288=CC=C(C=C288)OC289=CC=C(C=C289)OC290=CC=C(C=C290)OC291=CC=C(C=C291)OC292=CC=C(C=C292)OC293=CC=C(C=C293)OC294=CC=C(C=C294)OC295=CC=C(C=C295)OC296=CC=C(C=C296)OC297=CC=C(C=C297)OC298=CC=C(C=C298)OC299=CC=C(C=C299)OC300=CC=C(C=C300)OC301=CC=C(C=C301)OC302=CC=C(C=C302)OC303=CC=C(C=C303)OC304=CC=C(C=C304)OC305=CC=C(C=C305)OC306=CC=C(C=C306)OC307=CC=C(C=C307)OC308=CC=C(C=C308)OC309=CC=C(C=C309)OC310=CC=C(C=C310)OC311=CC=C(C=C311)OC312=CC=C(C=C312)OC313=CC=C(C=C313)OC314=CC=C(C=C314)OC315=CC=C(C=C315)OC316=CC=C(C=C316)OC317=CC=C(C=C317)OC318=CC=C(C=C318)OC319=CC=C(C=C319)OC320=CC=C(C=C320)OC321=CC=C(C=C321)OC322=CC=C(C=C322)OC323=CC=C(C=C323)OC324=CC=C(C=C324)OC325=CC=C(C=C325)OC326=CC=C(C=C326)OC327=CC=C(C=C327)OC328=CC=C(C=C328)OC329=CC=C(C=C329)OC330=CC=C(C=C330)OC331=CC=C(C=C331)

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.55-6.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.37 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.15 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 434,20 (M+H)⁺, 2,79 мин (метод ЖХ/МС 3).

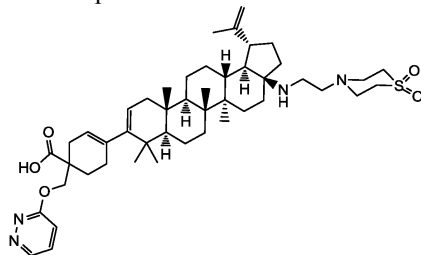
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.51 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 5.17 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.41-2.92 (m, 11H), 2.78-2.54 (m, 3H), 2.22-0.89 (m, 27H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96-0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 876.60 (M+H)⁺, 3.01 мин (метод ЖХ/МС 3).

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-(проп-1-ен-2-ил)изотиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 56% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((5-(проп-1-ен-2-ил)изотиазол-3-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

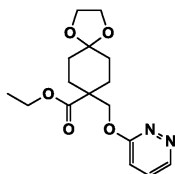
- 59 -

(метод ЖХ/МС 3).

Сравнительный пример 19. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридазин-3-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты

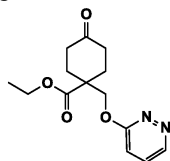


Стадия 1. Получение этил-8-((пиридазин-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



В раствор этил-8-(гидроксиметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (300 мг, 1,23 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (1,84 мл, 1,84 ммоль), затем добавляли 3-хлорпиридазин (211 мг, 1,84 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C, затем нагревали до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. ЖХ/МС: m/e 323,20 (M+H)⁺, 2,09 мин (метод ЖХ/МС 7).

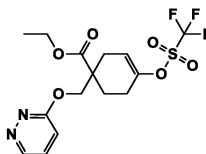
Стадия 2. Получение этил-4-оксо-1-((пиридазин-3-илокси)метил)циклогексанкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 70% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 2, с использованием этил-8-((пиридазин-3-илокси)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.82 (dd, J=4.5, 1.3 Гц, 1H), 7.37 (dd, J=9.0, 4.5 Гц, 1H), 6.96 (dd, J=8.9, 1.4 Гц, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.57-2.28 (m, 6H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 279,15 (M+H)⁺, 1,71 мин (метод ЖХ/МС 7).

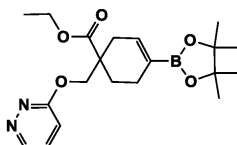
Стадия 3. Получение этил-1-((пиридазин-3-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 39% в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 3, с использованием этил-4-оксо-1-((пиридазин-3-илокси)метил)циклогексанкарбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.82 (dd, J=4.5, 1.3 Гц, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 4.5 Гц, 1H), 6.94 (dd, J=9.0, 1.3 Гц, 1H), 5.75 (td, J=3.1, 1.8 Гц, 1H), 4.62 (d, J=10.5 Гц, 1H), 4.59 (d, J=10.5 Гц, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.53-2.23 (m, 4H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2 Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 411,15 (M+H)⁺, 2,66 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 4. Получение этил-1-((пиридазин-3-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата

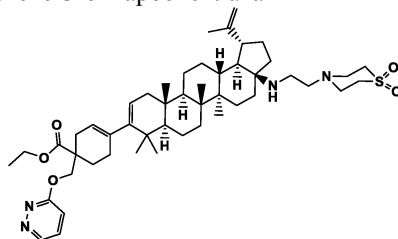


Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 43% в соответствии с методикой, опи-

санной в общей методике А, стадия 4, с использованием этил-1-((пиридазин-3-илокси)метил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.78 (dd, $J=4.5, 1.3$ Гц, 1H), 7.32 (dd, $J=8.9, 4.4$ Гц, 1H), 6.91 (dd, $J=8.9, 1.4$ Гц, 1H), 6.49 (dt, $J=3.7, 1.8$ Гц, 1H), 4.62 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 4.07 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.3$ Гц, 3H). ЖХ/МС: m/e 389,25 ($M+H$) $^+$, 2,74 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 5. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридазин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата

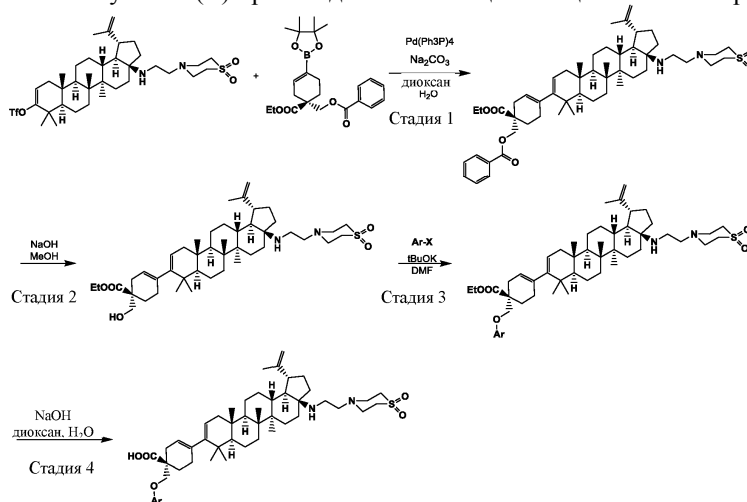


Указанное в заголовке соединение было получено следуя методике, описанной в общей методике А, стадия 5, с использованием этил-1-((пиридазин-3-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента. Неочищенное вещество напрямую без очистки переносили на следующую стадию.

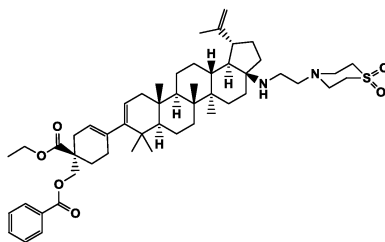
Стадия 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридазин-3-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 22% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике А, стадия 6, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридазин-3-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9.09 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 7.74 (dd, $J=9.0, 4.5$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.76-4.64 (m, 2H), 3.39 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 3.25-3.02 (m, 9H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.86-2.62 (m, 2H), 2.32-2.06 (m, 5H), 2.06-1.84 (m, 6H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.35 (m, 10H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.14-1.04 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.92-0.91 (m, 3H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 803,48 ($M+H$) $^+$, 2,27 мин (метод ЖХ/МС 1).

Общая методика В: Получение (R) производных α -замещенной циклогексенкарбоновой кислоты



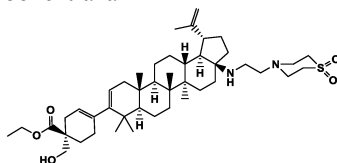
Стадия 1. Получение ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



Смесь (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил-трифторметансульфоната (1 экв.), (R)-(1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,2 экв.), Na_2CO_3 (3 экв.) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,06 экв.) в 1,4-диоксане и H_2O (4:1) продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-35% этилацетата/гексаны с получением целевого продукта (выход 68%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.01 (dd, $J=8.4, 1.4$ Гц, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.0, 1.8$ Гц, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.18 (qd, $J=7.2, 1.4$ Гц, 2H), 3.13-2.98 (m, 8H), 2.73-2.43 (m, 6H), 2.27-0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.25-1.20 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 857,65 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2,43 мин (метод ЖХ/МС 1).

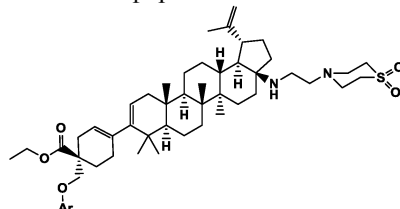
Стадия 2. Получение этил-(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Суспензию ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1 экв.) и 1 н. NaOH (1 экв.) в MeOH и THF перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Смесь нейтрализовали 1 н. HCl и растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в CH_2Cl_2 , промывали H_2O , затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, который элюировали смесью этилацетат/гексаны с получением целевого продукта (выход 85%) в виде твердого вещества.

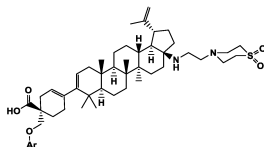
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.19 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.69 (br. s., 2H), 3.12-2.98 (m, 8H), 2.72-2.43 (m, 6H), 2.28-0.89 (m, 27H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 753,65 ($\text{M}+\text{H}^+$), 3,79 мин (метод ЖХ/МС 2).

Стадия 3. Получение (R) α -метилового эфира



В раствор этил-(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (1 экв.) и Ar-X (2 экв.) в DMF добавляли KOtBu (2 экв.) при 0°C . Полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtAOc , промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

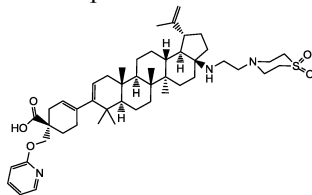
Стадия 4: Получение (R) α -замещенной циклогексенкарбоновой кислоты



Раствор (R) α -метилового эфира со стадии 3 в 1,4-диоксане, MeOH и 1 н. NaOH (2:1:1) перемешивали при 50°C. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечного продукта.

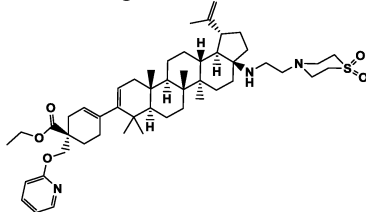
Сравнительный пример 20.

Получение (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2: Общая методика В

Стадия 3. Получение этил-(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



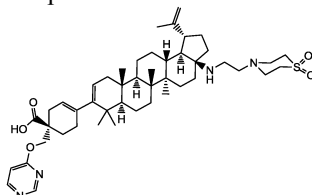
Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 3, с использованием 2-хлорпиридина в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 830,55 ($M+H$)⁺, 3,56 мин (метод ЖХ/МС 5).

Стадия 4. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 41% (2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 4, в течение 6 ч, с использованием этил-(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.21 (dd, $J=5.3$, 1.4 Гц, 1H), 7.70 (ddd, $J=8.6$, 7.0, 2.0 Гц, 1H), 6.98 (ddd, $J=7.1$, 5.3, 0.8 Гц, 1H), 6.84 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.1$, 1.7 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.49 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 4.45 (d, $J=9.9$ Гц, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.25-3.00 (m, 9H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.79 (dt, $J=10.9$, 5.6 Гц, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.28-1.86 (m, 11H), 1.76-1.07 (m, 16H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 802,45 ($M+H$)⁺, 3,34 мин (метод ЖХ/МС 5).

Сравнительный пример 21.

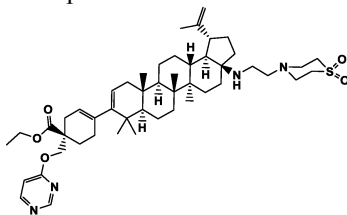
Получение (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-4-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика В

Стадия 3. Получение этил-(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиримидин-4-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



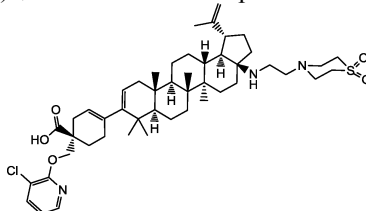
Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 3, с использованием 4-хлорпиримидина в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 831,55 ($M+H$)⁺, 3,45 мин (метод ЖХ/МС 5).

Стадия 4.

(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиримидин-4-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 31% (2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 4, в течение 4 ч, с использованием этил-(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиримидин-4-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, $J=6.4$ Гц, 1H), 6.96 (dd, $J=6.3, 0.9$ Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.23-3.01 (m, 9H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.80 (dt, $J=10.6, 5.6$ Гц, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.30-1.87 (m, 11H), 1.76-1.01 (m, 16H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 725,50 ($M+H$)⁺, 3,23 мин (метод ЖХ/МС 5).

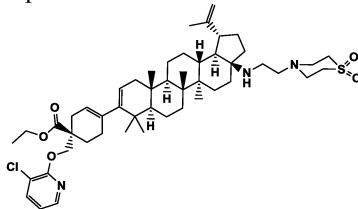
Сравнительный пример 22. Получение (R)-1-(((3-хлорпиримидин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика В

Стадия 3. Получение этил-(R)-1-(((3-хлорпиримидин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



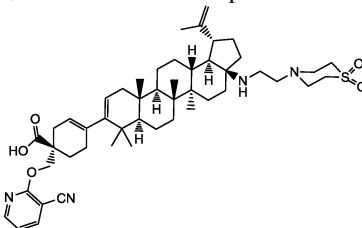
Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 3, с использованием 2,3-дихлорпиримидина в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 864,45 ($M+H$)⁺, 3,83 мин (метод ЖХ/МС 5).

Стадия 4. (R)-1-(((3-хлорпиримидин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 69% (2 стадии) в виде твердого вещества в соответ-

ствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 4, в течение 6 ч, с использованием этил-(R)-1-(((3-хлорпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.04 (dd, J=4.9, 1.7 Гц, 1H), 7.64 (dd, J=7.6, 1.5 Гц, 1H), 6.87 (dd, J=7.6, 5.0 Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.54 (d, J=10.4 Гц, 1H), 4.51 (d, J=10.2 Гц, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.25-3.01 (m, 9H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.75 (td, J=10.9, 5.7 Гц, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.30-1.85 (m, 11H), 1.76-1.07 (m, 16H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 836,45 (M+H)⁺, 3,48 мин (метод ЖХ/МС 5).

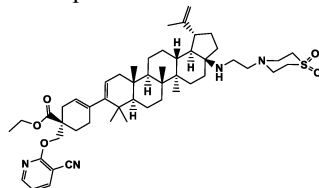
Пример 23. Получение (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика В

Стадия 3. Получение этил-(R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



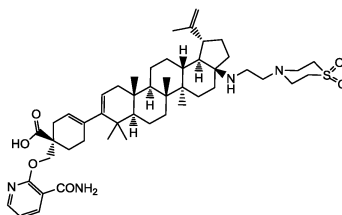
Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 97% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 3, с использованием 2-фторникотинонитрила в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.33 (dd, J=5.0, 2.0 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=7.4, 1.9 Гц, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.8 Гц, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.18 (qd, J=7.2, 2.6 Гц, 2H), 3.12-2.99 (m, 8H), 2.76-2.41 (m, 6H), 2.28-0.90 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 855,60 (M+H)⁺, 4,03 мин (метод ЖХ/МС 2).

Стадия 4. (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 67% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 3, при к.т. в течение 2 суток, с использованием этил-(R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.37 (dd, J=5.0, 2.0 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.10 (dd, J=7.5, 5.0 Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (dd, J=6.0, 1.5 Гц, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (t, J=1.5 Гц, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 11H), 2.91 (ddd, J=14.4, 10.0, 4.6 Гц, 1H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.32-1.09 (m, 27H), 1.77 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 827,60 (M+H)⁺, 3,70 мин (метод ЖХ/МС 2).

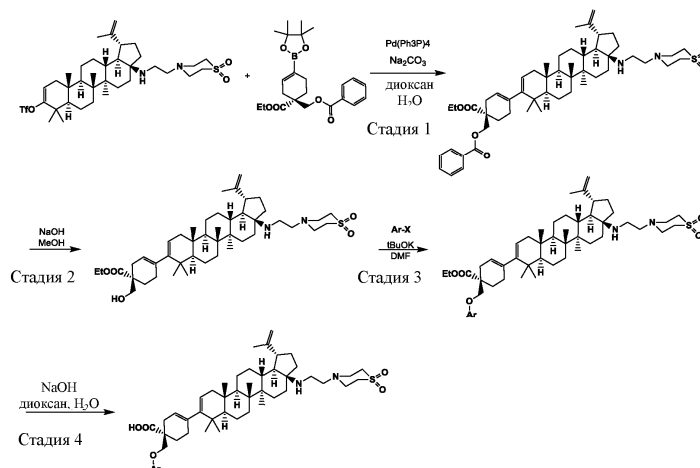
Сравнительный пример 24. Получение (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



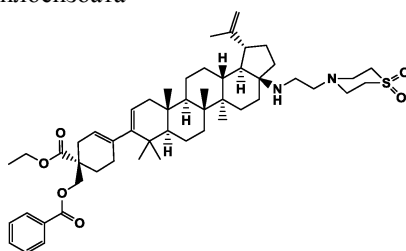
Указанное в заголовке соединение представляло собой побочный продукт, образованный в ходе стадии 4 получения этил-(R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата. Это вещество было выделено с выходом 14% в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8.40 (dd, $J=7.8$, 2.0 Гц, 1H), 8.29 (dd, $J=5.0$, 2.0 Гц, 1H), 7.13 (dd, $J=7.7$, 4.9 Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.53 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 3.28-3.03 (m, 11H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.37-1.06 (m, 27H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 845,60 ($M+H$) $^+$, 3,66 мин (метод ЖХ/МС 2).

Общая методика C: Получение производных (S) α -замещенной циклогексенкарбоновой кислоты



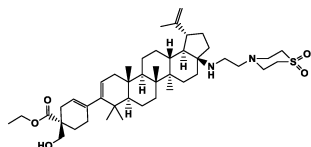
Стадия 1. Получение ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 86% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 1, с использованием (S)-1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата вместо (R)-1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 857,50 ($M+H$) $^+$, 3,055 мин (метод ЖХ/МС 3).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8.07-7.90 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (dd, $J=6.0$, 1.8 Гц, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.61 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 8H), 2.78-2.53 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 2.22-0.80 (m, 29H).

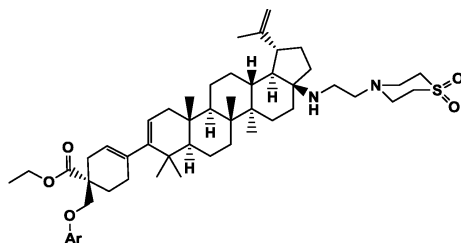
Стадия 2. Получение этил-(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидрокси-симетил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 94% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 2, с использованием ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата вместо ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 753,55 ($M+H$)⁺, 2,754 мин (метод ЖХ/МС 3).

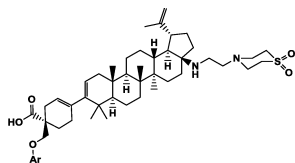
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.30 (s, 1H), 5.16 (d, J=5.0 Гц, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.28-2.65 (m, 13H), 2.54 (d, J=16.1 Гц, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 2.23-0.78 (m, 30H).

Стадия 3. Получение этил-(S)-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



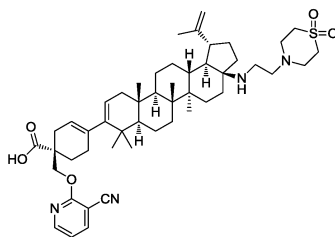
В раствор этил-(S)-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (1 экв.) в DMF при -78°C добавляли KOtBu (2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли Ar-X (2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtAOc, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который либо использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, либо очищали хроматографией на силикагеле с использованием смесей этилацетат/гексаны в качестве элюентов.

Стадия 4. Получение (S)-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Раствор этил-(S)-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата со Стадии 3 в 1,4-диоксане, MeOH и 1 н. NaOH (2:1:1) перемешивали при 50°C в течение 2-18 ч. Реакционную смесь затем очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечного продукта.

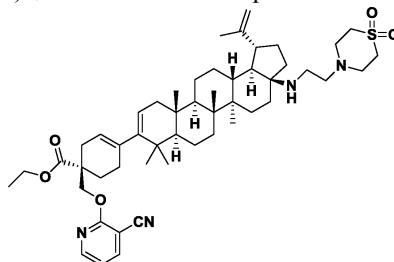
Пример	25.	Получение	(S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты
--------	-----	-----------	--



Стадии 1-2:

Общая методика С, стадии 1-2

Стадия 3. Получение этил-(S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

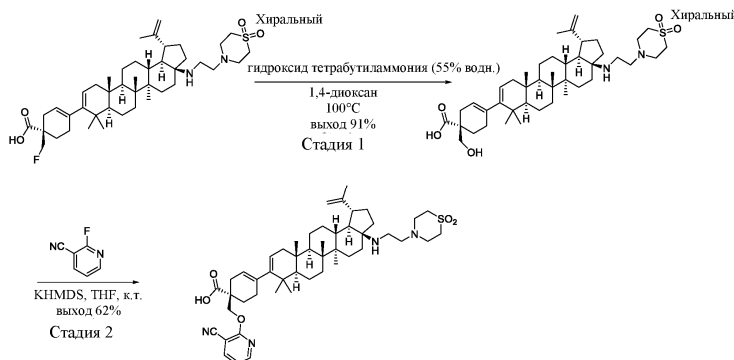


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 3, с использованием 2-хлорникотинонитрила в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 855,50 ($M+H$)⁺, 3,004 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4. (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 29% (за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 4, в течение 7 ч, с использованием этил-(S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 827,50 ($M+H$)⁺, 3,393 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.40 (dd, $J=5.1, 1.9$ Гц, 1H), 8.08 (dd, $J=7.5, 2.0$ Гц, 1H), 7.12 (dd, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 4.58 (d, $J=10.3$ Гц, 1H), 3.31-3.18 (m, 8H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.80 (td, $J=11.0, 5.5$ Гц, 1H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.26-2.01 (m, 8H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.72-1.44 (m, 10H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.27-1.09 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Альтернативно, соединение примера 25 может быть получено с использованием следующей методики:



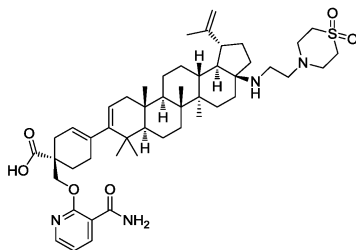
Стадия 1: Получение (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, HCl-соли.

В колбу, содержащую суспензию (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)-1-(фтор-

метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты (4,08 г, 5,61 ммоль), полученной как описано в WO 2015157483, в 1,4-диоксане (50,0 мл) добавляли гидроксид тетрабутиламмония (55% в воде) (26,5 г, 56,1 ммоль). Колбу присоединяли к дефлегматору и нагревали в масляной бане при 100°C. После нагревания в течение 8,5 суток ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до к.т. и переносили в градуированную капельную воронку. После стояния в капельной воронке образовались два слоя. Нижний слой, содержащий продукт, делили на две равные части, пользуясь градуировкой воронки. Половину вещества подкисляли добавлением 1 н. HCl. Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Твердое вещество затем растирали с диэтиловым эфиром и собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и затем оставляли высушиваться на фильтровальной бумаге. Указанный в заголовке продукт был выделен в виде белого твердого вещества (1,95 г, 2,56 ммоль, выход 45,6%, 91% при расчете на половину смеси). ЖХ/МС: m/e 725,4 (M+H)⁺, 1,15 мин (метод 16).

Стадия 2. В суспензию HCl-соли (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидрокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты (1,95 г, 2,56 ммоль) в THF (30 мл) добавляли KHMDS (0,91 М в THF) (9,0 мл, 8,19 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 2-фторникотинитрил (1,0 г, 8,19 ммоль). Через 2,5 ч отбирали аликвоту. ЖХ/МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли 1 н. HCl (30 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl и сушили над сульфатом магния. Высушивающий агент удаляли фильтрованием. Высушивающий агент не фильтровался достаточно хорошо, так что по всей вероятности твердое вещество будет осаждаться при стоянии при к.т., поэтому твердый остаток на фильтре перемешивали с этилацетатом, затем с дихлорметаном, затем снова подвергали фильтрации. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром. Остаток растворяли в метаноле и очищали обращенно-фазовой хроматографией с использованием колонки 275 г Isco Redispel gold C18 и градиентного элюирования от 20% В-80% А до 100% В, где А представляет собой смесь 90% воды, 10% ацетонитрила с 0,1% TFA буфером, а В представляет собой смесь 10% воды, 90% ацетонитрила с 0,1% TFA буфером. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (1,50 г, 1,59 ммоль, 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: m/e 827,4 (M+H)⁺, 1,32 мин (метод 16).

Сравнительный пример 26. Получение (S)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты

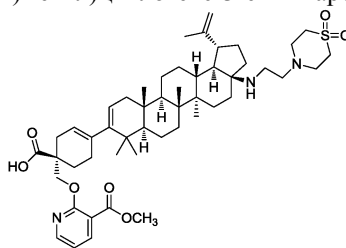


Указанное в заголовке соединение было получено как побочный продукт с выходом 7% (за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, Стадия 4, в течение 7 ч, с использованием этил-(S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 845,55 (M+H₂O)⁺, 3,349 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.42 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 1H), 8.31 (dd, J=4.8, 2.0 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 5.0 Гц, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66-4.62 (d, J=10.5 Гц, 1H), 4.57-4.53 (d, J=10.5 Гц, 1H), 3.30-3.17 (m, 7H), 3.12 (d, J=17.3 Гц, 3H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 5H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.92-1.67 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.67-1.41 (m, 10H), 1.26-1.06 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

Сравнительный пример 27. Получение (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-

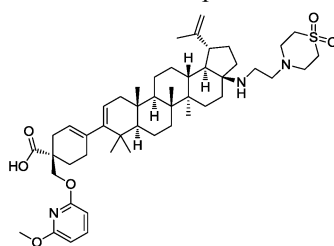
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено как побочный продукт с выходом 0,6% (за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике В, стадия 4, в течение 15 ч, с использованием этил-(R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 860,65 ($M+H$)⁺, 2,93 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.30 (dd, $J=5.0, 2.0$ Гц, 1H), 8.17 (dd, $J=7.5, 2.0$ Гц, 1H), 7.06 (dd, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.17 (m, 8H), 3.16-3.07 (m, 3H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.81 (td, $J=11.0, 5.4$ Гц, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 9H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.75-1.34 (m, 12H), 1.26-1.09 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

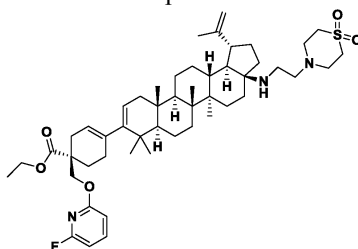
Сравнительный пример 28. Получение (S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика С, стадии 1-2.

Стадия 3. Получение этил-(S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

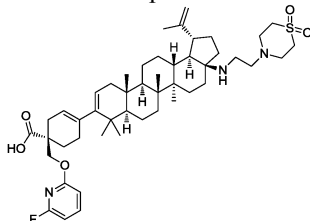


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 3, с использованием 2,6-дифторпиридина в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 848,50 ($M+H$)⁺, 3,031 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4. (S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((6-метоксипиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 3,7% (за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 4, в течение 15 ч, с использованием этил-(S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 832,50 ($M+H$)⁺, 3,267 мин (метод ЖХ/МС 7).

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7.54 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 6.32 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 6.30 (d, $J=2.9$ Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.29-5.15 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.485-4.345 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.17 (m, 8H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.94 (ddd, $J=14.5, 10.2, 4.7$ Гц, 1H), 2.78 (td, $J=11.0, 5.4$ Гц, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.30 (d, $J=18.2$ Гц, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.96-1.66 (m, 8H), 1.78 (s, 3H), 1.66-1.43 (m, 10H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.29-1.09 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

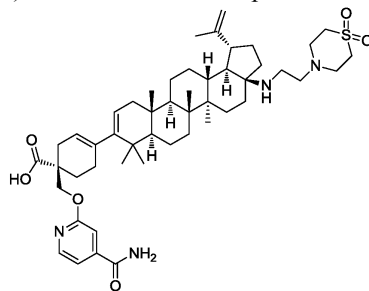
Сравнительный пример 29. Получение (S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 69,8% (2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 4, в течение 7 ч, с использованием этил-(S)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((6-фторпиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 820,45 ($M+H$) $^+$, 3,136 мин (метод ЖХ/МС 7).

^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 7.85 (q, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.71 (dd, $J=8.0, 1.3$ Гц, 1H), 6.61 (dd, $J=7.8, 2.3$ Гц, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 5.23 (dd, $J=6.2, 1.8$ Гц, 1H), 4.79 (d, $J=1.2$ Гц, 1H), 4.68 (d, $J=1.4$ Гц, 1H), 4.46 (d, $J=10.2$ Гц, 1H), 4.41 (d, $J=10.2$ Гц, 1H), 3.43-3.24 (m, 8H), 3.23-3.12 (m, 5H), 3.12-3.05 (m, 3H), 3.02 (td, $J=10.8, 5.7$ Гц, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 4H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (d, $J=16.8$ Гц, 1H), 1.61-1.42 (m, 8H), 1.40-1.22 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

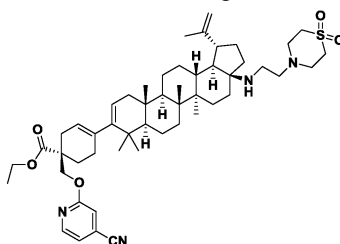
Сравнительный пример 30. Получение (S)-1-(((4-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика С, стадии 1-2.

Стадия 3. Получение этил-(S)-1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



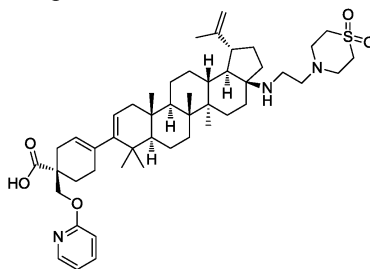
Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 3, с использованием 2-фторизоникотинитрила в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 855,50 ($M+H$) $^+$, 3,048 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4.

(S)-1-(((4-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 30,5% (за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 4, в течение 7 ч, с использованием этил-(S)-1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 845,55 ($M+H$)⁺, 3,048 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.02 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.12 (d, J=5.3 Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 5.00 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.35-4.18 (m, 2H), 3.25-2.65 (m, 18H), 2.47 (d, J=17.1 Гц, 1H), 2.14-1.64 (m, 10H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45-1.03 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

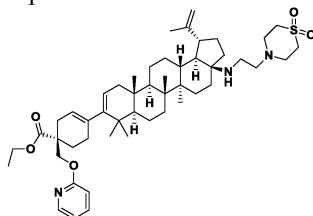
Сравнительный пример 31. Получение (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика С, стадии 1-2.

Стадия 3. Получение этил-(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



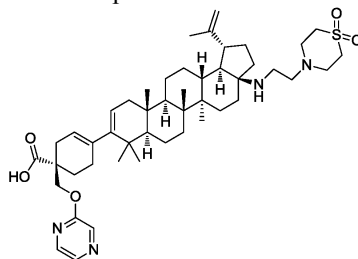
Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 3, с использованием 2-бромпиридина в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=830,55$; 2,822 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 22,9% (за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике С, стадия 4, в течение 7 ч, с использованием этил-(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 802,45 ($M+H$)⁺, 2,824 мин (метод ЖХ/МС 3).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.21 (dd, J=5.1, 1.4 Гц, 1H), 7.69 (ddd, J=8.6, 7.0, 1.8 Гц, 1H), 6.97 (td, J=6.2, 0.9 Гц, 1H), 6.83 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Гц, 1H), 4.46 (d, J=10.0, Гц 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 7H), 3.10-3.01 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.82 (dt, J=10.9, 5.6 Гц, 1H), 2.73 (d, J=15.3 Гц, 1H), 2.35-2.13 (m, 4H), 2.13-1.88 (m, 7H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66-1.26 (m, 13H), 1.18 (s, 3H), 1.13-1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

Сравнительный пример 32. Получение (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-

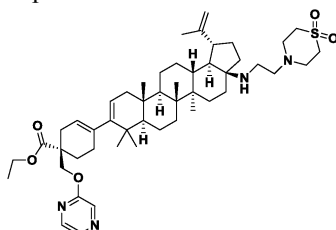
((пиразин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика C, стадии 1-2

Стадия 3. Получение этил-(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиразин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



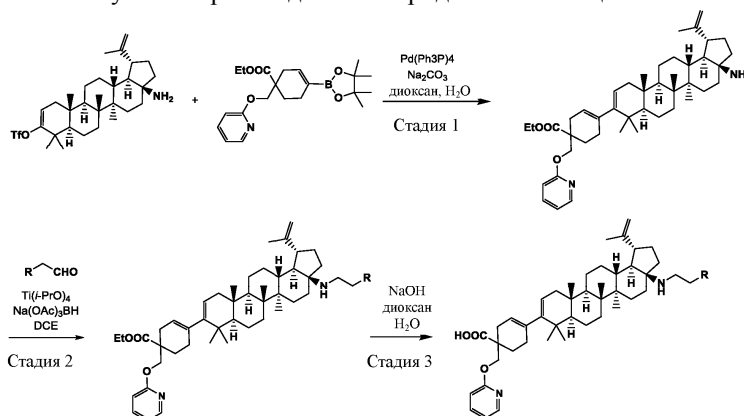
Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике C, стадия 3, с использованием 2-фторпиразина в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=831,55$; 2,922 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4.

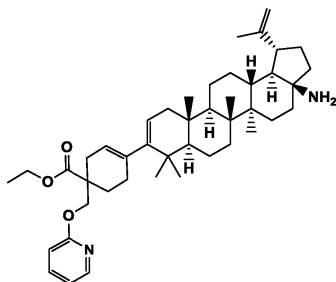
(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиразин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 77,0% (за 2 стадии) в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике C, стадия 4, в течение 9 ч, с использованием этил-(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиразин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 803,42 ($M+H$)⁺, 2,38 мин (метод ЖХ/МС 1).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.27 (br. s., 2H), 8.17 (br. s., 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.22 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62-4.48 (dd, $J=10.5, 17.3$ Гц, 2H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.30-2.89 (m, 11H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.38-1.83 (m, 11H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68-1.37 (m, 10H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.13-1.03 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

Общая методика D: Получение производных α -пиридин-2-илоксициклогексенкарбоновой кислоты



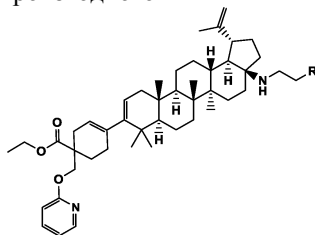
Стадия 1. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Смесь (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илтрифторметансульфоната (1 экв.), этил-1-((пиридин-2-илокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (1 экв.), Na_2CO_3 (3 экв.) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,06 экв.) в 1,4-диоксане и H_2O (4:1) продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-55% этилацетата/гексаны с получением целевого продукта (выход 57%) в виде твердого вещества.

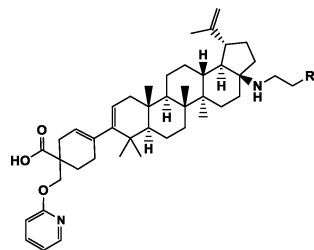
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.13 (dd, $J=5.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.86 (ddd, $J=7.2, 5.1, 0.8$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.73 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.60 (dd, $J=2.3, 1.3$ Гц, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.54 (td, $J=10.9, 5.3$ Гц, 1H), 2.29-0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97-0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 669,60 ($\text{M}+\text{H}^+$), 2,82 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 2: Получение C-17 аминопроизводного



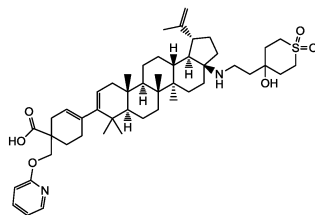
В раствор этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (1 экв.) и альдегида (2 экв.) в DCE добавляли изопропоксилат титана(IV) (2 экв.). Эту смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид (2 экв.), и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 . Полученную суспензию экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью этилацетат/гексаны с получением целевого продукта.

Стадия 3: Получение карбоновой кислоты



Раствор сложного эфира со стадии 2 в 1,4-диоксане, MeOH и 1 н. NaOH (2:1:1) перемешивали при $60-70^\circ\text{C}$. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечного продукта.

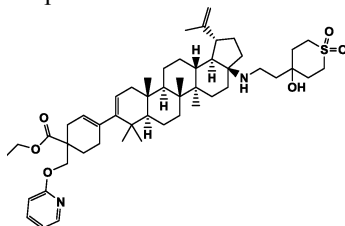
Сравнительный пример 33. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадия 1:

Общая методика D, стадия 1.

Стадия 2. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



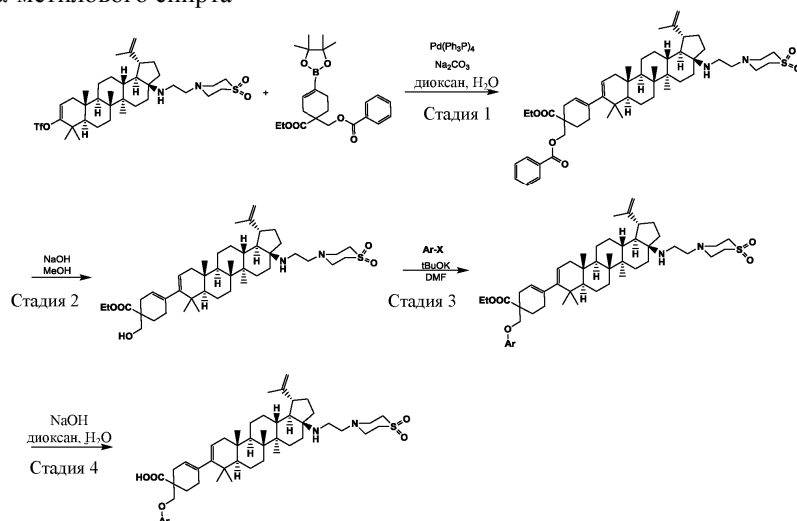
Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 78% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике D, стадия 2, с использованием 2-(4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)ацетальдегида в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.12 (dd, $J=5.0, 1.5$ Гц, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 6.85 (ddd, $J=7.0, 5.1, 0.9$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.73 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 4H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.91-2.61 (m, 5H), 2.50 (td, $J=10.7, 5.5$ Гц, 1H), 2.24-0.88 (31H), 1.68 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 845,60 ($M+H$) $^+$, 3,59 мин (метод ЖХ/МС 4).

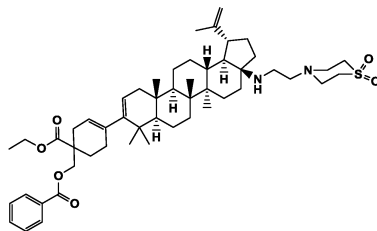
Стадия 3. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 76% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике D, стадия 3, при 60°C в течение 12 ч, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.29 (br. s., 1H), 7.96 (t, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.04 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 3.58-3.35 (m, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.34-1.04 (m, 32H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95-0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). ЖХ/МС m/z 817,55 ($M+H$) $^+$, 5,51 мин (метод ЖХ/МС 4).

Общая методика E. Получение производных α -замещенной циклогексенкарбоновой кислоты через алкилирование α -метилового спирта



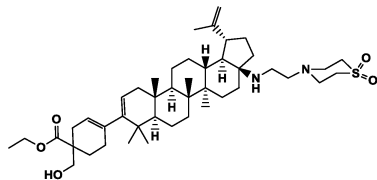
Стадия 1. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



Смесь (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илтрифторметансульфоната (1 экв.), (1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,05 экв.), Na₂CO₃ H₂O (3 экв.) и Pd(Ph₃P)₄ (0,06 экв.) в 1,4-диоксане и H₂O (4:1) продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между EtOAc и H₂O. Отделенный водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-60% этилацетата/гексаны с получением целевого продукта в виде твердого вещества (выход 67%).

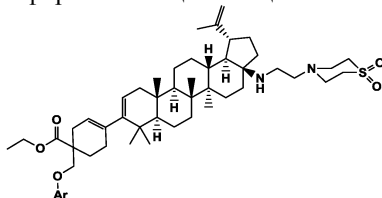
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.01 (dd, J=8.2, 1.1 Гц, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=5.5 Гц, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 8H), 2.73-2.53 (m, 5H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.31-0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.98-0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 857,50 (M+H)⁺, 2,91 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 2: Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

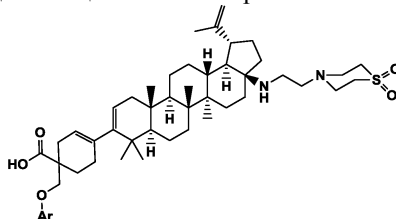


Суспензию 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1 экв.) и 1 н. NaOH (1 экв.) в MeOH и THF перемешивали при к.т. в течение 1 суток. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором лимонной кислоты, и растворитель удаляли в вакууме. Остаток переносили в EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (выход 99%) в виде твердого вещества без дополнительной очистки. ЖХ/МС m/z 753,70 (M+H)⁺, 2,85 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 3. Получение сложного эфира α-замещенной циклогексенкарбоновой кислоты

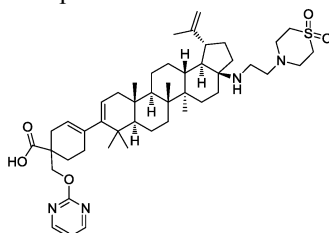


В раствор этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (1 экв.) и Ar-X (2 экв.) в DMF добавляли KOtBu (2 экв.). Полученную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtAOc, промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение α -замещенной циклогексенкарбоновой кислоты

Раствор α -метилового эфира со стадии 4 в 1,4-диоксане, MeOH и 1 н. NaOH (2:1:1) перемешивали при 50°C. Реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечного продукта.

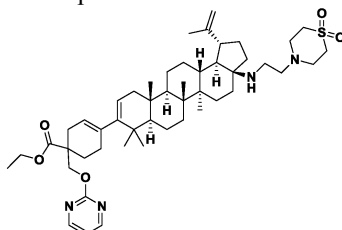
Сравнительный пример 34. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиримидин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика E

Стадия 3. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиримидин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

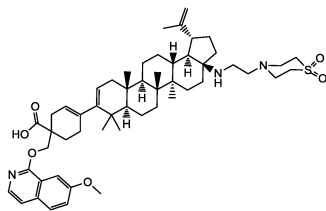


Указанное в заголовке соединение было получено в виде неочищенного продукта в соответствии с методикой, описанной в общей методике E, стадия 3, с использованием 2-бромпиримидина в качестве реагента. ЖХ/МС m/z 831,60 ($M+H$)⁺, 2,76 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиримидин-2-илокси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 11% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике E, стадия 4, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиримидин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.62 (d, $J=4.8$ Гц, 2H), 7.10 (t, $J=4.9$ Гц, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.5$ Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 3.39 (br. d, $J=13.1$ Гц, 1H), 3.27-3.03 (m, 9H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.33-2.06 (m, 4H), 2.06-2.02 (m, 6H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67-1.37 (m, 10H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.12-1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98-0.97 (m, 3H), 0.95-0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 803,50 ($M+H$)⁺, 2,80 мин (метод ЖХ/МС 3).

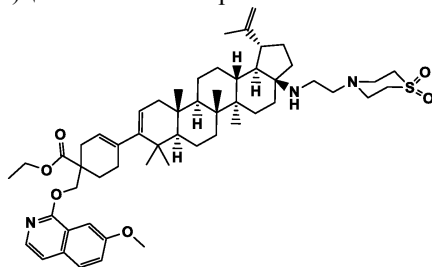
Сравнительный пример 35. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((7-метоксиизохинолин-1-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика Е

Стадия 3. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((7-метоксиизохинолин-1-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата

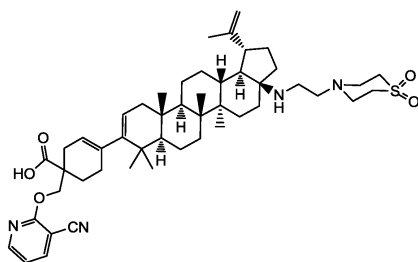


Указанное в заголовке соединение было получено в виде неочищенного продукта в соответствии с методикой, описанной в общей методике Е, стадия 3, с использованием 1-хлор-7-метоксиизохинолина в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 910,65 ($M+H$)⁺, 2,98 мин (метод ЖХ/МС 3).

Стадия 4: 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((7-метоксиизохинолин-1-ил)окси)метил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 39% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике Е, стадия 4, с использованием этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((7-метоксиизохинолин-1-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 882,60 ($M+H$)⁺, 2,83 мин (метод ЖХ/МС 3).

Пример 3б.

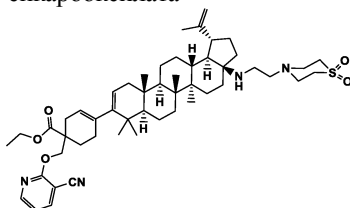
Получение 1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-2:

Общая методика Е

Стадия 3. Получение этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 41% в соответствии с методикой, опи-

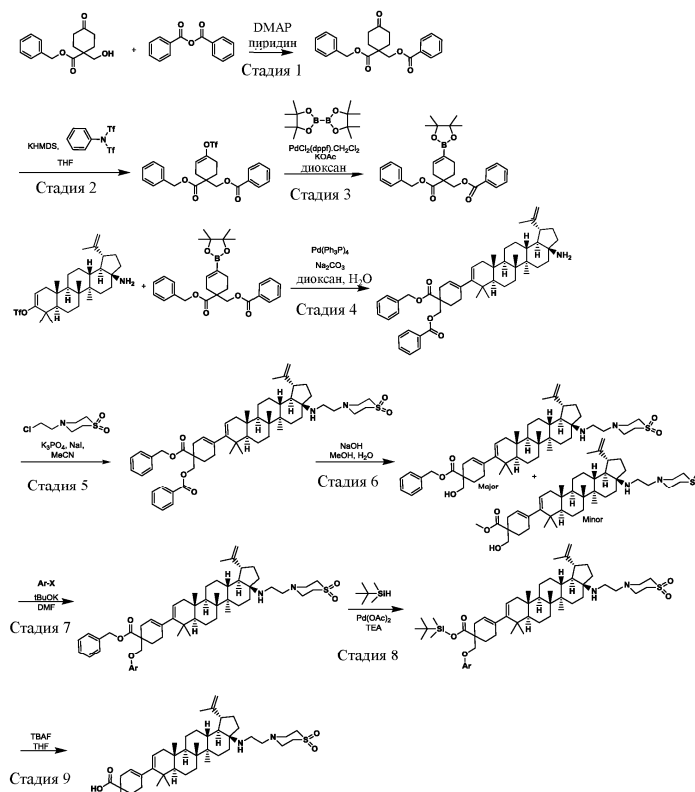
санной в общей методике Е, стадия 3, с использованием 2-хлорникотинонитрила в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.31 (dd, J=5.0, 1.8 Гц, 1H), 7.86 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 1H), 6.97 (dd, J=7.4, 5.1 Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.0 Гц, 1H), 4.69 (d, J=1.8 Гц, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.53 (s, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 8H), 2.74-2.40 (m, 6H), 2.28-0.82 (m, 27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 6H), 0.84 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 855,60 (M+H)⁺, 3,08 мин (метод ЖХ/МС 7).

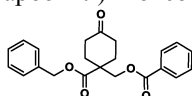
Стадия 4. 1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 33% в соответствии с методикой, описанной в общей методике Е, стадия 3, при к.т., с использованием этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата в качестве реагента.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.41-8.38 (m, 1H), 8.08 (dd, J=7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.12 (dd, J=7.7, 5.1 Гц, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, J=4.8 Гц, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (dd, J=3.8, 10.5 Гц, 1H), 4.58 (d, J=10.3 Гц, 1H), 3.30-3.17 (m, 8H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.80 (td, J=11.0, 5.4 Гц, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 7H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 9H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18-1.10 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.025-1.015 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). ЖХ/МС: m/e 827,65 (M+H)⁺, 3,12 мин (метод ЖХ/МС 7).

Общая методика F. Получение производных α-замещенной циклогексенкарбоновой кислоты через силилкарбоксилат



Стадия 1. Получение (1-((бензилокси)карбонил)-4-оксоциклогексил)метилбензоата

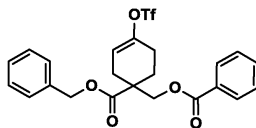


В раствор бензил-1-(гидроксиметил)-4-оксоциклогексанкарбоксилата (4,3 г, 16,4 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли ангидрид бензойной кислоты (4,45 г, 19,7 ммоль), после чего добавляли DMAP (2,00 г, 16,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 50 мл этилацетата и промывали 0,5 н. HCl до pH=4. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-50% этилацетата/гексаны с получением целевого продукта в виде масла (3,3 г, 49%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.92 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.35-

7.27 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.63-2.35 (m, 6H), 1.86 (td, $J=12.4$, 5.0 Гц, 2H).

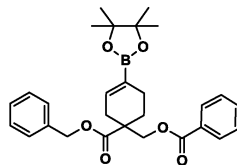
Стадия 2. Получение (1-((бензилокси)карбонил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



В раствор (1-((бензилокси)карбонил)-4-оксоциклогексил)метилбензоата (4,2 г, 11,5 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (4,5 г, 12,6 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли KHMDS (1M в THF) (14,9 мл, 14,9 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-15% этилацетата/гексаны с получением целевого трифлата в виде масла (3,6 г, 63%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.92 (d, $J=7.8$ Гц, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.42 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 5.80 (br. s., 1H), 5.26-5.14 (m, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 2.90 (dd, $J=17.9$, 2.4 Гц, 1H), 2.57-2.28 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 1H).

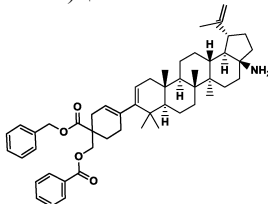
Стадия 3. Получение (1-((бензилокси)карбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



Смесь (1-((бензилокси)карбонил)-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (3,32 г, 6,66 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,71 г, 6,73 ммоль), KOAc (1,64 г, 16,7 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,16 г, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×125 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-20% этилацетата/гексаны с получением целевого бороната в виде масла (2,2 г, 69%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.90 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 5.16 (s, 2H), 4.48-4.36 (m, 2H), 2.75 (d, $J=17.6$ Гц, 1H), 2.32-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.27 (s, 12H). ЖХ/МС: m/e 499,20 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 3,10 мин (метод ЖХ/МС 7).

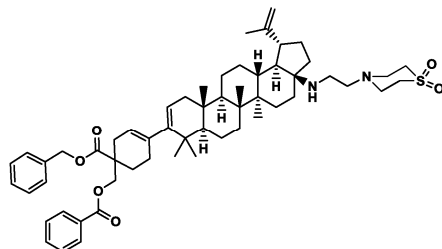
Стадия 4. Получение (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-1-(бута-2,3-диен-2-ил)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)-1-((бензилокси)карбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



Смесь (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-илтрифторметансульфоната (2,4 г, 4,3 ммоль), (1-((бензилокси)карбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (2,05 г, 4,3 ммоль), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,60 г, 12,9 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,3 г, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и H_2O (25 мл) продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, которую элюировали смесью 0-55% этилацетат/гексаны с получением целевого С-3 сложного эфира α -замещенной циклогексенкарбоновой кислоты (1,8 г, 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.91 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21-5.11 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 2.71 (d, $J=17.3$ Гц, 1H), 2.54 (td, $J=10.9$, 5.1 Гц, 1H), 2.25-0.92 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.13-0.85 (m, 15H). ЖХ/МС: m/e 758,70 ($\text{M}+\text{H}^+$), 3,24 мин (метод ЖХ/МС 7).

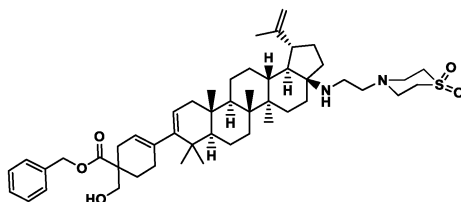
Стадия 5. Получение (1-((бензилокси)карбонил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



Суспензию 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((бензилокси)карбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,6 г, 2,11 ммоль), 4-(2-хлорэтил)тиоморфолина 1,1-диоксида гидрохлорида (1,5 г, 6,33 ммоль), йодида натрия (0,35 г, 2,32 ммоль) и K_3PO_4 (2,24 г, 10,55 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) продували N_2 , герметично закрывали и нагревали при $100^\circ C$ в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на силикагеле колонке, которую элюировали смесью 25-60% EtOAc/гексан, с получением целевого продукта (1,3 г, выход 67%).

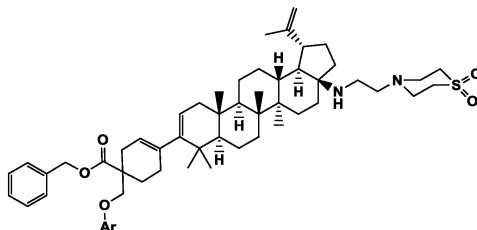
1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.92 (d, $J=7.8$ Гц, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.31 (d, $J=4.6$ Гц, 2H), 7.25 (d, $J=4.4$ Гц, 3H), 5.35 (br. s., 1H), 5.22-5.12 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.45 (q, $J=10.7$ Гц, 2H), 3.15-2.99 (m, 8H), 2.78-2.42 (m, 6H), 2.23-0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.07-0.79 (m, 15H). ЖХ/МС: m/e 919,60 ($M+H$) $^+$, 3,27 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 6. Получение бензил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



В раствор 1-((бензилокси)карбонил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,0 г, 1,09 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли 1 н. NaOH (1,09 мл, 1,09 ммоль). Эту смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, нейтрализовали насыщенным водным раствором лимонной кислоты, и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (выход 56% со следовым количеством метилового эфира как побочного продукта) без дополнительной очистки. ЖХ/МС: m/e 815 ($M+H$) $^+$, 4,803 мин (метод ЖХ/МС 7). Для метилового эфира: ЖХ/МС: m/e 739,55 ($M+H$) $^+$, 4,615 мин (метод ЖХ/МС 7).

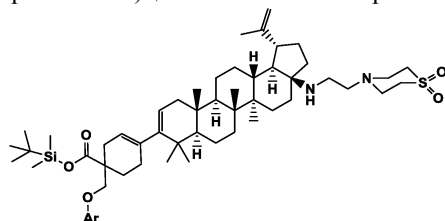
Стадия 7. Получение бензил-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



В раствор бензил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (1 экв.) в DMF при $-78^\circ C$ добавляли KOtBu (2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли Ag-X (2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки или очищали хроматографией

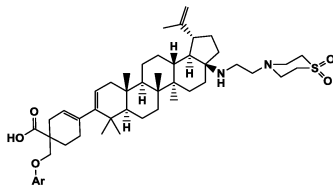
на силикагеле с использованием смесей этилацетат/гексаны в качестве элюентов.

Стадия 8. Получение трет-бутилдиметилсилил-1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



В раствор неочищенного продукта (1 экв.) со стадии 7 Общей методики F в DCE (3 мл) добавляли ТЕА (1,6 экв.), трет-бутилдиметилсилиан (2,0 экв.) и ацетат палладия (0,25 экв.). Эту смесь продували N_2 в течение 5 мин и затем нагревали при 60°C в течение 2-6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и силикагеля и промывали 50% EtOAc в гексанах, затем дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

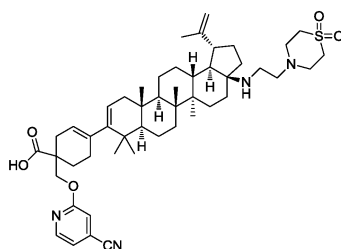
Стадия 9. Получение 1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



В раствор неочищенного продукта (1 экв.) со стадии 8 Общей методики F в THF (3 мл) добавляли раствор TBAF (1,6 экв.) в THF. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Раствор очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и сушили с получением целевой 1-((арилокси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты.

Сравнительный пример 37.

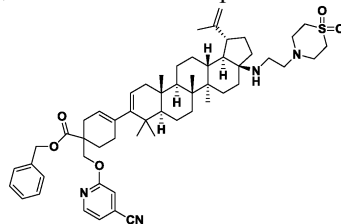
Получение 1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-6:

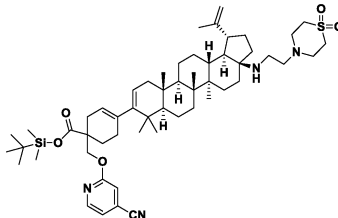
Общая методика F, стадии 1-6

Стадия 7. Получение бензил-1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 22% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 7, с использованием 2-фторизоникотинитрила в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=917,65$; 4,765 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 8. Получение трет-бутилдиметилсилил-1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

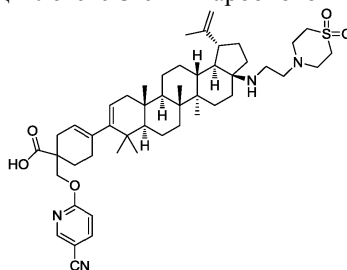


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 8, с использованием бензил-1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=941,75$; 3,467 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 9. 1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 10,7% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 9, с использованием трет-бутилдиметилсилил-1-(((4-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 827,60 ($M+H$)⁺, 3,00 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.31 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 7.21 (dd, $J=5.1, 1.1$ Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.52 (dd, $J=4.3, 10.3$ Гц, 1H), 4.45 (dd, $J=1.8, 10.3$ Гц, 1H), 3.28-3.15 (m, 8H), 3.14-3.06 (m, 4H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.76 (td, $J=11.1, 5.4$ Гц, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.35-2.21 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 2.21-1.98 (m, 8H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73-1.41 (m, 11H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00-0.99 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Сравнительный пример 38. Получение 1-(((5-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты

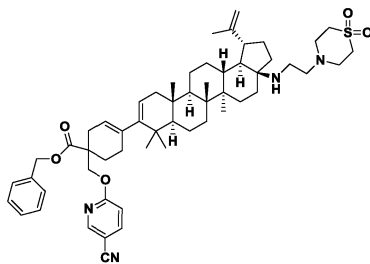


Стадии 1-6:

Общая методика F, стадии 1-6

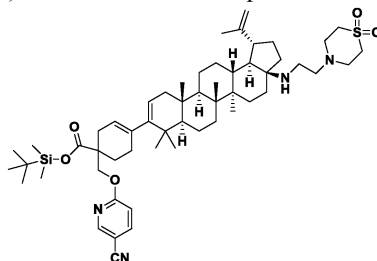
Стадия 7.

Получение бензил-1-(((5-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 35,5% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 7, с использованием 6-фторникотинитрила в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=917,65$; 3,136 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 8: Получение трет-бутилдиметилсилил-1-(((5-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



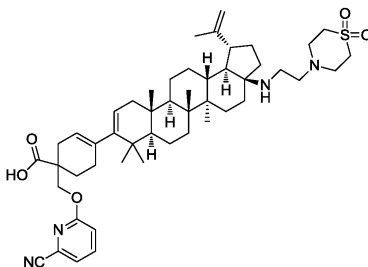
Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 8, с использованием бензил-1-(((5-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=941,70$; 3,311 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 9. 1-(((5-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 10,5% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 9, с использованием трет-бутилдиметилсилил-1-(((5-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 827,55 ($M+H$)⁺, 3,049 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.52 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.96 (dd, J=8.8, 2.3 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.56 (dd, J=2.8, 10.5 Гц, 1H), 4.49 (d, J=10.5 Гц, 1H), 3.28-3.15 (m, 8H), 3.14-3.06 (m, 3H), 2.93 (dt, J=14.2, 5.2 Гц, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.21-1.97 (m, 10H), 1.92-1.72 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.72-1.39 (m, 11H), 1.39-1.20 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Сравнительный пример 39.

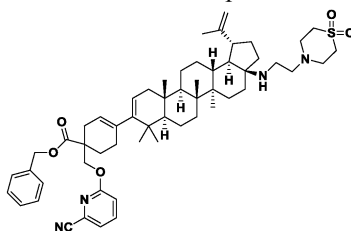
Получение 1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадии 1-6:

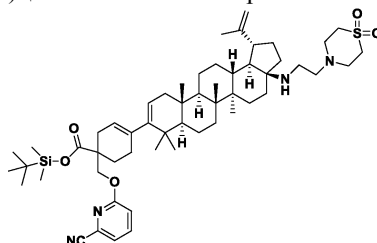
Общая методика F, стадии 1-6

Стадия 7. Получение бензил-1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 7, с использованием 6-хлорпиколионитрила в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=917,65$; 3,083 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 8. Получение трет-бутилдиметилсилил-1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

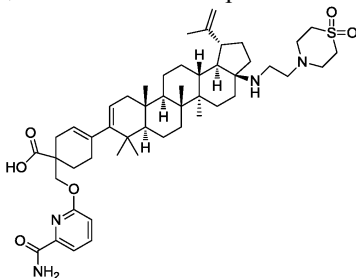


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 8, с использованием бензил-1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС m/z $M+1=941,70$; 3,516 мин (метод ЖХ/МС 7).

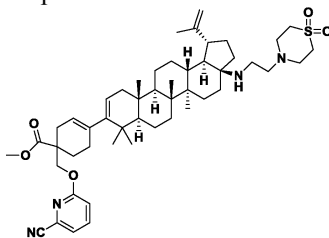
Стадия 9. 1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 17,6% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 9, с использованием трет-бутилдиметилсилил-1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 827,55 ($M+H$)⁺, 3,003 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.84 (dd, $J=8.5, 7.3$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.09 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.24 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 8H), 3.09-3.17 (m, 3H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.78 (td, $J=10.9, 5.5$ Гц, 1H), 2.65 (br. d, $J=15.8$ Гц, 1H), 2.37-2.00 (m, 9H), 1.94-1.74 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.74-1.44 (m, 11H), 1.44-1.29 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03-1.02 (m, 3H), 1.00-0.99 (m, 3H), 0.95 (s, 3H).

Сравнительный пример 40. Получение 1-(((6-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение метил-1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

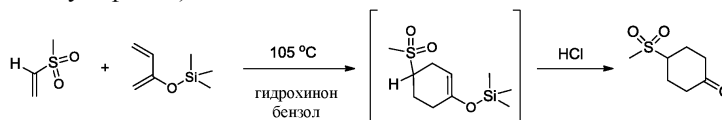


Указанное в заголовке соединение было получено в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике F, стадия 7, с использованием 6-хлорпиколионитрила и метил-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата вместо бензил-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагентов. ЖХ/МС m/z $M+1=841,60$; 3,164 мин (метод ЖХ/МС 7).

Стадия 2. 1-(((6-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота была получена с выходом 19,9% в виде твердого вещества в соответствии с методикой, описанной в общей методике E, стадия 4, с использованием метил-1-(((6-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата в качестве реагента. ЖХ/МС: m/e 845,60 ($M+H$)⁺, 2,931 мин (метод ЖХ/МС 7).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.84 (dd, $J=8.3, 7.3$ Гц, 1H), 7.72 (dd, $J=7.3, 0.8$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.25 (d, $J=8.8$ Гц, 5H), 3.20 (br. s., 2H), 3.17-3.09 (m, 3H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.77 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 2.68 (d, $J=13.6$ Гц, 1H), 2.41-1.99 (m, 9H), 1.94-1.68 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.68-1.44 (m, 9H), 1.43-1.30 (m, 3H), 1.29-1.11 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

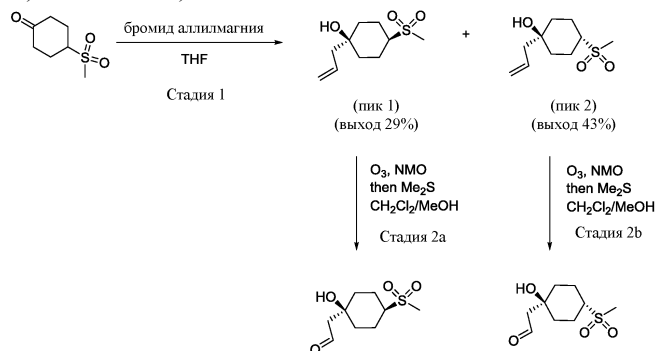
Получение 4-(метилсульфонил)циклогексанона



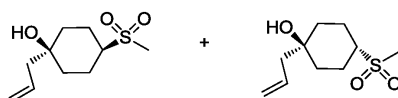
В раствор (метилсульфонил)этена (10,0 г, 94 ммоль) в бензоле (50 мл) добавляли (бута-1,3-диен-2-илокси)триметилсилан (14,07 г, 99 ммоль) и гидрохинон (20 мг, 0,182 ммоль). Перед нагреванием эту смесь дегазировали несколько раз при -78°C. Содержимое герметично закрывали и нагревали при 105°C в течение 48 ч. Реакционную смесь анализировали методом ЯМР в CDCl₃, который показал, что осталось примерно 10% винилсульфона. Добавляли дополнительное количество (бута-1,3-диен-2-илокси)триметилсилана (4 мл), и нагревание осуществляли в течение еще 48 ч. ЯМР-анализ, проведенный снова через 72 ч, показал дальнейшее снижение количества винилсульфона (~3%). Образец из пробирки для ЯМР объединяли с реакционной смесью и упаривали до густой смолы в вакууме при комнатной температуре (~19°C). Смесь разбавляли ацетоном (250 мл), что привело к образованию прозрачного раствора. Эту смесь охлаждали в ледяной бане, пока она не стала холодной. Добавляли 4 мл 0,25 н. HCl (предварительно охлажденной в такой же ледяной бане), что привело к образованию мутной смеси, которая стала прозрачной после перемешивания в течение 15 мин при 0°C и затем снова стала мутной еще через 10 мин, и она оставалась мутной весь остальной период перемешивания. Отбирали аликвоту 50 мкл, ее моментально сушили в пленку и анализировали методом ЯМР в CDCl₃. ЯМР-анализ показал присутствие ~7% винилсульфона относительно целевого продукта. Ацетоновый раствор фильтровали через невысокий слой силикагеля типа-H по истечении общего времени реакции примерно один час и затем снова промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали на ротационном испарителе при температуре бани 19°C. Неочищенный продукт делили на две части, по 7,75 г каждая, для очистки. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата → 100% этилацетата в гексанах; две колонки 330 г) с получением 4-(метилсульфонил)циклогексанона (16,7 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества:

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3.29 (tt, $J=11.0, 3.9$ Гц, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.58-2.37 (m, 4H), 2.15 (qd, $J=11.9, 4.5$ Гц, 2H).

Получение 2-(цис-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида и 2-(транс-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида



Стадия 1. Получение (цис)-1-аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанола и (транс)-1-аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанола



В раствор 4-(метилсульфонил)циклогексанона (1,03 г, 5,84 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C через канюлю добавляли бромид аллилмагния (7,60 мл, 7,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (25 мл). Смесь переносили в делительную воронку, и водный слой экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (70% этилацетата с 1% метанола/30% гексаны $\rightarrow$ 100% этилацетата с 1% метанола; колонка 40 г) с получением (цис)-1-аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанола (374 мг, 1,713 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества и (транс)-1-аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанола (551 мг, 2,52 ммоль, выход 43%) в виде бесцветного масла.

(цис)-1-Аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанол:

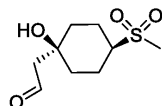
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.96-5.79 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 5.18 (ddt, $J=17.1, 2.1, 1.2$ Гц, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (tt, $J=12.5, 3.6$ Гц, 1H), 2.25 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.97 (qd, $J=13.0, 3.8$ Гц, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 132.50, 120.02, 69.06, 62.26, 47.86, 36.85, 35.67, 21.13.

Структура (цис)-1-аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанола была подтверждена методом рентгеновской кристаллографии.

(транс)-1-Аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанол:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.88 (ddt, $J=17.2, 10.1, 7.4$ Гц, 1H), 5.28-5.16 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.35 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 132.62, 120.19, 69.20, 62.41, 48.00, 36.98, 35.83, 21.29.

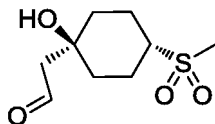
Стадия 2а. Получение 2-(цис)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида



(транс)-1-Аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанол (3,4 г, 15,57 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (160 мл) и MeOH (32,0 мл) в круглодонной колбе на 500 мл. Добавляли N-метилморфолин-N-оксид (NMO) (2,189 г, 18,69 ммоль) и эту смесь охлаждали до -78°C [Schwartz, C, Raible, I, Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199-3201]. Через реакционную смесь барботировали озон до насыщения раствора озоном (раствор становился синим) и после этого еще несколько минут (суммарное время 25 мин). Затем через реакционную смесь барботировали азот до исчезновения синей окраски. Затем добавляли диметилсульфид (11,52 мл, 156 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата с 1% метанола/50% гексанов $\rightarrow$ 95% этилацетата с 1% метанола/5% гексанов; колонка 330 г) с получением 2-((1S,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида (3,31 г, 15,03 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества:

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.87 (t, $J=1.1$ Гц, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.67 (d, $J=1.3$ Гц, 2H), 2.13-1.98 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 2H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 202.5, 68.9, 61.9, 54.9, 36.8, 35.9, 20.8.

Стадия 2b. Получение 2-((транс)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида

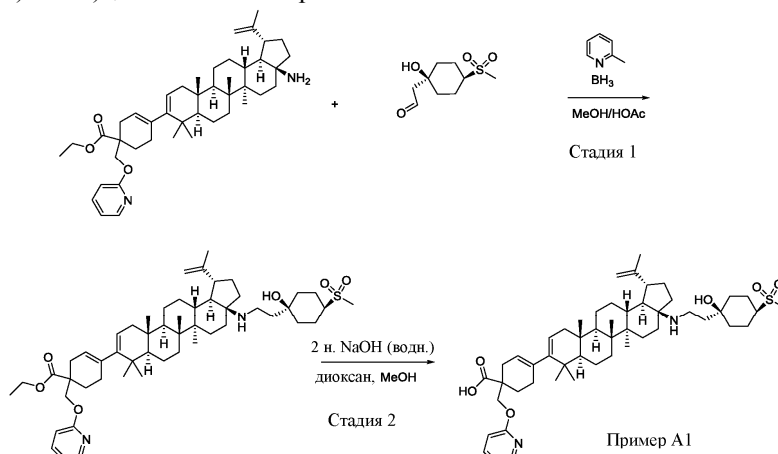


(1г,4г)-1-Аллил-4-(метилсульфонил)циклогексанол (2 г, 9.16 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (80 мл) и MeOH (16.00 мл) в круглодонной колбе на 500 мл. Добавляли N-метилморфолин-N-оксид (NMO) (1,288 г, 10.99 ммоль), и смесь охлаждали до -78°C [Schwartz, C, Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. Org. Lett. 2006, 8, 3199-3201]. Через реакционную смесь барботировали озон (избыток) до насыщения раствора озоном (раствор становился синим) и после этого еще несколько минут (суммарное время 25 мин). Затем через реакционную смесь барботировали азот до исчезновения синей окраски. Затем добавляли диметилсульфид ((6,78 мл, 92 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (70% этилацетата с 5% метанола/30% гексанов $\rightarrow$ 100% этилацетата с 5% метанола; колонка 220 г) с получением 2-((1г,4г)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида (1,58 г, 7.17 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества:

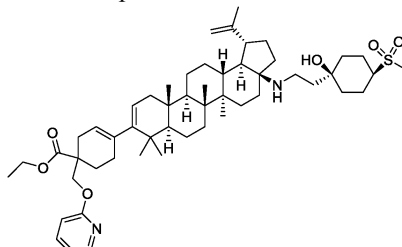
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.82 (t, $J=1.8$ Гц, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (d, $J=1.8$ Гц, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.74 (dtd, $J=14.0, 10.6, 3.5$ Гц, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H);

^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 202.4, 70.0, 59.3, 50.3, 38.2, 34.9, 21.1.

Сравнительный пример А1. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



Стадия 1. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



Смесь этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (65 мг, 0.097 ммоль), 2-((1s,4s)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида (47.1 мг, 0.214 ммоль) и комплекса боран-2-пиколин (22.86 мг, 0.214 ммоль) в MeOH (1 мл) и уксусной кислоте (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенный водный раствор карбоната натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (4 $\times$ 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% смеси 9:1 ацетон:метанол/90% гексанов $\rightarrow$ 65%

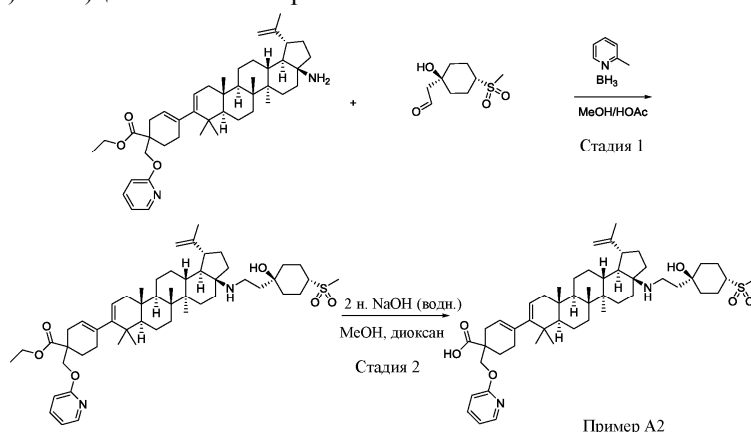
смеси 9:1 ацетон:метанол/35% гексанов; колонка 24 г, $\lambda = 220$ нм) с получением этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (69 мг, выход 81%) в виде бесцветного твердого вещества:

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.15 (dd, $J=5.0$, 1.8 Гц, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.5$, 6.9, 2.0 Гц, 1H), 6.87 (td, $J=6.1$, 0.7 Гц, 1H), 6.73 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, $J=6.1$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.84-2.67 (m, 4H), 2.55 (td, $J=10.8$, 5.5 Гц, 1H), 2.22-0.88 (m, 43H), 1.70 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ЖХ/МС m/e 873,7 [(M+H) $^+$], вычислено для $\text{C}_{53}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 873,6, $t_R = 4,67$ мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 2. Раствор этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (65 мг, 0,074 ммоль) в диоксане (1 мл) и MeOH (0,5 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (0,372 мл, 0,744 ммоль, 2М водн.). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч и затем при 60°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и частично нейтрализовали добавлением 2 н. HCl (200 мкл). Смесь фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ 1). Продукт (61,7 мг) содержал примесь (приблизительно 6%). Продукт снова очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ 2). Органический растворитель выпаривали на ротаторном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (48,4 мг, выход 67%) в виде белого аморфного твердого вещества:

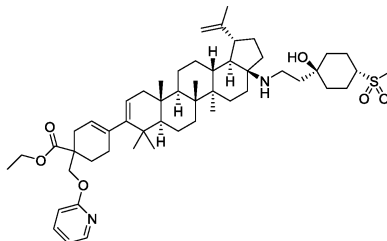
^1H ЯМР (500 МГц, уксусная кислота-d₄) δ 8.29 (dd, $J=5.3$, 1.7 Гц, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.72 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 2.32-1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, $J=3.7$ Гц, 3H), 0.99 (d, $J=3.7$ Гц, 3H), 0.95 (s, 3H); ЖХ/МС m/e 845,6 [(M+H) $^+$], вычислено для $\text{C}_{51}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 845,6, $t_R = 4,36$ мин (метод ЖХ/МС 14); ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 1): $t_R = 18,86$ мин; ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 2): $t_R = 20,24$ мин.

Сравнительный пример A2. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



Пример A2

Стадия 1. Получение этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



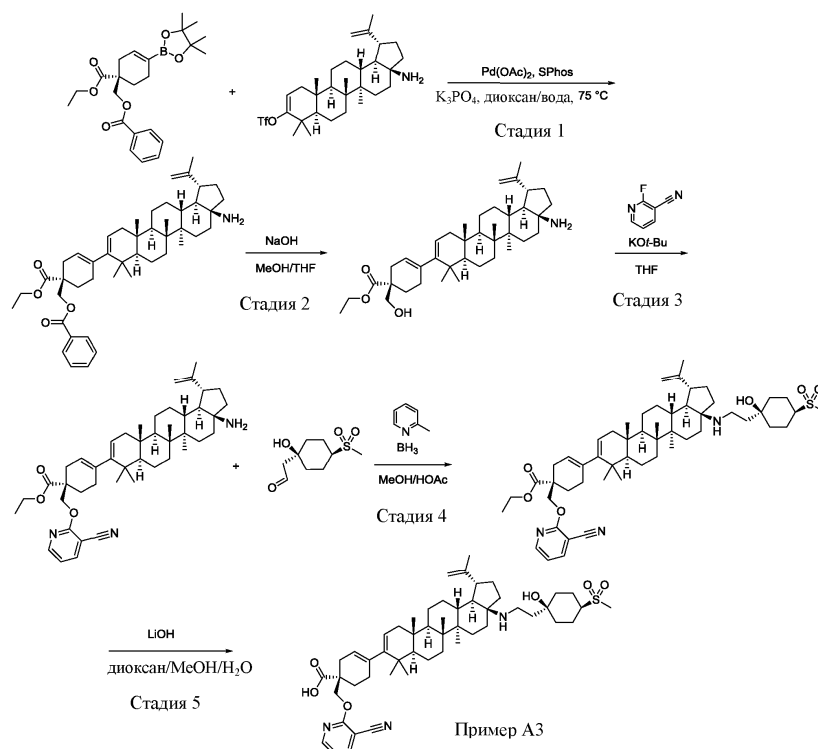
Смесь этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (65 мг, 0,097 ммоль), 2-((1R,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегида (47,1 мг, 0,214 ммоль) и комплекса боран-2-пиколил (22,86 мг, 0,214 ммоль) в MeOH (1 мл) и уксусной кислоте (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакция не завершилась. Затем в реакционную смесь добавляли дополнительно 2-((1R,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегид (21 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и через 1 ч комплекс боран-2-пиколил (10 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и насыщенный водный раствор карбоната натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (4 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% смеси 9:1 ацетон:метанол/90% гексанов → 65% смеси 9:1 ацетон:метанол/35% гексанов; колонка 24 г, λ = 220 нм) с получением этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (42,4 мг, выход 50%) в виде бесцветной пены:

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.14 (dd, J=5.0, 1.8 Гц, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.87 (ddd, J=7.0, 5.1, 0.8 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.72 (d, J=1.4 Гц, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, J=12.1 Гц, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.21-0.88 (m, 43H), 1.69 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ЖХ/МС m/e 873,7 [(M+H)⁺, вычислено для C₅₃H₈₁N₂O₆S 873,6], t_R = 4,62 мин (метод ЖХ/МС 14).

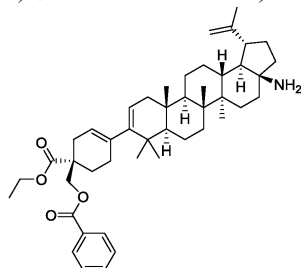
Стадия 2. Раствор этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (42 мг, 0,048 ммоль) в диоксане (1 мл) и MeOH (0,5 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (0,361 мл, 0,721 ммоль, 2 М водн.). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (0,120 мл, 0,240 ммоль, 5 экв., 2 М водн.), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 8 ч. Реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры и частично нейтрализовали добавлением 2 н. HCl (400 мкл). Смесь фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ 3). Органический растворитель выпаривали на ротационном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((пиридин-2-илокси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (31,3 мг, выход 67%) в виде белого аморфного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, уксусная кислота-d₄) δ 8.30-8.25 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.95 (dd, J=8.5, 0.6 Гц, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.71 (d, J=16.3 Гц, 1H), 2.32-1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, J=3.7 Гц, 3H), 0.99 (d, J=3.2 Гц, 3H), 0.94 (s, 3H); ЖХ/МС m/e 845,6 [(M+H)⁺, вычислено для C₅₁H₇₇N₂O₆S 845,6], t_R = 4,33 мин (метод ЖХ/МС 14); ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 1): t_R = 18,86 мин; ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 2): t_R = 20,48 мин.

Пример АЗ. Получение (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



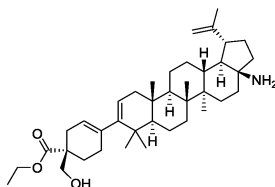
Стадия 1. Получение ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



В колбу, содержащую (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил-трифторметансульфонат (1,00 г, 1,79 ммоль), добавляли (R)-(1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоат (1,337 г, 3,23 ммоль), трехосновный фосфат калия (1,52 г, 7,17 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (S-Phos) (0,055 г, 0,134 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,020 г, 0,090 ммоль). Эту смесь разбавляли 1,4-диоксаном (25 мл) и водой (6,25 мл), затем продували N_2 и нагревали при 75°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Органические слои промывали рассолом (150 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата с 4% MeOH и 0,8% гидроксида аммония/50% гексанов → 70% этилацетата с 4% MeOH и 0,8% гидроксида аммония/30% гексанов, колонка 120 г) с получением ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,15 г, выход 92%) в виде не совсем белого твердого вещества:

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.06-8.00 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.22 (dd, J=6.3, 1.8 Гц, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.62 (dd, J=2.3, 1.3 Гц, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.20 (qd, J=7.2, 2.1 Гц, 2H), 2.70 (d, J=18.3 Гц, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.3 Гц, 1H), 2.35-1.95 (m, 6H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.78-1.13 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Гц, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ЖХ/МС m/e 696,7 [(M+H) $^+$], вычислено для $C_{46}H_{65}NO_4$ 696,5], t_R = 2,60 мин (метод ЖХ/МС 15).

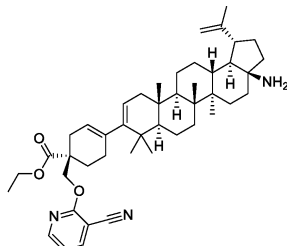
Стадия 2. Получение (S)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата



В раствор ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,07 г, 1,537 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (1 мл) добавляли гидроксид натрия (1,691 мл, 1,691 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую смесь насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл)/вода (10 мл). Водный слой экстрагировали 5%-ным метанолом в этилацетате (5×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл). Рассольную промывочную жидкость снова экстрагировали 5%-ным метанолом в этилацетате. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (S)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата (0,535 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.34 (t, $J=3.8$ Гц, 1H), 5.20 (dd, $J=6.1, 1.9$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.63 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 4.21 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 2.09-1.92 (m, 4H), 1.83-1.12 (m, 21H), 1.72 (s, 3H), 1.30 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ (электрораспылительная ионизация)) m/e 614,6 $[(M+H)^+]$, вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{NO}_3\text{Na}$ 614,5], $t_R = 4,28$ мин (метод ЖХ/МС 14).

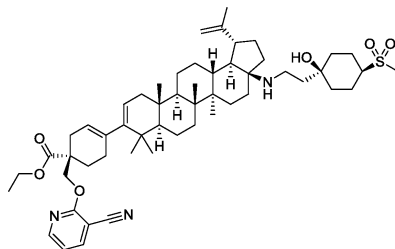
Стадия 3. Получение (S)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



В раствор (S)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата (495 мг, 0,836 ммоль) и 2-фторникотинитрила (204 мг, 1,673 ммоль) в THF (7 мл) и DMF (1 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (1,004 мл, 1,004 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор NaHCO_3 (15 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% 5%-ного раствора метанола в этилацетате/50% гексанов $\rightarrow$ 100% 5%-ного раствора метанола в этилацетате; колонка 40 г) с получением (S)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (344 мг, выход 59%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.34 (dd, $J=5.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.88 (dd, $J=7.5, 2.0$ Гц, 1H), 6.99 (dd, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, $J=6.1, 1.6$ Гц, 1H), 4.75 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.62 (dd, $J=2.1, 1.4$ Гц, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.56 (td, $J=10.9, 5.1$ Гц, 1H), 2.35-1.89 (m, 6H), 1.79-1.11 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.27 (t, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 694,7 $[(M+H)^+]$, вычислено для $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_3\text{O}_3$ 694,5], $t_R = 4,52$ мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 4. Получение (S)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



(S)-Этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150 мг, 0,216 ммоль) и 2-((1s,4s)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегид (76 мг, 0,346 ммоль) растворяли в MeOH (1,6 мл) и уксусной кислоте (0,32 мл). Добавляли комплекс боран-2-пиколин (37,0 мг, 0,346 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (3 мл) и раствор карбоната натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Объединенные органические слои промывали раствором (5 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата с 5% метанола/70% гексанов → 100% этилацетата с 5% метанола; колонка 24 г, градиент 25 мин) с получением (S)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (134,6 мг, выход 69%) в виде белой пены:

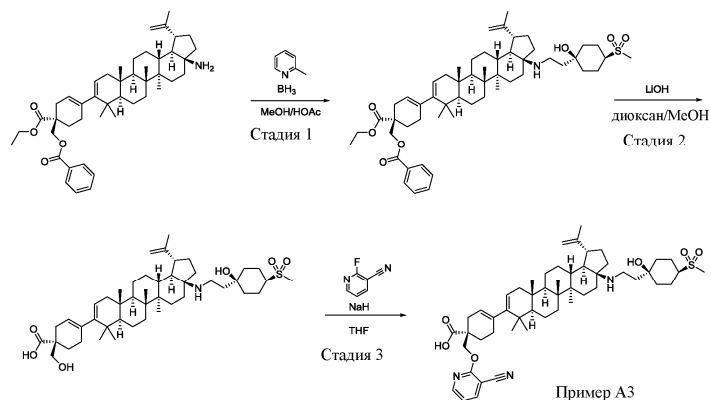
^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.34 (dd, $J=5.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.88 (dd, $J=7.6, 1.9$ Гц, 1H), 6.99 (dd, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.2, 1.6$ Гц, 1H), 4.74 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.55 (td, $J=10.9, 5.6$ Гц, 1H), 2.31-0.88 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Гц, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 898,7 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, вычислено для $\text{C}_{54}\text{H}_{80}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 898,6, $t_R = 4,44$ мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 5. В раствор (S)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (123 мг, 0,137 ммоль) в диоксане (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли гидроксид лития (2 мл, 2,00 ммоль, 1 М водн.). Эту смесь нагревали при 60°C в течение 12,5 ч. Методом ЖХ/МС (метод ЖХ/МС 16) было обнаружено только небольшое количество исходного вещества. Реакцию останавливали в этой точке из-за конкурирующего гидролиза нитрильной группы в соответствующий амид. Смесь охлаждали до комнатной температуры и частично нейтрализовали добавлением 6 н. HCl (250 мкл). Смесь затем фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 инъекций) (метод препаративной ВЭЖХ 4). Органический растворитель выпаривали на ротаторном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (51,6 мг, выход 38%) в виде белого аморфного твердого вещества:

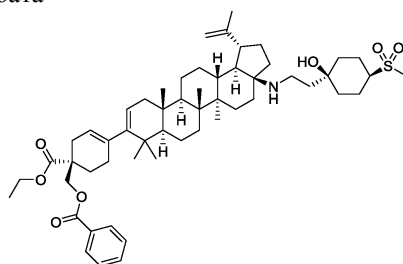
^1H ЯМР (500 МГц, Уксусная кислота-d₄) δ 8.42 (dd, $J=5.1, 1.9$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=7.6, 1.9$ Гц, 1H), 7.11 (dd, $J=7.6, 5.1$ Гц, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.74 (d, $J=15.6$ Гц, 1H), 2.38-1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 870,6 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, вычислено для $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 870,5, $t_R = 1,31$ мин (метод ЖХ/МС 16); ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 3): $t_R = 12,19$ мин; ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 4): $t_R = 11,64$ мин.

Альтернативный путь получения соединения примера А3

Получение (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



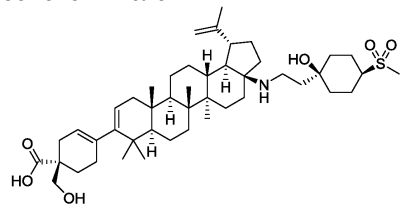
Стадия 1. Получение ((S)-1-(этоксикарбонил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата



((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоат (7,63 г, 10,96 ммоль) и 2-((1s,4s)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегид (3,86 г, 17,54 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и уксусной кислоте (6 мл). Добавляли комплекс боран-2-пиколиин (1,876 г, 17,54 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и раствор карбоната натрия (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (7×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата с 5% метанола/70% гексанов → 100% этилацетата с 5% метанола; колонка 330 г, градиент 30 мин) с получением ((S)-1-(этоксикарбонил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (8,81 г, выход 89%) в виде белого твердого вещества:

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.06-8.00 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=6.2, 1.6 Гц, 1H), 4.75 (d, J=1.8 Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83-2.65 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Гц, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.20-1.03 (m, 36H), 1.70 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.87 (m, 12H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 900,4 [(M+H)⁺, вычислено для $C_{55}H_{82}NO_7S$ 900,6], t_R = 4,55 мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 2. Получение (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



В раствор ((S)-1-(этоксикарбонил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (8,00 г, 8,89 ммоль) в 1,4-диоксане (160 мл) и метаноле (80 мл) в сосуде для работы под давлением добавляли гидроксид лития (89 мл, 89 ммоль). Сосуд герметично закрывали, и смесь

нагревали при 65°C (внутренняя температура) в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и частично нейтрализовали добавлением 4 н. HCl (15,5 мл, 7 экв.). Смесь затем концентрировали. Неочищенный продукт переносили в смесь диоксан (40 мл)/метанол (20 мл)/вода (5 мл) и подкисляли добавлением TFA (по каплям до кислой среды). Суспензия превращалась в раствор. Этот раствор содержал некоторое количество суспендированного твердого вещества. Раствор пропускали через невысокий слой песка, после чего фильтровали через шприцевый фильтр. Продукт затем очищали обращенно-фазовой ЖХСД на колонке C18 Redi Sep Gold (150 г) на Biotage (метод препаративной ЖХСД 1, 6 инъекций). Органический растворитель выпаривали на ротаторном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (6,57 г, выход 84%) в виде белого аморфного твердого вещества. Продукт затем сушили под вакуумом в вакуумном десикаторе с осушающим агентом dry-rite.

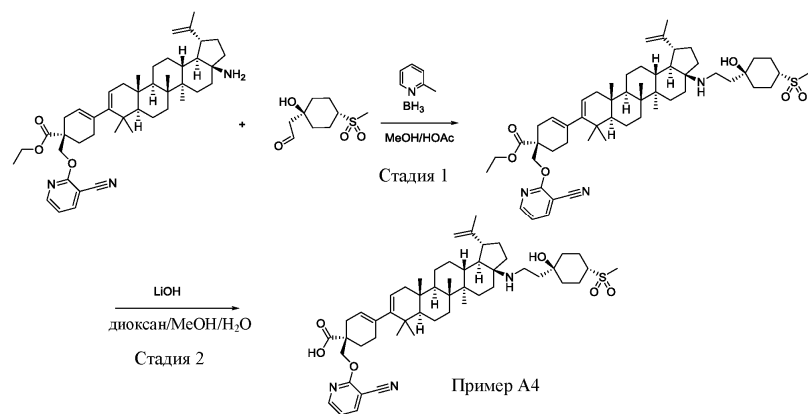
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.54 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.22 (d, J=3.1 Гц, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.59 (d, J=15.3 Гц, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.26-1.06 (m, 36H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 768,4 [(M+H)⁺, вычислено для C₄₆H₇₄NO₆S 768,5], t_R = 3,85 мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 3. В раствор (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (5,92 г, 6,71 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (2,147 г, 53,7 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 0°C и через канюлю добавляли 2-фторникотинонитрил (3,28 г, 26,8 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением уксусной кислоты (3,84 мл, 67,1 ммоль, 10 экв.). Раствор напрямую инжестировали на колонку и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанола в CH₂Cl₂ для элюирования вещества с высоким R_f и затем 12% метанола в CH₂Cl₂ для элюирования продукта. Было получено 6,70 г продукта. Продукт затем дополнительно очищали обращенно-фазовой ЖХСД на колонке C18 Redi Sep Gold (150 г) на Biotage (метод препаративной ЖХСД 2, 5 инъекций). Органический растворитель выпаривали на ротаторном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (5,06 г, 5,14 ммоль) в виде белого аморфного твердого вещества.

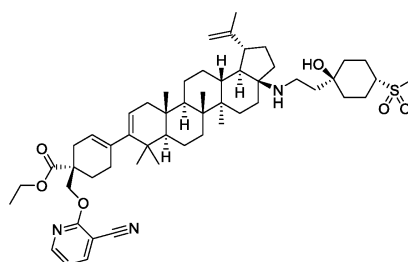
Продукт (TFA-соль) затем растворяли в смеси MeCN/H₂O (60/40) и медленно пропускали через хлоридную форму ионообменной смолы AG 1-x2 (Bio-Rad 100-200 меш каталожный номер 140-1241, предварительно промытая смесью 90% ацетонитрила/10% воды). Использовали 140 г смолы. Фракции, содержащие продукт, объединяли, органический растворитель удаляли на ротаторном испарителе, и воду вымораживали на лиофилизаторе с получением (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, HCl (4,26 г, выход 66%) в виде белого аморфного твердого вещества:

¹H ЯМР (500 МГц, уксусная кислота-d₄) δ 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Гц, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 5.1 Гц, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69-4.60 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.13 (td, J=10.8, 5.1 Гц, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.74 (d, J=15.1 Гц, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.38-1.13 (m, 36H), 1.76 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 870,3 [(M+H)⁺, вычислено для C₅₂H₇₆N₃O₆S 870,5], t_R = 4,56 мин (метод ЖХ/МС 14); ВЭЖХ (метод ВЭЖХ 3): t_R = 13,13 мин; ВЭЖХ (метод ВЭЖХ 4): t_R = 12,46 мин.

Пример A4. Получение (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



Стадия 1. Получение (S)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



(S)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150 мг, 0,216 ммоль) и 2-((1r,4r)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегид (76 мг, 0,346 ммоль) растворяли в MeOH (1,6 мл) и уксусной кислоте (0,32 мл). Добавляли комплекс боран-2-пиколин (37,0 мг, 0,346 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата с 5% метанола/70% гексанов → 100% этилацетата с 5% метанола; колонка 24 г) с получением (S)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (131 мг, выход 68%) в виде белой пены:

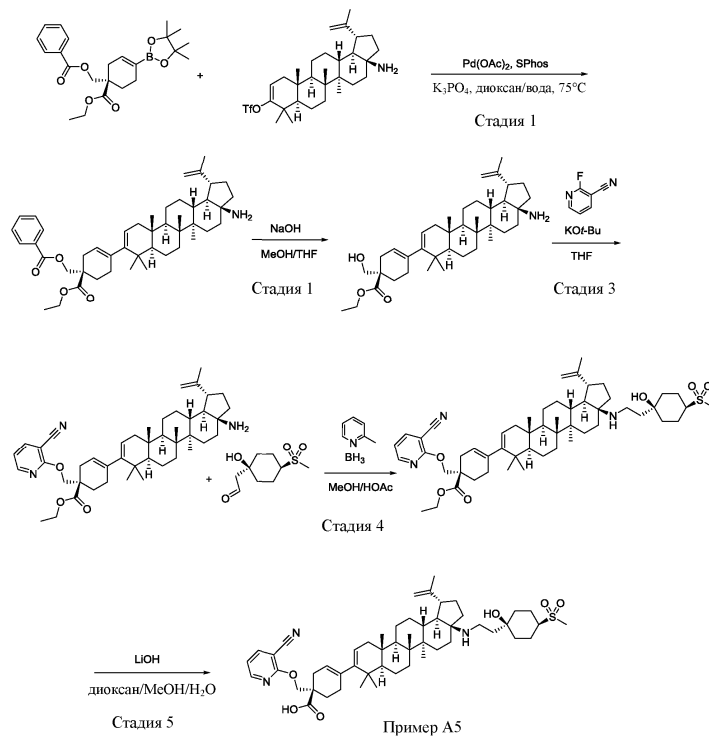
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.33 (dd, J=5.0, 2.0 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 1H), 6.98 (dd, J=7.4, 5.1 Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=4.5 Гц, 1H), 4.72 (d, J=1.8 Гц, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.83-2.61 (m, 3H), 2.55 (td, J=10.8, 5.5 Гц, 1H), 2.31-1.02 (m, 37H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (q, J=7.2 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ЖХ/МС m/z 898,7 [(M+H)⁺, вычислено для C₅₄H₇₉N₃O₆S 898,6], t_R = 4,44 мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 2. В раствор (S)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (131 мг, 0,146 ммоль) в диоксане (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли гидроксид лития (2 мл, 2,00 ммоль, 1 М водн.). Эту смесь нагревали при 60°C в течение 10,5 ч. Методом ЖХ/МС (метод ЖХ/МС 16) было обнаружено лишь небольшое количество исходного вещества. Реакцию останавливали в этой точке. Смесь охлаждали до комнатной температуры и частично нейтрализовали добавлением 6 н. HCl (250 мкл). Смесь затем фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 инъекций) (метод препаративной ВЭЖХ 4). Органический растворитель выпаривали на ротаторном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением (S)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (69 мг, выход 48%) в виде белого аморфного твердого вещества:

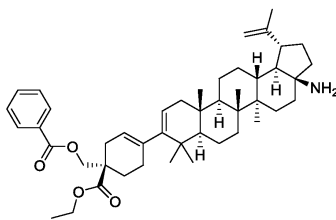
¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота-d₄) δ 8.43 (dd, J=5.0, 2.0 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 1H),

7.12 (dd, $J=7.5, 5.3$ Гц, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, $J=9.0$ Гц, 1H), 2.74 (d, $J=17.6$ Гц, 1H), 2.40-1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 870,7 $[(M+H)^+]$, вычислено для $C_{52}H_{75}N_3O_6S$ 870,5], $t_R = 2,37$ мин (метод ЖХ/МС 15); ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 3): $t_R = 16,00$ мин; ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 4): $t_R = 13,90$ мин.

Пример А5. Получение (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



Стадия 1. Получение ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата

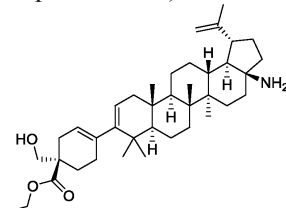


В колбу, содержащую (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илтрифторметансульфонат (2,2 г, 3,94 ммоль), добавляли (S)-1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоат (2,94 г, 7,10 ммоль), трехосновный фосфат калия (3,35 г, 15,78 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (S-Phos) (0,121 г, 0,296 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,044 г, 0,197 ммоль). Эту смесь разбавляли 1,4-диоксаном (60 мл) и водой (15 мл) и продували N_2 и нагревали при 75°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% этилацетата с 4% MeOH и 0,8% гидроксида аммония/50% гексанов → 70% этилацетата с 4% MeOH и 0,8% гидроксида аммония/30% гексанов, колонка 220 г) с получением ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (2,47 г, выход 90%) в виде не совсем белого твердого вещества:

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.45 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 5.38

(br. s., 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 (q, $J=10.8$ Гц, 2H), 4.19 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.56 (td, $J=10.9$, 5.1 Гц, 1H), 2.29-1.96 (m, 6H), 1.87 (dt, $J=12.9$, 6.2 Гц, 1H), 1.78-1.11 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (br. s., 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ЖХ/МС m/e 696,7 $[(M+H)^+]$, вычислено для $C_{46}H_{65}NO_4$ 696,5], $t_R = 2,55$ мин (метод ЖХ/МС 15).

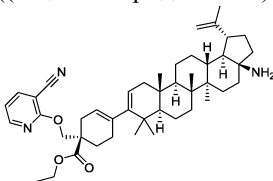
Стадия 2. Получение (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата



В раствор ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,20 г, 1,724 ммоль в THF (10 мл) и MeOH (1 мл) добавляли гидроксид натрия (1,897 мл, 1,897 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую смесь насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл)/вода (10 мл). Водный слой экстрагировали 5% метанолом в этилацетате (5×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл). Рассольную промывочную жидкость повторно экстрагировали 5% метанолом в этилацетате. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата (450 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.34 (br. s., 1H), 5.20 (dd, $J=6.0$, 1.8 Гц, 1H), 4.75 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.82-1.12 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 614,6 $[(M+H)^+]$, вычислено для $C_{39}H_{61}NO_3Na$ 614,5], $t_R = 4,27$ мин (метод ЖХ/МС 14).

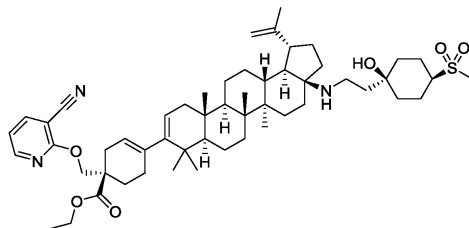
Стадия 3. Получение (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



В раствор (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата (412 мг, 0,696 ммоль) и 2-фторникотинитрила (170 мг, 1,392 ммоль) в THF (7 мл) и DMF (1 мл) при 0°C добавляли трет-бутоксид калия (0,835 мл, 0,835 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (15 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% 5%-ного раствора метанола в этилацетате/50% гексанов → 100% 5%-ного раствора метанола в этилацетате; колонка 40 г) с получением (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (365 мг, 0,526 ммоль, выход 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.34 (dd, $J=5.0$, 2.0 Гц, 1H), 7.88 (dd, $J=7.4$, 1.9 Гц, 1H), 6.99 (dd, $J=7.5$, 5.0 Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, $J=6.3$, 1.8 Гц, 1H), 4.74 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 4.62 (dd, $J=2.1$, 1.4 Гц, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.19 (qd, $J=7.1$, 2.5 Гц, 2H), 2.73 (d, $J=17.1$ Гц, 1H), 2.56 (td, $J=10.9$, 5.4 Гц, 1H), 1.78-1.13 (m, 21H), 2.27-1.87 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.26 (t, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 694,7 $[(M+H)^+]$, вычислено для $C_{45}H_{64}N_3O_3$ 694,5], $t_R = 4,51$ мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 4. Получение (R)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



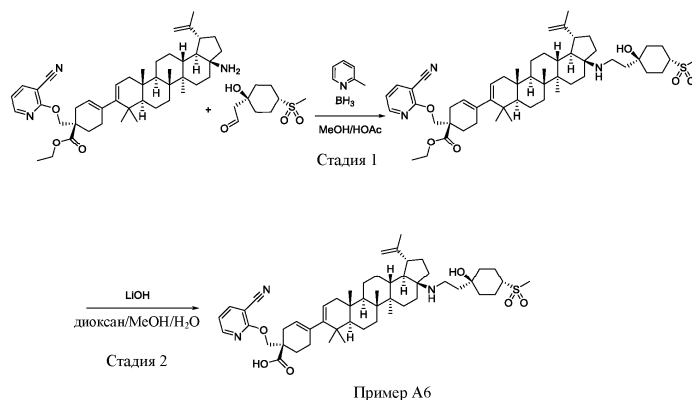
(R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150 мг, 0,216 ммоль) и 2-((1s,4s)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегид (76 мг, 0,346 ммоль) растворяли в MeOH (1,4 мл) и уксусной кислоте (0,28 мл). Добавляли комплекс боран-2-пиколин (37,0 мг, 0,346 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (3 мл) и раствор карбоната натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата с 5% метанола/70% гексанов → 100% этилацетата с 5% метанола; колонка 24 г, градиент 25 мин) с получением (R)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (130 мг, выход 67%) в виде белой пены:

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.0 Гц, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Гц, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.75 (d, J=1.7 Гц, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.19 (dt, J=10.8, 7.2, 3.8 Гц, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83-2.70 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Гц, 1H), 2.28-0.89 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 898,7 [(M+H)⁺, вычислено для C₅₄H₈₀N₃O₆S 898,6], t_R = 4,43 мин (метод ЖХ/МС 14).

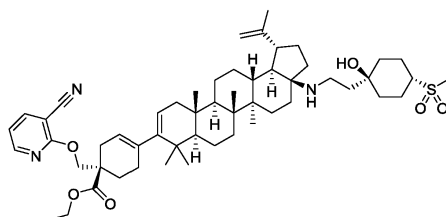
Стадия 5. В раствор (R)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (124 мг, 0,138 ммоль) в диоксане (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли гидроксид лития (2 мл, 2,00 ммоль, 1 М водн.). Эту смесь нагревали при 60°C в течение 10 ч. Методом ЖХ/МС (метод ЖХ/МС 16) было обнаружено некоторое количество исходного вещества наряду с образованием амидного побочного продукта вследствие гидролиза нитрила. Реакцию останавливали в этой точке. Смесь охлаждали до комнатной температуры и частично нейтрализовали добавлением 6 н. HCl (250 мкл). Смесь затем фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 инъекций) (метод препаративной ВЭЖХ 4). Органический растворитель выпаривали на ротаторном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TF A (48,1 мг, выход 34%) в виде белого аморфного твердого вещества:

¹H ЯМР (500 МГц, уксусная кислота-d₄) δ 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Гц, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.2 Гц, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.74 (d, J=16.5 Гц, 1H), 2.34-1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 870,7 [(M+H)⁺, вычислено для C₅₂H₇₆N₃O₆S 870,5], t_R = 1,24 мин (метод ЖХ/МС 16); ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 3): t_R = 12,24 мин; ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 4): t_R = 11,77 мин.

Пример A6. Получение (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



Стадия 1. Получение (R)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата



(R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилат (150 мг, 0,216 ммоль) и 2-((1r,4r)-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)ацетальдегид (76 мг, 0,346 ммоль) растворяли в MeOH (1,6 мл) и уксусной кислоте (0,32 мл). Добавляли комплекс боран-2-пиколин (37,0 мг, 0,346 ммоль), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь переносили в делительную воронку, содержащую насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30% этилацетата с 5% метанола/70% гексанов → 100% этилацетата с 5% метанола; колонка 24 г) с получением (R)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (131 мг, выход 68%) в виде белой пены:

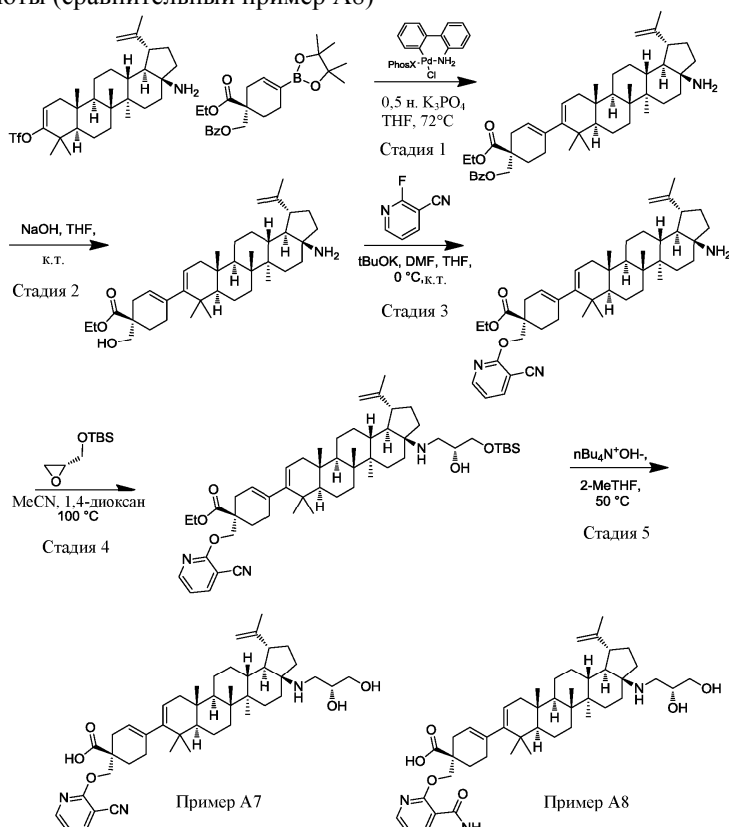
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.33 (dd, J=5.1, 1.9 Гц, 1H), 7.87 (dd, J=7.4, 1.9 Гц, 1H), 6.98 (dd, J=7.4, 5.1 Гц, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.71 (d, J=1.8 Гц, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.23-4.14 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82-2.61 (m, 3H), 2.54 (td, J=10.8, 5.5 Гц, 1H), 2.23-1.02 (m, 37H), 1.68 (s, 3H), 1.26 (q, J=7.3 Гц, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); ЖХ/МС т/е 898,7 [(M+H)⁺, вычислено для C₅₄H₇₉N₃O₆S 898,6], t_R = 4,43 мин (метод ЖХ/МС 14).

Стадия 2. В раствор (R)-этил-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоксилата (107 мг, 0,119 ммоль) в диоксане (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли гидроксид лития (2 мл, 2,00 ммоль, 1 М водн.). Эту смесь нагревали при 60°C в течение 10,5 ч. Методом ЖХ/МС (метод ЖХ/МС 16) было обнаружено лишь небольшое количество исходного вещества. Реакцию останавливали в этой точке. Смесь охлаждали до комнатной температуры и частично нейтрализовали добавлением 6 н. HCl (250 мкл). Смесь затем фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 инъекций) (метод препаративной ВЭЖХ 4). Органический растворитель выпаривали на ротационном испарителе, и водную смесь лиофилизировали с получением (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S-1-гидрокси-4-(метилсульфонил)циклогексил)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (58 мг, выход 49%) в виде белого аморфного твердого вещества:

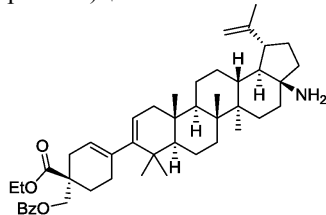
¹H ЯМР (400 МГц, уксусная кислота-d₄) δ 8.43 (dd, J=5.1, 1.9 Гц, 1H), 8.06 (dd, J=7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Гц, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.8 Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69-4.60 (m,

2H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.75 (d, $J=15.3$ Гц, 1H), 2.32-1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); ЖХ/МС (ЭРИ) m/e 870,6 $[(M+H)^+]$, вычислено для $C_{52}H_{75}N_3O_6S$ 870,5, $t_R = 2,30$ мин (метод ЖХ/МС 15); ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 3): $t_R = 14,96$ мин; ВЭЖХ (метод аналитической ВЭЖХ 4): $t_R = 14,64$ мин.

Сравнительный пример А7 и сравнительный пример А8. Получение (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (сравнительный пример А7) и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты (сравнительный пример А8)



Стадия 1. Получение ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата

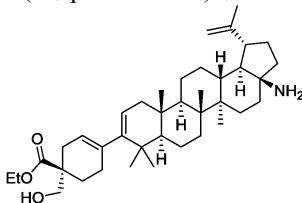


В колбе для работы под давлением вместимостью 150 мл объединяли (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илтрифторметансульфонат (1,5 г, 2,69 ммоль), (R)-1-(этоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоат (1,259 г, 3,04 ммоль) и пре-катализатор Бухвальда (0,127 г, 0,161 ммоль) в THF (25 мл). В эту реакционную смесь добавляли 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (13,45 мл, 6,72 ммоль). Полученный коричневый раствор продували N_2 (газ) и перемешивали при $72^\circ C$ в течение ночи. Через 16 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 1,5М K_3PO_4 (50 мл). Водный слой экстрагировали 2×50 мл EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до серой пены. Это неочищенное вещество растворяли в DCM и наносили на силикагелевую колонку (SiO_2 , картридж 80 г Isco, элюирование от 0% В до 50% В за 4 колоночных объема и выдержка при 50% В до тех пор, пока весь

продукт не элюировался, растворитель A = DCM, растворитель B = 90:10 DCM:MeOH) и сушили в вакууме с получением ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (1,8 г, 2,59 ммоль, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 696,6 (M+H⁺), время удерживания 1,589 мин (метод ЖХ/МС 16).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.06-7.96 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.1, 1.7 Гц, 1H), 4.73 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (q, J=10.8 Гц, 2H), 4.18 (qd, J=7.1, 1.0 Гц, 2H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.55 (td, J=10.9, 5.3 Гц, 1H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.08 (td, J=12.7, 5.7 Гц, 2H), 2.00 (dd, J=17.0, 6.5 Гц, 1H), 1.85 (dt, J=13.1, 6.4 Гц, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.55-1.49 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.37-1.26 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

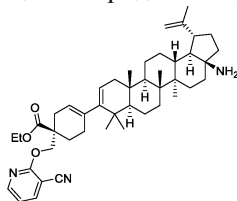
Стадия 2. Получение (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата



В раствор ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(этоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-ил)метилбензоата (0,692 г, 0,994 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (1 мл) добавляли гидроксид натрия (0,994 мл, 0,994 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали досуха, и вещество растворяли в смеси DCM:MeOH и очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, картридж 40 г Isco, элюирование смесью 95:5 DCM:MeOH) и сушили в вакууме с получением (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилата (427 мг, 0,721 ммоль, выход 72,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 592,5 (M+H⁺), время удерживания 1,705 мин (метод ЖХ/МС 16).

¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 5.30 (br. s., 1H), 5.14 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.74-3.53 (m, 2H), 2.60-2.42 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.06-1.87 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.67 (br. s., 5H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.43 (br. s., 7H), 1.32 (br. s., 1H), 1.24 (t, J=7.0 Гц, 4H), 1.06 (br. s., 4H), 0.97 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (br. s., 3H), 0.85 (br. s., 3H).

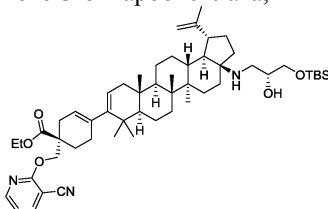
Стадия 3. Получение (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-((3-циано-2-пиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата



(R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(гидроксиметил)циклогекс-3-енкарбоксилат (420 мг, 0,710 ммоль) и 3-циано-2-фторпиридин (130 мг, 1,064 ммоль) объединяли в DMF (3 мл) и THF (3 мл), охлажденных до 0°C. Желтую суспензию обрабатывали раствором трет-бутоксид калия (0,781 мл, 0,781 ммоль) в THF. Реакционная смесь стала почти полностью гомогенной; холодную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали до достижения к.т. Через 3,5 ч оставалось еще небольшое количество исходного вещества, поэтому в реакционную смесь добавляли еще 3-циано-2-фторпиридин (43,3 мг, 0,355 ммоль) и трет-бутоксид калия (0,142 мл, 0,142 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 0,5 н. HCl (25 мл). Водный слой экстрагировали 2×50 мл EtOAc. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до коричневой пасты. Это неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, картридж 40 г Isco, элюирование смесью 95:5 DCM:MeOH) и сушили в вакууме с получением (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хри-

зен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (426 мг, 0,614 ммоль, выход 87%) в виде светло-коричневого твердого веществ. ЖХ/МС: m/z 694,9 ($M+H^+$), время удерживания 1,517 мин (метод ЖХ/МС 16).

Стадия 4. Получение (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата, TFA



В раствор (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата (48,5 мг, 0,070 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) и 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилил-(R)-(-)-глицидиловый эфир (0,094 мл, 0,489 ммоль), и эту смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Через 19 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием Метода препаративной ВЭЖХ 8 и сушили в вакууме с получением (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата, TFA (22,8 мг, 0,023 ммоль, выход 32,7%, выход 53,5% в расчете на выделенное исходное вещество) и выделенного исходного вещества (21,9 мг), оба в виде прозрачного стекловидного твердого вещества. ЖХ/МС: m/z 882,4 ($M+H^+$), время удерживания 1,849 мин (метод ЖХ/МС 16).

Стадия 5. В раствор (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата, TFA (22,8 мг, 0,023 ммоль) в 2-Ме-THF (1 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли раствор тетрабутилгидроксида аммония (0,105 мл, 0,160 ммоль), и эту смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, но ЖХ/МС показала отсутствие реакции. Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C. Через 14 ч ЖХ/МС показала, что осталось приблизительно 60% исходного вещества, поэтому смесь перемешивали дополнительно при 50°C в течение ночи. Через 40 ч реакционную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием Метода препаративной ВЭЖХ 8, и продуктовые фракции сушили в вакууме с получением двух продуктов, оба в виде стекловидного твердого вещества.

Соединение примера A8 было первым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота, TFA (4,0 мг, 4,36 мкмоль, выход 19,04%). ЖХ/МС: m/z 758,7 ($M+H^+$), время удерживания 1,219 мин (метод ЖХ/МС 16).

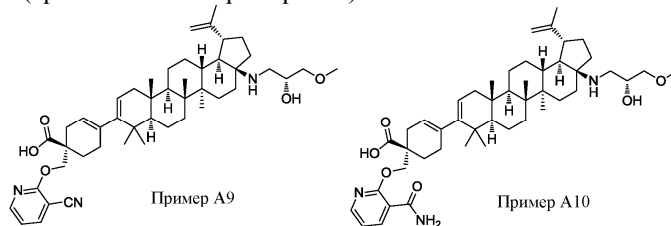
¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 8.47-8.36 (m, 1H), 8.25 (d, J=3.2 Гц, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.9 Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.66 (d, J=4.2 Гц, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 2.48-1.90 (m, 10H), 1.84 (d, J=6.6 Гц, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.69-1.21 (m, 15H), 1.15 (d, J=12.7 Гц, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

Соединение примера A7 было вторым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота, TFA (6,5 мг, 7,46 мкмоль, выход 32,6%). ЖХ/МС: m/z 740,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,289 мин (метод ЖХ/МС 16).

¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 1.7 Гц, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 5.1 Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.9 Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99 (dd, J=8.6, 3.9 Гц, 1H), 3.66 (d, J=4.2 Гц, 2H), 3.18 (dd, J=12.1, 3.5 Гц, 1H), 2.98 (dd, J=11.9, 8.9 Гц, 1H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.35-2.08 (m, 4H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.75 (br. s., 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.53 (m, 6H), 1.51-1.22 (m, 8H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

Сравнительный пример A9 и сравнительный пример A10. Получение (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гидрокси-3-метоксипро-

пил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты (сравнительный пример A9) и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты (сравнительный пример A10).



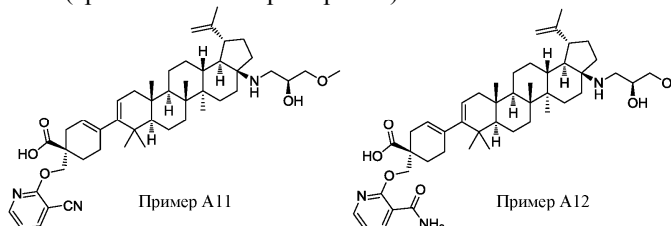
Указанные в заголовке соединения были получены с выходами 7,1% и 16,1% соответственно из (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в соответствии с методикой, которая описана для получения (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA, и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, за исключением того, что (R)-(-)-метилглицидиловый эфир использовали вместо трет-бутилдиметилсилил-(R)-(-)-глицидилового эфира на стадии 4.

Соединение примера A10 было первым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота (5,6 мг, 7,25 мкмоль, выход 16,13%). ЖХ/МС: m/z 772,6 ($M+H^+$), 1,284 мин (метод ЖХ/МС 16).

Соединение примера A9 было вторым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота, TFA (2,9 мг, 3,17 мкмоль, выход 7,06%). ЖХ/МС: m/z 754,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,345 мин (метод ЖХ/МС 16).

1H ЯМР (400 МГц, 1:1 $CDCl_3$:метанол- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0, 1.8$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J=7.5, 1.8$ Гц, 1H), 7.03 (dd, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.4$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.07 (dd, $J=9.9, 4.0$ Гц, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=11.9, 3.3$ Гц, 1H), 2.93 (t, $J=11.1$ Гц, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.31-2.08 (m, 4H), 2.07-1.89 (m, 6H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.65-1.57 (m, 3H), 1.56-1.39 (m, 6H), 1.37-1.22 (m, 4H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

Сравнительный пример A11 и сравнительный пример A12. Получение (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (сравнительный пример A11) и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (сравнительный пример A12)



Указанные в заголовке соединения были получены с выходами 26,9% и 6,1% соответственно из (R)-

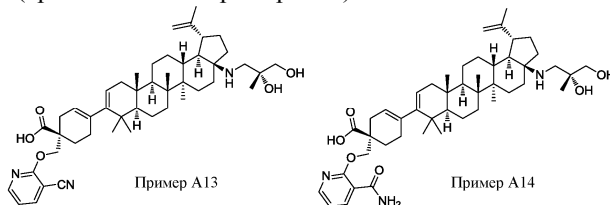
этил-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в соответствии с методикой, которая описана для получения (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA, и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, за исключением того, что (S)-(+)-метилглицидиловый эфир использовали вместо трет-бутилдиметилсилил-(R)-(-)-глицидилового эфира на стадии 4.

Соединение примера A12 было первым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонок: (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота, TFA (2,2 мг, 2,359 мкмоль, выход 6,11%). ЖХ/МС: m/z 772,6 (M+H⁺), время удерживания 1,279 мин (метод ЖХ/МС 16).

¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 8.25 (dd, J=4.8, 2.1 Гц, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Гц, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, J=4.0 Гц, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.72 (d, J=15.9 Гц, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22-2.08 (m, 4H), 2.07-1.95 (m, 4H), 1.88-1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.62-1.41 (m, 8H), 1.41-1.22 (m, 4H), 1.16 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Сравнительный пример А11 было вторым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота, TFA (9,5 мг, 10,40 мкмоль, выход 26,9%). ЖХ/МС: m/z 754,6 (M+H⁺), время удерживания 1,347 мин (метод ЖХ/МС 16). ¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 8.33 (dd, J=5.1, 2.0 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 4.9 Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, J=4.0 Гц, 1H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.64 (d, J=15.9 Гц, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.20 (d, J=16.6 Гц, 3H), 2.11-1.89 (m, 7H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.63-1.22 (m, 12H), 1.20-1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 178.3, 164.5, 152.27-152.01, 148.9, 147.7, 144.1, 139.7, 122.7, 121.9, 117.7, 112.5, 97.5, 78.5, 76.6, 72.6, 71.5, 65.1, 60.2, 53.8, 50.0, 46.8, 46.6, 45.3, 42.8, 41.4, 38.6, 38.3, 36.9, 34.2, 32.6, 31.1, 30.2, 30.1, 28.1, 27.4, 26.8, 25.9, 22.0, 21.7, 20.3, 19.2, 17.0, 16.0, 15.0.

Сравнительный пример A13 и сравнительный пример A14. Получение (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (сравнительный пример A13), и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидрокси-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA (сравнительный пример A14)



Указанные в заголовке соединения были получены с выходами 26,0% и 13,6% соответственно из (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в соответствии с методикой, которая описана для получения (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA, и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-

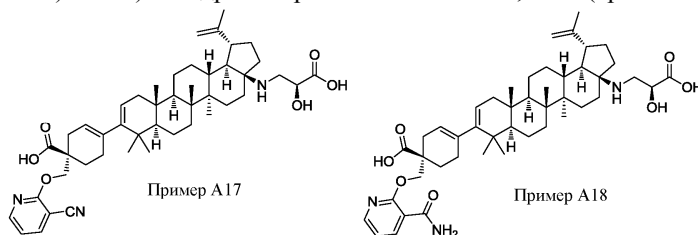
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)метокси)никотиновая кислота (6,0 мг, 7,37 мкмоль, выход 17,94%). ЖХ/МС: m/z 773,5 (M+H⁺), время удерживания 1,224 мин (метод ЖХ/МС 16).

¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Гц, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Гц, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.44 (dd, J=10.0, 4.2 Гц, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.06 (t, J=11.0 Гц, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22-2.05 (m, 5H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.57-1.40 (m, 5H), 1.39-1.22 (m, 4H), 1.22-1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Соединение примера A15 было вторым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-гидроксиэтил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота (6,3 мг, 8,02 мкмоль, выход 19,52%). ЖХ/МС: m/z 754,6 (M+H⁺), время удерживания 1,289 мин (метод ЖХ/МС 16).

¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Гц, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 7.03 (dd, J=7.5, 5.0 Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 (d, J=5.4 Гц, 1H), 3.06 (t, J=10.8 Гц, 1H), 2.65 (d, J=19.1 Гц, 2H), 2.20 (d, J=15.9 Гц, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 5H), 1.82-1.69 (m, 5H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.56-1.41 (m, 5H), 1.39-1.22 (m, 4H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Сравнительный пример A17 и сравнительный пример A18. Получение (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-карбокси-2-гидроксиэтил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TF A (сравнительный пример A17), и (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(этоксикарбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-3a-ил)амино)-2-гидроксипропановой кислоты, TFA (сравнительный пример A18)



Указанные в заголовке соединения были получены с выходами 19,5% и 16,0% соответственно из (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в соответствии с методикой, которая описана для получения (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA, и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, за исключением того, что (S)-метилглицидат использовали вместо трет-бутилдиметилсилил-(R)-(-)-глицидилового эфира на стадии 4.

Соединение примера A18 было первым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-(этоксикарбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-3a-ил)амино)-2-гидроксипропановая кислота, TFA (5,7 мг, 6,11 мкмоль, выход 15,98%). ЖХ/МС: m/z 772,7 (M+H⁺), время удерживания 1,222 мин (метод ЖХ/МС 16).

¹H ЯМР (400 МГц, 1:1 CDCl₃:метанол-d₄) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Гц, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Гц, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 (t, J=6.6 Гц, 1H), 3.20 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.71 (d, J=13.4 Гц, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.16 (d, J=14.9 Гц, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.39-1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, J=9.5 Гц, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

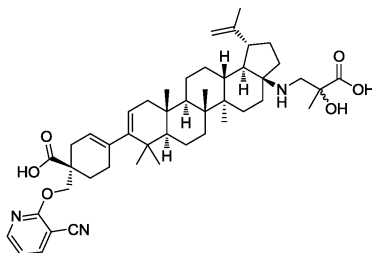
Соединение примера A17 было вторым из двух выделенных продуктов, которые элюировались с препаративной ВЭЖХ-колонки: (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-карбокси-2-

гидроксиэтил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоновая кислота, TFA (6,8 мг, 7,44 мкмоль, выход 19,46%). ЖХ/МС: m/z 754,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,284 мин (метод ЖХ/МС 16).

1H ЯМР (400 МГц, 1:1 $CDCl_3$:метанол- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0, 1.8$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.03 (dd, $J=7.6, 5.1$ Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.20 (d, $J=5.1$ Гц, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.64 (d, $J=18.8$ Гц, 1H), 2.20 (d, $J=16.1$ Гц, 3H), 2.12-1.89 (m, 7H), 1.75 (br. s., 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.51 (m, 6H), 1.51-1.39 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Сравнительный пример A19.

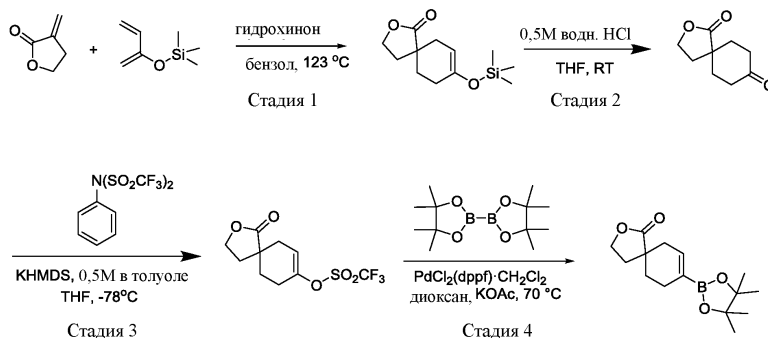
Получение (1R,4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-карбоксит-2-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты



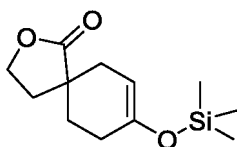
Указанное в заголовке соединение было получено с выходом 19,4% из (R)-этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)циклогекс-3-енкарбоксилата в соответствии с методикой, которая описана для получения (R)-1-(((3-цианопиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, TFA, и (R)-1-(((3-карбамоилпиридин-2-ил)окси)метил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-дигидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-енкарбоновой кислоты, за исключением того, что метил-2-метилглицидат использовали вместо трет-бутилдиметилсилил-(R)-(-)-глицидилового эфира на стадии 4. ЖХ/МС: m/z 768,5 ($M+H^+$), время удерживания 1,295 мин (метод ЖХ/МС 16).

1H ЯМР (400 МГц, 1:1 $CDCl_3$:метанол- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0, 1.8$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.03 (dd, $J=7.5, 5.0$ Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 2H), 2.33-2.09 (m, 4H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.56-1.41 (m, 8H), 1.40-1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 1H), 1.09 (br. s., 1.5H), 1.07 (br. s., 1.5H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (br. s., 3H).

Получение 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-1-она



Стадия 1: Получение 8-((триметилсилил)окси)-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-1-она

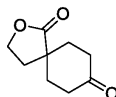


В сосуд для работы под давлением Chemglass на 350 мл с резьбовой пробкой добавляли 3-метилендигидрофуран-2(3H)-он (4,31 г, 43,9 ммоль) и (бута-1,3-диен-2-илокси)триметилсилан (7,50 г,

52,7 ммоль) и бензол (100 мл). Добавляли гидрохинон (0,726 г, 6,59 ммоль), затем раствор продували азотом, герметично закрывали и нагревали до 123°C в течение 20 ч. Затем в сосуд добавляли дополнительные 2,4 эквивалента (бута-1,3-диен-2-илокси)триметилсилана (15,0 г, 105,4 ммоль), и смесь нагревали до 123°C в течение еще 60 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением приблизительно 19 г желтого масла. Это неочищенное вещество наносили с минимальным количеством DCM и гексанов на предварительно уравновешенный гексанами силикагелевый картридж Isco 330 г. Осуществляли элюирование с градиентом от 100% гексанов до смеси 11:1 гексаны:EtOAc за 2 колоночных объема, затем выдержку при 11:1 гексаны:EtOAc в течение 3 колоночных объемов, затем градиент до 5:1 гексаны:EtOAc за 2 колоночных объема, затем выдержку при 5:1 гексаны:EtOAc за 6 колоночных объемов. После концентрирования объединенных фракций, содержащих целевое вещество, получили продукт в виде белого твердого вещества: 7,50 г (выход 71,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.85 (d, J=5.6 Гц, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 2.47 (dd, J=16.6, 2.2 Гц, 1H), 2.19-2.10 (m, 4H), 2.06 (d, J=3.4 Гц, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 0.22 (s, 9H).

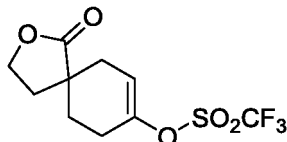
Стадия 2. Получение 2-оксаспиро[4.5]декан-1,8-диона



8-((Триметилсилил)окси)-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-1-он (7,50 г, 31,2 ммоль) объединяли с THF (100 мл) и соляной кислотой, 0,05M водного раствора (3,12 мл, 0,156 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме до остатка. Остаток переносили в EtOAc (200 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь наносили в минимальном количестве DCM на предварительно уравновешенный гексанами силикагелевый картридж Isco 330 г. Осуществляли элюирование с градиентом от 100% гексанов до смеси 11:1 гексаны:EtOAc за 10 колоночных объемов, затем выдержку при 11:1 гексаны:EtOAc в течение 6 колоночных объемов. Достигалось частичное разделение двух веществ. Аналогичные фракции объединяли и отставляли в сторону, а смешанные фракции снова подвергали хроматографии аналогичным образом. Целевое вещество было основным продуктом реакции и было вторым из двух веществ, которые элюировались с силикагелевой колонки. Целевое вещество было выделено в виде белого твердого вещества: 4,14 г (выход 79,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4.40 (t, J=7.1 Гц, 2H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 4H), 2.24 (ddd, J=13.6, 8.3, 5.5 Гц, 2H), 1.96 (dt, J=13.6, 6.5 Гц, 2H).

Стадия 3. Получение 1-оксо-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил-трифторметансульфоната



В круглодонной колбе на 250 мл, оснащенной магнитной мешалкой и резиновой пробкой, объединяли 2-оксаспиро[4.5]декан-1,8-дион (4,13 г, 24,6 ммоль) и N,N-бис(трифторметилсульфонил)анилин (10,1 г, 28,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл). Раствор охлаждали до -78°C в бане сухой лед/ацетон. В холодный раствор по каплям добавляли гексаметилдисилазид калия, 0,5M раствор в толуоле (56,5 мл, 28,2 ммоль), в течение 15 мин. Смесь перемешивали при -78°C в течение в сумме 4 ч, при этом ее обрабатывали медленно 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и концентрировали в вакууме для удаления большей части THF, затем к остатку добавляли этилацетат (300 мл). Полученную смесь встряхивали, и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (2×100 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного желтого масла. Этот неочищенный остаток наносили в виде масла на предварительно уравновешенный гексанами силикагелевый картридж Isco 220 г, и колбу споласкивали минимальным количеством DCM, и эту смесь также добавляли в колонку. Осуществляли элюирование с градиентом от 100% гексанов до смеси 3:1 гексаны:EtOAc за 3 колоночных объема, затем выдержку при 3:1 гексаны:EtOAc за 3 колоночных объема, затем 2:1 гексаны:EtOAc за 3 колоночных объема. Аналогичные продуктовые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением целевого вещества в виде слегка желтого масла: 6,44 г (выход 87,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.86-5.76 (m, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 2.63 (dd, J=17.7, 2.8 Гц, 1H), 2.59-2.38 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.86 (dt, J=13.7, 2.9 Гц, 1H).

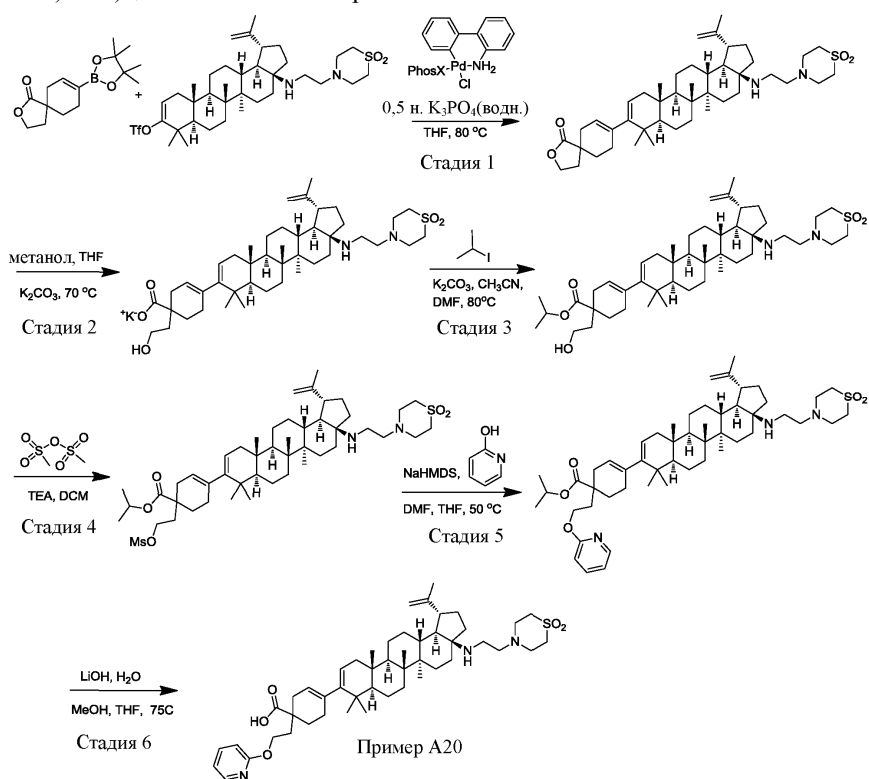
Стадия 4.

В круглодонной колбе на 250 мл, оснащенной дефлегматором, объединяли 1-оксо-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-илтрифторметансульфонат (6,43 г, 21,4 ммоль), ацетат калия (5,25 г, 53,5 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (5,71 г, 22,5 ммоль) и PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂

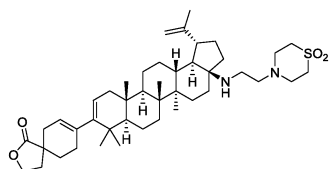
(0,529 г, 0,642 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (100 мл). Эту смесь продували азотом и нагревали до 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до общего объема приблизительно 25 мл и разбавляли этилацетатом (300 мл) и водой (150 мл). Смесь встряхивали, и фазы разделяли. Органическую фазу снова промывали водой (100 мл) и затем рассолом (100 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме до темно-красного остатка. Эту неочищенную смесь растворяли в минимальном количестве DCM и наносили на предварительно уравновешенный гексанами картридж Isco 220 г. Осуществляли элюирование с градиентом от 100% гексана до 20% этилацетата в гексанах за 10 колоночных объемов, затем выдержку при 20% этилацетата в гексанах за 6 колоночных объемов, затем градиент до 15% этилацетата в гексанах за 2 колоночных объема, затем выдержку при 25% этилацетата в гексанах за 6 колоночных объемов. Продуктовые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением целевого вещества в виде белой пены = 4,94 г (выход 83,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.60-6.49 (m, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 2.50 (d, J=17.6 Гц, 1H), 2.40 (dd, J=18.1, 3.9 Гц, 1H), 2.21-2.01 (m, 4H), 1.85 (td, J=12.3, 5.5 Гц, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.29 (s, 12H).

Сравнительный пример A20. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-(пиридин-2-илокси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-1-она

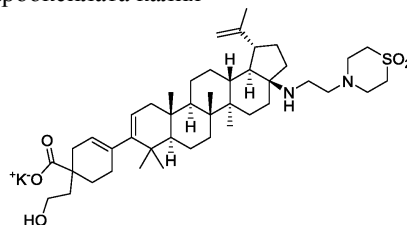


В сосуде для работы под давлением Chemglass на 150 мл с магнитной мешалкой объединяли (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илтрифторметансульфонат (2,00 г, 2,78 ммоль) с 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-1-оном (0,851 г, 3,06 ммоль) и пре-катализатором Бухвальда Buchwald 13 (0,131 г, 0,167 ммоль). Сосуд герметично закрывали резиновой пробкой. В пробку вставляли иглу, и сосуд многократно вакуумировали и затем продували азотом в вакуумном термостате при к.т. четыре раза в течение периода времени 15 мин. В продутую азотом реакционную колбу

добавляли безводный THF (40 мл) и добавляли свежеприготовленный, продутый азотом 0,5 М водный раствор K_3PO_4 (13,9 мл, 6,95 ммоль). Сосуд герметично закрывали, и полученный желтый раствор перемешивали при 80°C в течение 20,5 ч. Смесь темнела до очень темно-зеленого цвета после нагревания в течение 30 мин, и после нагревания в течение 20,5 ч образовалась практически бесцветная двухфазная смесь. Эту смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл×2) и затем рассолом (50 мл). Объединенный водный слой экстрагировали 2×100 мл хлороформа, и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до светло-желтого вспененного твердого вещества. Это неочищенное желтое вещество наносили в минимальном количестве DCM на предварительно уравновешенный гексанами силикагелевый картридж Isco 80 г. Осуществляли элюирование с градиентом от 100% гексанов до смеси 1:1 гексаны:EtOAc за 2 колоночных объема, выдержку при 1:1 гексаны:EtOAc за 3 колоночных объема, затем градиент от 1:1 гексаны:EtOAc до 1:4 гексаны:EtOAc за 8 колоночных объемов, затем выдержку при 1:4 гексаны:EtOAc за 10 колоночных объемов. Продуктовые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением не совсем белого стекловидного твердого вещества: 1,63 г (выход 81,0%). ЖХ/МС m/z = 721,6 ($M+H^+$), время удерживания 2,404 мин (метод ЖХ/МС 17).

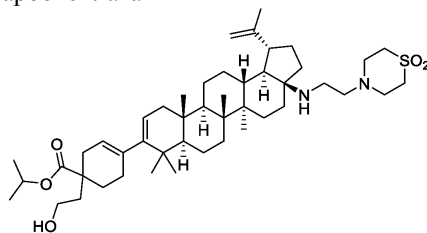
1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 5.41-5.30 (m, 1H), 5.22 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.42-4.27 (m, 2H), 3.19-2.97 (m, 8H), 2.78-2.53 (m, 4H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 4H), 2.04-1.75 (m, 6H), 1.69 (s, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.53 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 4H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.32-1.13 (m, 5H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (br. s., 1H), 0.99 (br. s., 5H), 0.95 (d, $J=7.3$ Гц, 3H), 0.88 (s, 3H).

Стадия 2. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксиэтил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата калия



В круглодонной колбе на 250 мл, оснащенной дефлегматором, объединяли 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-1-он (1,61 г, 2,23 ммоль) с карбонатом калия (1,54 г, 11,2 ммоль) в смеси MeOH (20 мл) и THF (20 мл). Полученную смесь нагревали до 70°C в масляной бане в течение 2,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме до твердого коричневого остатка, который переносили на следующую стадию без дополнительной обработки. ЖХ/МС m/z = 739,5 ($M+H^+$), время удерживания 1,852 мин (метод ЖХ/МС 18).

Стадия 3. Получение изопропил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксиэтил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата

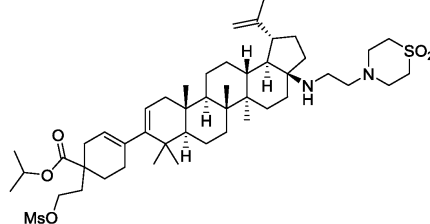


В круглодонной колбе на 250 мл, оснащенной дефлегматором, объединяли неочищенную реакционную смесь со стадии 2, содержащую 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксиэтил)циклогекс-3-енкарбоксилат калия (1,73 г, 2,23 ммоль), с карбонатом калия (1,543 г, 11,17 ммоль) в смеси ацетонитрила (20 мл) и DMF (20 мл). В смесь добавляли 2-йодпропан (4,46 мл, 44,7 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме до остатка. Добавляли этилацетат (120 мл) и воду (100 мл), и смесь встряхивали, и фазы разделяли. Органическую фазу промывали дважды водой (2×50 мл) и затем рассолом (20 мл). Светло-желтую органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме до остатка. Это вещество наносили в DCM на силикагелевый картридж Isco 120 г, который был предварительно уравновешен DCM. Осуществляли элюирование с градиентом от 100% DCM до смеси 19:1

DCM:MeOH за 6 колоночных объемов, выдержку при 19:1 DCM:MeOH за 8 колоночных объемов. Объединенные продуктовые фракции концентрировали в вакууме до бежевой пены: 1,55 г (выход 89% за 2 стадии). ЖХ/МС $m/z = 781,5$ ($M+H^+$), время удерживания 2,873 мин (метод ЖХ/МС 19).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 5.04 (dt, $J=12.4$, 6.1 Гц, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.73 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 3.16-2.97 (m, 7H), 2.75-2.54 (m, 4H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.13 (dd, $J=12.1$, 6.5 Гц, 1H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.89-1.75 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 5H), 1.49-1.39 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 7H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.01-0.95 (m, 6H), 0.94-0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H).

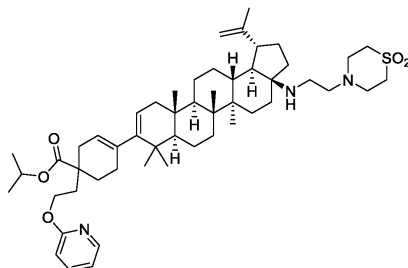
Стадия 4. Получение изопропил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-((метилсульфонил)окси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



Изопропил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксизтил)циклогекс-3-енкарбоксилат (0.800 г, 1.02 ммоль) растворяли в смеси триэтиламина (5 мл) и DCM (5 мл). Эту прозрачную смесь охлаждали в ледяной бане, и в нее медленно добавляли раствор метансульфонового ангидрида (0,446 г, 2,56 ммоль) в DCM (3 мл). Бесцветный раствор становился светло-желтым, переходя в темно-оранжевый и в конце в коричневый по мере протекания реакции. Коричневую смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч и затем концентрировали в вакууме до остатка без нагревания. Неочищенный остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали 5%-ным водным раствором $NaHCO_3$ (2×20 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением красновато-коричневой пены. Неочищенное вещество наносили в минимальном количестве DCM на силикагелевый картридж Isco 80 г, который был предварительно уравновешен гексанами. Осуществляли элюирование с градиентом от 100% гексанов до смеси 3:2 гексаны:ацетон за 3 колоночных объема, выдержку при 3:2 гексаны:ацетон за 10 колоночных объемов. Целевые продуктовые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желтой пены: 667 мг (выход 76,0%). ЖХ/МС $m/z = 859,6$ ($M+H^+$), время удерживания 3,160 мин (метод ЖХ/МС 19).

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 5.04 (dt, $J=12,2$, 6.3 Гц, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.29 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 3.72 (t, $J=6,5$ Гц, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.08 (br. s., 6H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.77-2.54 (m, 4H), 2.49 (br. s., 1H), 2.30-2.09 (m, 3H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.72 (br. s., 3H), 1.66 (dd, $J=14,3$, 7.2 Гц, 3H), 1.61-1.50 (m, 5H), 1.50-1.38 (m, 5H), 1.33 (t, $J=13,1$ Гц, 3H), 1.29-1.21 (m, 7H), 1.18-1.03 (m, 6H), 1.00 (br. s., 3H), 0.97 (d, $J=7,3$ Гц, 3H), 0.93 (d, $J=5,4$ Гц, 3H), 0.88 (s, 3H).

Стадия 5. Получение изопропил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-(пиридин-2-илокси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата



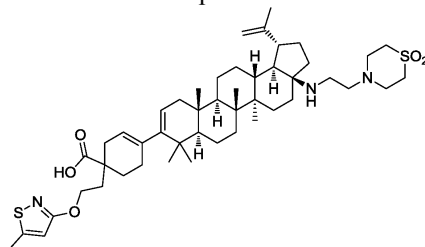
В виале на 1 драхму (~3,9 г) с закручивающейся крышкой из PTFE (политетрафторэтилен) объединяли пиридин-2-ол (0,0190 г, 0,204 ммоль) и изопропил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-((метилсульфонил)окси)этил)циклогекс-3-енкарбоксилат (0,0250 г, 0,0290 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл). В эту смесь добавляли NaHMDS, 1,0M раствор в THF (0,175 мл, 0,175 ммоль) при перемешивании. Полученную светло-желтую смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 суток. Неочищенную

смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ 6). В результате было выделено целевое вещество (0,00940 г, выход 29,7%) в виде белого твердого вещества, представляющего собой TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 858,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,627 мин (метод ЖХ/МС 16).

Стадия 6. В вials на 1 драхму (~3,9 г) с закручивающейся крышкой из PTFE объединяли изопропил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-(пиридин-2-илокси)этил)циклогекс-3-енкарбоксилат, TFA-соль (0,00940 г, 8,65 мкмоль) с 1,0M водным раствором гидроксида лития (0,087 мл, 0,087 ммоль) и смесью THF (0,3 мл) и MeOH (0,3 мл). Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 48 ч. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ 6). Фракцию, содержащую целевое вещество, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого стекловидного твердого вещества (0,0035 г, выход 33%). ЖХ/МС m/z = 816,5 ($M+H^+$), время удерживания 2,182 мин (метод ЖХ/МС 17).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 8.07 (d, $J=5.1$ Гц, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 6.90 (t, $J=6.1$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.34 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 3.24 (br. s., 3H), 3.21-3.13 (m, 3H), 3.12-2.96 (m, 4H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.60 (d, $J=15.4$ Гц, 1H), 2.26-1.96 (m, 10H), 1.87-1.70 (m, 6H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.57 (br. s., 2H), 1.53-1.43 (m, 5H), 1.40 (br. s., 1H), 1.39-1.22 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

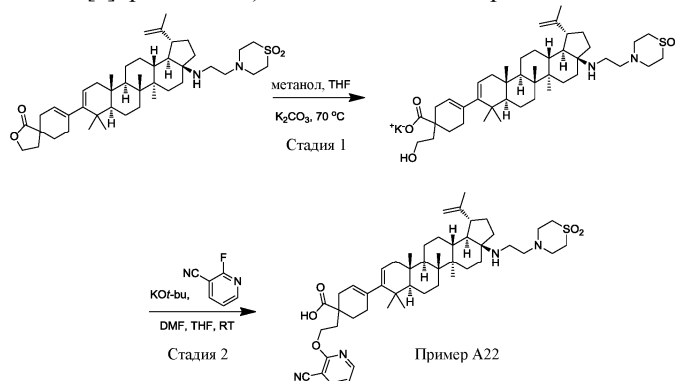
Сравнительный пример A21. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-((5-метилизотиазол-3-ил)окси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



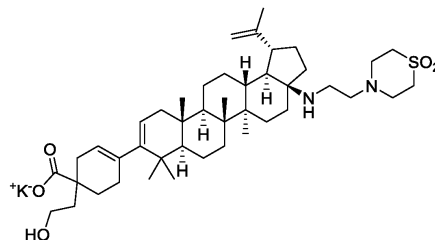
Указанное в заголовке соединение было получено по методике, использованной в получении 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-(пиридин-2-илокси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты, за исключением того, что 5-метилизотиазол-3-ол (0,023 г, 0,204 ммоль) использовали вместо пиридин-2-ола на стадии 5. В результате было получено указанное в заголовке соединение в виде белого стекловидного твердого вещества (0,0027 г, суммарный выход за стадии 5 и 6 8,3%). ЖХ/МС m/z = 836,5 ($M+H^+$), время удерживания 2,394 мин (метод ЖХ/МС 17).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.36 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 3.75 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.27-3.12 (m, 8H), 3.12-2.94 (m, 5H), 2.78 (td, $J=10.8$, 4.4 Гц, 1H), 2.58 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 2.25-1.95 (m, 11H), 1.92-1.70 (m, 8H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.59-1.39 (m, 9H), 1.39-1.24 (m, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.18-1.04 (m, 7H), 0.97 (d, $J=2.7$ Гц, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (s, 3H).

Пример A22. Получение 1-2-((3-цианопиридин-2-ил)окси)этил-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Стадия 1. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксиэтил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата калия

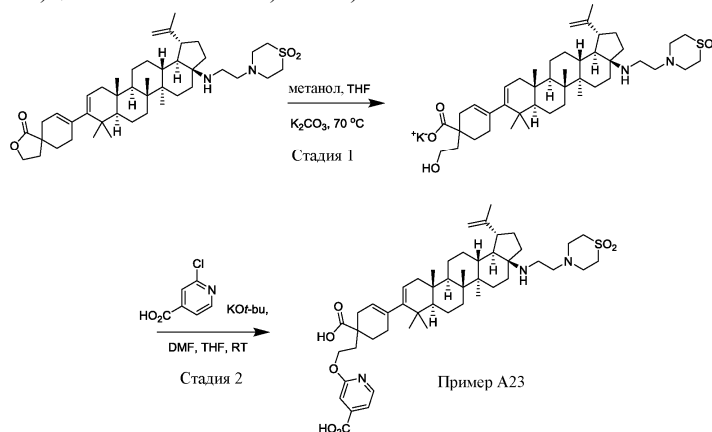


В круглодонной колбе на 50 мл, оснащенной дефлегматором, объединяли 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2-оксапиро[4.5]дец-7-ен-1-он (0,700 г, 0,971 ммоль) с карбонатом калия (1,34 г, 9,71 ммоль) в смеси MeOH (10 мл) и THF (15 мл). Полученную смесь нагревали до образования флегмы в масляной бане при 85°C в течение 24 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т., затем добавляли DCM, и полученную смесь фильтровали для удаления белого твердого вещества. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток сушили в вакуумной печи при 50°C в течение ночи с получением целевого вещества в виде белого порошка (0,940 г, выход 125%). Определение масс показало, что это вещество имело чистоту приблизительно 80%, остальное в виде избытка калиевой соли. Это вещество напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС $m/z = 739,5$ ($M+H^+$), время удерживания 1,852 мин (метод ЖХ/МС 17).

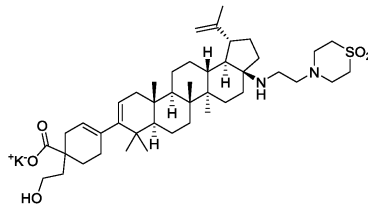
Стадия 2. К неочищенному порошковому продукту со стадии 1, содержащему приблизительно 80 мас.% 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксиэтил)циклогекс-3-енкарбоксилата калия (0,025 г, 0,026 ммоль), добавляли 2-фторникотинитрил (0,016 г, 0,129 ммоль), безводный DMF (0,4 мл) и безводный THF (0,3 мл) с получением слегка мутной желтой смеси. В эту смесь добавляли 1,0М раствор трет-бутоксид калия в THF (0,103 мл, 0,103 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем добавляли дополнительное количество 6-фторпиколинитрила (0,032 г, 0,258 ммоль) и 1,0М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,206 мл, 0,206 ммоль) и еще DMF (0,2 мл), и эту смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (метод препаративной ВЭЖХ 7). Указанное в заголовке соединение было получено в виде светло-желтого порошка (0,0086 г, выход 25%) в форме TFA-соли. ЖХ/МС $m/z = 841,6$ ($M+H^+$), время удерживания 2,289 мин (метод ЖХ/МС 17).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 8.34 (dd, $J=4.2, 1.0$ Гц, 1H), 7.94 (dd, $J=8.1, 1.7$ Гц, 1H), 7.03 (dd, $J=7.1, 5.1$ Гц, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 5.17 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 7H), 3.09 (br. s., 2H), 3.01 (br. s., 2H), 2.82 (br. s., 1H), 2.61 (d, $J=17.4$ Гц, 1H), 2.25-1.96 (m, 10H), 1.86 (d, $J=10.5$ Гц, 1H), 1.78-1.68 (m, 5H), 1.67-1.53 (m, 5H), 1.53-1.38 (m, 6H), 1.38-1.24 (m, 3H), 1.19-1.03 (m, 8H), 1.03-0.82 (m, 9H).

Сравнительный пример A23. Получение 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этоксизоникотиновой кислоты



Стадия 1. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксиэтил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата калия

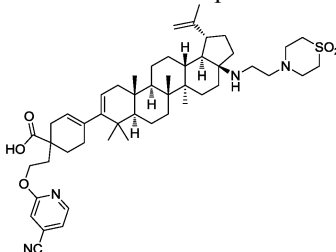


В круглодонной колбе на 50 мл, оснащенной дефлегматором, объединяли 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2-оксаспиро[4.5]дец-7-ен-1-он (0,700 г, 0,971 ммоль) с карбонатом калия (1,34 г, 9,71 ммоль) в смеси MeOH (10 мл) и THF (15 мл). Полученную смесь нагревали до образования флегмы в масляной бане при 85°C в течение 24 ч. Смесь оставляли охлаждаться до к.т., затем добавляли DCM, и полученную смесь фильтровали для удаления белого твердого вещества. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток сушили в вакуумном термостате при 50°C в течение ночи с получением целевого вещества в виде белого порошка (0,940 г, выход 125%). 0,9155 г этого вещества растворяли при перемешивании в 10 мл смеси 9:1 DCM:MeOH, и эту суспензию (соли не растворялись) наносили на невысокий слой 40 мл силикагеля в воронке Бюхнера из стеклянной фритты на 60 мл. Вещество элюировали 400 мл смеси 9:1 DCM:MeOH. Большая часть оранжевой окраски, связанной с содержащейся в продукте примесью, оставалась позади на силикагеле. После концентрирования в вакууме получили розовато-белое твердое вещество, которое выдерживали в вакуумном термостате при 45°C в течение нескольких часов. Целевое вещество было получено в виде белого порошка (0,5082 г, выход 69,4%). ЖХ/МС m/z = 739,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,978 мин (метод ЖХ/МС 21).

Стадия 2.

К очищенному продукту стадии 1, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-гидроксиэтил)циклогекс-3-енкарбоксилату калия (0,025 г, 0,032 ммоль), добавляли 2-хлоризоникотиновую кислоту (0,025 г, 0,161 ммоль), затем безводный DMF (0,35 мл). В эту смесь добавляли 1,0М раствор трет-бутоксид калия в THF (0,322 мл, 0,322 ммоль). После добавления основания смесь становилась слегка желтоватой и замутненной суспендированным твердым веществом. Смесь перемешивали при к.т. в течение 70 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 3 капель уксусной кислоты. Затем добавляли 0,5 мл MeOH, и смесь фильтровали. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ при однократном инжектировании (метод препаративной ВЭЖХ 8). Получили указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,0069 г, выход 18%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 860,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,559 мин (метод ЖХ/МС 20).

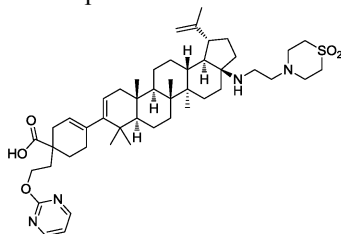
Сравнительный пример А24. Получение 1-(2-((4-цианопиридин-2-ил)окси)этил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-фторизоникотинитрил (0,020 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, а также в данном случае использовали меньше 1,0М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было выделено в виде слегка желтоватого твердого вещества (0,0133 г, выход 36,0%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 841,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,689 мин (метод ЖХ/МС 20).

¹H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 CDCl₃ и CD₃OD, CD₃OD фиксация) δ 8.28 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.11 (dd, J=5.1, 1.2 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.4 Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 9H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.59 (d, J=16.4 Гц, 1H), 2.24-1.95 (m, 11H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68-1.42 (m, 10H), 1.42-1.29 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 4H), 0.96 (d, J=2.4 Гц, 3H), 0.92 (d, J=2.9 Гц, 3H), 0.90 (s, 3H).

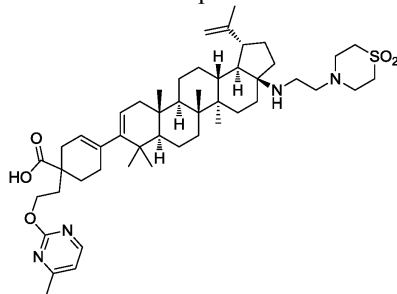
Сравнительный пример A25. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-(пиридин-2-илокси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-бромпиридин (0,026 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было выделено в виде белого твердого вещества (0,0056 г, выход 14,2%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 817,6 (M+H⁺), время удерживания 1,547 мин (метод ЖХ/МС 20).

¹H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 CDCl₃ и CD₃OD, CD₃OD фиксация) δ 8.50 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.02 (t, J=4.8 Гц, 1H), 5.35 (dd, J=14.7, 2.9 Гц, 1H), 5.25-5.14 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.27-2.98 (m, 10H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.25-1.96 (m, 10H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69-1.53 (m, 5H), 1.53-1.25 (m, 8H), 1.15 (d, J=2.9 Гц, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03-0.84 (m, 9H).

Сравнительный пример A26. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-((4-метилпиридин-2-ил)окси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты

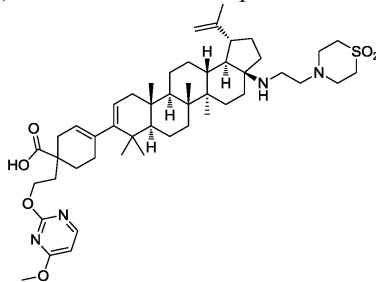


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-хлор-4-метилпиридин (0,021 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было выделено в виде белого твердого вещества (0,0056 г, выход 14,2%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 831,7 (M+H⁺), время удерживания 1,550 мин (метод ЖХ/МС 20).

¹H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 CDCl₃ и CD₃OD, CD₃OD фиксация) δ 8.21 (d, J=6.1 Гц, 1H), 6.52 (d, J=5.9 Гц, 1H), 5.40-5.34 (m, 1H), 5.23 (d, J=4.6 Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41-4.27 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 10H), 3.01 (d, J=3.4 Гц, 2H), 2.81 (td, J=11.2, 4.9 Гц, 1H), 2.49-2.33 (m, 2H), 2.27-1.98 (m, 10H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.69-1.40 (m, 12H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.21-1.03 (m, 9H), 1.02-0.86 (m, 8H).

Сравнительный пример A27. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-((4-

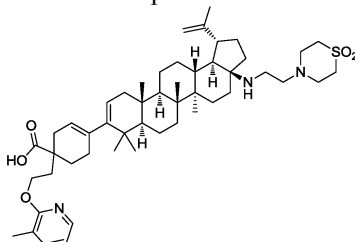
метоксипиримидин-2-ил)окси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-хлор-4-метоксипиримидин (0,023 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было выделено в виде белого твердого вещества (0,0116 г, выход 28,8%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 847,7 ($M+H^+$), время удерживания 1,525 мин (метод ЖХ/МС 20).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 7.28 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.40-5.33 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.27-2.97 (m, 12H), 2.81 (td, $J=11.2$, 4.9 Гц, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.28-1.98 (m, 10H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70-1.40 (m, 12H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (d, $J=3.2$ Гц, 3H), 0.96 (d, $J=7.6$ Гц, 3H), 0.91 (s, 3H).

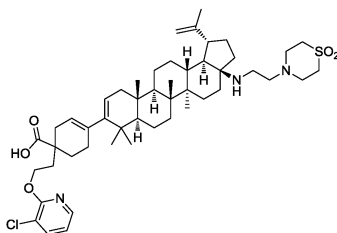
Сравнительный пример A28. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)-1-(2-((3-метилпиримидин-2-ил)окси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-фтор-3-метилпиримидин (0,018 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было выделено в виде белого твердого вещества (0,0262 г, выход 74,7%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 830,7 ($M+H^+$), время удерживания 1,707 мин (метод ЖХ/МС 20).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 7.89 (dd, $J=5.1$, 1.2 Гц, 0.35H), 7.44 (dd, $J=7.1$, 1.0 Гц, 0.35H), 7.42-7.37 (m, 0.65H), 7.22 (dd, $J=6.5$, 1.3 Гц, 0.65H), 6.81 (dd, $J=7.0$, 5.3 Гц, 0.35H), 6.29 (t, $J=6.7$ Гц, 0.65H), 5.39-5.30 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.9$ Гц, 0.65H), 5.18 (d, $J=4.6$ Гц, 0.35H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.27-2.98 (m, 12H), 2.81 (td, $J=11.1$, 4.6 Гц, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.30-2.07 (m, 10H), 2.07-1.94 (m, 4H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.69-1.40 (m, 12H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 9H), 1.02-0.86 (m, 9H).

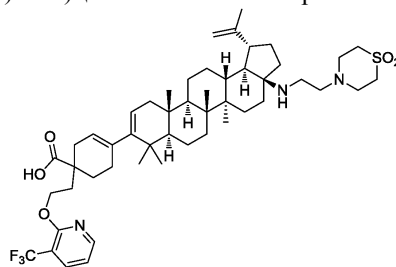
Сравнительный пример A29. Получение 1-(2-((3-хлорпиримидин-2-ил)окси)этил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 3-хлор-2-фторпиридин (0,021 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было выделено в виде белого твердого вещества (0,0156 г, выход 42,7%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 850,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,770 мин (метод ЖХ/МС 20).

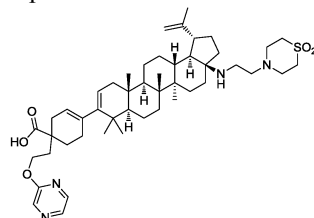
1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 7.99 (dd, $J=4.9, 1.7$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J=7.7, 1.6$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J=7.6, 4.9$ Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.45 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 3.27-2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.1, 4.8$ Гц, 1H), 2.60 (d, $J=15.7$ Гц, 1H), 2.25-1.95 (m, 10H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.68-1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.99-0.84 (m, 9H).

Сравнительный пример A30. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-хлор-3-(трифторметил)пиридин (0,029 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было выделено в виде белого твердого вещества (0,0020 г, выход 4,9%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 884,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,810 мин (метод ЖХ/МС 20).

Сравнительный пример A31. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-(пиразин-2-илокси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты

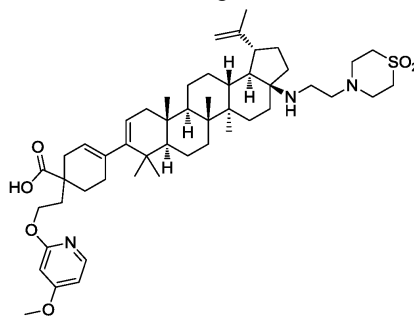


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-хлорпиразин (0,018 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке

соединение было выделено в виде белого твердого вещества (0,0102 г, выход 28,2%), TFA-соль. ЖХ/МС $m/z = 817,6$ ($M+H^+$), время удерживания 1,592 мин (метод ЖХ/МС 20).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 8.16-8.08 (m, 2H), 8.05 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.44 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.27-3.13 (m, 7H), 3.13-3.05 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.60 (d, $J=17.4$ Гц, 1H), 2.25-1.96 (m, 10H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.65-1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38-1.24 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01-0.86 (m, 9H).

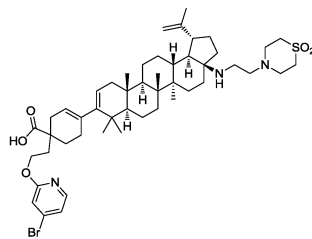
Сравнительный пример А32. Получение 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-1-(2-((4-метоксипиридин-2-ил)окси)этил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-бром-4-метоксипиридин (0,030 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было одним из двух соединений, выделенных из этой реакционной смеси. Это вещество было получено в виде белого твердого вещества (0,0068 г, выход 18,3%), TFA-соль. ЖХ/МС $m/z = 846,7$ ($M+H^+$), время удерживания 1,335 мин (метод ЖХ/МС 20).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 7.97 (d, $J=6.6$ Гц, 1H), 6.76 (dd, $J=6.6, 2.2$ Гц, 1H), 6.59 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.42 (t, $J=6.7$ Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.27-3.04 (m, 10H), 3.01 (d, $J=3.4$ Гц, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 3H), 2.15-1.96 (m, 8H), 1.85 (td, $J=12.2, 3.3$ Гц, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.66-1.38 (m, 10H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (br. s., 2H), 1.07 (s, 3H), 1.01-0.85 (m, 9H).

Сравнительный пример А33. Получение 1-(2-((4-бромпиридин-2-ил)окси)этил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты

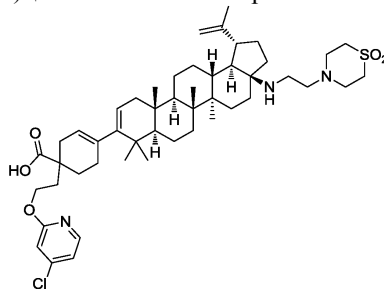


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2-бром-4-метоксипиридин (0,030 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было одним из двух соединений, выделенных из этой реакционной смеси. Это вещество было получено в виде белого твердого вещества (0,0045 г, выход 12,2%), TFA-соль. ЖХ/МС $m/z = 894,5$ ($M+H^+$), время удерживания 1,672 мин (метод ЖХ/МС 20).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 8.09 (d, $J=5.9$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J=5.9, 2.2$ Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.16 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 3.27-2.98 (m, 12H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=18.7, 2.8$ Гц, 1H), 2.24-1.96 (m, 11H),

1.87-1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 7H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14-1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 3H), 0.96-0.91 (m, 3H), 0.90 (s, 3H).

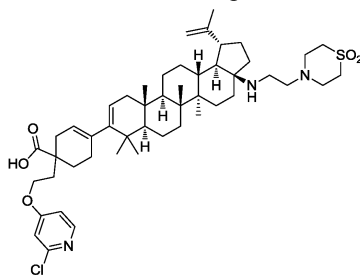
Сравнительный пример A34. Получение 1-(2-((4-хлорпиридин-2-ил)окси)этил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2,4-дихлорпиридин (0,024 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было одним из двух соединений, выделенных из этой реакционной смеси. Это вещество было получено в виде слегка желтоватого твердого вещества (0,0143 г, выход 38,7%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 850,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,637 мин (метод ЖХ/МС 20).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 8.11 (d, $J=5.9$ Гц, 1H), 6.91 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.83 (dd, $J=5.9, 2.2$ Гц, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.17 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 3.27-2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.2, 4.8$ Гц, 1H), 2.60 (d, $J=16.6$ Гц, 1H), 2.26-1.97 (m, 11H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 4H), 1.67-1.38 (m, 11H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.99-0.86 (m, 9H).

Сравнительный пример A35. Получение 1-(2-((2-хлорпиридин-4-ил)окси)этил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с методикой, описанной для получения 2-(2-(1-карбокси-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-октадекагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)этокси)изоникотиновой кислоты, за исключением того, что в данном случае 2,4-дихлорпиридин (0,024 г, 0,161 ммоль) использовали вместо 2-хлоризоникотиновой кислоты, и в данном случае использовали меньше 1,0 М раствора трет-бутоксид калия в THF (0,129 мл, 0,129 ммоль). Указанное в заголовке соединение было одним из двух соединений, выделенных из этой реакционной смеси. Это вещество было получено в виде слегка желтоватого твердого вещества (0,0168 г, выход 41,2%), TFA-соль. ЖХ/МС m/z = 850,6 ($M+H^+$), время удерживания 1,809 мин (метод ЖХ/МС 20).

1H ЯМР (400 МГц, смесь 1:1 $CDCl_3$ и CD_3OD , CD_3OD фиксация) δ 8.00 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 6.90 (dd, $J=5.6, 1.7$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.9$ Гц, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.28-2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.0, 4.6$ Гц, 1H), 2.58 (d, $J=15.4$ Гц, 1H), 2.26-1.96 (m, 11H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.67-1.38 (m, 11H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 8H), 1.01-0.86 (m, 9H).

Анализ на культурах клеток ВИЧ

Клетки

Клетки MT-2 и клетки 293T были предоставлены в рамках программы NTH AIDS Research and Ref-

erence Reagent Program (программа по референсным реагентам и исследованиям СПИД Национального института здравоохранения). Линии клеток пересеивали дважды в неделю либо в среде RPMI 1640 (MT-2), либо в среде DMEM (среда Игла, модифицированная по Дульбекко) (293T, HeLa), дополненных 10% инактивированной нагреванием сыворотки плода коровы (FBS), 100 ед./мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина. Среда DMEM дополнительно дополняли 10 мМ HEPES буфера, pH 7,55, 2 мМ L-глутамин и 0,25 мкг/мл амфотерицина В.

Вирусы

Вирус NLRepRluc содержит маркер люциферазы Renilla вместо вирусного гена nef. Провирусная плаزمиды pNLRepRluc была сконструирована в Bristol-Myers Squibb, начиная с провирусного клона NL4.3 (подтип В), который был получен в рамках программы NIH AIDS Research и Reference Reagent Program. Родительский рекомбинантный вирус дикого типа (WT) (NLRepRlucP373S) был выделен из NLRepRluc, и он содержит дополнительную замену серина на Р373 в Gag (в пределах спейсера SP1), самый распространенный вариант 373 в подтипе В. Другие рекомбинантные вирусы (A364V, V370A/AT371 и "Т332S тройной" (Т332S/V362I + R41G протеазы ВИЧ-1)) были созданы посредством сайт-направленного мутагенеза плазмиды pNLRepRlucP373S для введения тех аминокислотных замен в Gag и протеазе. ДНК рекомбинантного вируса затем использовали для создания вирусных штаммов для трансфекции клеток 293Т (набор Lipofectamine PLUS, Invitrogen). Титры вирусных штаммов определяли с использованием конечного показателя люциферазного анализа (Dual-Luciferase® Reporter Assay System, Promega, Milwaukee, WI, USA).

Многоцикловый анализ на восприимчивость к лекарственным средствам

Осадки клеток MT-2 инфицировали NLRepRlucP373S Gag сайт-направленными вирусами, где начальный инокулят репортерных штаммов нормализовали с использованием эквивалентных конечному показателю сигналов активности люциферазы. Такие клеточно-вирусные смеси ресуспендировали в среде, инкубировали в течение 1 ч при 37°C/CO₂ и добавляли в 96-луночные планшеты, содержащие соединения, при конечной плотности клеток 10000 клеток на лунку. Тестируемые соединения 3-кратно последовательно разводили в 100% DMSO и анализировали при конечной концентрации DMSO 1%. После инкубирования в течение 4-5 суток при 37°C/CO₂ определяли количества вирусов по активности Renilla (Dual-Luciferase® Reporter Assay System, Promega). Конечную люминисценцию детектировали на Wallac Trilux (PerkinElmer).

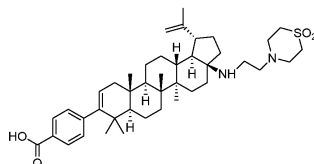
Концентрации при 50%-ном ингибировании (EC₅₀) вычисляли с использованием экспоненциальной формы уравнения медианного эффекта, где Процент ингибирования = $1/[1+(EC_{50}/\text{концентрация лекарственного средства})^m]$, где m является параметром, который отражает наклон кривой концентрация-ответ. За фоновый эффект был принят остаточный сигнал, наблюдаемый при ингибировании при наивысшей концентрации контрольного ингибитора протеазы, NFV (3 мкМ).

Концентрации при 90%-ном ингибировании (EC₉₀) вычисляли с использованием экспоненциальной формы уравнения медианного эффекта, где $EC_F = [(F/(100-F))^{1H} \times EC_{50}]$, где H представляет собой параметр, который отражает наклон кривой концентрация-ответ. За фоновый эффект был принят остаточный сигнал, наблюдаемый при ингибировании при наивысшей концентрации контрольного ингибитора протеазы, NFV (3 мкМ).

Анализ на культурах клеток ВИЧ

ВИЧ-1 NL₄-3, экспрессирующий ген люциферазы Renilla, превращали в gag V370A/AT371 вирус посредством сайт-направленного мутагенеза. A364V является сайт-направленным мутантом.

T332s/V362I/Pr R41G (N14.3, филогенетическая ветвь В) вирус был получен следующим образом: Отбор по устойчивости вируса ВИЧ-1, штамм NL4-4, с использованием являющегося ингибитором созревания (MI) ВИЧ соединения



начинали при EC₅₀ для этого вируса (2 нМ), с двухкратным увеличением концентрации являющегося ингибитором созревания соединения при каждом пассаже. При пассаже 8 вирус собирали и секвенировали. Популяция отобранного вируса содержала Gag аминокислотные замены T332S и V362I и замену R41G в протеазе. Эти замены затем встраивали в NLRepRlucP373, производное клона ВИЧ-1 NL₄-3, модифицированное таким образом, чтобы оно содержало P373S, наиболее распространенную полиморфную замену в подтипе В в положении 373, и ген люциферазы Renilla вставляли в локус nef.

Появление выбранных замен в генетическом фоне дикого типа (wt) обсуждается здесь ниже.

Начиная с вируса дикого типа, замена R41G в протеазе ВИЧ была обнаружена в одной из трех отборах in vitro по устойчивости MI-соединения, указанного выше, вместе с Gag V362I и Gag T332S. R41G не является основной заменой, обуславливающей устойчивость к PI¹, и не представлена в базе данных LANL (Лос-Аламосская национальная лаборатория) (2010). Имеется единственное сообщение о R41G,

ассоциированной с отбором *in vitro* по устойчивости к проходящим клинические испытания PIⁱⁱ. Однако в этом случае R41G сама не придавала устойчивость к PI. Родственная замена, R41K, является обычным полиморфом подтипа В (27% базы данных LANL), и R41K может быть вовлечена в возникновение устойчивости протеазы к проходящему клинические испытания ингибитору протеазыⁱⁱⁱ. R41 располагается в петле, проксимальной к сайту связывания субстрата протеазы ВИЧ-1, и эта замена может действовать аллостерически, чтобы способствовать закрытию кармана активного сайта протеазы над субстратом, тем самым обеспечивая катализ. Возможно, что R41G изменяет динамику движения петли и конечное расположение петли, что может заставлять активный сайт лучше распознавать основные отобранные с использованием MI-соединения (указанного выше) замены (V362I/T332S). Анализ замен V362I/T332S/Pr R41G и их воздействия на восприимчивость к MI-соединению и рост вируса описаны в приведенной ниже табл. 1.

Таблица 1: Противовирусная чувствительность сайт-направленных мутантов

Группа	Генотип	Титр вируса, TCID ₅₀ (x10 ⁵ /мл)			Кратность wt	
		CPE	Rluc	RT	MI- Соединение	BVM (Бевиримат)
Ключевые замены						
Перекрестные воздействия T332S и Pr R41G на V362I						
6	V362I	2,6	1,6	2,6	2,2	0,6
	T332S	2,6	6,6	0,4	1,9	23
	R41G протеазы	2,6	2,6	1,0	1,5	1,9
	ВИЧ					
	T332S/V362I/	4,1	6,6	4,1	5,7	3,1
	T332S/prR41G	0,6	1,0	0,4	6,1	4,2
	V362I/prR41G	0,6	1,6	0,6	9,3	3,9
	T332S/V362I/Pr41G	0,3	1,6	0,1	217	10

Конструировали вирусы, которые содержат комбинации T332S и R41G в протеазе ВИЧ, с и без V362I). Вирусы только с единственной заменой являются лишь примерно 2-кратно менее чувствительными к MI-соединению, тогда как двойные комбинации этих 3 замен являются от 5,7-кратно до 9,3-кратно менее чувствительными. Вирус с тройной заменой является намного менее чувствительным к MI-соединению, что свидетельствует о том, что R41G замена в протеазе может "перекрестно взаимодействовать" с Gag заменами с дальнейшим снижением чувствительности к MI-соединению, что является неожиданным открытием. Таким образом, T332S/V362I сайт-направленный мутантный (SDM) вирус демонстрирует кратность изменения, составляющую лишь 5,7, но добавление R41G замены в протеазу по существу увеличивает FC (кратность изменения) до 217.

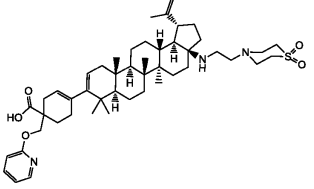
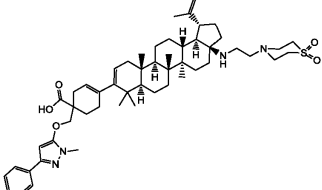
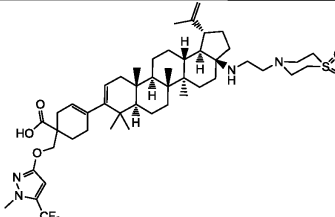
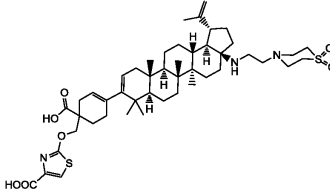
ⁱJohnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. *Top HIV Med.* 2009 Dec; 17(5): 138-45.

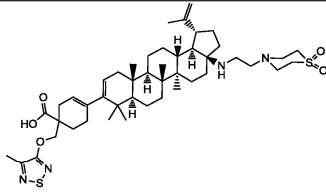
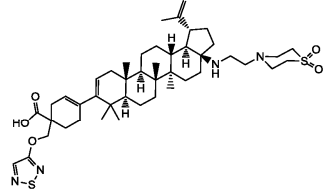
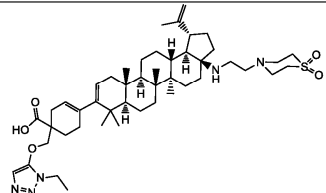
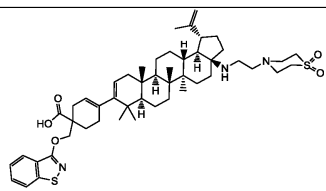
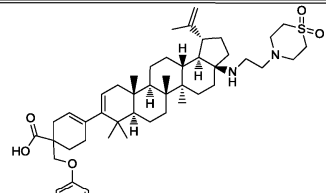
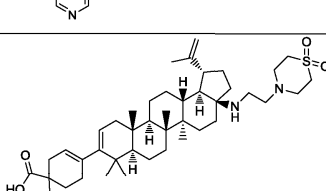
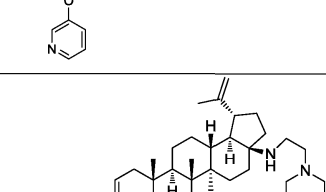
ⁱⁱDierynck, I, Van Markck, H, Van Ginderen, M, Jonckers, TH, Nalam, MN, Schiffer, CA, Raoof, A, Kraus, G, Picchio, G. TMC310911, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, shows *in vitro* an improved resistance profile и higher genetic barrier to resistance compared

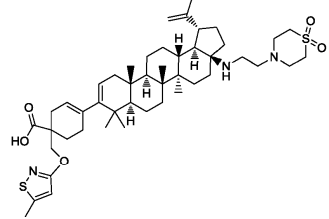
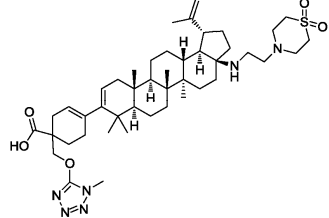
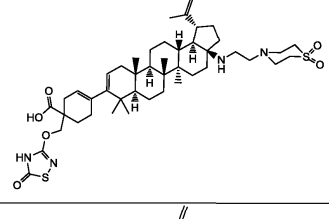
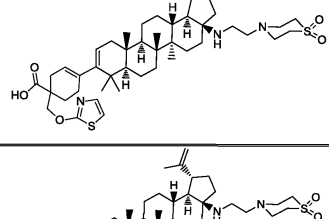
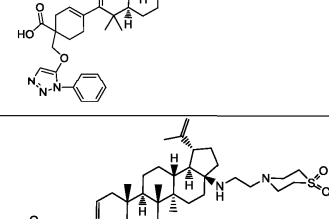
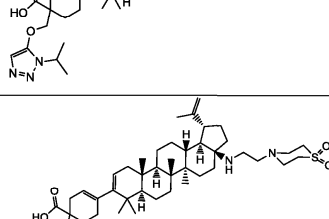
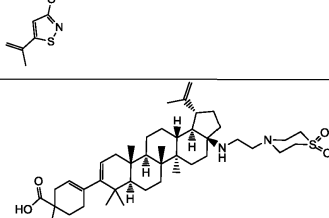
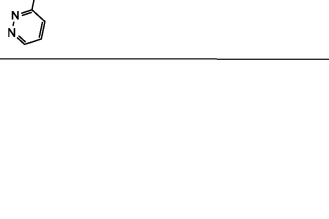
ⁱⁱⁱStray KM, Callebaut C, Glass B, Tsai L, Xu L, Muller B, Krausslich HG, Cihlar T. Mutations in multiple domains of Gag drive the emergence of *in vitro* resistance to the phosphonate-containing HIV-1 protease inhibitor GS-8374. *J Virol.* 2013 87:454-63

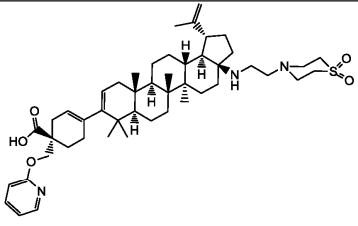
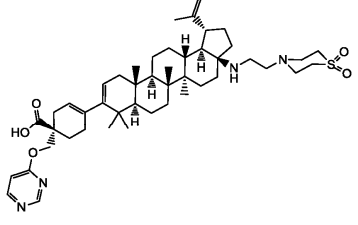
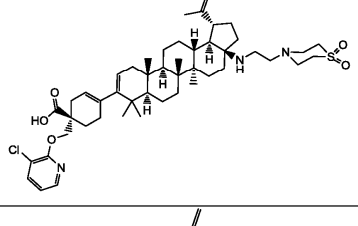
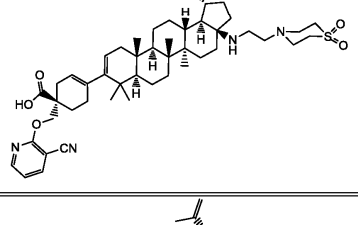
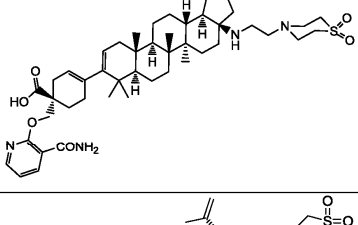
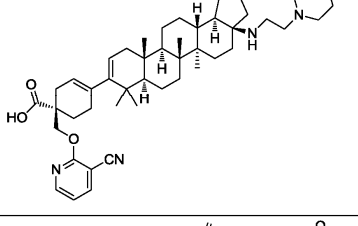
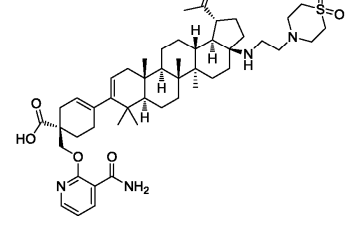
Все три рекомбинантных вируса использовали, как описано выше, в анализе на культуре клеток ВИЧ для NL₄₋₃ вируса. Данные по EC₅₀ WT, EC₅₀ V370A/AT371, EC₅₀ A364V и EC₅₀ T332s/V362I/Pr R41G для соединений приведены в табл. 2.

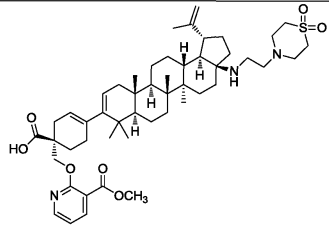
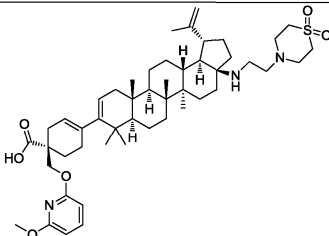
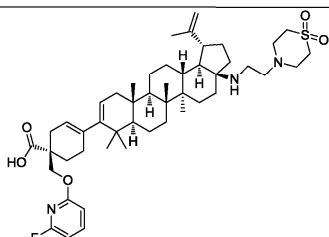
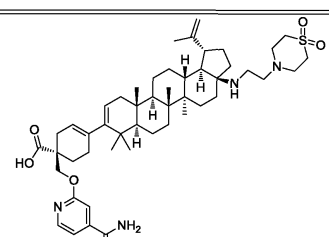
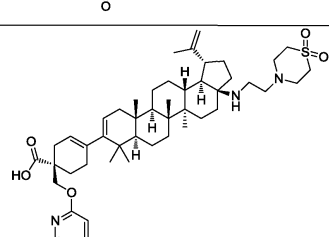
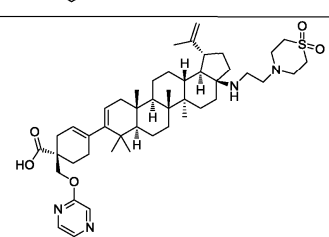
Ключ к биологическим данным по значениям EC_{50}

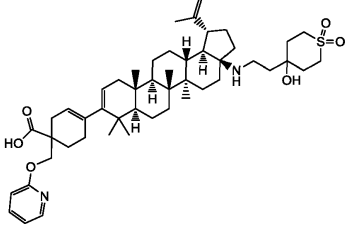
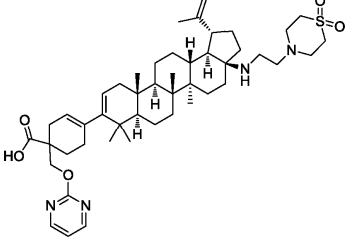
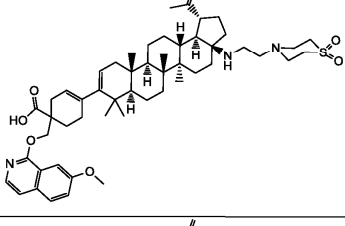
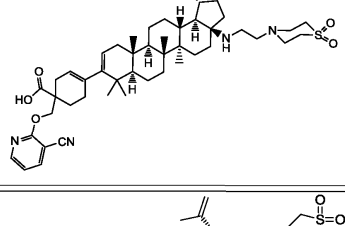
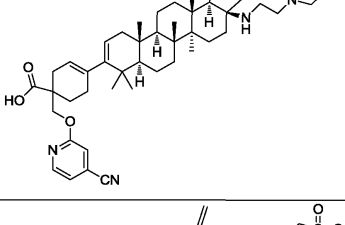
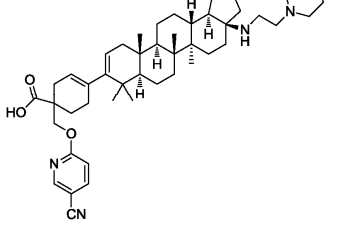
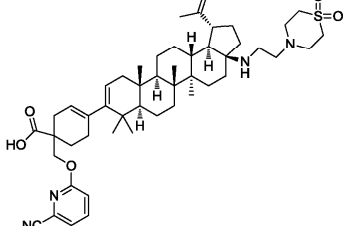
Соединения с $EC_{50} > 0,05$ мкМ		Соединения с $EC_{50} < 0,05$ мкМ			
Группа "В"		Группа "А"			
Пр. №	Структура	WT EC_{50} (мкМ)	V370A/ $\Delta T371$ EC_{50} (мкМ)	A364V EC_{50} (мкМ)	T332S/ V362I/ pr41G EC_{50} (мкМ)
1		0,003	0,017	0,011	0,014
2		3,000	-	1,941	3,000
3		0,009	-	2,218	2,167
4		B	B	B	B

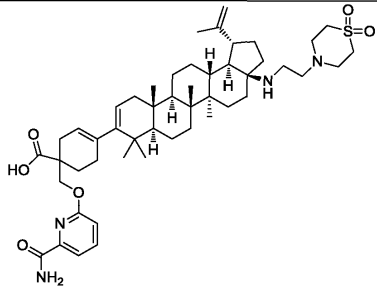
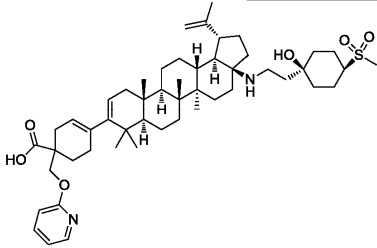
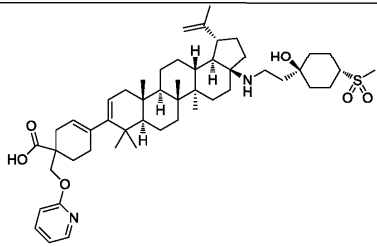
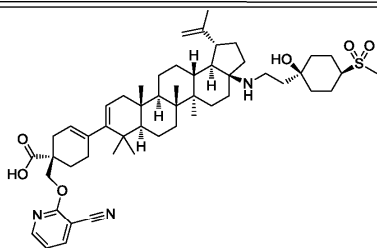
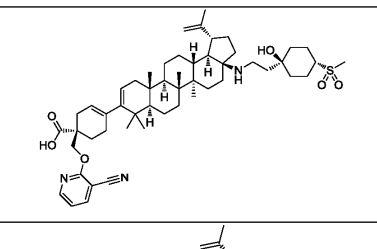
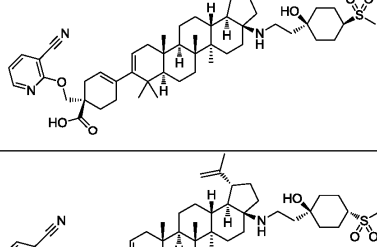
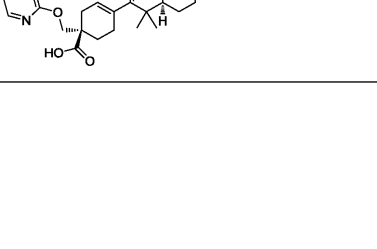
5		0,003	0,015	0,015	0,015
6		A	A	B	A
7		0,002	0,192	0,095	0,192
8		A	A	A	A
9		0,002	-	0,035	0,014
10		0,002	-	0,027	0,006
11		0,002	-	0,018	0,008

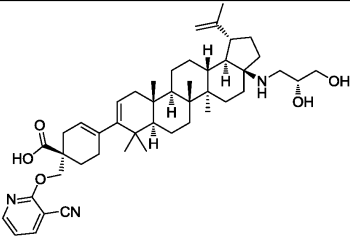
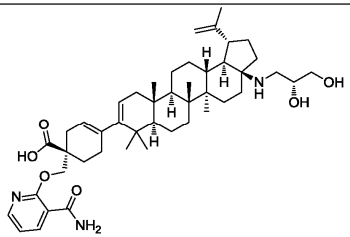
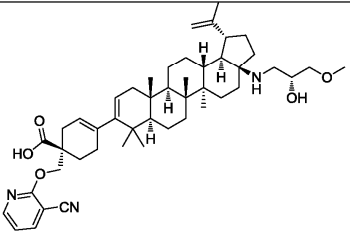
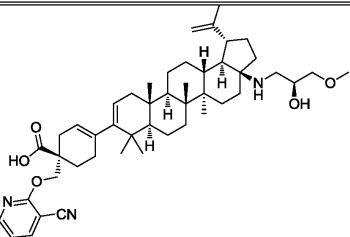
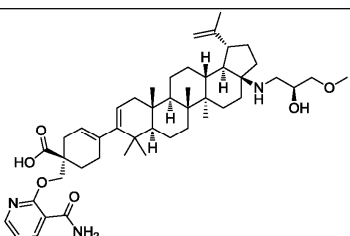
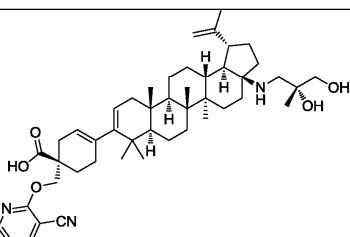
12		A	A	A	A
13		0,002	0,007	0,024	0,007
14		0,027	B	B	B
15		0,004	0,390	2,376	0,390
16		0,005	0,030	0,032	0,030
17		0,003	0,015	B	0,015
18		0,002	A	0,011	0,014
19		0,003	0,047	0,036	0,047

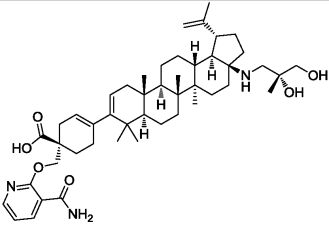
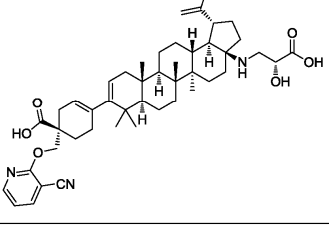
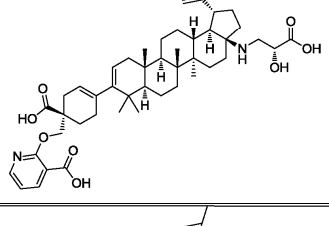
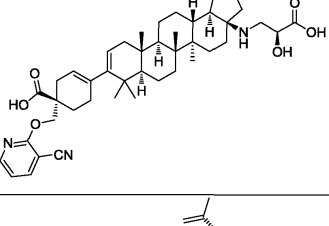
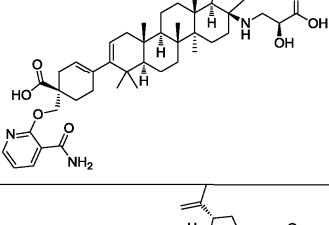
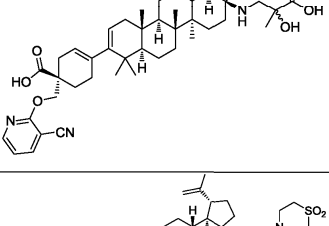
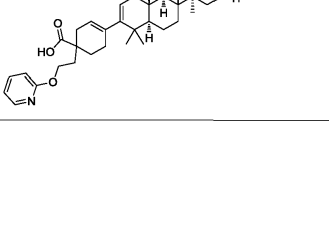
20		A	A	A	A
21		A	B	A	B
22		0,005	0,015	0,008	0,015
23		0,002	A	B	0,006
24		0,002	0,012	0,008	0,012
25		0,002	0,010	0,018	0,010
26		0,005	0,041	0,028	0,041

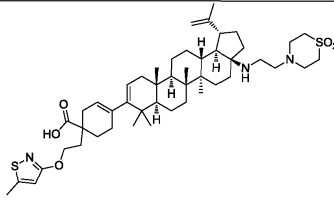
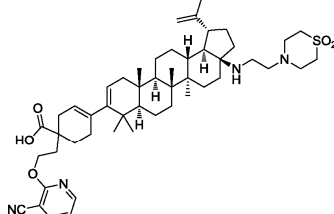
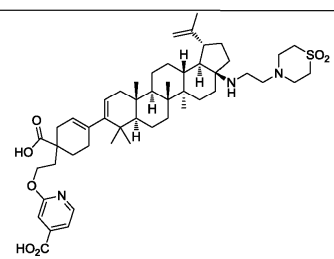
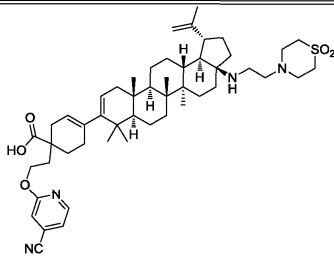
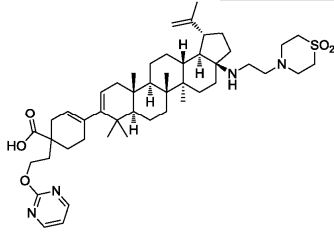
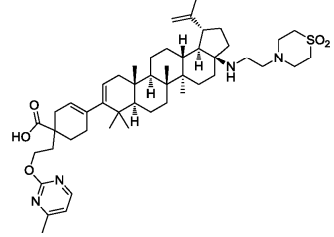
27		A	A	A	A
28		0,003	0,021	0,021	0,021
29		0,005	0,021	0,005	0,021
30		A	A	A	A
31		0,002	0,009	0,006	0,009
32		A	A	A	A

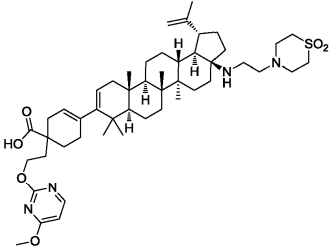
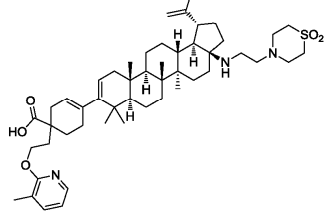
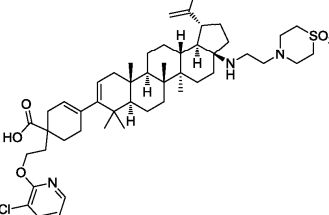
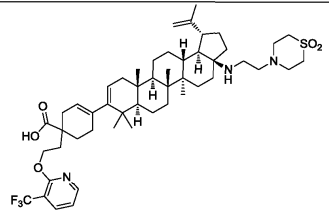
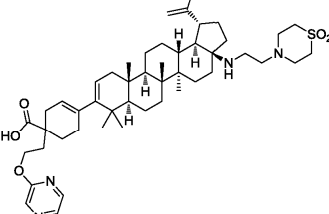
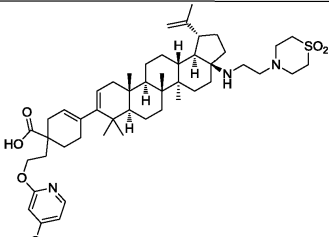
33		0,005	A	0,016	A
34		0,002	0,013	A	0,013
35		0,007	B	0,024	B
36		0,003	0,011	0,005	0,011
37		A	B	B	B
38		0,002	0,232	0,029	0,232
39		0,014	B	A	B

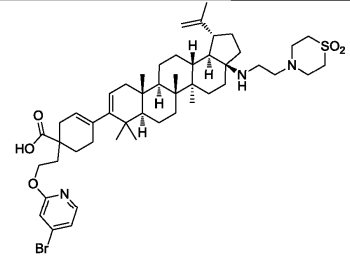
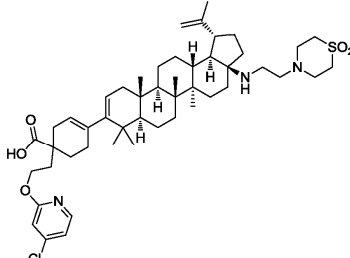
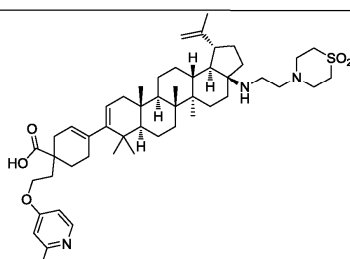
40		0,004	0,233	0,271	0,233
A1		0,005	0,026	0,009	0,026
A2		0,001	0,008	0,014	0,008
A3		0,004	0,005	0,011	0,005
A4		0,004	0,006	0,026	0,006
A5		0,002	0,003	0,006	0,003
A6		0,002	0,008	0,005	0,008

A7		0,003	0,005	0,477	0,005
A8		0,004	0,023	0,176	0,023
A9		0,003	0,012	0,300	0,012
A1 1		0,011	0,017	0,281	0,017
A1 2		0,002	0,059	0,069	0,059
A1 3		0,002	0,027	0,831	0,027

A1 4		0,005	0,110	0,114	0,110
A1 5		0,003	0,010	0,794	0,010
A1 6		0,010	0,068	0,139	0,068
A1 7		0,003	0,015	3,000	0,015
A1 8		0,008	0,027	0,192	0,027
A1 9		0,003	0,020	B	0,020
A2 0		A	A	A	A

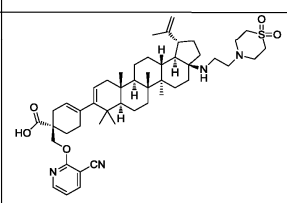
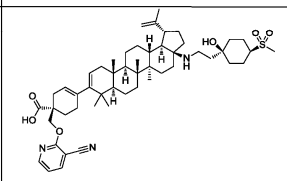
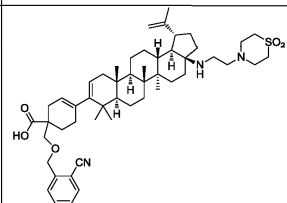
A2 1		0,003	0,018	0,017	0,018
A2 2		0,004	0,013	0,027	0,013
A2 3		0,007	B	0,333	0,193
A2 4		0,001	3,000	0,007	3,000
A2 5		A	A	A	A
A2 6		0,005	B	B	B

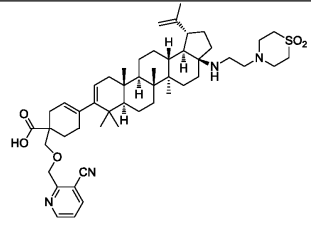
A2 7		0,022	B	B	3,000
A2 8		A	0,068	B	0,068
A2 9		0,005	0,003	0,004	0,003
A3 0		0,013	0,223	3,000	0,223
A3 1		0,003	B	3,000	B
A3 2		0,006	B	B	0,419

A3 3		0,006	B	1,787	0,419
A3 4		0,002	B	0,064	0,096
A3 5		A	3,000	0,233	B

В приведенной ниже табл. 3 указаны два соединения, соответствующие двум воплощениям изобретения (соединения примеров 25 и A3), которые тестировали и сравнивали с двумя другими (сравнительными) соединениями, не входящими в объем изобретения. Для каждого соединения были определены значения EC_{50} (WT) или EC_{90} (смотри идентифицированные штаммы ниже, в том числе тройной мутант T332S/V362I/pr R41G).

Таблица 3

Пр.		WT EC_{50} (мкМ)	delV370/ T371A EC_{90} (мкМ)	A364V EC_{90} (мкМ)	T332S/ V362I/ prR41G EC_{90} (мкМ)
25		0,002	0,002	0,041	0,021
A3		0,004	0,015	0,166	0,017
Сравнительное соединение		0,003	2,418	0,228	2,418

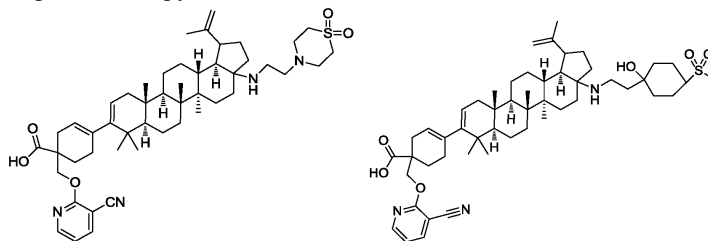
Срав- нитель- ное соеди- нение		0,002	1,464	0,340	1,464
--	---	-------	-------	-------	-------

Как можно видеть из табл. 3, два идентифицированных соединения по изобретению имели лучшие значения ЕС₉₀ по сравнению со сравнительными соединениями при тестировании против конкретных мутантных штаммов, идентифицированных выше.

Вышеизложенное раскрытие изобретения является лишь иллюстративным, и его никоим образом не следует понимать как ограничивающее объем или основополагающие принципы изобретения. В действительности, различные модификации изобретения в дополнение к тем, которые продемонстрированы и описаны в данном документе, станут очевидными для специалистов в данной области из приведенных примеров и вышеизложенного описания. Такие модификации также входят в объем притязаний согласно прилагаемой формуле изобретения.

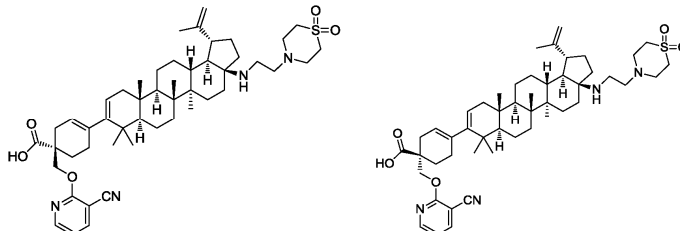
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



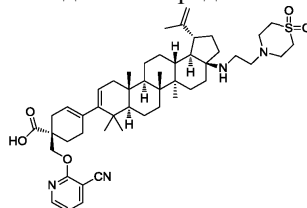
их диастереомеров и их фармацевтически приемлемых солей.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



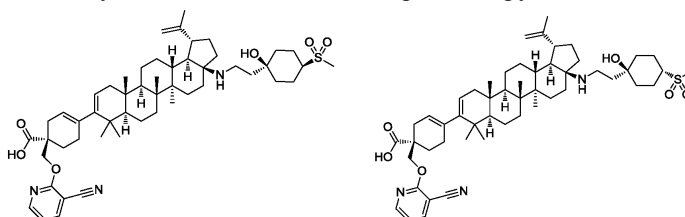
и их фармацевтически приемлемых солей.

3. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



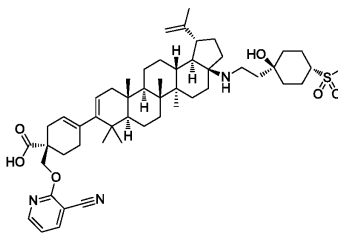
или его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из



и их фармацевтически приемлемых солей.

5. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемые соли.

6. Противовирусная фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент и/или разбавитель.

7. Способ лечения человека, инфицированного вирусом ВИЧ, включающий введение указанному человеку противовирусного эффективного количества соединения по любому из пп.1-5.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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