

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992455** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(22) Дата подачи заявки
2013.12.06

(51) Int. Cl. *C07C 205/57* (2006.01)
C07D 301/32 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07C 51/347 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ СИНТЕЗА АНАЛОГА ПРОСТАЦИКЛИНА

(31) 61/734,672; 61/777,882

(32) 2012.12.07; 2013.03.12

(33) US

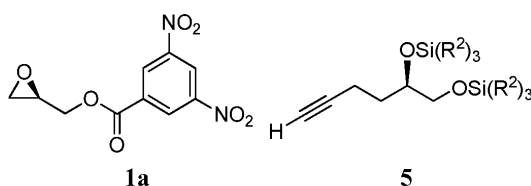
(62) 201591093; 2013.12.06

(71) Заявитель:
**КАЙМАН КЕМИКАЛ КОМПАНИ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:
**Херинг Кирк Уилльям, Шамбурнье
Жилль, Эндрес Грегори Уилльям,
Федий Виктор, Крелл Томас Джеймс,
П, Махмуд Хуссейн Махмуд (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение предлагает соединение формулы 1a и способ его очистки. Также изобретение предлагает способ получения соединения формулы 5, где каждый R² независимо выбирают из C₁₋₆алкила или фенила. Способы данного изобретения включают стадии, которые позволяют получать улучшенные выходы и меньше побочных продуктов, чем в традиционных способах. В способах данного изобретения применяются реагенты (например, реагенты-окислители), которые менее токсичны, чем те, которые используются в традиционных способах (например, оксалил хлорид). Со способами настоящего изобретения получают соединения с улучшенными показателями э.и. и химической чистоты; таким образом устраняется необходимость использования дополнительных хроматографических стадий. А также, способы данного изобретения пригодны для масштабирования процессов получения коммерческих количеств конечного продукта.



A2

201992455

201992455

A2

СПОСОБЫ СИНТЕЗА АНАЛОГА ПРОСТАЦИКЛИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

По данной заявке РСТ испрашивается приоритет предварительных заявок США за номерами 61/734672, зарегистрированной 7 декабря 2012 г., и 61/777 882, зарегистрированной 12 марта 2013 г. Настоящим оба эти документа включены во всей своей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам и промежуточным соединениям для получения аналога простациклина, которые полезны в лечении гипертензии и других заболеваний.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

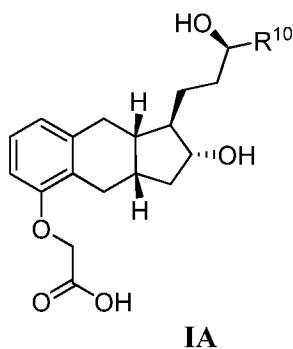
Производные и аналоги простациклина являются полезными фармацевтическими соединениями, обладающими такой активностью, как подавление агрегации тромбоцитов, снижение желудочной секреции, ингибирование повреждения, вазодилатация и бронходилатация.

Трепростинил является синтетическим производным простациклина, которое в настоящее время продаваемый под торговым названием Remodulin® (Ремодулин) в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) благодаря его способности подавлять легочную артериальную гипертензию. Трепростинил впервые описан в патент США № 4306075.

Производные простациклина традиционно синтезируют с использованием различных способов, описанных в публикации *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1890–1902, *Drug of the Future*, **2001**, 26(4), 364–374, патентах США №№ 4306075; 6441245; 6528688; 6700025; 6765117; 6809223 и публикациях патентных заявок США №№ 2009/0163738, 2011/0319641 A1, а также в публикации канадской патентной заявки № 2710726 A1. Содержание этих документов включено во всей своей полноте в данную заявку посредством ссылки. В этих публикациях также раскрыты способы и промежуточные соединения, применимые в получении трепростинила. Однако способы, описанные в этих источниках, имеют один или несколько недостатков, включая токсичные реагенты–окислители, сниженные выходы, повышенные уровни примесей, плохую способность к масштабированию, многократные стадии хроматографической очистки промежуточных и конечных продуктов. Таким образом, по–прежнему существует потребность в безопасном, масштабируемом, эффективном и экономичном способе получения трепростинила.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

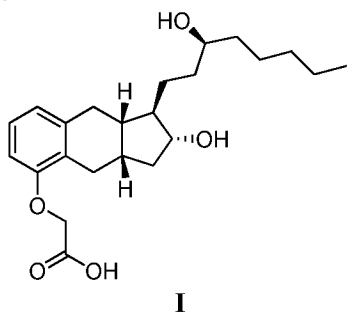
Как описано в данном документе, настоящее изобретение предлагает способы получения аналога простациклина **Формулы IA**:



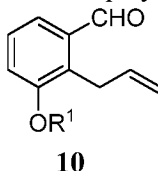
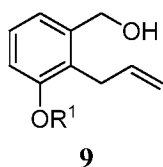
или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{10} представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил.

Способы данного изобретения включают стадии, которые позволяют получать улучшенные выходы и меньше побочных продуктов, чем в традиционных способах. В способах данного изобретения применяются реагенты (например, реагенты-окислители), которые менее токсичны, чем те, которые используются в традиционных способах (например, оксалил хлорид). Многие из способов настоящего изобретения не требуют дополнительной хроматографической очистки промежуточных соединений и позволяют получать промежуточные соединения с улучшенными энантиомерным избытком (э.и.) и химической чистотой. А также, способы данного изобретения пригодны для масштабирования процессов получения коммерческих количеств конечного продукта.

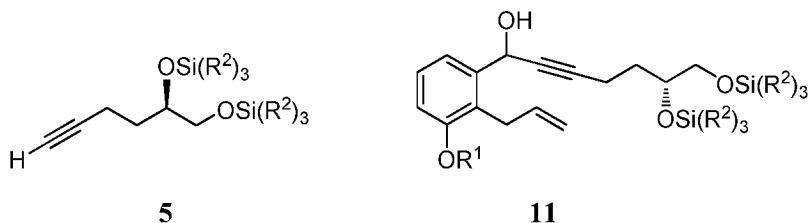
В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: i) проведения реакции соединения Формулы 9 с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы 10



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил и окислительный агент включает MnO_2 или периодинан Десса–Мартина; ii) проведения реакции соединения Формулы 10 с соединением Формулы 5 в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы 11, где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила; и



iii) преобразования соединения Формулы 11 в соединение Формулы I.

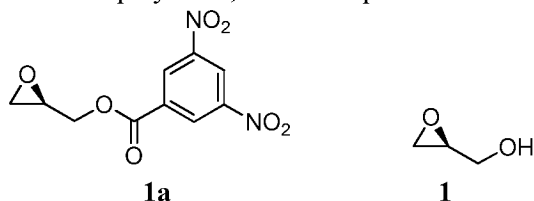
В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **i)**, включает галогенированный органический растворитель. Например, органический растворитель, используемый в стадии **i)**, включает дихлорметан, хлороформ или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii**), включает реагент алкиллитий. Например, основание, используемое в стадии **ii**), включает *втор*-бутиллитий.

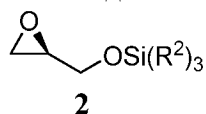
В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир,

метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

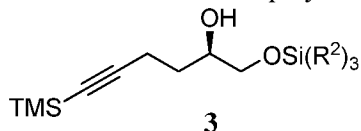
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



в) проведения реакции соединения Формулы 1 с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы 2;



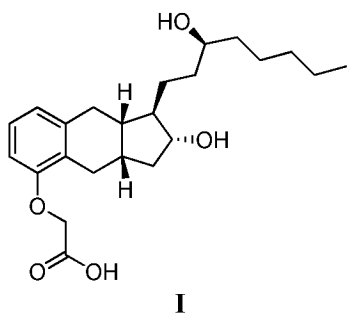
vi) проведения реакции соединения Формулы 2 с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы 3; и



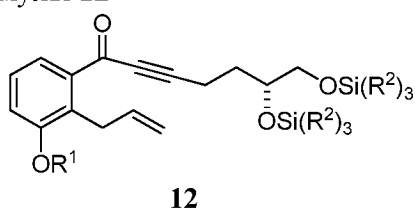
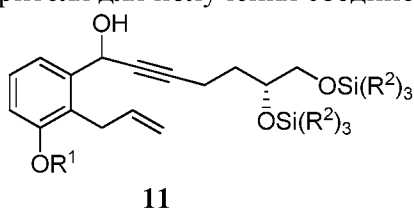
vii) преобразования соединения Формулы 3 в соединение Формулы 5.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения

Формулы I

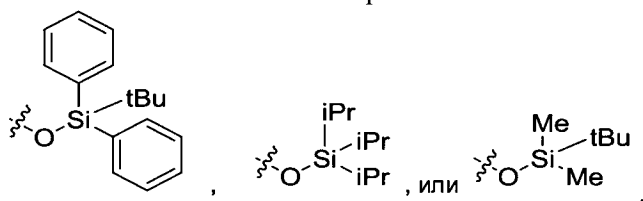


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **viii)** проведения реакции соединения Формулы **11** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **12**



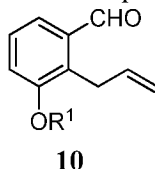
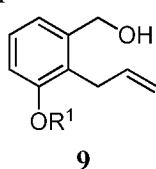
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, и окислительный агент включает MnO_2 ; и **ix)** преобразования соединения Формулы **12** в соединение Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления каждую из $-OSi(R^2)_3$ групп в соединениях Формул **11** и **12** независимо выбирают из

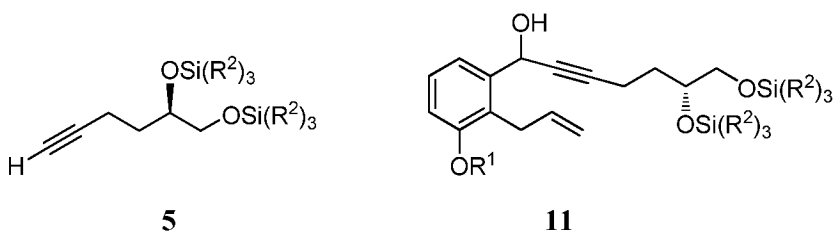


В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **viii)**, включает галогенированный органический растворитель. В некоторых примерах галогенированный органический растворитель, используемый в стадии **viii)**, включает дихлорметан, хлороформ или любую их комбинацию.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **10**



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил и окислительный агент включает MnO_2 или периодиан Десса–Мартина; и **ii)** проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5**

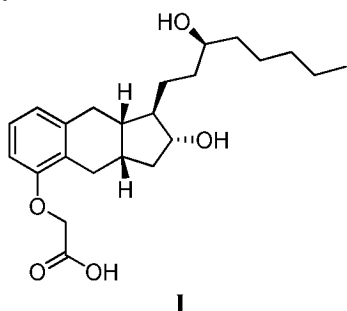


в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11**.

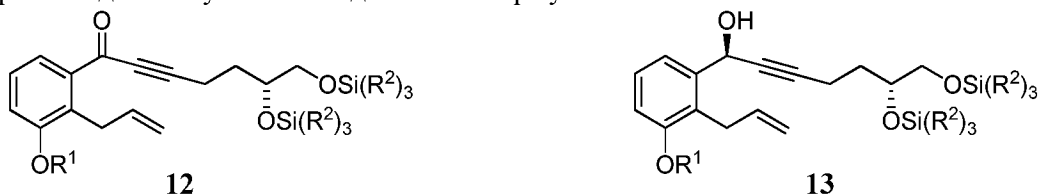
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii**), включает реагент алкиллитий. Например, реагент алкиллитий, используемый в стадии **ii**), включает *втор*-бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **x**) проведения реакции соединения Формулы **12** с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **13**



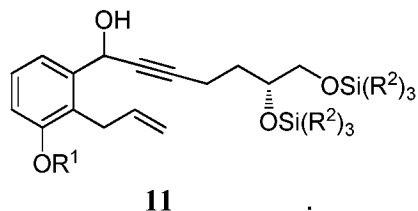
где органический растворитель включает ТГФ, R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, и каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; и **xi**) преобразования соединения Формулы **13** в соединение Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель, используемый в стадии **x**), включает хиральное борановое соединение. И в некоторых примерах хиральное борановое соединение выбирают из (R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборолы, (R)-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборолы, (R)-1-бутил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборолы, (R)-тетрагидро-1,3,3-

трифенил-1Н,3Н-пирроло[1,2-с][1,3,2]оксаборола, (4S)- 2-метил-4,5,5-трифенил-1,3,2-оксазаборолидина или любой их комбинации.

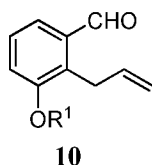
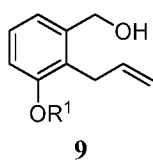
В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **x**), дополнительно включает толуол.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii**) проведения реакции соединения Формулы **11** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12**, где окислительный агент включает MnO_2

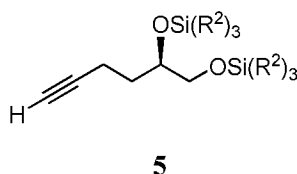


Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i**) проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**;

и



ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11**

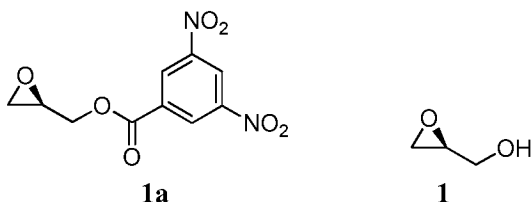


В некоторых вариантах осуществления окислительный агент включает MnO_2 или периодиан Десса-Мартина.

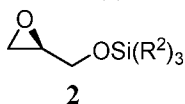
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii**), включает реагент алкиллитий. Например, реагент алкиллитий, используемый в стадии **ii**), включает *втор*-бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

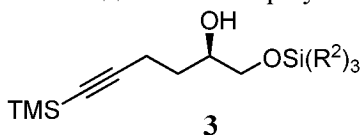
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv**) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;

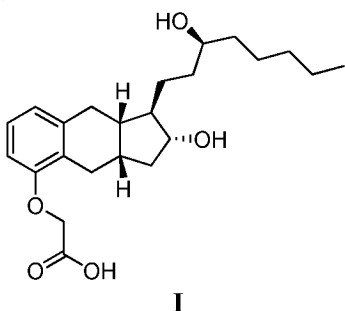


vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**; и

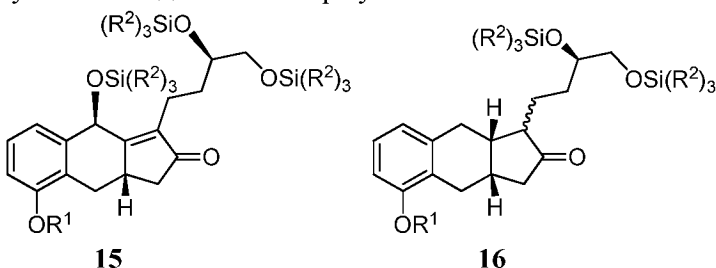


vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



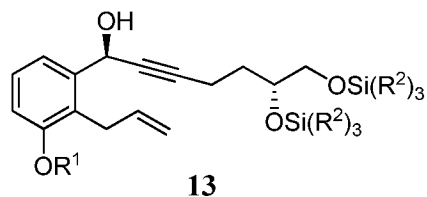
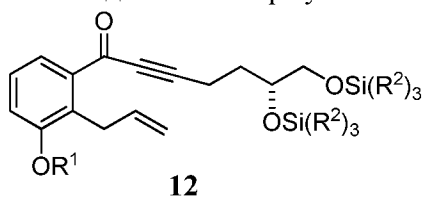
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xii)** гидрогенизации соединения Формулы **15** в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16**



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила; и **xiii)** преобразования соединения Формулы **16** в соединение Формулы **I**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x)** проведения реакции

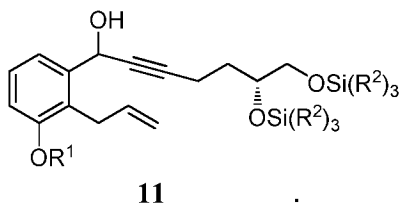
соединения Формулы 12 с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы 13



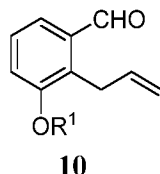
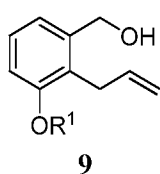
где органический растворитель включает ТГФ; и **xiv)** преобразования соединения Формулы 13 в соединение Формулы 15.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель, используемый в стадии **x)**, включает хиральное борановое соединение. И в некоторых примерах хиральное борановое соединение выбирают из (R)–1–метил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–1–бутил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–тетрагидро–1,3,3–трифенил–1H,3H–пирроло[1,2–с][1,3,2]оксаборола, (4S)– 2–метил–4,5,5–трифенил–1,3,2–оксазаборолидина или любой их комбинации.

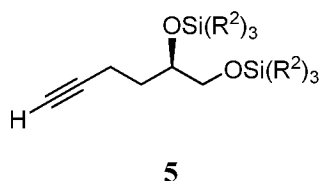
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **viii)** проведения реакции соединения Формулы 11 с окислительным агентом для получения соединения Формулы 12, где окислительный агент включает MnO₂



Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы 9 с окислительным агентом для получения соединения Формулы 10; и



ii) проведения реакции соединения Формулы 10 с соединением Формулы 5 в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы 11

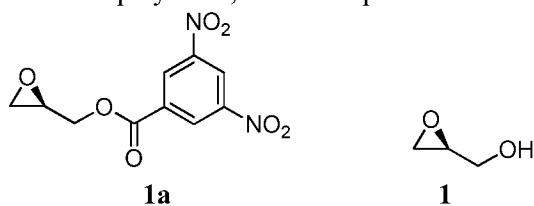


В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в стадии **i)**, включает MnO₂ или периодиан Десса–Мартина.

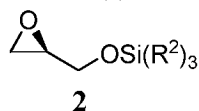
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii**), включает реагент алкиллитий. Например, реагент алкиллитий, используемый в стадии **ii**), включает *втор*-бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

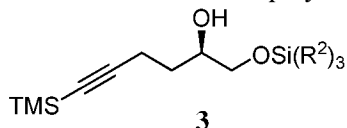
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv**) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;

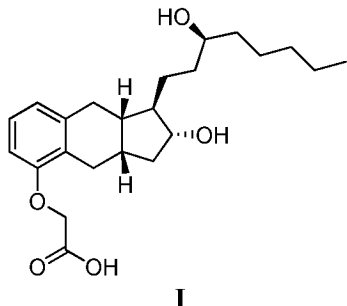


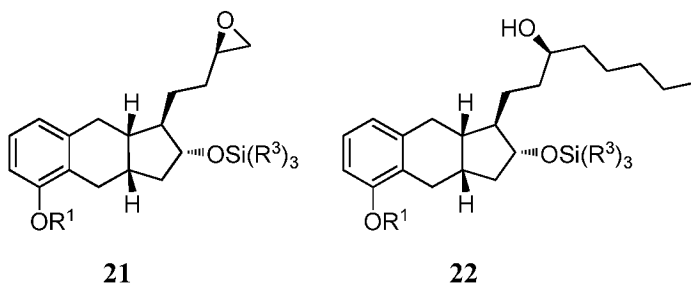
vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**; и



vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**

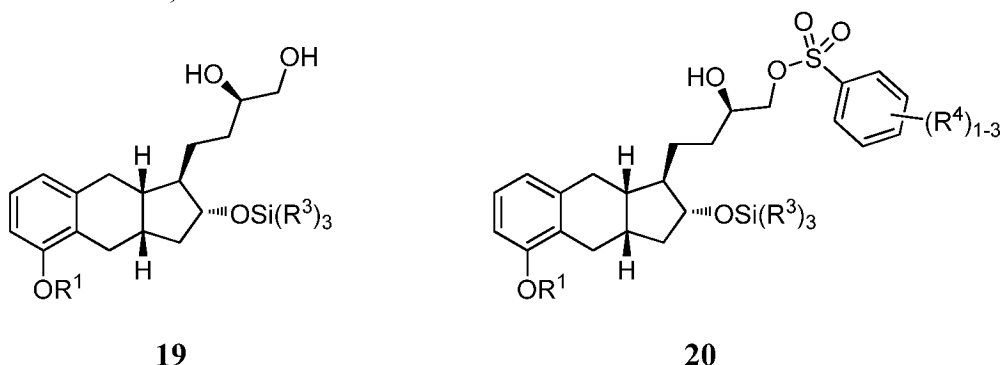




где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; и **xvi)** преобразования соединения Формулы **22** в соединение Формулы **I**.

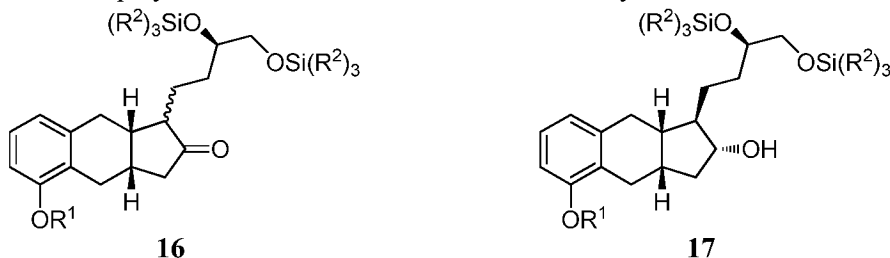
В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv)**, включает соединение или комплекс, каждый из которых включает Cu в степени окисления +1. Например, катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv)**, включает CuX , где X выбирают из галогена, ацетата, бензоата, цианида, гидроксида, нитрата или любой их комбинации. В других примерах катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv)**, включает CuI .

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xvii)** проведения реакции соединения Формулы **19** с R^4 -замещенным бензолсульфонилхлоридом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **20**, где каждый R^4 независимо выбирают из $-H$ или C_{1-3} алкила; и

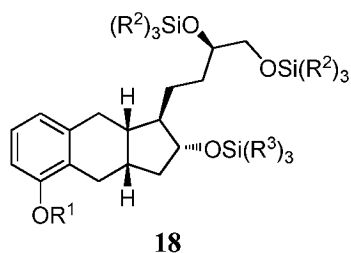


xviii) проведения реакции соединения Формулы **20** с метанолом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **21**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xix)** проведения реакции соединения Формулы **16** с восстановителем для получения соединения Формулы **17**;

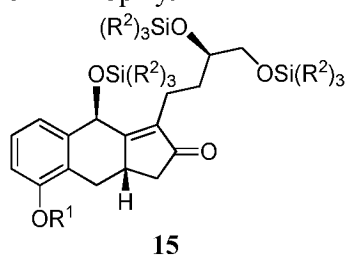


xx) проведения реакции соединения пункта **17** формулы изобретения с $Si(R^3)_3Cl$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **18**; и



xxi) выборочного снятия защиты с соединения Формулы **18** для получения соединения Формулы **19**.

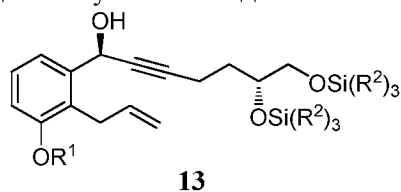
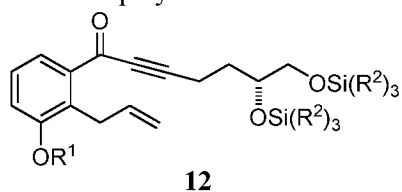
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xii)** гидрогенизации соединения Формулы **15**



в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16**.

В некоторых вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы **15** также происходит в присутствии основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x)** проведения реакции соединения Формулы **12** с восстановителем для получения соединения Формулы **13**; и

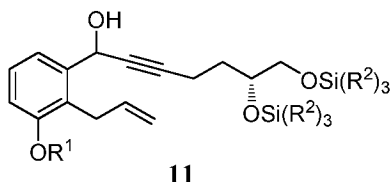


xiv) преобразования соединения Формулы **13** в соединение Формулы **15**.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель, используемый в стадии **x)**, включает хиральное борановое соединение. И в некоторых примерах хиральное борановое соединение выбирают из (R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксаборола, (R)-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксаборола, (R)-1-бутил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксаборола,

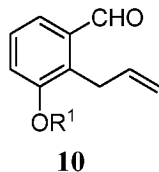
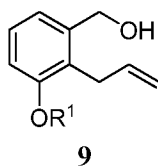
(R)-тетрагидро-1,3,3-трифенил-1H,3H-пирроло[1,2-c][1,3,2]оксаборола, (4S)-2-метил-4,5,5-трифенил-1,3,2-оксаборолидина или любой их комбинации.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii)** проведения реакции соединения Формулы **11**

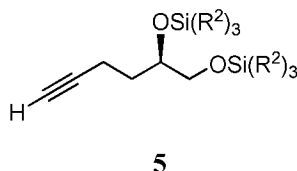


с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12**, где окислительный агент включает MnO_2 .

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**; и



ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11**

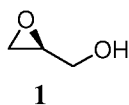
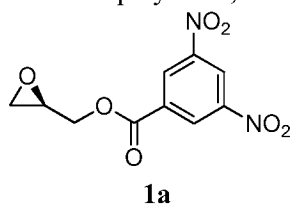


В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в стадии **i)**, включает MnO_2 или периодиан Десса–Мартина.

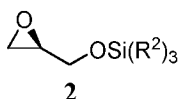
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii)**, включает реагент алкиллитий. Например, реагент алкиллитий, используемый в стадии **ii)**, включает *втор*-бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

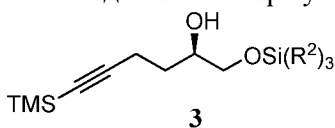
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 99%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;

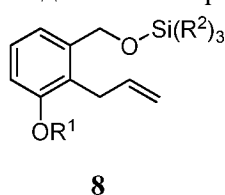
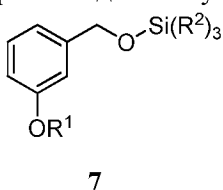


vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**; и



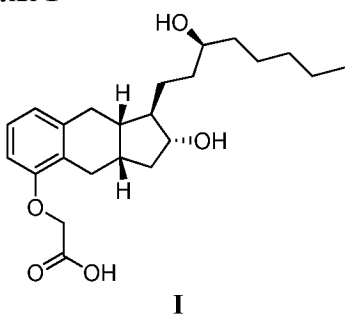
vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xxii)** проведения реакции соединения Формулы **7** с 3-галогенпроп-1-еном в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **8**; и

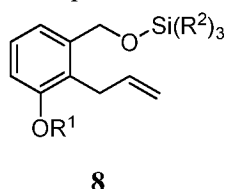
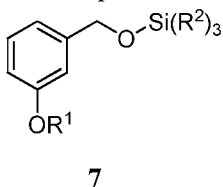


xxiii) снятия защиты с соединения Формулы **8** для получения соединения Формулы **9**.

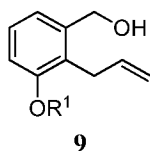
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xxii)** проведения реакции соединения Формулы **7**, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, и каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, с 3-галогенпроп-1-еном в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **8**;

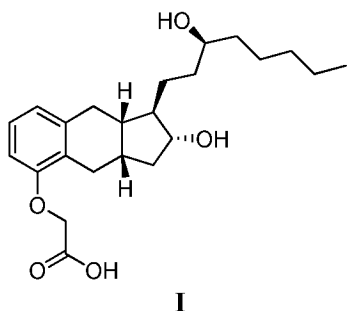


xxiii) снятия защиты с соединения Формулы **8** для получения соединения Формулы **9**, и

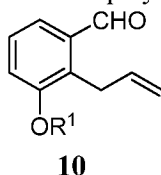
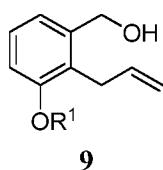


xxiv) преобразования соединения Формулы **9** в соединение Формулы **I**, где основание, используемое в стадии **xxii**), включает втор–бутиллитий.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**

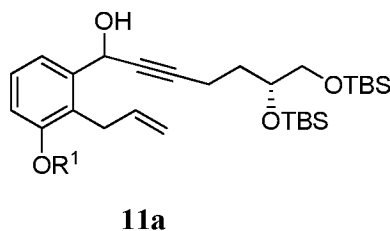
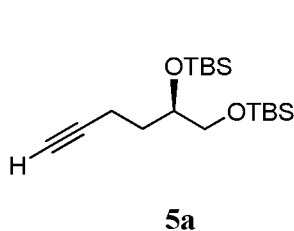


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **10**



где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил и окислительный агент включает MnO₂ или периодиан Десса–Мартина;

ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**; и



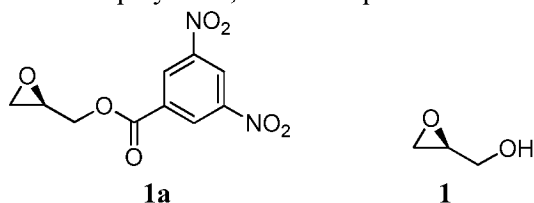
iii) преобразования соединения Формулы **11a** в соединение Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **i)**, включает галогенированный органический растворитель. Например, органический растворитель, используемый в стадии **i)**, включает дихлорметан, хлороформ или любую их комбинацию.

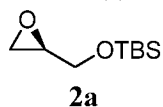
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii)**, включает реагент алкиллитий. Например, основание, используемое в стадии **ii)**, включает втор–бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

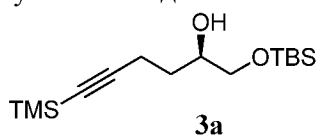
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv**) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**.

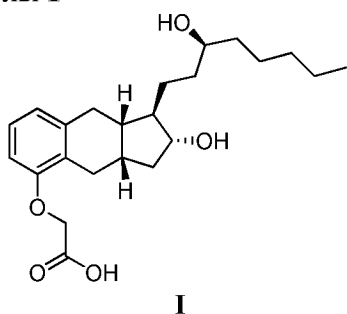


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и

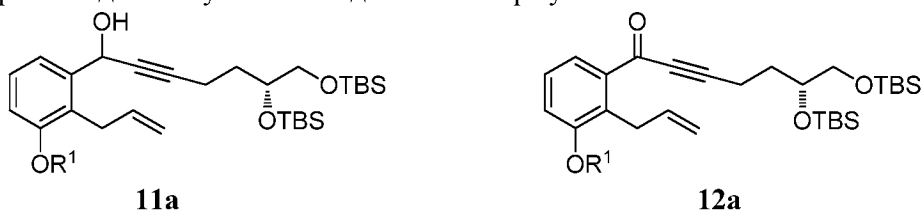


vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



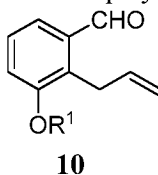
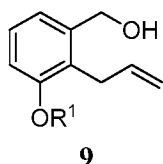
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **viii**) проведения реакции соединения Формулы **11a** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **12a**



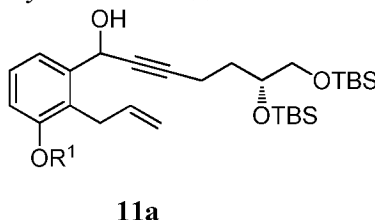
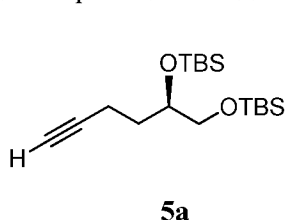
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил и окислительный агент включает MnO_2 ; и **ix)** преобразования соединения Формулы **12a** в соединение Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **viii)**, включает галогенированный органический растворитель. Например, галогенированный органический растворитель, используемый в стадии **viii)**, включает дихлорметан, хлороформ или любую их комбинацию.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **10**



где окислительный агент включает MnO_2 или периодиан Десса–Мартина; и **ii)** проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a**



в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**.

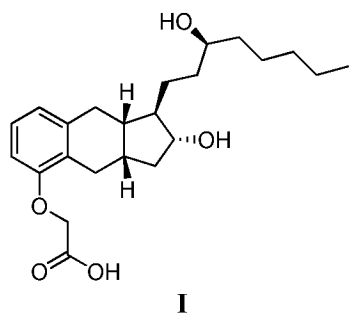
В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **i)**, включает галогенированный органический растворитель. Например, органический растворитель, используемый в стадии **i)**, включает дихлорметан, хлороформ или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii)**, включает реагент алкиллитий. Например, основание, используемое в стадии **ii)**, включает *втор*-бутиллитий.

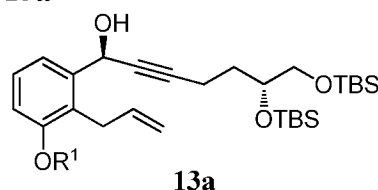
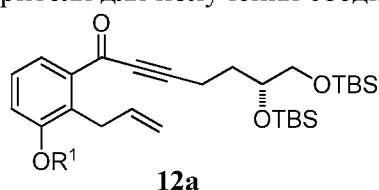
В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир,

метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **x)** проведения реакции соединения Формулы **12a** с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **13a**



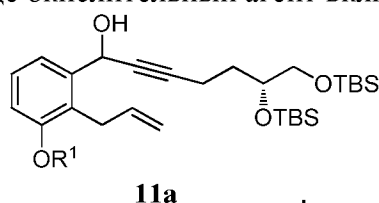
где органический растворитель включает ТГФ, R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, и каждый R² независимо выбирают из C₁₋₆ алкила или фенила; и **xi)** преобразования соединения Формулы **13** в соединение Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления восстановитель, используемый в стадии **x)**, включает хиральное борановое соединение. И в некоторых примерах хиральное борановое соединение выбирают из (R)–1–метил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–1–бутил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–тетрагидро–1,3,3–трифенил–1H,3H–пирроло[1,2–с][1,3,2]оксаборола, (4S)– 2–метил–4,5,5–трифенил–1,3,2–оксазаборолидина или любой их комбинации.

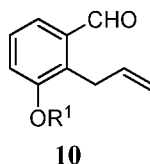
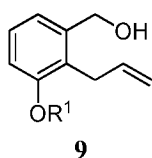
В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **x)**, включает ТГФ.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **x)**, дополнительно включает толуол.

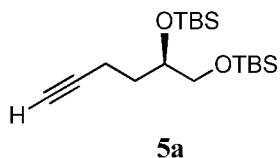
Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii)** проведения реакции соединения Формулы **11a** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12a**, где окислительный агент включает MnO₂



Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**;
и



ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**

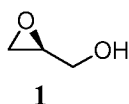
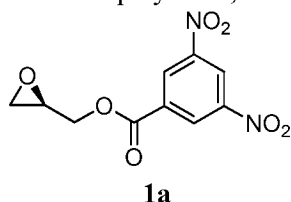


В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в стадии **i)**, включает MnO_2 или периодинан Десса–Мартина.

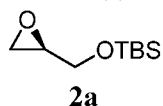
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii)**, включает реагент алкиллитий. Например, реагент алкиллитий, используемый в стадии **ii)**, включает *втор*-бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

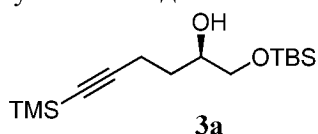
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**.



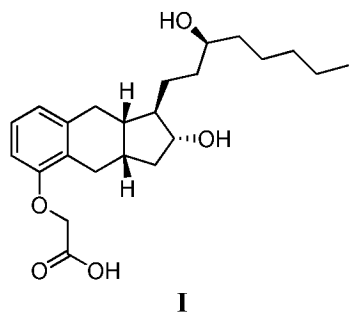
vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и



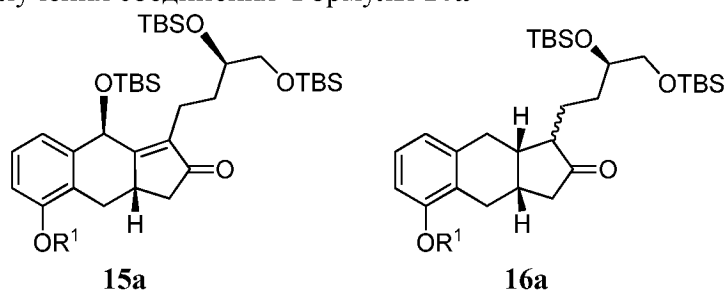
vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения

Формулы I



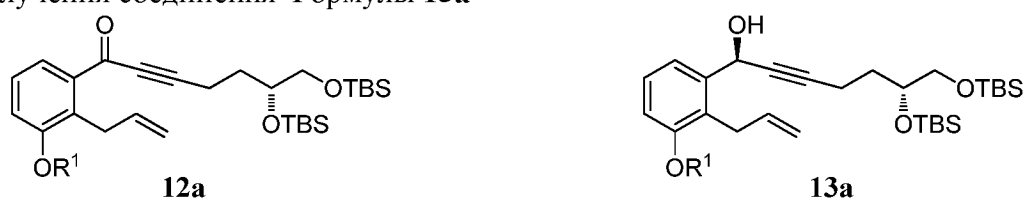
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xii)** гидрогенизации соединения Формулы **15a** в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16a**



где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил; и **xiii)** преобразования соединения Формулы **16a** в соединение Формулы I.

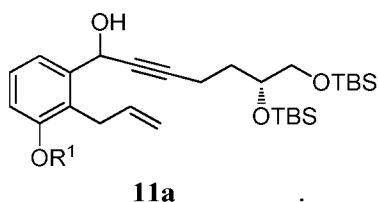
В некоторых вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы **15a** также происходит в присутствии основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x)** проведения реакции соединения Формулы **12a** с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **13a**

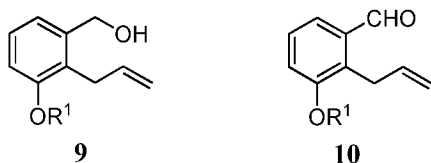


где органический растворитель включает ТГФ; и **xiv)** преобразования соединения Формулы **13a** в соединение Формулы **15a**.

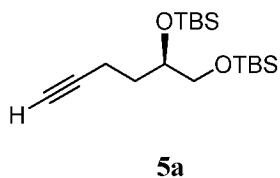
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **viii)** проведения реакции соединения Формулы **11a** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12a**, где окислительный агент включает MnO₂



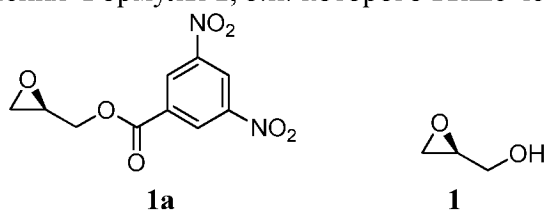
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**;
и



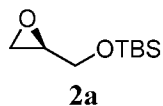
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**



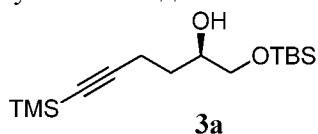
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**.

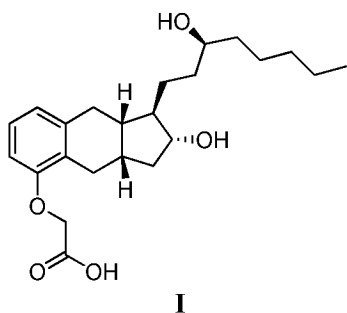


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и

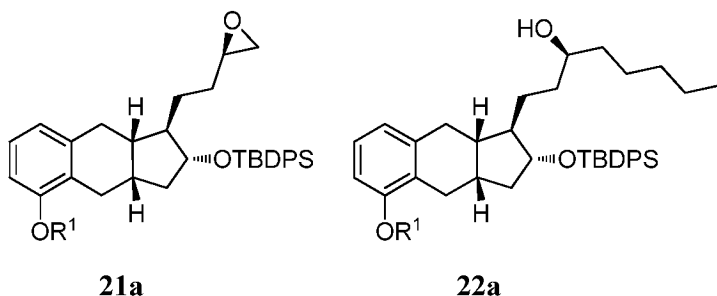


vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



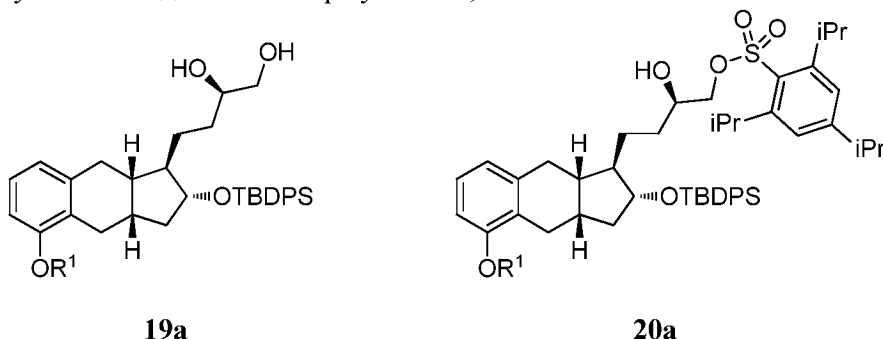
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xv**) проведения реакции соединения Формулы **21a** с *n*-бутиллитием в присутствии органического растворителя и катализатора на основе переходного металла для получения соединения Формулы **22a**



где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил; и **xvi**) преобразования соединения Формулы **22a** в соединение Формулы **I**.

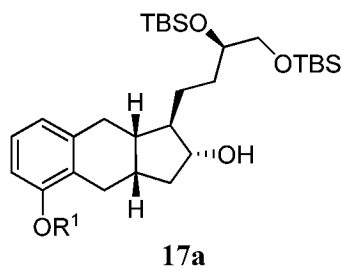
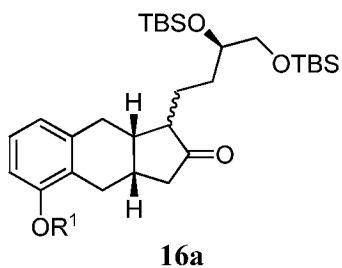
В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv**), включает соединение или комплекс, каждый из которых включает Cu в степени окисления +1. Например, катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv**), включает CuX, где X выбирают из галогена, ацетата, бензоата, цианида, гидроксида, нитрата или любой их комбинации. В других примерах катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv**), включает CuI.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xvii**) проведения реакции соединения Формулы **19a** с триизопропилбензолсульфонилхлоридом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **20a**; и

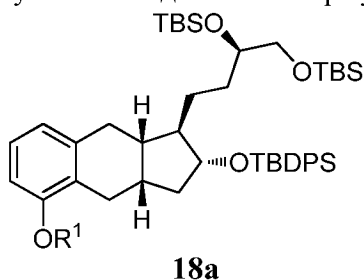


xviii) проведения реакции соединения Формулы **20a** с метанолом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **21a**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xix**) проведения реакции соединения Формулы **16a** с восстановителем для получения соединения Формулы **17a**;

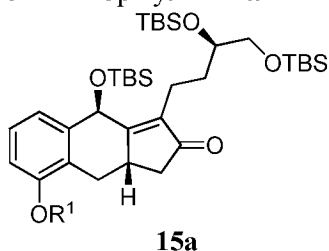


xx) проведения реакции соединения Формулы **17a** с TBDPSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **18a**; и



xxi) выборочного снятия защиты с соединения Формулы **18a** для получения соединения Формулы **19a**.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xii)** гидрогенизации соединения Формулы **15a**

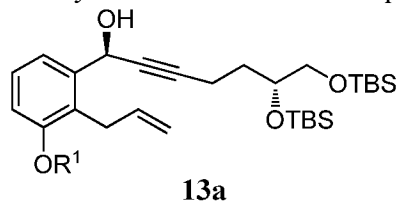
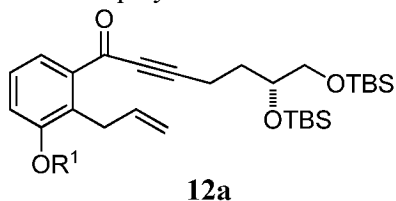


в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16a**.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **xii)**, является безводным (например, безводным метанолом или безводным ТГФ).

В некоторых вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы **15a** происходит в присутствии основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

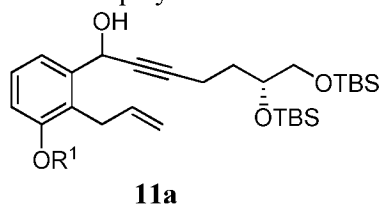
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x)** проведения реакции соединения Формулы **12a** с восстановителем для получения соединения Формулы **13a**; и



xiv) преобразования соединения Формулы **13a** в соединение Формулы **15a**.

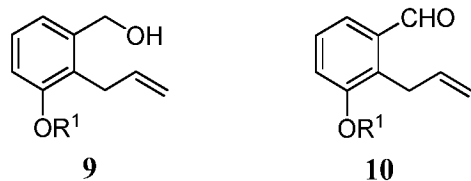
Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii)** проведения реакции

соединения Формулы **11a**

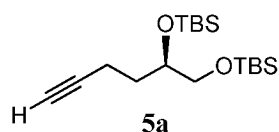


с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12a**, где окислительный агент включает MnO_2 .

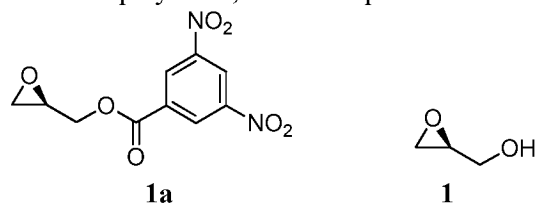
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**; и



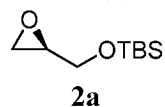
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**



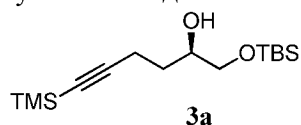
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**.

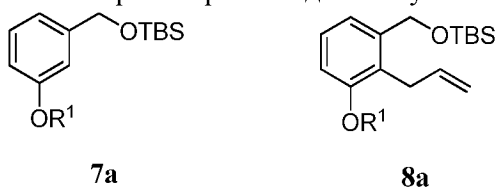


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и



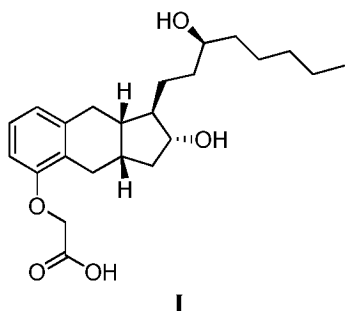
vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xxii)** проведения реакции соединения Формулы **7a** с 3-галогенпроп-1-еном в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **8a**; и

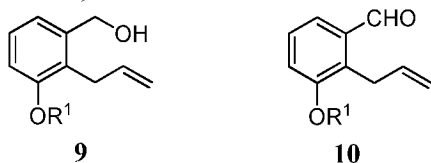


xxiii) снятия защиты с соединения Формулы **8a** для получения соединения Формулы **9**.

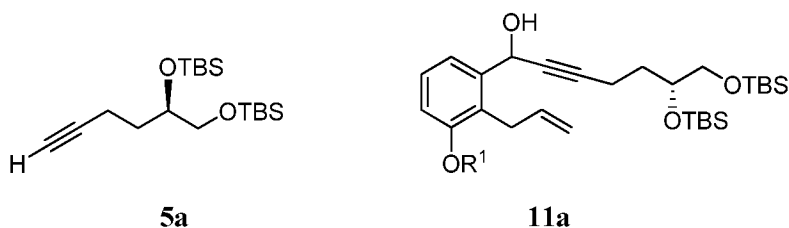
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



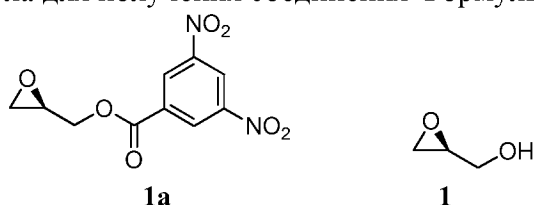
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**;



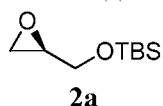
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**;



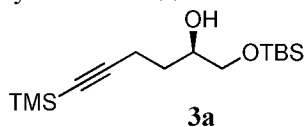
iv) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы 1 с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы 2a.

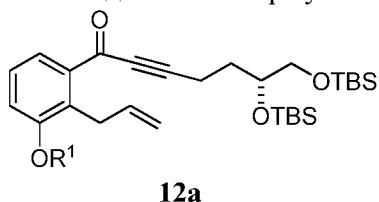


vi) проведения реакции соединения Формулы 2a с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы 3a;

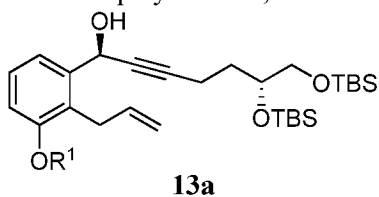


vii) преобразования соединения Формулы 3a в соединение Формулы 5a;

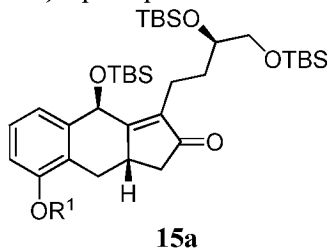
viii) проведения реакции соединения Формулы 11a с окислительным агентом для получения соединения Формулы 12a, где окислительный агент включает MnO₂



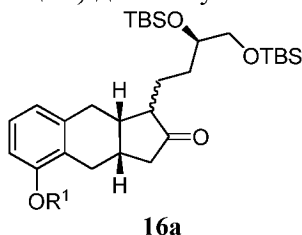
x) проведения реакции соединения Формулы 12a с восстановителем для получения соединения Формулы 13a;



xiv) преобразования соединения Формулы 13a в соединение Формулы 15a;

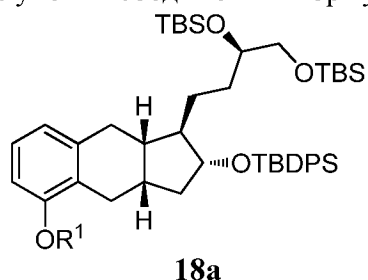


xii) гидрогенизации соединения Формулы в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы 16a;

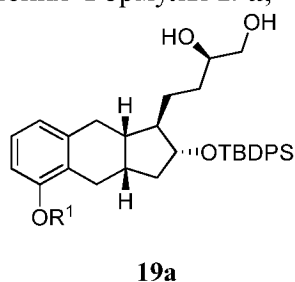


xix) проведения реакции соединения Формулы **16a** с восстановителем для получения соединения Формулы **17a**;

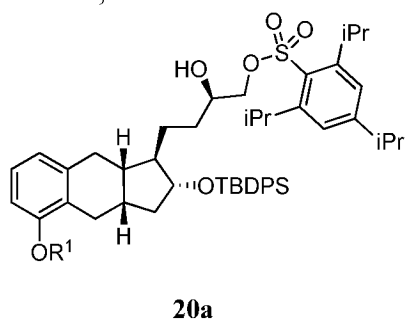
xx) проведения реакции соединения Формулы **17a** с TDPSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **18a**;



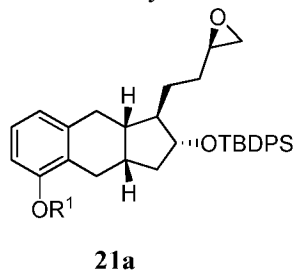
xxi) выборочного снятия защиты с соединения Формулы **18a** для получения соединения Формулы **19a**;



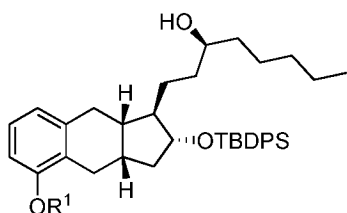
xvii) проведения реакции соединения Формулы **19a** с триизопропилбензолсульфонилхлоридом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **20a**;



xviii) проведения реакции соединения Формулы **20a** с метанолом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **21a**;



xv) проведения реакции соединения Формулы **21a** с н-бутиллитием в присутствии органического растворителя и катализатора на основе переходного металла для получения соединения Формулы **22a**; и

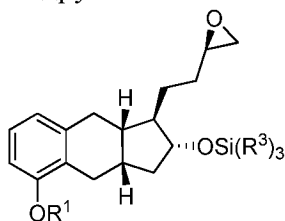


22a

xvi) преобразования соединения Формулы **22a** в соединение Формулы **I**.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xxiv)** проведения реакции соединения Формулы **I** с диэтаноломином в присутствии органического растворителя для получения соли диэтанолamina и соединения Формулы **I**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение Формулы **21**

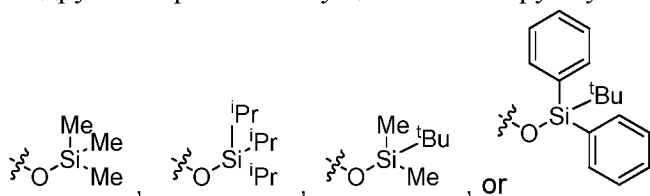


21

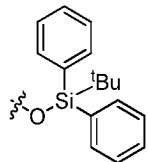
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил и каждый R^3 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, *изо*-пропил, бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

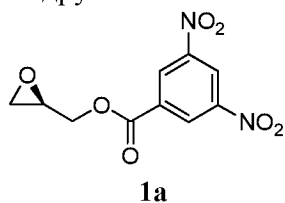
В других вариантах осуществления группу $-OSi(R^3)_3$ выбирают из



В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, и группа $-OSi(R^3)_3$ представляет собой

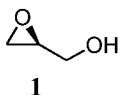


В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение Формулы **1a**



1a

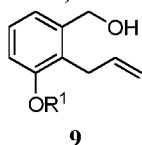
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ очистки соединения Формулы **1**,



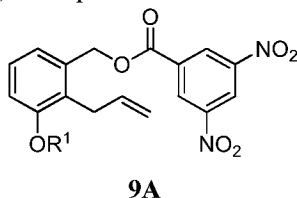
включающий стадии: **xxx)** проведения реакции соединения Формулы **1** с реагентом для получения производных, приводящей к выпадению осадка, который в основном нерастворим в дихлорметане или его смесях (например, смеси дихлорметана и алкана (например, гептана)); **xxxi)** выделения осадка и кипячения его с обратным холодильником в растворителе, содержащем спирт, для получения соединения Формулы **1**, химическая чистота которого составляет примерно 98% или выше, и э.и. которого составляет примерно 98% или выше; причем способ не требует применения какой-либо колоночной хроматографии.

В некоторых вариантах осуществления реагент для получения производных включает 3,5-динитробензоилхлорид, а спирт включает метанол.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ очистки соединения Формулы **9**,



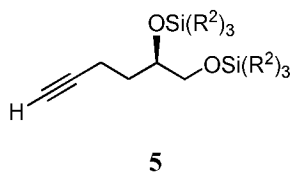
включающий стадии: **xl)** проведения реакции соединения Формулы **9**, где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, с 3,5-динитробензоилхлоридом, приводящей к выпадению осадка, содержащего соединение Формулы **9A**; и



xlii) выделения осадка и обработки осадка основанием в присутствии спирта для получения соединения Формулы **9**, химическая чистота которого составляет примерно 95% или выше (например, примерно 98% или выше, или от примерно 95% до примерно 99,9%); причем способ не требует применения какой-либо колоночной хроматографии.

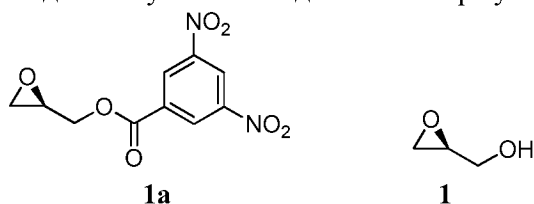
Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xliii)** перекристаллизации осадка, получаемого в стадии **xlii)**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **5**

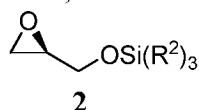


где каждый из R² независимо выбирают из C₁₋₆ алкила или фенила, включающий стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии

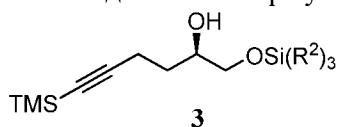
метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



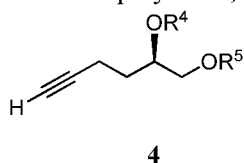
v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$, где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;



vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**;

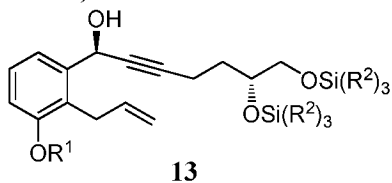


i) снятия защиты с соединения Формулы **3** в щелочных условиях для получения соединения Формулы **4**, где каждый из R^4 и R^5 представляют собой H или $-\text{OSi}(\text{R}^2)_3$; и

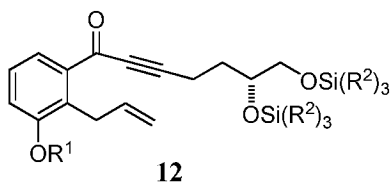


ii) проведения реакции соединения Формулы **4** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **5**, причем химическая чистота соединения Формулы **5** составляет примерно 98% или выше, а э.и. – примерно 98% или выше (например, от примерно 99% до примерно 99,99%).

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **13**,



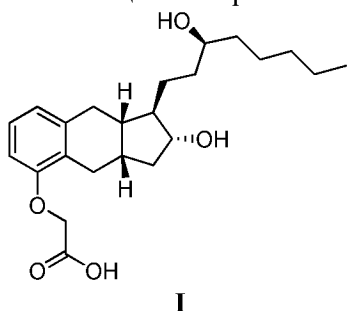
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, и каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий стадию: x) проведения реакции соединения Формулы **12** с (R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-c][1,3,2]оксазаборолом в присутствии органического растворителя, включающего ТГФ и толуол, для получения соединения Формулы **13**



причем химическая чистота соединения Формулы **13** составляет примерно 97% или выше, а д.и. – примерно 97% или выше.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли.

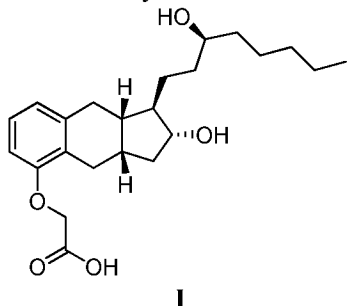
Настоящее изобретение также предлагает новые промежуточные соединения, применимые в синтезе соединения Формулы **I**.

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В данном контексте были использованы следующие определения, если не оговорено иначе.

В целях данного изобретения химические элементы указаны в соответствии с Периодической системой элементов, названиями по CAS, учебником химии и физики, 75-е издание (Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.). Кроме того, основные принципы органической химии описаны в публикации "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включены в данный документ посредством ссылки.

В используемом здесь значении термин "Трепростинил" относится к (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-2-гидрокси-1-[(3S)-3-гидроксиоктил]-1H-бенз[f]инден-5-ил]окси]уксусной кислоте, химическое строение которой, приведенное ниже, соответствует соединению Формулы **I**



Трепростинил является синтетическим производным простаглицлина (PGI₂),

рекомендованным для лечения легочной артериальной гипертензии и других заболеваний у пациентов. Трепростинил входит в составы различных лекарственных форм, включая формы, пригодные для в/в инъекций и ингаляций.

Как описано в данном документе, соединения данного изобретения могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, такими как проиллюстрированы в общих чертах выше, или представлены конкретными классами, подклассами или разновидностями данного изобретения.

В используемом здесь значении термин "гидроксил" или "гидроксигруппа" относится к фрагменту —OH .

В используемом здесь значении термин "алифатический" включает в себя термины алкил, алкенил, алкинил, каждый из которых необязательно замещен, как изложено ниже.

В используемом здесь значении "алкильная" группа относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей 1–12 (например, 1–8, 1–6 или 1–4) атомов углерода. Алкильная группа может быть линейной или разветвленной. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор–бутил, трет–бутил, н–пентил, н–гептил или 2–этилгексил. Алкильная группа может быть замещена (т.е., необязательно замещена) одним или несколькими заместителями, такими как галогенными, фосфорными, циклоалифатическими [например, циклоалкил или циклоалкенил], гетероциклоалифатическими [например, гетероциклоалкил or гетероциклоалкенил], арильными, гетероарильными, алкоксильными, ароильными, гетероароильными, ацильными [например, (алифатический)карбонил, (циклоалифатический)карбонил или (гетероциклоалифатический)карбонил], нитро–, циано–, амидогруппа [например, (циклоалкилалкил)карбониламино–, арилкарбониламино–, аралкилкарбониламино–, (гетероциклоалкил)карбониламино–, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино–, гетероарилкарбониламино–, гетероаралкилкарбониламиногруппа, алкиламинокарбонил, циклоалкиламинокарбонил, гетероциклоалкиламинокарбонил, ариламинокарбонил или гетероариламинокарбонил], аминогруппа [например, алифатическая аминогруппа, циклоалифатическая аминогруппа или гетероциклоалифатическая аминогруппа], сульфонил [например, алифатический $\text{—SO}_2\text{—}$], сульфинил, сульфанил, сульфоксигруппа, карбамид, тиомочевина, сульфоамид, сульфамид, оксогруппа, карбоксил, карбамоил, циклоалифатическая оксигруппа, гетероциклоалифатическая оксигруппа, арилоксигруппа, гетероарилоксигруппа, аралкилоксигруппа, гетероаралкилоксигруппа, алкоксикарбонил, алкилкарбонилоксигруппа или гидроксигруппа. Без ограничения, некоторые примеры замещенных алкилов включают карбоксиалкил (такой как HOOC—алкил , алкоксикарбониалкил и алкилкарбонилоксиалкил), цианоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, ацилалкил, аралкил, (алкоксиарил)алкил, (сульфониламино)алкил (такой как (алкил– $\text{SO}_2\text{—амино}$)алкил), аминоалкил, амидоалкил, (циклоалифатический)алкил или галогеналкил.

Как используется в данном контексте, "алкенильная" группа относится к

алифатической углеродной группе, содержащей 2–8 (например, 2–12, 2–6 или 2–4) атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь. Подобно алкильной группе, алкенильная группа может быть линейной или разветвленной. Примеры алкенильной группы включают, но ими не ограничиваются, аллил, 1- или 2-изопропенил, 2-бутенил и 2-гексенил. Алкенильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как галогенными, фосфорными, циклоалифатическими [например, циклоалкил или циклоалкенил], гетероциклоалифатическими [например, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил], арильными, гетероарильными, алкоксильными, ароильными, гетероароильными, ацильными [например, (алифатический)карбонил, (циклоалифатический)карбонил или (гетероциклоалифатический)карбонил], нитро-, циано-, амидогруппа [например, (циклоалкилалкил)карбониламино-, арилкарбониламино-, аралкилкарбониламино-, (гетероциклоалкил)карбониламино-, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино-, гетероарилкарбониламино-, гетероаралкилкарбониламиногруппа, алкиламинокарбонил, циклоалкиламинокарбонил, гетероциклоалкиламинокарбонил, ариламинокарбонил или гетероариламинокарбонил], аминогруппа [например, алифатическая аминогруппа, циклоалифатическая аминогруппа, гетероциклоалифатическая аминогруппа или алифатическая сульфониламиногруппа], сульфонил [например, алкил-SO₂-, циклоалифатический -SO₂- или арил-SO₂-], сульфинил, сульфанил, сульфоксигруппа, карбамид, тиомочевина, сульфоамид, сульфамид, оксогруппа, карбоксил, карбамоил, циклоалифатическая оксигруппа, гетероциклоалифатическая оксигруппа, арилоксигруппа, гетероарилоксигруппа, аралкилоксигруппа, гетероаралкоксигруппа, алкоксикарбонил, алкилкарбонилоксигруппа или гидроксигруппа. Без ограничения, некоторые примеры замещенных алкенилов включают цианоалкенил, алкоксиалкенил, ацилалкенил, гидроксиалкенил, аралкенил, (алкоксиарил)алкенил, (сульфониламино)алкенил (такой как (алкил-SO₂-амино)алкенил), аминоалкенил, амидоалкенил, (циклоалифатический)алкенил или галогеналкенил.

Как используется в данном контексте, "алкинильная" группа относится к алифатической углеродной группе, содержащей 2–8 (например, 2–12, 2–6 или 2–4) атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Алкинильная группа может быть линейной или разветвленной. Примеры алкинильной группы включают, но ими не ограничиваются, пропаргил и бутинил. Алкинильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как ароил, гетероароил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, нитро, карбокси, циано, галоген, гидрокси, сульфо, меркапто, сульфанил [например, алифатический сульфанил или циклоалифатический сульфанил], сульфинил [например, алифатический сульфинил или циклоалифатический сульфинил], сульфонил [например, алифатическая-SO₂-, алифатическая амино-SO₂- или циклоалифатическая-SO₂-], амидо [например, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалкиламинокарбонил, гетероциклоалкиламинокарбонил, циклоалкилкарбониламино, ариламинокарбонил, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино,

(циклоалкилалкил)карбониламино, гетероаралкилкарбониламино, гетероарилкарбониламино или гетероариламинокарбонил], мочевины, тиомочевины, сульфоамины, сульфамиды, алкоксикарбонилы, алкилкарбонилы, циклоалифатический заместитель, гетероциклоалифатический заместитель, арил, гетероарил, ацил [например, (циклоалифатический)карбонил или (гетероциклоалифатический)карбонил], амино [например, алифатическая аминогруппа], сульфоксиды, оксо-, карбокси-, карбамоил-, (циклоалифатическая)оксиды, (гетероциклоалифатическая)оксиды– или (гетероарил)алкоксигруппы.

В используемом здесь значении "амидо" или "амидогруппа" охватывает как "аминокарбонил", так и "карбониламиногруппу". Эти термины, при использовании отдельно или в связи с другой группой, относятся к амидогруппе, такой как $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ или $-C(O)-N(R^X)_2$, при использовании на конце, и $-C(O)-N(R^X)-$ или $-N(R^X)-C(O)-$ при использовании внутри, в которой R^X и R^Y могут быть алифатическими, циклоалифатическими, арильными, арилифатическими, гетероциклоалифатическими, гетероарильными или гетероаралифатическими. Примеры амидогрупп включают алкиламидогруппу (такую как алкилкарбониламиногруппу или алкиламинокрбонил), (гетероциклоалифатический)амидо-, (гетероаралкил)амидо-, (гетероарил)амидо-, (гетероциклоалкил)алкиламидо-, ариламидо-, аралкиламидо-, (циклоалкил)алкиламидо– или циклоалкиламидогруппу.

Используемый в настоящем описании термин "амино" группа или "аминогруппа" относится к $-NR^X R^Y$, в которой каждый из R^X и R^Y представляет собой независимо водород, алифатическую группу, циклоалифатическую группу, (циклоалифатическую)алифатическую группу, арил, арилифатическую группу, гетероциклоалифатическую группу, (гетероциклоалифатическую)алифатическую группу, гетероарил, карбокси-, сульфанил-, сульфинил-, сульфонил-, (алифатический)карбонил, (циклоалифатический)карбонил, ((циклоалифатический)алифатический)карбонил, арилкарбонил, (аралифатический)карбонил, (гетероциклоалифатический)карбонил, ((гетероциклоалифатический)алифатический)карбонил, (гетероарил)карбонил или (гетероаралифатический)карбонил, при этом каждая из них определена в настоящем описании и необязательно замещена. Примеры аминогрупп включают алкиламино-, диалкиламино– или ариламиногруппу. Если термин "амино" не является концевой группой (например, алкилкарбониламиногруппа), то он представлен группой $-NR^X-$, где R^X имеет такое же значение, как определено выше.

Используемый в настоящем описании термин "арильная" группа, используемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в случае "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относится к моноциклическим (например, фенил); бициклическим (например, инденил, нафталинил, тетрагидронафтил, тетрагидроинденил); и трициклическим (например, флуоренил, тетрагидрофлуоренил или тетрагидроантраценил, антраценил) кольцевым системам, в которых моноциклическая кольцевая система является ароматической или в которых по меньшей мере один из циклов в бициклической или

трициклической кольцевой системе является ароматическим. Бициклические и трициклические группы включают бензоконденсированные 2–3–членные карбоциклические кольца или карбоциклы. Например, бензоконденсированная группа включает фенил, сконденсированный с двумя или большим числом C_{4-8} карбоциклических фрагментов. Арил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включая алифатический [например, алкил, алкенил или алкинил]; циклоалифатический; (циклоалифатический)алифатический; гетероциклоалифатический; (гетероциклоалифатический)алифатический; арил; гетероарил; алкокси; (циклоалифатическая)окси–; (гетероциклоалифатическая)окси–; арилокси–; гетероарилокси–; (аралифатическая)окси–; (гетероаралифатическая)оксигруппа; ароил; гетероароил; аминогруппа; оксигруппа (на неароматическом карбоцикле бензоконденсированного бициклического или трициклического арила); нитрогруппа; карбоксигруппа; амидогруппа; ацил [например, (алифатический)карбонил; (циклоалифатический)карбонил; ((циклоалифатический)алифатический)карбонил; (аралифатический)карбонил; (гетероциклоалифатический)карбонил; ((гетероциклоалифатический)алифатический)карбонил; или (гетероаралифатический)карбонил]; сульфонил [например, алифатический– SO_2 – или амино– SO_2 –]; сульфинил [например, алифатический– $S(O)$ – или циклоалифатический– $S(O)$ –]; сульфанил [например, алифатический– S –]; циано; галоген; гидроксильная; меркапто; сульфоксильная; мочевиная; тиомочевиная; сульфамонил; сульфамид; или карбамонил. По желанию арил может быть незамещенным.

Неограничивающие примеры замещенных арилов включают галогенарил [например, моно–, ди– (такие как п, м–дигалогенарил), и (тригалоген)арил]; (карбокси)арил [например, (алкоксикарбонил)арил, ((аралкил)карбонилокси)арил и (алкоксикарбонил)арил]; (амидо)арил [например, (аминокарбонил)арил, (((алкиламино)алкил)]аминокарбонил)арил, (алкилкарбонил)аминоарил, (ариламинокарбонил)арил и (((гетероарил)амино)карбонил)арил]; аминоарил [например, ((алкилсульфонил)амино)арил или ((диалкил)амино)арил]; (цианоалкил)арил; (алкокси)арил; (сульфамонил)арил [например, (аминоссульфонил)арил]; (алкилсульфонил)арил; (циано)арил; (гидроксиалкил)арил; ((алкокси)алкил)арил; (гидрокси)арил, ((карбокси)алкил)арил; (((диалкил)амино)алкил)арил; (нитроалкил)арил; (((алкилсульфонил)амино)алкил)арил; ((гетероциклоалифатический)карбонил)арил; ((алкилсульфонил)алкил)арил; (цианоалкил)арил; (гидроксиалкил)арил; (алкилкарбонил)арил; алкиларил; (тригалогеналкил)арил; п–амино–м–алкоксикарбониларил; п–амино–м–цианоарил; п–галоген–м–аминоарил; или (м–(гетероциклоалифатический)–о–(алкил)арил.

В используемом здесь значении "аралифатическая", таком как "аралкильная" группа, относится к алифатической группе (например, C_{1-4} алкильной группе), которая замещена арильной группой. "Алифатический(ая)", "алкил" и "арил" такие, как определены в настоящем описании Примером аралифатической группы, такой как аралкильная группа,

является бензил.

В используемом здесь значении "аралкильная" группа относится к алкильной группе (например, C₁₋₄ алкильная группа), которая замещена арильной группой. Как "алкил", так и "арил" были определены выше. Примером аралкильной группы является бензил. Аралкил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, такими как алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил, включая карбоксиалкил, гидроксиалкил или галогеналкил, такой как трифторметил], циклоалифатическая [например, циклоалкил или циклоалкенил], (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклоалкилокси, арилокси, гетероарилокси, аралкилокси, гетероаралкилокси, ароил, гетероароил, нитро, карбокси, алкоксикарбонил, алкилкарбонилокси, амидо [например, аминокарбонил, алкилкарбониламино, циклоалилкарбониламино, (циклоалкилалкил)карбониламино, арилкарбониламино, аралкилкарбониламино, (гетероциклоалкил)карбониламино, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино, гетероарилкарбониламино или гетероаралкилкарбониламино], циано, галоген, гидрокси, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфокси, мочевины, тиомочевина, сульфоамид, сульфамид, оксо или карбамоил.

В используемом здесь значении "бициклическая кольцевая система" включает 6–12 (например, 8–12, 9–, 10– или 11)–членные структуры, которые образуют два цикла, в которых два цикла имеют по меньшей мере один общий атом (например, 2 общих атома). Бициклические кольцевые системы включают бициклоалифатические системы (например, бициклоалкил или бициклоалкенил), бициклогетероалифатические системы, бициклические арилы и бициклические гетероарилы.

В используемом здесь значении "циклоалифатическая" группа охватывает "циклоалкильную" группу и "циклоалкенильную" группу, причем каждая из них является необязательно замещенной, как изложено ниже.

В используемом здесь значении "циклоалкильная" группа относится к насыщенной карбоциклической моно– или бициклической (конденсированной или мостиковой) системе из 3–10 (например, 5–10) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, норборнил, кубил, октагидроинденил, декагидронафтил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[3.3.2]децил, бицикло[2.2.2]октил, адамантил или ((аминокарбонил)циклоалкил) циклоалкил.

В используемом здесь значении "циклоалкенильная" группа относится к неароматическому карбоциклическому кольцу из 3–10 (например, 4–8) атомов углерода, имеющему одну или несколько двойных связей. Примеры циклоалкенильных групп включают циклопентенил, 1,4–циклогексадиенил, циклогептенил, циклооктенил, гексагидроинденил, октагидронафтил, циклогексенил, бицикло[2.2.2]октенил или бицикло[3.3.1]ноненил.

Циклоалкильная или циклоалкенильная группа может быть необязательно

замещенной одним или несколькими заместителями, такими как фосфор, алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил], циклоалифатическая группа, (циклоалифатическая)алифатическая, гетероциклоалифатическая, (гетероциклоалифатическая)алифатическая, арил, гетероарил, алкокси-, (циклоалифатическая)окси-, (гетероциклоалифатическая)окси-, арилокси-, гетероарилокси-, (аралифатическая)окси-, (гетероаралифатическая)оксигруппа, ароил, гетероароил, амино-, амидогруппа [например, (алифатическая)карбониламино-, (циклоалифатическая)карбониламино-, ((циклоалифатическая)алифатическая)карбониламино-, (арил)карбониламино-, (аралифатическая)карбониламино-, (гетероциклоалифатическая)карбониламино-, ((гетероциклоалифатическая)алифатическая)карбониламино-, (гетероарил)карбониламино– или (гетероаралифатическая)карбониламиногруппа], нитрогруппа, карбоксигруппа [например, HOOC- , алкоксикарбонил или алкилкарбонилокси], ацил [например, (циклоалифатический)карбонил, ((циклоалифатический)алифатический)карбонил, (аралифатический)карбонил, (гетероциклоалифатический)карбонил, ((гетероциклоалифатический)алифатический)карбонил или (гетероаралифатический)карбонил], цианогруппа, галоген, гидроксигруппа, меркапто, сульфонил [например, алкил- $\text{SO}_2\text{-}$ и арил- $\text{SO}_2\text{-}$], сульфинил [например, алкил- S(O)-], сульфанил [например, алкил- S-], сульфокси, мочевина, тиомочевина, сульфоамил, сульфамид, оксогруппа или карбамоил.

В используемом здесь значении термин "гетероцикл" или "гетероциклоалифатическая" охватывает гетероциклоалкильную группу и гетероциклоалкенильную группу, при этом каждая из них является необязательно замещенной, как изложено ниже.

В используемом здесь значении "гетероциклоалкильная" группа относится к 3–10–членной моно– или бициклической (конденсированной или мостиковой) (например, 5–10–членной моно– или бициклической) насыщенной кольцевой структуре, в которой один или несколько из циклических атомов представляют собой гетероатом (например, N, O, S или их комбинацию). Примеры гетероциклоалкильной группы включают пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, 1,4–диоксоланил, 1,4–дитианил, 1,3–диоксоланил, оксазолидил, изоксазолидил, морфолинил, тиоморфолил, октагидробензофурил, октагидрохроменил, октагидротииохроменил, октагидроиндолил, октагидропиридинил, декагидрохинолинил, октагидробензо[b]тиофенеил, 2–окса–бицикло[2.2.2]октил, 1–аза–бицикло[2.2.2]октил, 3–аза–бицикло[3.2.1]октил и 2,6–диокса–трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонил. Моноциклическая гетероциклоалкильная группа может быть сконденсирована с фенильной частью с образованием таких структур, как тетрагидроизохинолин, которые можно классифицировать как гетероарилы.

В используемом здесь значении "гетероциклоалкенильная" группа относится к моно– или бициклической (например, 5–10–членная моно– или бициклическая)

неароматической структуре, содержащей одну или несколько двойных связей, и в которой один или несколько из циклических атомов представляют собой гетероатом (например, N, O или S). Моноциклические и бициклические гетероциклоалифатические системы нумеруют согласно стандартной химической номенклатуре.

Гетероциклоалкильная или гетероциклоалкенильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как фосфор, алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил], циклоалифатическая группа, (циклоалифатическая)алифатическая группа, гетероциклоалифатическая группа, (гетероциклоалифатическая)алифатическая группа, арил, гетероарил, алкокси-, (циклоалифатическая)окси-, (гетероциклоалифатическая)окси-, арилокси-, гетероарилокси-, (аралифатическая)окси-, (гетероаралифатическая)оксигруппа, ароил, гетероароил, амино-, амидогруппа [например, (алифатическая)карбониламино-, (циклоалифатическая)карбониламино-, ((циклоалифатическая)алифатическая)карбониламино-, (арил)карбониламино-, (аралифатическая)карбониламино-, (гетероциклоалифатическая)карбониламино-, ((гетероциклоалифатическая)алифатическая)карбониламино-, (гетероарил)карбониламино- или (гетероаралифатическая)карбониламиногруппа], нитрогруппа, карбоксигруппа [например, НООС-, алкоксикарбонил или алкилкарбонилоксигруппа], ацил [например, (циклоалифатический)карбонил, ((циклоалифатический)алифатический)карбонил, (аралифатический)карбонил, (гетероциклоалифатический)карбонил, ((гетероциклоалифатический)алифатический)карбонил или (гетероаралифатический)карбонил], нитрогруппа, цианогруппа, галоген, гидроксигруппа, меркапто, сульфонил [например, алкилсульфонил или арилсульфонил], сульфинил [например, алкилсульфинил], сульфанил [например, алкилсульфанил], сульфокси, мочевины, тиомочевины, сульфоамины, сульфамиды, оксогруппа или карбамоил.

В используемом здесь значении "гетероарильная" группа относится к моноциклической, бициклической или трициклической системе колец, содержащей от 4 до 15 циклических атомов, в которой один или несколько из циклических атомов представляют собой гетероатом (например, N, O, S или их комбинацию) и в которой моноциклическая кольцевая система является ароматической или в которой по меньшей мере один из циклов в бициклической или трициклической кольцевой системе является ароматическим. Гетероарильная группа включает бензоконденсированную циклическую систему, содержащую от 2 до 3 циклов. Например, бензоконденсированная группа включает бензо-, конденсированный с одним или двумя 4–8-членными гетероциклоалифатическими фрагментами (например, индолизил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, индолинил, бензо[b]фурил, бензо[b]тиофенил, хиолинил или изохиолинил). Некоторые примеры гетероарила представляют собой азетидинил, пиридил, 1Н-индазол, фурил, пирролил, тиенил, тиазол, оксазол, имидазол, тетразол, бензофурил, изохиолинил, бензтиазол, ксантен, тиоксантен, фенотиазин,

дигидроиндол, бензо[1,3]диоксол, бензо[b]фурил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, пурил, циннолил, хинолил, хиназолил, циннолил, фталазил, хиназолил, хиноксалил, изохинолил, 4Н-хинолизил, бензо-1,2,5-тиадиазолил или 1,8-нафтиридил.

Без ограничения, моноциклические гетероарилы включают фурил, тиофенил, 2Н-пирролил, пирролил, оксазолил, тазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 2Н-пиранил, 4Н-пранил, пиридил, пиридазил, пиримидил, пиразолил, пиразил или 1,3,5-триазил. Моноциклические гетероарилы нумеруют согласно стандартной химической номенклатуре.

Без ограничения, бициклические гетероарилы включают индолизил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, индолинил, бензо[b]фурил, бензо[b]тиофенил, хинолинил, изохинолинил, индолизинил, изоиндолил, индолил, бензо[b]фурил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензимидазил, бензтиазолил, пуринил, 4Н-хинолизил, хинолил, изохинолил, циннолил, фталазил, хиназолил, хиноксалил, 1,8-нафтиридил или птеридил. Бициклические гетероарилы нумеруют согласно стандартной химической номенклатуре.

Гетероарил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, такими как алифатическая группа [например, алкил, алкенил или алкинил]; циклоалифатическая группа; (циклоалифатическая)алифатическая группа; гетероциклоалифатическая группа; (гетероциклоалифатическая)алифатическая группа; арил; гетероарил; алкокси; (циклоалифатическая)окси-; (гетероциклоалифатическая)окси-; ; арилокси-; гетероарилокси-; (аралифатическая)окси-; (гетероаралифатическая)оксигруппа; ароил; гетероароил; аминогруппа; оксогруппа (на неароматическом карбоцикле или гетероцикле бициклического или трициклического гетероарила); карбоксигруппа; амидогруппа; ацил [например, алифатиккарбонил; (циклоалифатический)карбонил; ((циклоалифатический)алифатический)карбонил; (аралифатический)карбонил; (гетероциклоалифатический)карбонил; ((гетероциклоалифатический)алифатический)карбонил; или (гетероаралифатический)карбонил]; сульфонил [например, алифатический сульфонил или аминосульфонил]; сульфинил [например, алифатический сульфинил]; сульфанил [например, алифатический сульфанил]; нитрогруппа; цианогруппа; галоген; гидроксигруппа; меркапто; сульфоксигруппа; мочевиная; тиомочевиная; сульфамойл; сульфамид; или карбамоил. По желанию гетероарил может быть незамещенным.

Неограничивающие примеры замещенных гетероариллов включают (галоген)гетероарил [например, моно- и ди-(галоген)гетероарил]; (карбокси)гетероарил [например, (алкоксикарбонил)гетероарил]; цианогетероарил; аминокетероарил [например, ((алкилсульфонил)амино)гетероарил и ((диалкил)амино)гетероарил]; (амидо)гетероарил [например, аминокетероарил, ((алкилкарбонил)амино)гетероарил, (((алкил)амино)алкил)аминокетероарил, (((гетероарил)амино)карбонил)гетероарил, ((гетероциклоалифатический)карбонил)гетероарил и ((алкилкарбонил)амино)гетероарил];

(цианоалкил)гетероарил; (алкокси)гетероарил; (сульфамойл)гетероарил [например, (аминосульфонил)гетероарил]; (сульфонил)гетероарил [например, (алкилсульфонил)гетероарил]; (гидроксиалкил)гетероарил; (алкоксиалкил)гетероарил; (гидрокси)гетероарил; ((карбокси)алкил)гетероарил; (((диалкил)амино)алкил)гетероарил; (гетероциклоалифатический)гетероарил; (циклоалифатический)гетероарил; (нитроалкил)гетероарил; (((алкилсульфонил)амино)алкил)гетероарил; ((алкилсульфонил)алкил)гетероарил; (цианоалкил)гетероарил; (ацил)гетероарил [например, (алкилкарбонил)гетероарил]; (алкил)гетероарил и (галогеналкил)гетероарил [например, тригалогеналкилгетероарил].

В используемом здесь значении "гетероаралифатический(ая)" (такой как гетероаралкильная группа) относится к алифатической группе (например, C₁₋₄ алкильная группа), которая замещена гетероарильной группой. "Алифатический", "алкил" и "гетероарил" были определены выше.

В используемом здесь значении "гетероаралкильная" группа относится к алкильной группе (например, C₁₋₄ алкильной группе), которая замещена гетероарильной группой. Как "алкил", так и "гетероарил" были определены выше. Гетероаралкил является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксиалкил и галогеналкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси-, циклоалкилокси-, гетероциклоалкилокси-, арилокси-, гетероарилокси-, аралкилокси-, гетероаралкилоксигруппа, ароил, гетероароил, нитрогруппа, карбоксигруппа, алкоксикарбонил, алкилкарбонилоксигруппа, аминокарбонил, алкилкарбониламино-, циклоалкилкарбониламино-, (циклоалкилалкил)карбониламино-, арилкарбониламино-, аралкилкарбониламино-, (гетероциклоалкил)карбониламино-, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино-, гетероарилкарбониламино-, гетероаралкилкарбониламиногруппа, цианогруппа, галоген, гидроксигруппа, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфоксигруппа, мочевиная, тиомочевина, сульфамойл, сульфамид, оксогруппа или карбамоил

В используемых здесь значениях "циклический фрагмент" и "циклическая группа" относятся к моно-, би- и трициклическим кольцевым системам, включая циклоалифатическую, гетероциклоалифатическую систему, арил или гетероарил, каждая из которых была определена ранее.

В используемом здесь значении "мостиковая бициклическая кольцевая система" относится к бициклической гетероциклоалифатической кольцевой системе или бициклической циклоалифатической кольцевой системе, в которой циклы соединены мостиковой связью. Примеры мостиковых бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваясь ими, адамантан, норборнан, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[3.3.2]децил, 2-оксабицикло[2.2.2]октил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3-азабицикло[3.2.1]октил и 2,6-диокса-трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонил. Мостиковая бициклическая кольцевая система может

быть необязательно замещенной одним или несколькими заместителями, такими как алкил (включая карбоксиалкил, гидроксипалкил и галогеналкил, такой как трифторметил), алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, арил, гетероарил, алкокси-, циклоалкилокси-, гетероциклоалкилокси-, арилокси-, гетероарилокси-, аралкилокси-, гетероаралкилоксигруппа, ароил, гетероароил, нитрогруппа, карбоксигруппа, алкоксикарбонил, алкилкарбонилосигруппа, аминокарбонил, алкилкарбониламино-, циклоалкилкарбониламино-, (циклоалкилалкил)карбониламино-, арилкарбониламино-, аралкилкарбониламино-, (гетероциклоалкил)карбониламино-, (гетероциклоалкилалкил)карбониламино-, гетероарилкарбониламино-, гетероаралкилкарбониламиногруппа, цианогруппа, галоген, гидроксигруппа, ацил, меркапто, алкилсульфанил, сульфосигруппа, мочеина, тиомочеина, сульфоамил, сульфамид, оксигруппа или карбамоил

В используемом здесь значении "ацильная" группа относится к формильной группе или $R^X-C(O)-$ (такой как

алкил- $C(O)-$, также называемой "алкилкарбонил"), где R^X и "алкил" были определены ранее. Ацетил и пивалоил являются примерами ацильных групп.

Используемый в настоящем описании термин "ароил" или "гетероароил" относится к арил- $C(O)-$ или гетероарил- $C(O)-$. Арильная и гетероарильная часть ароила или гетероароида является необязательно замещенной, как определено ранее.

Используемый в настоящем описании термин "алкокси" группа относится к алкил- $O-$ группе, где "алкил" был определен ранее.

Используемый в настоящем описании термин "карбамоильная" группа относится к группе, имеющей строение

$-O-CO-NR^X R^Y$ или $-NR^X-CO-O-R^Z$, где R^X and R^Y были определены выше, и R^Z может быть алифатической группой, арилом, арилифатической группой, гетероциклоалифатической группой, гетероарилом или гетероаралифатической группой.

В данном контексте "карбокси" группа относится к $-COOH$, $-COOR^X$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^X$ при использовании в качестве концевой группы; или $-OC(O)-$ или $-C(O)O-$ при использовании в качестве внутренней группы.

В данном контексте "галогеналифатическая" группа относится к алифатической группе, замещенной 1-3 галогенами. Например, термин "галогеналкил" включает группу $-CF_3$.

В данном контексте "меркапто" или "меркаптановая" группа относится к $-SH$.

В данном контексте "сульфо" группа относится к $-SO_3H$ или $-SO_3R^X$ при использовании в качестве концевой группы или

к $-S(O)_3-$ при использовании в качестве внутренней группы.

В данном контексте "сульфамид" или "сульфамидная" группа относится к структуре $-NR^X-S(O)_2-NR^Y R^Z$ при использовании в качестве концевой группы и к $-NR^X-S(O)_2-NR^Y-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^X , R^Y и R^Z были определены выше.

В данном контексте "сульфамоил" или "сульфамоильная" группа относится к структуре $-O-S(O)_2-NR^YR^Z$, где R^Y и R^Z были определены выше.

В данном контексте "сульфонамид" или "сульфонамидная" группа относится к структуре $-S(O)_2-NR^XR^Y$ или

$-NR^X-S(O)_2-R^Z$ при использовании в качестве концевой группы; или к $-S(O)_2-NR^X-$ или $-NR^X-S(O)_2-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^X , R^Y , и R^Z определены выше.

В данном контексте "сульфанил" или "сульфанильная" группа относится к $-S-R^X$ при использовании в качестве концевой группы и к $-S-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^X был определен выше. Примеры сульфанилов включают алифатический-S-, циклоалифатический-S-, арил-S- или подобные.

В данном контексте "сульфинил" или "сульфинильная" группа относится к $-S(O)-R^X$ при использовании в качестве концевой группы и к $-S(O)-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^X был определен выше. Типичные сульфинильные группы включают алифатический-S(O)-, арил-S(O)-, (циклоалифатический(алифатический))-S(O)-, циклоалкил-S(O)-, гетероциклоалифатический-S(O)-, гетероарил-S(O)- или подобные.

В данном контексте "сульфонил" или "сульфонильная" группа относится к $-S(O)_2-R^X$ при использовании в качестве концевой группы и к

$-S(O)_2-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^X был определен выше. Типичные сульфонильные группы включают алифатический-S(O)₂-, арил-S(O)₂-, (циклоалифатический(алифатический))-S(O)₂-, циклоалифатический-S(O)₂-, гетероциклоалифатический-S(O)₂-, гетероарил-S(O)₂-, (циклоалифатический(амидо(алифатический)))-S(O)₂- или подобные.

В данном контексте "сульфокси" группа относится к $-O-S(O)-R^X$ или $-S(O)-O-R^X$ при использовании в качестве концевой группы и к $-O-S(O)-$ или $-S(O)-(O)-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^X был определен выше.

В данном контексте "галоген" или "галогенидная" группа относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

В данном контексте "алкоксикарбонил", который входит в группу, охарактеризованную термином "карбокси", используемый отдельно или в связи с другой группой, относится к такой группе, как алкил-O-C(O)-.

В данном контексте "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, такой как алкил-O-алкил-, где алкил такой, как определен выше.

В данном контексте "карбонил" относится к $-C(O)-$.

В данном контексте "оксо" или "оксогруппа" относится к $=O$.

Используемый в настоящем описании термин "фосфо" или "фосфорный" относится к фосфинатам и фосфонатам. Примеры фосфинатов и фосфонатов включают $-P(O)(R^P)_2$, где R^P представляет собой алифатическую группу, алкоксигруппу, арилоксигруппу, гетероарилоксигруппу, (циклоалифатическую)оксигруппу,

(гетероциклоалифатический)оксиарил, гетероарил, циклоалифатическую группу или аминогруппу.

В данном контексте "аминоалкил" относится к структуре $(R^X)_2N$ -алкил-.

В данном контексте "цианоалкил" относится к структуре (NC) -алкил-.

В данном контексте группа "мочевины" или "карбамидная" группа относится к структуре $-NR^X-CO-NR^YR^Z$ и группу "тиомочевины" относится к структуре $-NR^X-CS-NR^YR^Z$ при использовании в качестве концевой группы и к $-NR^X-CO-NR^Y-$ или

$-NR^X-CS-NR^Y-$ при использовании в качестве внутренней группы, где R^X , R^Y и R^Z были определены выше.

В данном контексте "гуанидиновая" группа относится к структуре $-N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y)$ или

$-NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y$, где R^X и R^Y были определены выше.

В данном контексте термин "амидино" группа относится к структуре $-C(=NR^X)N(R^XR^Y)$, где R^X и R^Y были определены выше.

В общем случае термин "соседний" относится к расположению заместителей в группе, которая содержит два или большее число атомов углерода, в которой заместители присоединены к соседним атомам углерода.

В общем случае термин "сдвоенный" относится к расположению заместителей в группе, которая содержит два или большее число атомов углерода, в которой заместители присоединены к одному и тому же атому углерода.

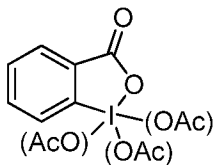
Термины "на конце" или "концевая группа" и "внутри" или "внутренняя группа" относятся к расположению группы в заместителе. Группа является концевой, если эта группа расположена на конце заместителя, далее не связанного с остальной химической структурой. Карбоксиалкил, т.е., $R^XO(O)C$ -алкил является примером карбоксигруппы, используемой в качестве концевой группы. Группа является внутренней, если эта группа расположена в середине заместителя химической структуры. Алкилкарбоксигруппа (например, алкил- $C(O)O-$ или алкил- $OC(O)-$) и алкилкарбоксиарил (например, алкил- $C(O)O$ -арил- или алкил- $O(CO)$ -арил-) являются примерами карбоксигрупп, используемых в качестве внутренних групп.

В данном контексте "алифатическая цепь" относится к разветвленной или линейной алифатической группе (например, алкильные группы, алкенильные группы или алкинильные группы). Линейная алифатическая цепь имеет структуру

$-[CH_2]_v-$, где v принимает значения 1–12. Разветвленная алифатическая цепь представляет собой линейную алифатическую цепь, которая замещена одной или несколькими алифатическими группами. Разветвленная алифатическая цепь имеет структуру

$-[CQQ]_v-$ где Q независимо представляет собой водород или алифатическую группу; однако, хотя бы в одном случае Q должен быть алифатической группой. Термин "алифатическая цепь" включает алкильные цепи, алкенильные цепи и алкинильные цепи, где алкил, алкенил и алкинил такие, как определены выше.

В используемом здесь значении "периодинан Десса–Мартина" и его сокращенное название "DMP" используются взаимозаменяемо. DMP относится к 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-ону, имеющему строение



Выражение "необязательно замещенный" используется взаимозаменяемо с выражением "замещенный или незамещенный". Как описано в данном документе, соединения данного изобретения могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, такими как проиллюстрированы в общих чертах выше, или представлены конкретными классами, подклассами и разновидностями данного изобретения. Как описано в данном документе, переменные R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , и другие переменные, содержащиеся в Формулах **IA** и **I**, описанных в настоящем описании, охватывают конкретные группы, такие как алкил и арил. Если не оговорено иначе, каждая из конкретных групп в качестве значений переменных R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} и других переменных, содержащихся в них, может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Каждый заместитель конкретной группы дополнительно необязательно замещен 1–3 заместителями, такими как галоген, циано–, оксо–, алкокси–, гидрокси–, амино–, нитрогруппа, арил, циклоалифатическая, гетероциклоалифатическая группа, гетероарил, галогеналкил и алкил. Например, алкильная группа может быть замещена алкилсульфанилом и алкилсульфанил может быть необязательно замещен 1–3 заместителями, такими как галоген, циано–, оксо–, алкокси–, гидрокси–, амино–, нитрогруппа, арил, галогеналкил и алкил. В качестве дополнительного примера, циклоалкильная часть (циклоалкил)карбониламиногруппы может быть необязательно замещена 1–3 заместителями, такими как галоген, циано–, алкокси–, гидрокси–, нитрогруппа, галогеналкил и алкил. В тех случаях когда две алкоксигруппы связаны с одним и тем же атомом или соседними атомами, две алкоксигруппы могут образовать цикл вместе с атомом(ами), с которым(и) они связаны.

В общем случае термин "замещенный" независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, относится к замене атомов водорода в данной структуре радикалом определенного заместителя. Конкретные заместители описаны выше в определениях и ниже в описании соединений и их примерах. Если не оговорено иначе, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и в тех случаях, когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, заместитель в каждом положении может быть либо одинаковым, либо отличным друг от друга. Циклический заместитель, такой как гетероциклоалкил, может быть связан с другим циклом, таким как циклоалкил, образуя спиробициклическую кольцевую систему, например, оба цикла имеют один общий атом. Как очевидно

специалисту в данной области, комбинации заместителей, предусматриваемые данным изобретением, представляют собой те комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений.

Выражение “стабильное или химически возможное” в используемом здесь значении относится к соединениям, которые, по существу, не изменяются, когда их подвергают воздействию условий, предусматривающих их получение, обнаружение и, предпочтительно, их выделение, очистку и их использование для одной или большего числа целей, раскрываемых в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение или химически возможное соединение представляет собой соединение, которое, по существу, не изменяется при хранении его при температуре 40°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение по меньшей мере недели.

В используемом здесь значении “химическая чистота” относится к степени, в которой соединение, т.е. желаемый продукт или промежуточное соединение, не разбавлен или не смешан с посторонним материалом, таким как химические побочные продукты.

Если не оговорено иначе, то структуры, описанные в настоящем документе также предназначены включать все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) формы данной структуры; например, R– и S– конфигурации для каждого асимметричного центра, (Z)– и (E)–изомеры относительно двойной связи и конформационные (Z)– и (E)–изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по данному изобретению охвачены объемом данного изобретения. Если не оговорено иначе, то все таутомерные формы соединений по данному изобретению охвачены объемом данного изобретения. Кроме того, если не оговорено иначе, то структуры, описанные в настоящем описании также предназначены включать соединения, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий, или замены углерода на ^{13}C – или ^{14}C –обогащенный углерод, также не выходят за рамки объема данного изобретения. Такие соединения используют, например, в качестве аналитических инструментов или зондов в количественных определениях биологической активности или в качестве лечебных средств.

Химическое строение и номенклатура произведены на основе ChemDraw, версия 11.0.1, Кембридж, Массачусетс.

Следует отметить, что использования определений “первый”, “второй”, “третий” и подобных им применяется с целью различить отдельные элементы (например, растворители, стадии реакции, способы, реагенты и т.п.) и могут относиться или не относиться к соответствующему порядку или соответствующей хронологии описания данных элементов.

II. ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

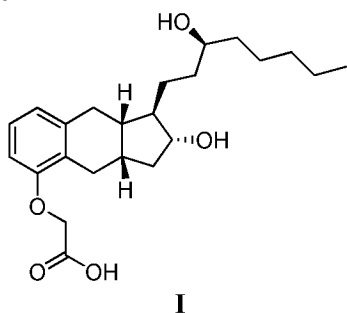
Использованы следующие сокращения:

PG защитная группа
 LG уходящая группа
 DCM(ДХМ) дихлорметан
 Ac ацетил
 THF(ТГФ) тетрагидрофуран
 TMS триметилсилил
 TBS *трет*-бутилдиметилсилил
 TIPS три-*изо*-пропилсилил
 TBDPS *трет*-бутилдифенилсилил
 TOM три-*изо*-пропилсилилоксиметил
 DMP периодинан Десса–Мартина
 IBX 2-иодоксибензойная кислота
 DMF диметилформамид
 MTBE метил-*трет*-бутиловый эфир
 TBAF тетра-*н*-бутиламмония фторид
 d.e. диастереомерный избыток
 e.e. энантиомерный избыток
 EtOAc этилацетат
 DMSO диметилсульфоксид
 MeCN ацетонитрил
 TCA трихлоруксусная кислота
 ATP аденозинтрифосфат
 EtOH этанол
 Ph фенил
 Me метил
 Et этил
 Bu бутил
 iPr изопропил
 tBu третбутил
 DEAD диэтилазодикарбоксилат
 HEPES 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфо-кислота
 DTT дитиотреитол
 MOPS 4-морфолинпропансульфо-кислота
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 ВЭЖХ(HPLC) высокоэффективная жидкостная хроматография
 ЖХМС(LCMS) жидкостная хроматография–масс–спектрометрия
 ТСХ тонкослойная хроматография
 Rt времени удерживания
 HOBt гидроксibenзотриазол
 Ms мезил

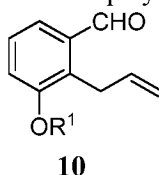
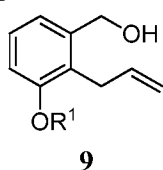
Ts тозил
 Tf трифлил
 Bs безил
 Ns нозил
 Cbz карбоксибезил
 Moz *n*-метоксибензилкарбонил
 Boc *трет*-бутилоксикарбонил
 Fmoc 9-фторенилметилоксикарбонил
 Bz бензоил
 Bn бензил
 PMB *n*-метоксибензил
 DMPM 3,4-диметоксибензил
 PMF *n*-метоксифенил

III. СПОСОБЫ СИНТЕЗА

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения
 Формулы I

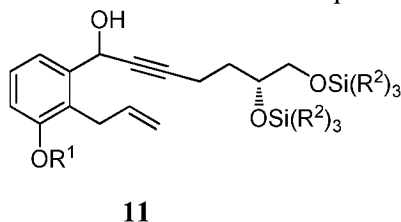
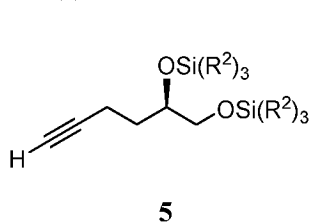


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: i) проведения реакции соединения Формулы 9 с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы 10



где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, и окислительный агент включает MnO₂ или периодиан Десса-Мартина;

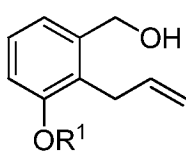
ii) проведения реакции соединения Формулы 10 с соединением Формулы 5 в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы 11, где каждый R² независимо выбирают из C₁₋₆ алкила или фенила; и



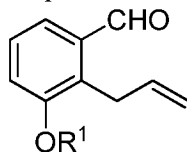
iii) преобразования соединения Формулы 11 в соединение Формулы I.

А. Стадия i)

Стадия i) включает проведение реакции соединения Формулы 9 с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы 10



9



10

где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил, этил, пропил, *изо*-пропил, бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил. Например, R¹ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в стадии i), включает оксид марганца(IV), т.е. MnO₂, DMP или IBX. Например, окислительный агент включает MnO₂ или DMP. И в некоторых случаях окислительный агент включает MnO₂.

Органический растворитель, используемый в стадии i), представляет собой любой пригодный растворитель, способный по существу растворять соединение Формулы 9 и в основном инертный в присутствии окислительного агента и соединения Формулы 9. В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии i), включает галогенированный органический растворитель. Например, галогенированный органический растворитель включает дихлорметан, т.е. метиленхлорид, хлороформ или любую их комбинацию. В других вариантах осуществления органический растворитель (например, дихлорметан) является безводным.

В некоторых вариантах осуществления реакцию в стадии i) проводят при температуре от примерно 10° C до примерно 40° C. Например, реакцию в стадии i) проводят при комнатной температуре.

В других вариантах осуществления реакцию в стадии i) проводят при взбалтывании, например, при перемешивании.

В некоторых вариантах осуществления реакцию в стадии i) проводят в атмосфере инертного газа (например, газа азота).

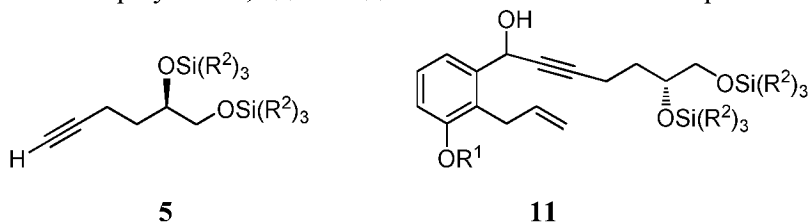
В других вариантах осуществления реакцию в стадии i) завершается примерно на 99% (например, завершается на примерно 95% до примерно 99,9% после примерно 15 часов (например, от примерно 14 до примерно 18 часов).

В некоторых вариантах осуществления на стадии i) соединение Формулы 10 образуется с выходом выше примерно 95% (например, от примерно 95% до примерно 99,9% или примерно 99%).

В. Стадия ii)

Стадия ii) включает проведение реакции соединения Формулы 10 с соединением Формулы 5 в присутствии основания и органического растворителя для получения

соединения Формулы 11, где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила.



В некоторых вариантах осуществления основание включает реагент алкиллитий. Примеры реагента алкиллития включают бутиллитий, гексиллитий, *втор*-бутиллитий и метиллитий. В некоторых случаях основание включает *втор*-бутиллитий.

Органические растворители, используемые в реакции на стадии **ii**) включают алканы, циклические алканы, гетероциклы (например, ТГФ, 1,4-диоксан или любую их комбинацию), простые эфиры или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, ТГФ, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, МТВЕ или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает МТВЕ.

В других вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), является безводным (например, безводным МТВЕ).

И в некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii**), включает *втор*-бутиллитий, и органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает МТВЕ.

В некоторых вариантах осуществления э.и. соединения Формулы 5 составляет примерно 98% или выше (например, от примерно 98,0% до примерно 99,9%). В других вариантах осуществления химическая чистота соединения Формулы 5 составляет примерно 95% или выше (например, от примерно 97% до примерно 99,9%).

В некоторых вариантах осуществления реакцию в стадии **ii**) проводят при температуре от примерно -80°C до примерно 30°C (например, от примерно -78°C до примерно комнатной температуры).

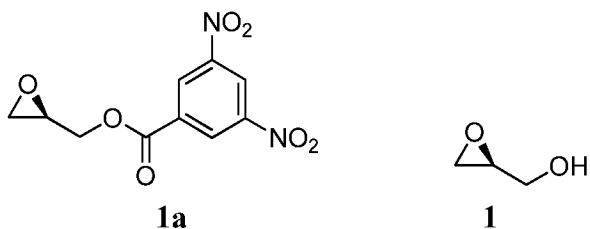
В других вариантах осуществления реакцию в стадии **ii**) проводят при взбалтывании, например, при перемешивании.

В некоторых вариантах осуществления реакцию в стадии **ii**) проводят в атмосфере инертного газа (например, газа азота).

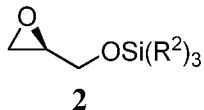
С. Дополнительные Стадии

Стадии **iv**)–**vii**) можно по желанию проводить наряду с другими стадиями, описанными в данном документе, с целью получения соединения Формулы I.

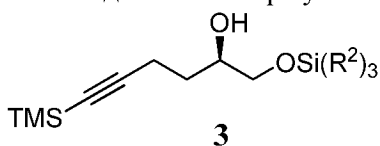
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv**) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы 1a в присутствии метанола для получения соединения Формулы 1, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;



vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1–триметилсилил–1–пропином для получения соединения Формулы **3**; и



vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

Стадия **iv)** представляет собой эффективный стереоселективный способ получения соединения Формулы **1** с э.и. выше чем 98%, не требующий дополнительной хроматографической очистки. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления в стадии **iv)** соединение Формулы **1** образуется с выходом не менее примерно 90% (например, не менее примерно 91% или примерно 92%).

В некоторых вариантах осуществления кипячение с обратным холодильником соединения Формулы **1a** происходит в присутствии спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации). В некоторых вариантах осуществления соединение Формулы **1a** подвергают кипячению с обратным холодильником в присутствии метанола (например, безводного метанола).

В других вариантах осуществления нагрев соединения Формулы **1a** при кипячении с обратным холодильником производят в атмосфере инертного газа (например, газа азота).

И в некоторых вариантах осуществления нагрев соединения Формулы **1a** при кипячении с обратным холодильником производят в течение от примерно 1 до примерно 3 часов (например, примерно 2 часа).

Стадия **v)** включает установку защиты на функциональную гидроксигруппу соединения Формулы **1** в щелочных условиях с целью получения алкилсилильного простого эфира соединения Формулы **2**.

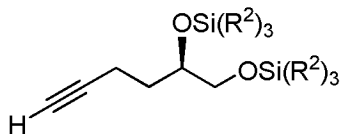
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **v)**, включает азотистое основание. В некоторых примерах азотистое основание включает Et_3N , имидазол, пиперидин, пиперазин, любую их комбинацию и т.п. Например, основание, используемое в стадии **v)**, включает имидазол.

В некоторых вариантах осуществления реагент $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в стадии **v)** включает хлор–

трет-бутилдиметилсилан (TBS-Cl), *трет*-бутилхлордифенилсилан (TBDPS-Cl), хлортриметилсилан (TMS-Cl), триизопропилсилилоксиметилхлорид (TOM-Cl) или хлортриизопропилсилан (TIPS-Cl).

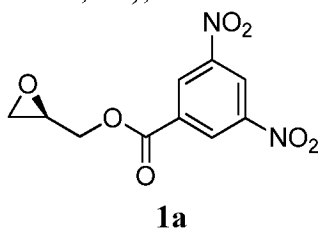
В некоторых вариантах осуществления 1-триметилсилил-1-пропин, используемый в стадии **vi**), сначала вступает в реакцию с реагентом алкиллитий, а затем в реакцию с соединением Формулы 2.

Настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы 5

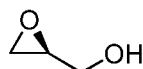


5

где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий стадии: **iv**) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы 1a в присутствии метанола для получения соединения Формулы 1, э.и. которого выше чем примерно 98% (например, выше чем примерно 98,5%, выше чем примерно 99% или от примерно 98,5% до примерно 99,9%);

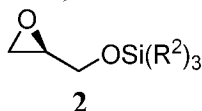


1a



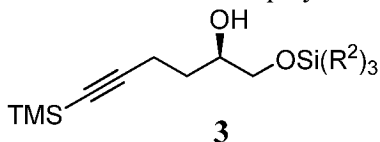
1

v) проведения реакции соединения Формулы 1 с $SiCl(R^2)_3$, где каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, в щелочных условиях для получения соединения Формулы 2;



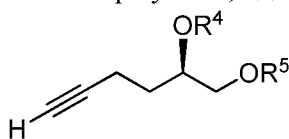
2

vi) проведения реакции соединения Формулы 2 с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы 3;



3

1) снятия защиты с соединения Формулы 3 в щелочных условиях для получения соединения Формулы 4, где каждый из R^4 и R^5 представляют собой H или $-OSi(R^2)_3$; и

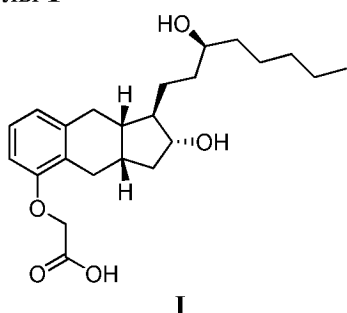


4

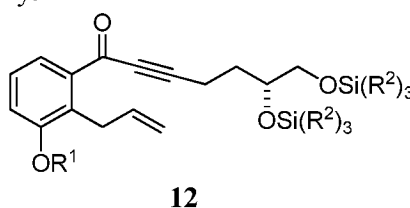
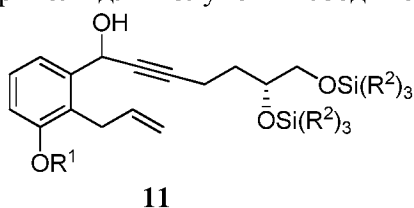
ii) проведения реакции соединения Формулы 4 с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы 5, причем химическая чистота соединения Формулы 5 составляет примерно 98% или выше (например, выше чем примерно 98,5%, выше чем примерно 99% или от примерно 98,5% до примерно 99,9%), а э.и. – примерно 98% или выше (например, от примерно 99% до примерно 99,99%).

В вариантах осуществления химическая чистота соединения Формулы 5 составляет примерно 95% или выше (например, от примерно 97% до примерно 99,9% или примерно 99% или выше), а его э.и. составляет примерно 98% или выше (например, примерно 99% или выше). В некоторых вариантах осуществления э.и. соединения Формулы 5 составляет примерно ~100%, примерно 98% или выше, примерно 99% или выше, или выше чем 99%.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **viii)** проведения реакции соединения Формулы 11 с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы 12

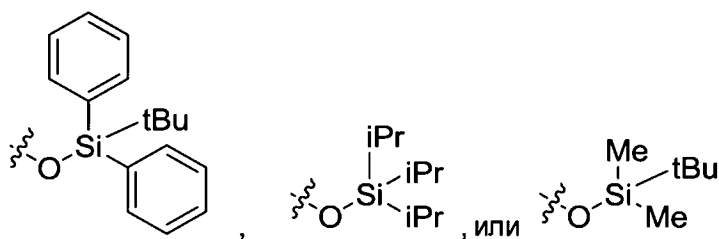


где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, и окислительный агент включает MnO_2 ; и **ix)** преобразования соединения Формулы 12 в соединение Формулы I.

D. Стадия **viii)**

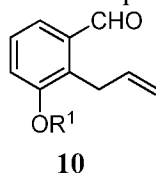
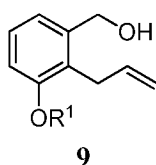
Реакция в стадии **viii)** завершает окисление соединения Формулы 11 с образованием соединения Формулы 12, при этом используется окислительный агент, характеризующийся пониженной токсичностью по сравнению с традиционными окислительными агентами на основе хрома (например, РСС (хлорхромат пиридиния)).

В некоторых вариантах осуществления каждую из $-\text{OSi}(\text{R}^2)_3$ групп в соединениях Формул 11 и 12 независимо выбирают из

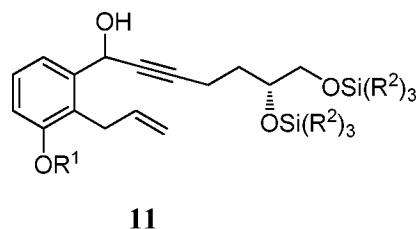
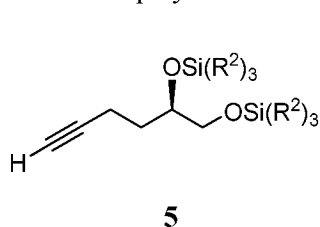


В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **viii**), включает галогенированный органический растворитель. В некоторых примерах галогенированный органический растворитель, используемый в стадии **viii**), включает дихлорметан, хлороформ или любую их комбинацию. В других примерах органический растворитель (например, дихлорметан), используемый в стадии **viii**), является безводным.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i**) проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **10**



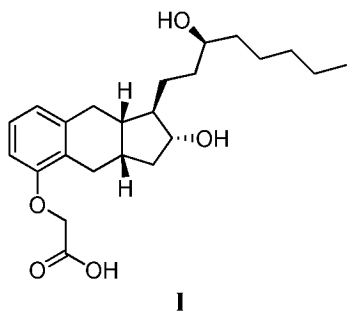
где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил и окислительный агент включает MnO₂ или периодиан Десса–Мартина; и **ii**) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5**



в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11**.

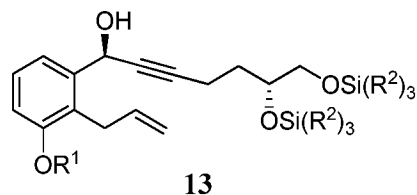
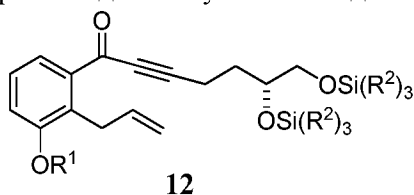
Стадии **i**) и **ii**) подробно описаны выше.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **x**) проведения

реакции соединения Формулы 12 с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы 13



где органический растворитель включает ТГФ, R¹ представляет собой C₁–₆ алкил, и R² независимо выбирают из C₁–₆ алкила или фенила; и **xi)** преобразования соединения Формулы 13 в соединение Формулы I.

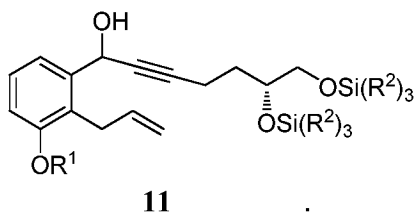
Е. Стадия **x)**

В некоторых вариантах осуществления восстановитель, используемый в стадии **x)**, включает хиральное борановое соединение. В некоторых вариантах осуществления хиральное борановое соединение, используемое в стадии **x)**, вступает в реакцию с соединением Формулы 12 с образованием соединения Формулы 13, д.и. которого составляет примерно 97% или выше (например, примерно 97,5% или выше). В других вариантах осуществления хиральный борановый восстановитель образуется *in situ* или *ex situ*. А в некоторых примерах хиральное борановое соединение выбирают из (R)–1–метил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксаборола, (R)–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксаборола, (R)–1–бутил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксаборола, (R)–тетрагидро–1,3,3–трифенил–1H,3H–пирроло[1,2–с][1,3,2]оксаборола, (4S)–2–метил–4,5,5–трифенил–1,3,2–оксаборолидина или любой их комбинации.

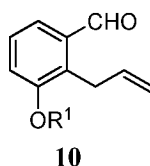
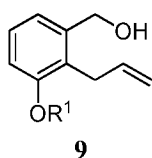
В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **x)**, дополнительно включает толуол.

А в некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **x)**, является безводным.

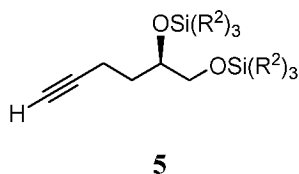
Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii)** проведения реакции соединения Формулы 11 с окислительным агентом для получения соединения Формулы 12, где окислительный агент включает MnO₂



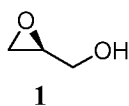
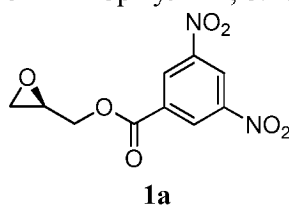
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы 9 с окислительным агентом для получения соединения Формулы 10; и



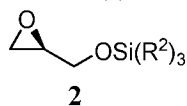
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11**



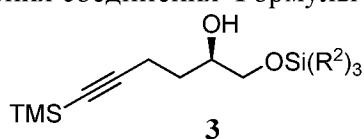
Некоторые способы дополнительно включают стадии: iv) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;



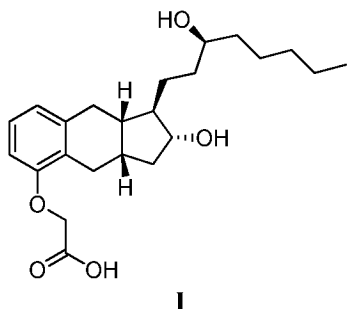
vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**; и



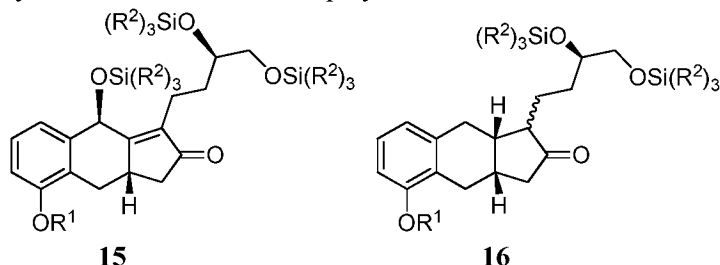
vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

Каждая из стадий i), ii) и iv)–viii) обсуждалась выше.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xii)** гидрогенизации соединения Формулы **15** в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16**



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила; и **xiii)** преобразования соединения Формулы **16** в соединение Формулы **I**.

F. Стадия **xii)**

Стадия **xii)** включает улучшенную гидрогенизацию соединения Формулы **15** для получения соединения Формулы **16**. Некоторые варианты осуществления включают гидрогенизацию соединения Формулы **15** в присутствии спирта (например, метанола или этанола), необязательно замещенного ТГФ (например, ТГФ или 2-метил-ТГФ) или любой их комбинации для получения соединения Формулы **16**. В других вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы **15** происходит в присутствии спирта (например, метанола или этанола), необязательно замещенного ТГФ (например, ТГФ или 2-метил-ТГФ) или любой их комбинации, и основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

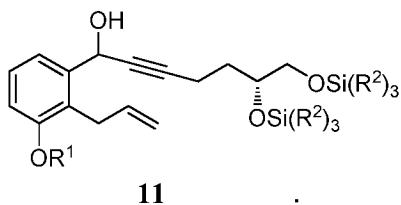
Замена метанола на традиционный этанол в стадии **xii)** приводит к улучшенному выходу (например, не менее примерно 88%) и улучшенной химической чистоте соединения Формулы **16**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x)** проведения реакции соединения Формулы **12** с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **13**

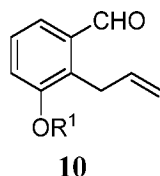
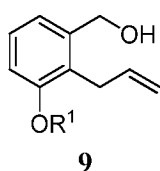


где органический растворитель включает ТГФ; и **xiv)** преобразования соединения Формулы **13** в соединение Формулы **15**.

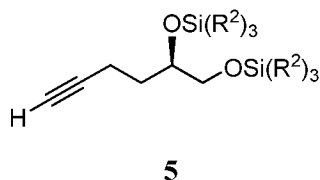
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **viii)** проведения реакции соединения Формулы **11** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12**, где окислительный агент включает MnO_2



Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**;
и

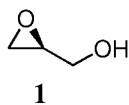
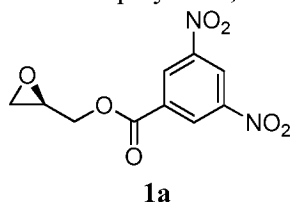


ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11**

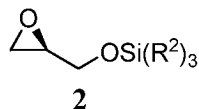


В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в стадии **i)**, включает MnO₂ или периодиан Десса–Мартина.

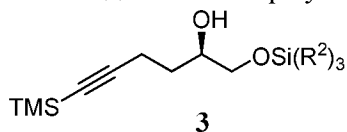
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с SiCl(R²)₃ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;



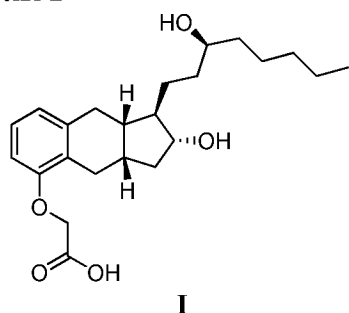
vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**; и



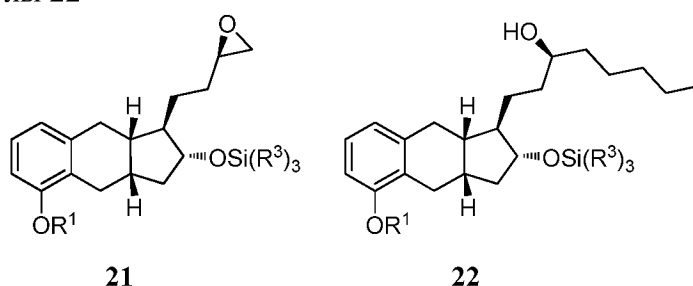
vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

Каждая из стадий **i)**, **ii)**, **iv)**, **v)–viii)**, **x)** и **xiv)** обсуждались выше.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xv)** проведения реакции соединения Формулы **21** с *n*-бутиллитием в присутствии органического растворителя и катализатора на основе переходного металла для получения соединения Формулы **22**



где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; и **xvi)** преобразования соединения Формулы **22** в соединение Формулы **I**.

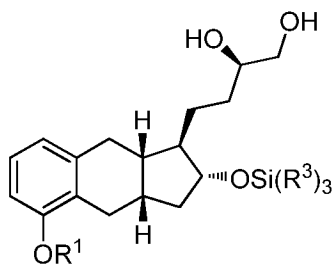
G. Стадия **xv)**

На стадии **xv)** получаемый выход соединения Формулы **22** составляет не менее примерно 70% (например, не менее примерно 75%, не менее примерно 80%, или примерно 82%).

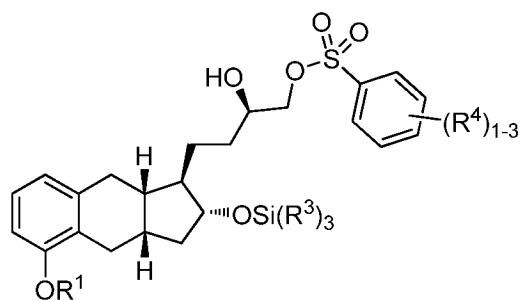
В некоторых вариантах осуществления реакцию в стадии **xv)** проводят при температуре от примерно -80°C до примерно -20°C (например, от примерно -78°C до примерно -30°C).

В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv)**, включает медь в степени окисления +1. Например, традиционный металлический катализатор включает соединение меди или комплекс меди, где Cu имеет степень окисления +1. В других примерах катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv)**, включает CuX , где X выбирают из галогена, ацетата, бензоата, цианида, гидроксида, нитрата или любой их комбинации. В других примерах катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv)**, включает CuI .

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xvii)** проведения реакции соединения Формулы **19** с R^4 -замещенным бензолсульфонилхлоридом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **20**, где каждый R^4 независимо выбирают из $-\text{H}$ или C_{1-3} алкила; и



19



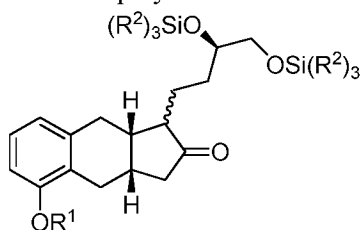
20

xviii) проведения реакции соединения Формулы **20** с метанолом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **21**.

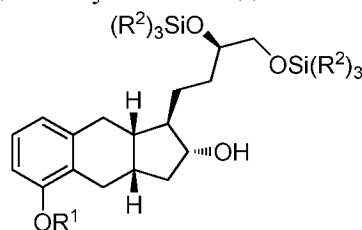
В некоторых вариантах осуществления R^4 -замещенный бензолсульфонилхлорид, используемый в стадии **xvii)**, представляет собой

2-мезитиленсульфонилхлорид (2,4,6-триметилбензолсульфонилхлорид) или тозилхлорид (TsCl).

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xix)** проведения реакции соединения Формулы **16** с восстановителем для получения соединения Формулы **17**;

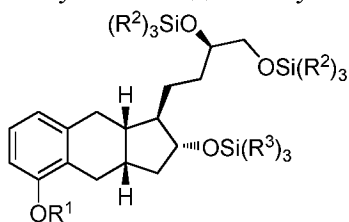


16



17

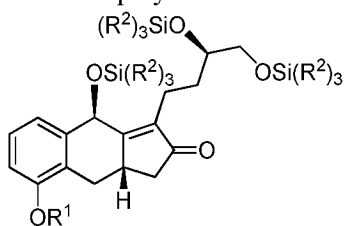
xx) проведения реакции соединения пункта **17** формулы изобретения с $Si(R^3)_3Cl$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **18**; и



18

xxi) выборочного снятия защиты с соединения Формулы **18** для получения соединения Формулы **19**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xii)** гидrogenизации соединения Формулы **15**

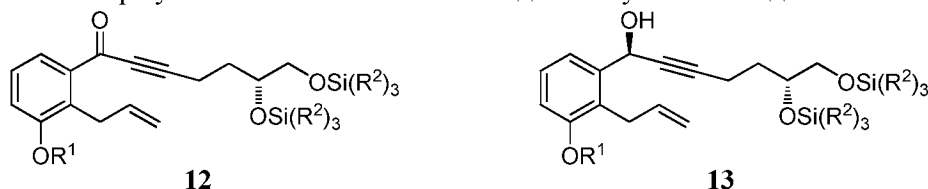


15

в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы 16.

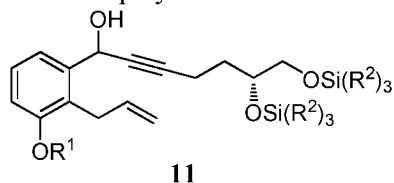
В некоторых вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы 15 также происходит в присутствии основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x)** проведения реакции соединения Формулы 12 с восстановителем для получения соединения Формулы 13; и



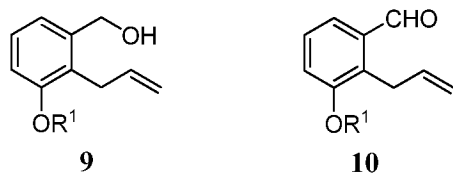
xiv) преобразования соединения Формулы 13 в соединение Формулы 15.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii)** проведения реакции соединения Формулы 11

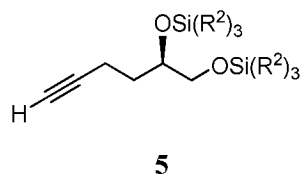


с окислительным агентом для получения соединения Формулы 12, где окислительный агент включает MnO_2 .

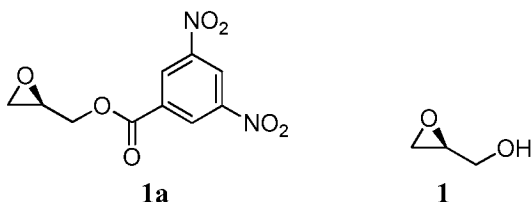
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы 9 с окислительным агентом для получения соединения Формулы 10; и



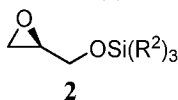
ii) проведения реакции соединения Формулы 10 с соединением Формулы 5 в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы 11



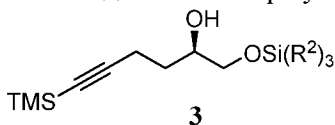
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы 1a в присутствии метанола для получения соединения Формулы 1, э.и. которого выше чем примерно 99%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;



vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**; и

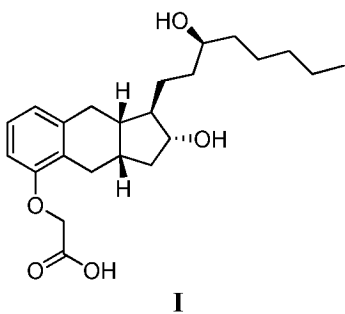


vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

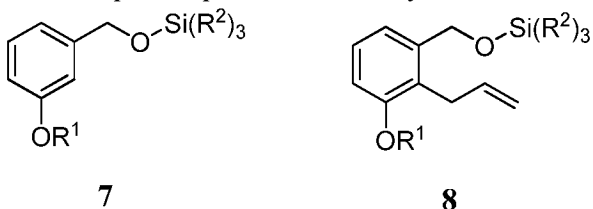
Стадии **i)**, **ii)**, **iv)**–**viii)**, **x)**, **xii)** и **xiv)** обсуждались выше.

Настоящее изобретение также предлагает способ получения соединения Формулы

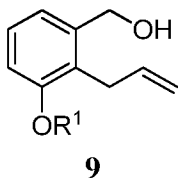
I



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xxii)** проведения реакции соединения Формулы **7**, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, и R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, с 3-галогенпроп-1-еном в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **8**;



xxiii) снятия защиты с соединения Формулы **8** для получения соединения Формулы **9**, и



xxiv) преобразования соединения Формулы **9** в соединение Формулы **I**, где основание, используемое в стадии **xxii)**, включает *втор*-бутиллитий.

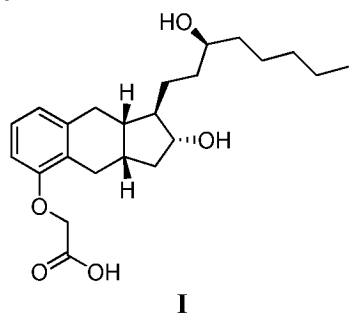
Н. Стадия **xxii)**

Реакцией в стадии **xxii)** получают соединение Формулы **8**, характеризующееся улучшенной химической чистотой, без использования дополнительных хроматографических стадий.

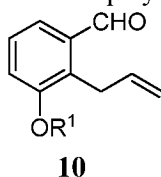
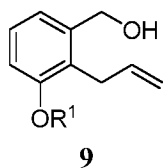
В некоторых вариантах осуществления реакцию в стадии **xxii)** проводят при комнатной температуре (например, от примерно 20° С до примерно 30° С) в течение примерно 2 часов (например, от примерно 1,5 до примерно 2,5 часов), затем охлаждают до температуры примерно 0° С (например, от примерно –5° С до примерно 5° С) при перемешивании.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **xxii)**, включает один или несколько алканов. Например, органический растворитель, используемый в стадии **xxii)**, включает гептаны, циклогексан или любую их комбинацию. В других вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **xxii)**, включает МТВЕ.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**

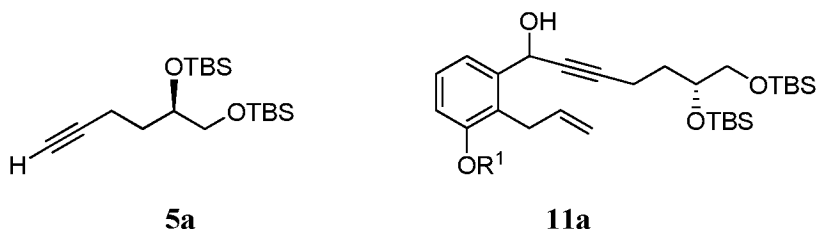


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **10**



где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил и окислительный агент включает MnO₂ или периодиан Десса–Мартина;

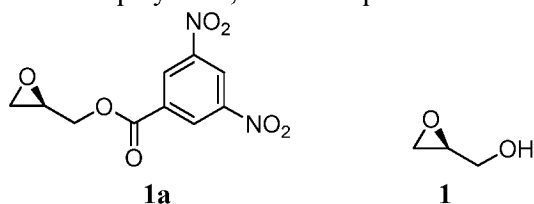
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**; и



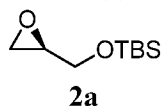
iii) преобразования соединения Формулы **11a** в соединение Формулы **I**.

Стадии **i)** и **ii)** подробно обсуждаются выше.

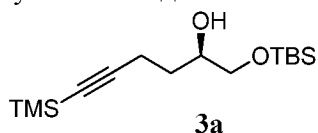
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**;

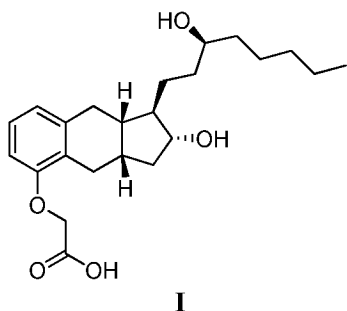


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и

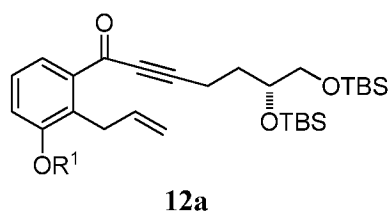
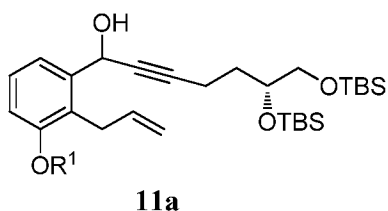


vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



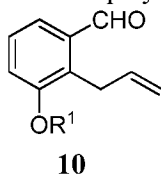
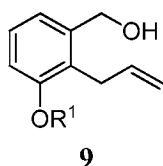
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **viii)** проведения реакции соединения Формулы **11a** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **12a**



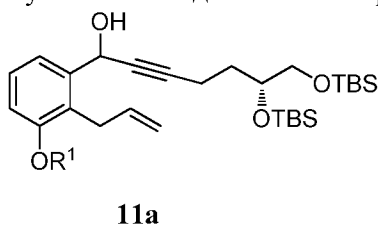
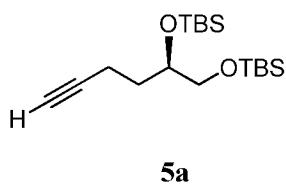
где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил и окислительный агент включает MnO₂; и **ix**) преобразования соединения Формулы **12a** в соединение Формулы **I**.

Стадия **viii**) обсуждается выше.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i**) проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **10**



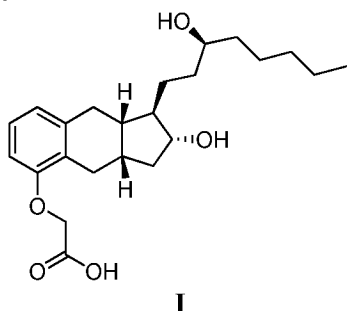
где окислительный агент включает MnO₂ или периодиан Десса–Мартина; и **ii**) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a**



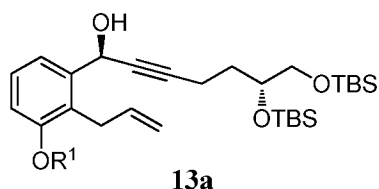
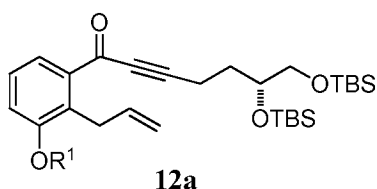
в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**.

Стадии **i**) и **ii**) подробно обсуждаются выше.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



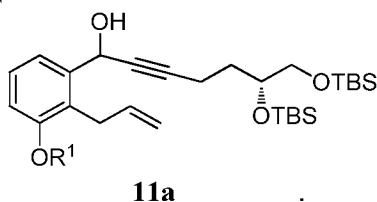
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **x**) проведения реакции соединения Формулы **12a** с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **13a**



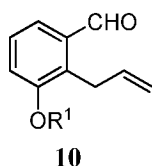
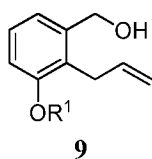
где органический растворитель включает ТГФ, R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, и каждый R² независимо выбирают из C₁₋₆ алкила или фенила; и **xi**) преобразования соединения Формулы **13** в соединение Формулы **I**.

Стадии **x**) и **xi**) подробно обсуждаются выше.

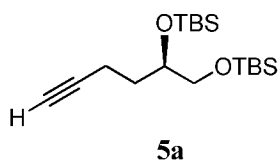
Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii**) проведения реакции соединения Формулы **11a** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12a**, где окислительный агент включает MnO₂



Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i**) проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**;
и



ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**

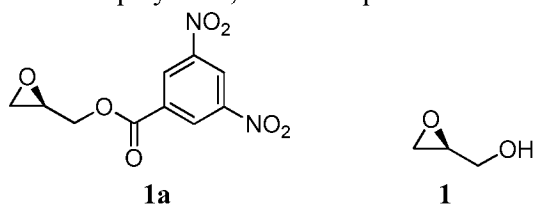


В некоторых вариантах осуществления окислительный агент, используемый в стадии **i**), включает MnO₂ или периодиан Десса–Мартина.

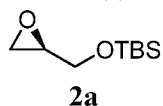
В некоторых вариантах осуществления основание, используемое в стадии **ii**), включает реагент алкиллитий. Например, реагент алкиллитий, используемый в стадии **ii**), включает *втор*-бутиллитий.

В некоторых вариантах осуществления органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию. Например, органический растворитель, используемый в стадии **ii**), включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

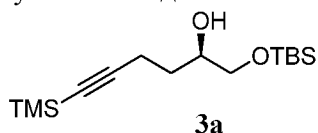
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**;

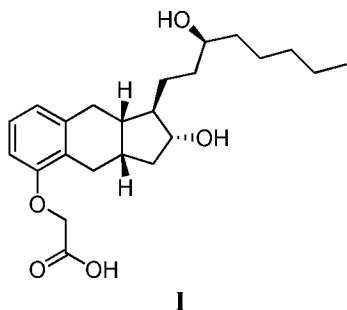


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и

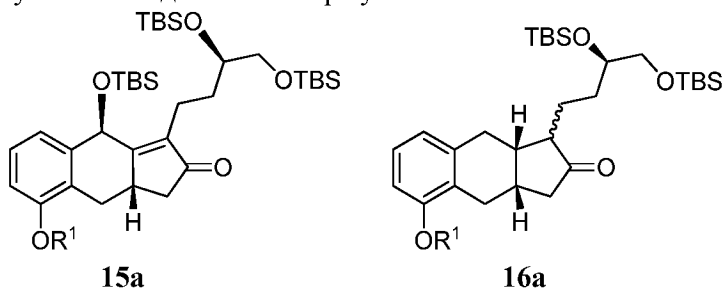


vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **xii)** гидрогенизации соединения Формулы **15a** в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16a**



где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил; и **xiii)** преобразования соединения Формулы

16a в соединение Формулы I.

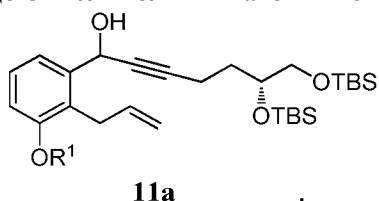
В некоторых вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы **15a** происходит в присутствии основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x**) проведения реакции соединения Формулы **12a** с восстановителем в присутствии органического растворителя для получения соединения Формулы **13a**

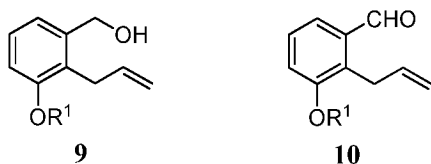


где органический растворитель включает ТГФ; и **xiv**) преобразования соединения Формулы **13a** в соединение Формулы **15a**.

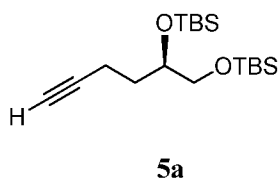
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **viii**) проведения реакции соединения Формулы **11a** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12a**, где окислительный агент включает MnO_2



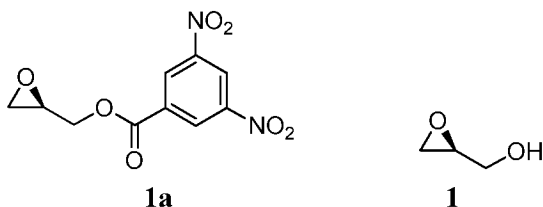
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i**) проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**; и



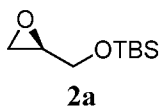
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**



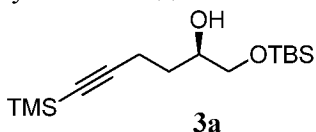
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv**) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**;

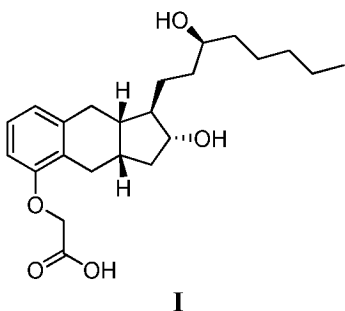


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и

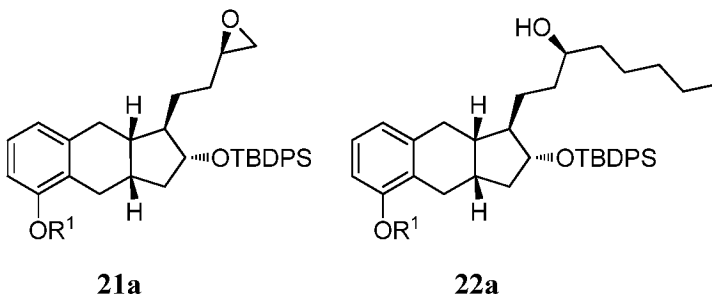


vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: xv) проведения реакции соединения Формулы **21a** с *n*-бутиллитием в присутствии органического растворителя и катализатора на основе переходного металла для получения соединения Формулы **22a**

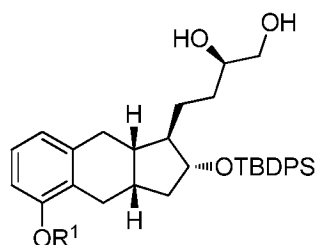
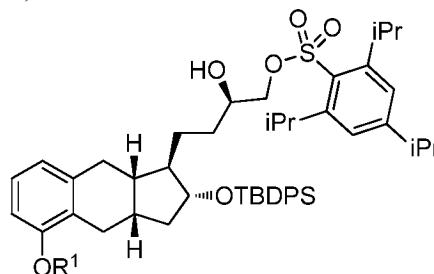


где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил; и xvi) преобразования соединения Формулы **22a** в соединение Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии xv), включает соединение или комплекс, каждый из которых включает Cu в степени окисления +1. Например, катализатор на основе переходного

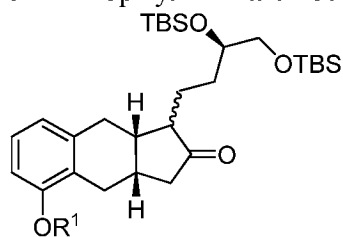
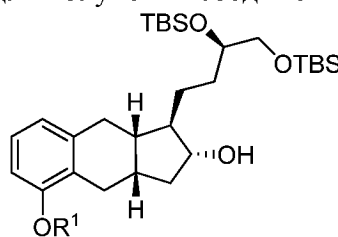
металла, используемый в стадии **xv**), включает CuX , где X выбирают из галогена, ацетата, бензоата, цианида, гидроксида, нитрата или любой их комбинации. В других примерах катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии **xv**), включает CuI .

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xvii**) проведения реакции соединения Формулы **19a** с триизопропилбензолсульфонилхлоридом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **20a**; и

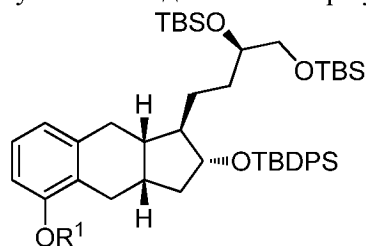
**19a****20a**

xviii) проведения реакции соединения Формулы **20a** с метанолом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **21a**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xix**) проведения реакции соединения Формулы **16a** с восстановителем для получения соединения Формулы **17a**;

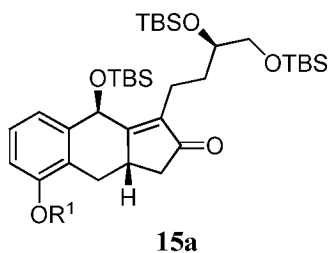
**16a****17a**

xx) проведения реакции соединения Формулы **17a** с TBDPSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **18a**; и

**18a**

xxi) выборочного снятия защиты с соединения Формулы **18a** для получения соединения Формулы **19a**.

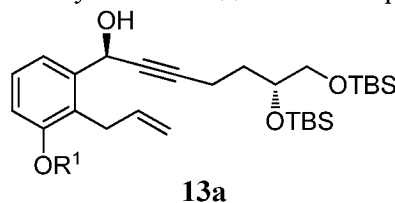
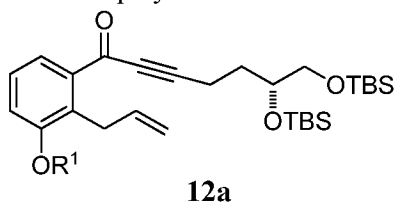
Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xii**) гидрогенизации соединения Формулы **15a**



в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16a**.

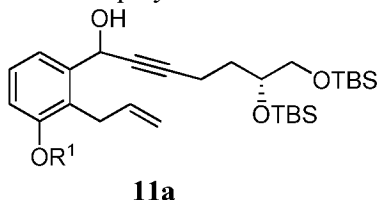
В некоторых вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы **15a** происходит в присутствии основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **x**) проведения реакции соединения Формулы **12a** с восстановителем для получения соединения Формулы **13a**; и



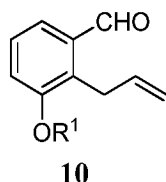
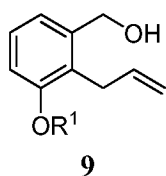
xiv) преобразования соединения Формулы **13a** в соединение Формулы **15a**.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **viii**) проведения реакции соединения Формулы **11a**

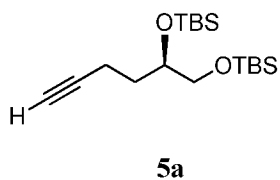


с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12a**, где окислительный агент включает MnO₂.

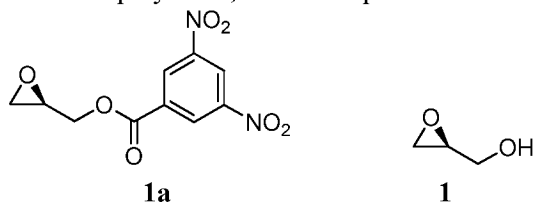
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **i**) проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**; и



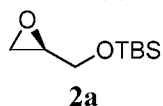
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**



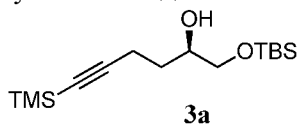
Некоторые способы дополнительно включают стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**;

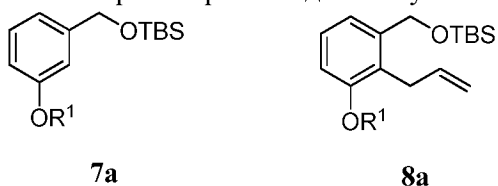


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**; и



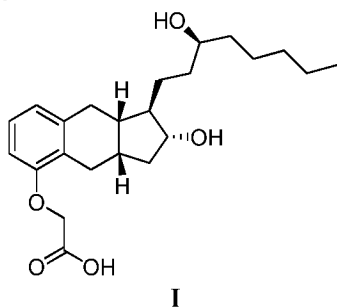
vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**.

Некоторые способы дополнительно включают стадии: **xxii)** проведения реакции соединения Формулы **7a** с 3-галогенпроп-1-еном в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **8a**; и

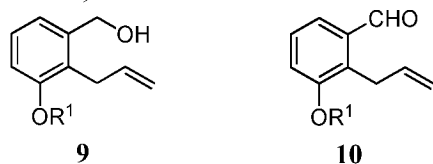


xxiii) снятия защиты с соединения Формулы **8a** для получения соединения Формулы **9**.

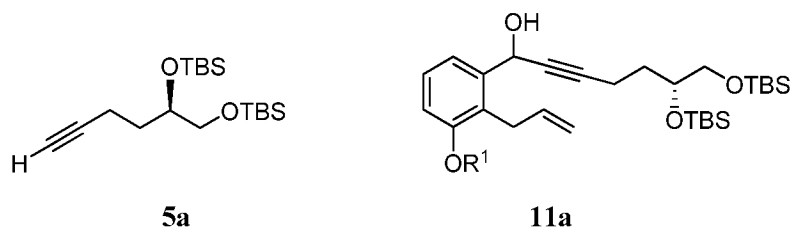
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **I**



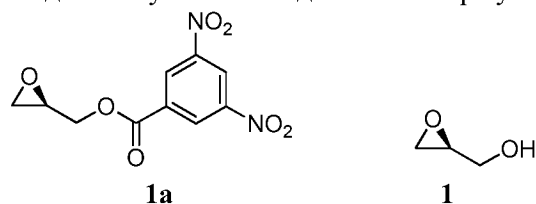
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии: **i)** проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**;



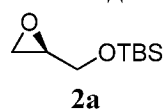
ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5a** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11a**;



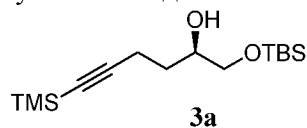
iv) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с TBSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2a**;

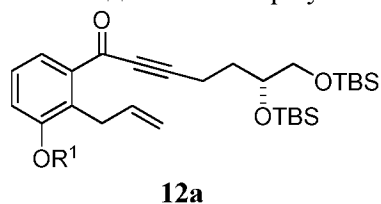


vi) проведения реакции соединения Формулы **2a** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3a**;



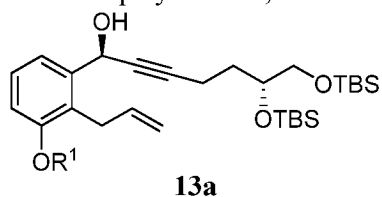
vii) преобразования соединения Формулы **3a** в соединение Формулы **5a**;

viii) проведения реакции соединения Формулы **11a** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12a**, где окислительный агент включает MnO₂

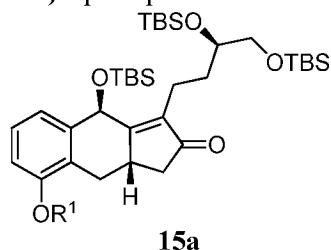


x) проведения реакции соединения Формулы **12a** с восстановителем для получения

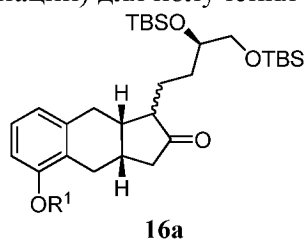
соединения Формулы **13a**;



xiv) преобразования соединения Формулы **13a** в соединение Формулы **15a**;

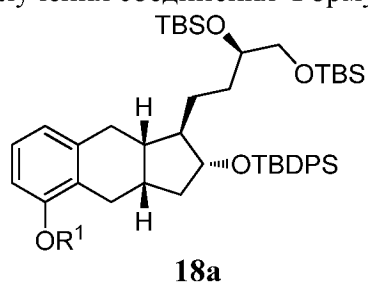


xii) гидрогенизации соединения Формулы **15a** в присутствии органического растворителя (например, спирта (например, метанола, этанола или любой их комбинации), необязательно замещенного ТГФ (например, 2-метил-ТГФ или ТГФ), EtOAc или любой их комбинации) для получения соединения Формулы **16a**

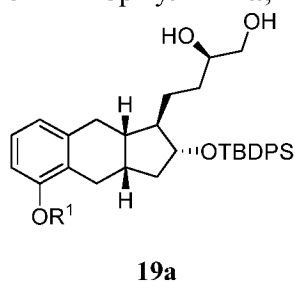


xix) проведения реакции соединения Формулы **16a** с восстановителем для получения соединения Формулы **17a**;

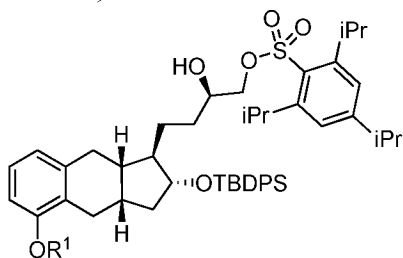
xx) проведения реакции соединения Формулы **17a** с TDPSCl в щелочных условиях для получения соединения Формулы **18a**;



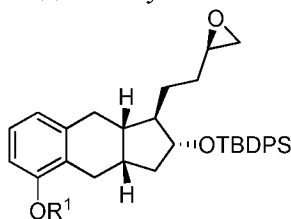
xxi) выборочного снятия защиты с соединения Формулы **18a** для получения соединения Формулы **19a**;



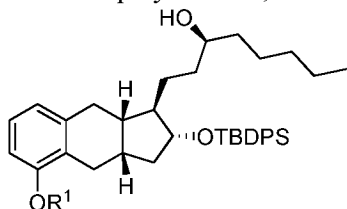
xvii) проведения реакции соединения Формулы **19a** с триизопропилбензолсульфонилхлоридом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **20a**;

**20a**

xviii) проведения реакции соединения Формулы **20a** с метанолом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **21a**;

**21a**

xv) проведения реакции соединения Формулы **21a** с *n*-бутиллитием в присутствии органического растворителя и катализатора на основе переходного металла для получения соединения Формулы **22a**; и

**22a**

xvi) преобразования соединения Формулы **22a** в соединение Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления гидрогенизация соединения Формулы **15a** происходит в присутствии основания (например, карбоната калия или бикарбоната калия).

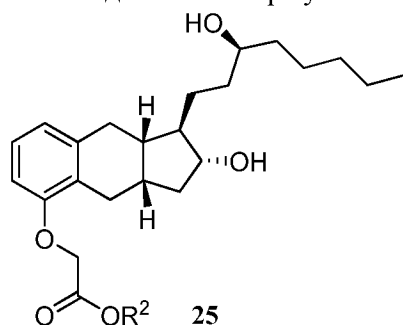
Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xxiv)** проведения реакции соединения Формулы **I** с диэтаноломином в присутствии органического растворителя для получения соли диэтанолamina и соединения Формулы **I**.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xxva)** обработки соединения Формулы **I** гидроксидом щелочного металла (например, NaOH, KOH или подобным, или любой их комбинацией) в присутствии спирта (например, этанола, метанола, *изо*-пропанола или любой их комбинации) для получения соли щелочного металла (например, соли Na) и соединения Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления гидроксид щелочного металла включает NaOH.

В других вариантах осуществления спирт включает этанол.

Альтернативно, некоторые способы дополнительно включают стадию: **xxvi)** обработки соединения Формулы **25**

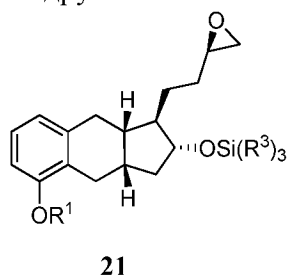


где R^2 определен выше, гидроксидом щелочного металла (например, NaOH, KOH или подобным, или любой их комбинацией) в присутствии спирта и воды для получения соли щелочного металла (например, соли Na) и соединения Формулы **I**.

В некоторых вариантах осуществления спирт включает метанол.

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xxvii)** перекристаллизации соли диэтаноламина и соединения Формулы **I** для получения первой очищенной формы соли диэтаноламина и соединения Формулы **I** (с химической чистотой, например, примерно 90% или выше, примерно 95% или выше, или примерно 97,5% или выше). Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xxviii)** реакции первой очищенной формы соли диэтаноламина и соединения Формулы **I** с кислотой для получения второй очищенной формы соединения Формулы **I** (с химической чистотой, например, примерно 98% или выше, примерно 98,5% или выше, или примерно 99% или выше). А некоторые способы дополнительно включают стадию: **xxvb)** преобразования второй очищенной формы соединения Формулы **I** в соль щелочного металла.

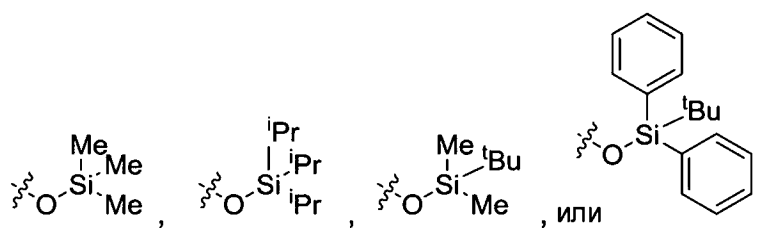
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение Формулы **21**



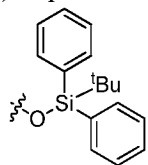
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил и каждый R^3 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, этил, пропил, *изо*-пропил, бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

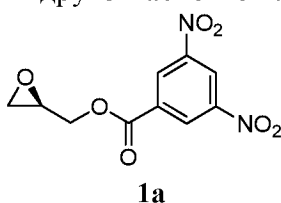
В других вариантах осуществления группу $-OSi(R^3)_3$ выбирают из



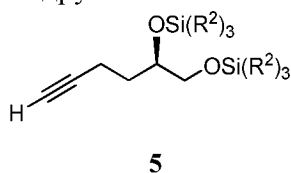
В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, и группа $\text{---OSi(R}^3\text{)}_3$ представляет собой



В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение Формулы **1a**

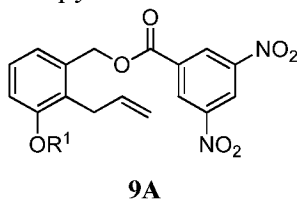


В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение Формулы **5**



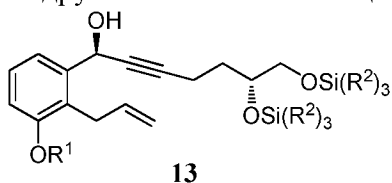
где каждый из R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение Формулы **9a**



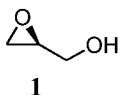
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает соединение Формулы **13**



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, и каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила.

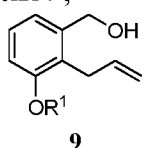
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ очистки соединения Формулы **1**,



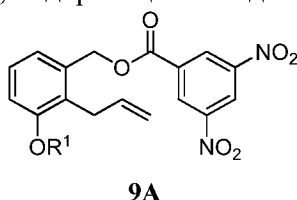
включающий стадии: **xxx)** проведения реакции соединения Формулы **1** с реагентом для получения производных, приводящей к выпадению осадка, который в основном нерастворим в дихлорметане или в его смеси (например, смеси, содержащей дихлорметан и алкан (например, гептан)(например, смесь, содержащая дихлорметан и гептан, объемная доля которого составляет примерно 50% или больше)); **xxxi)** выделения осадка и кипячения его с обратным холодильником в растворителе, содержащем спирт, для получения соединения Формулы **1**, химическая чистота которого составляет примерно 98% или выше (например, примерно 98,5% или выше, примерно 99% или выше, или примерно 99,5% или выше), и э.и. которого составляет примерно 98% или выше (например, примерно 98,5% или выше, примерно 99% или выше, или примерно 99,5% или выше); причем способ не требует применения какой-либо колоночной хроматографии (например, ВЭЖХ).

В некоторых вариантах осуществления реагент для получения производных включает 3,5-динитробензоилхлорид, а спирт включает метанол.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ очистки соединения Формулы **9**,



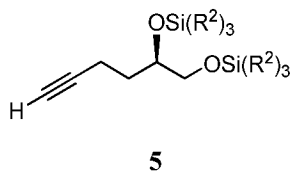
включающий стадии: **xi)** проведения реакции соединения Формулы **9**, где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, с 3,5-динитробензоилхлоридом, приводящей к выпадению осадка, содержащего соединение Формулы **9A**; и



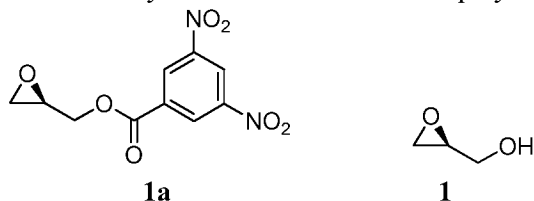
xlii) выделения осадка и обработки осадка основанием в присутствии спирта для получения соединения Формулы **9**, химическая чистота которого составляет примерно 95% или выше (например, примерно 98% или выше, примерно 99% или выше, примерно 99,5% или выше); причем способ не требует применения какой-либо колоночной хроматографии (например, ВЭЖХ).

Некоторые способы дополнительно включают стадию: **xliii)** перекристаллизации осадка, получаемого в стадии **xlii)**.

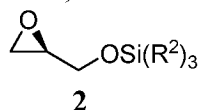
В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **5**,



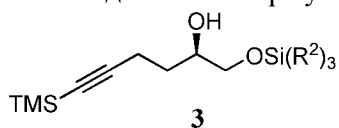
где каждый из R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий стадии: **iv)** кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 98%;



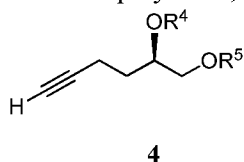
v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $SiCl(R^2)_3$, где каждый R^2 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил, в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;



vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**;



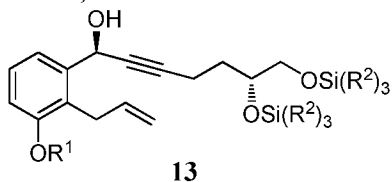
i) снятия защиты с соединения Формулы **3** в щелочных условиях для получения соединения Формулы **4**, где каждый из R^4 и R^5 представляют собой H или $-OSi(R^2)_3$; и



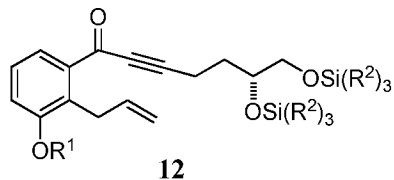
ii) проведения реакции соединения Формулы **4** с $SiCl(R^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **5**, причем химическая чистота соединения Формулы **5** составляет примерно 98% или выше (например, примерно 98,5% или выше, примерно 99% или выше, примерно 99,5% или выше), а э.и. – примерно 98% или выше (например, примерно 98,5% или выше, примерно 99% или выше, примерно 99,5% или выше).

Стадии **iv)**–**vi)** обсуждаются выше.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения соединения Формулы **13**,



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, и каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий стадию: **х**) проведения реакции соединения Формулы **12** с (R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборолом в присутствии органического растворителя, включающего ТГФ и толуол, для получения соединения Формулы **13**

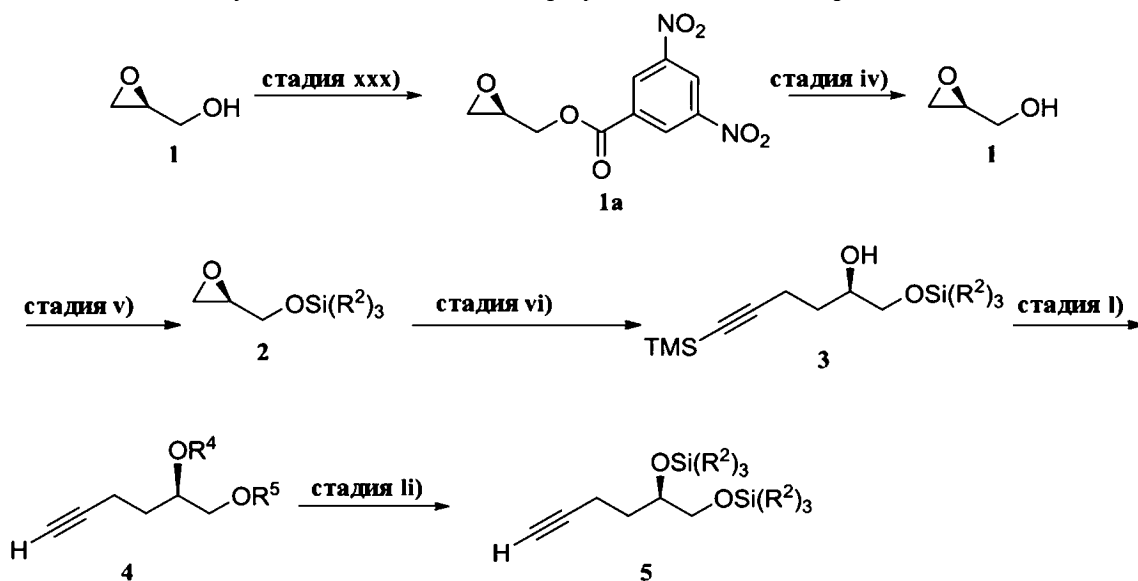


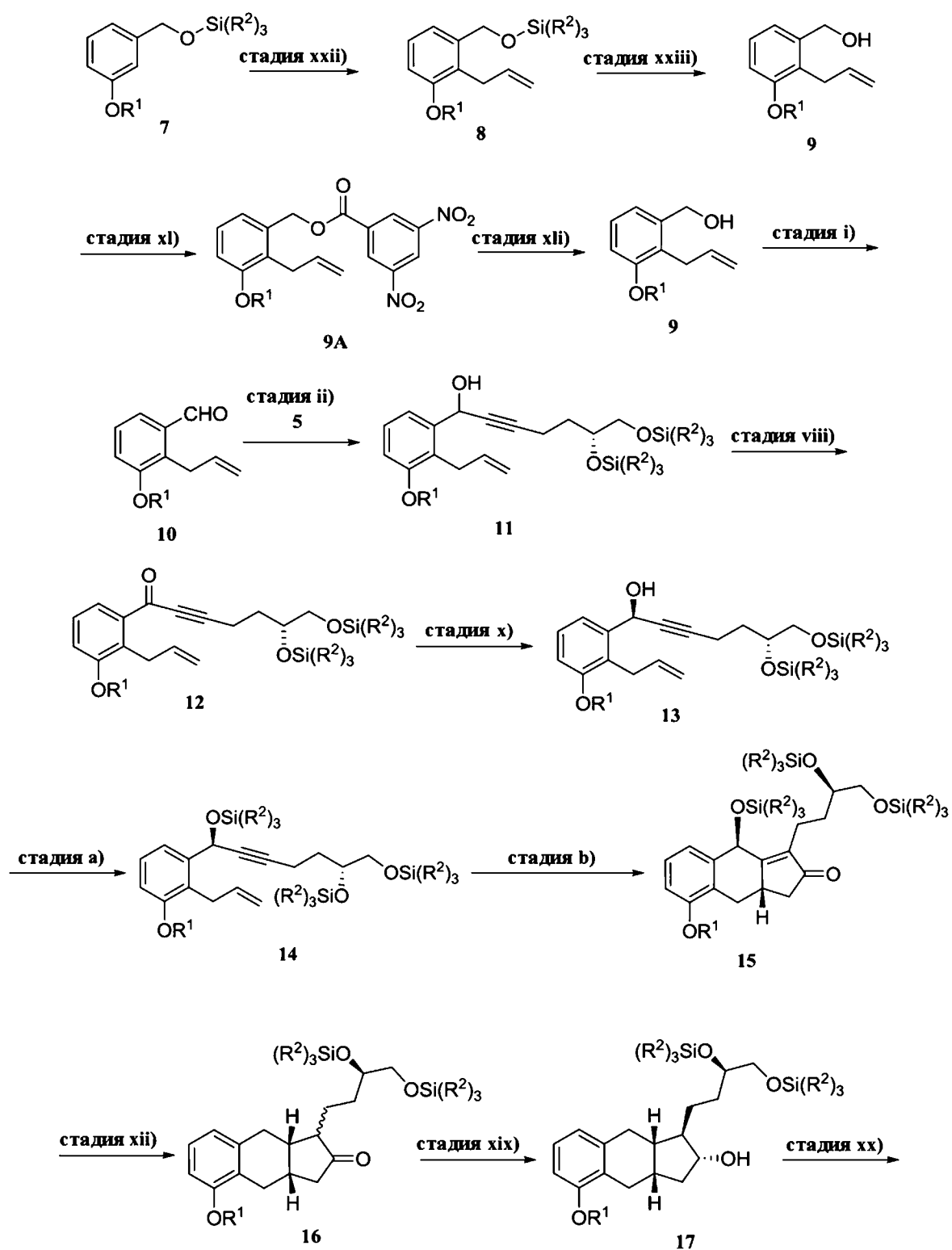
где соединение Формулы **13** характеризуется химической чистотой выше чем примерно 97% (например, примерно 97,5% или выше, примерно 98% или выше) и д.и. выше чем примерно 97% (например, примерно 97,5% или выше, примерно 98% или выше, примерно 98,5% или выше).

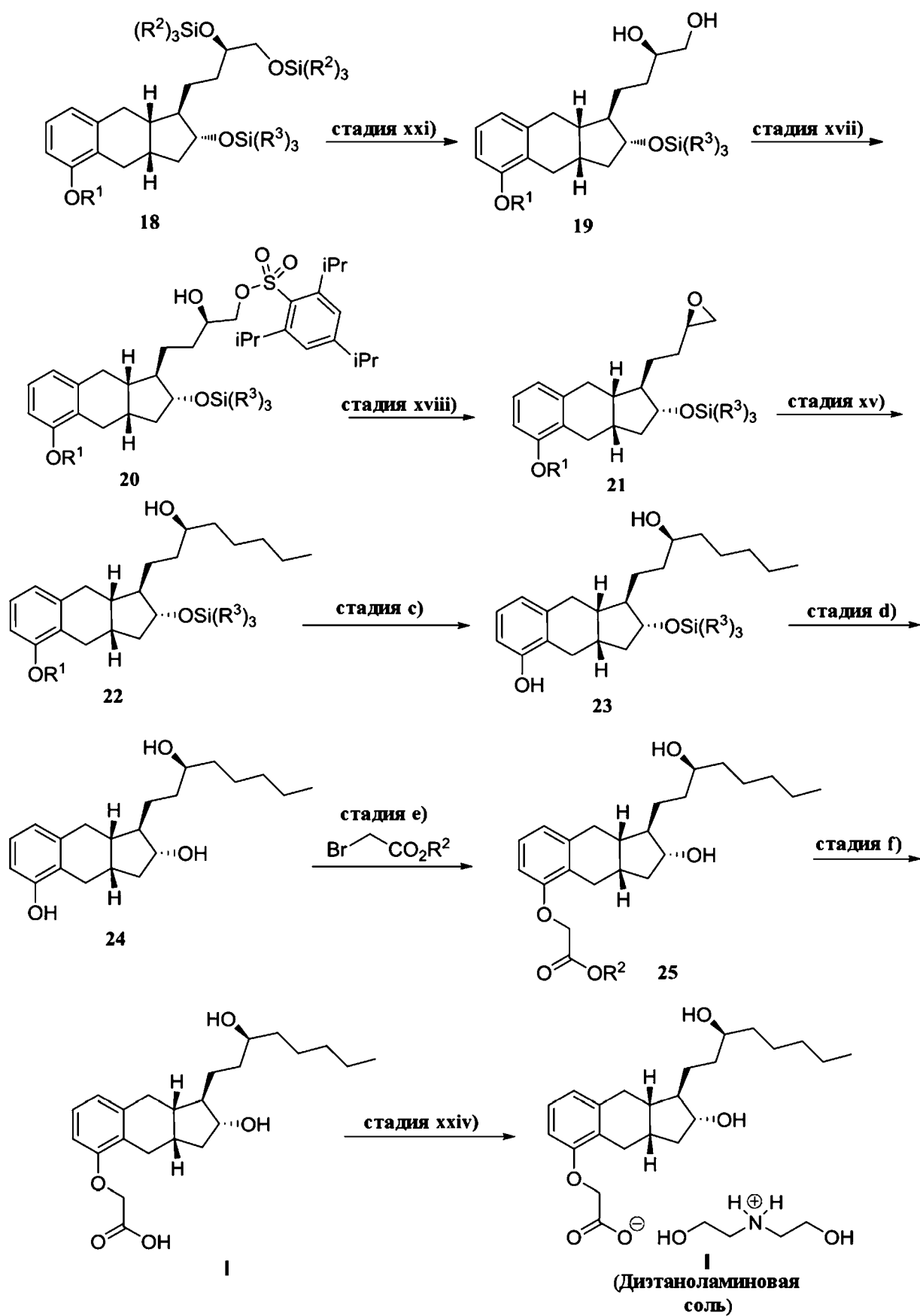
Стадия **х**) подробно описана выше.

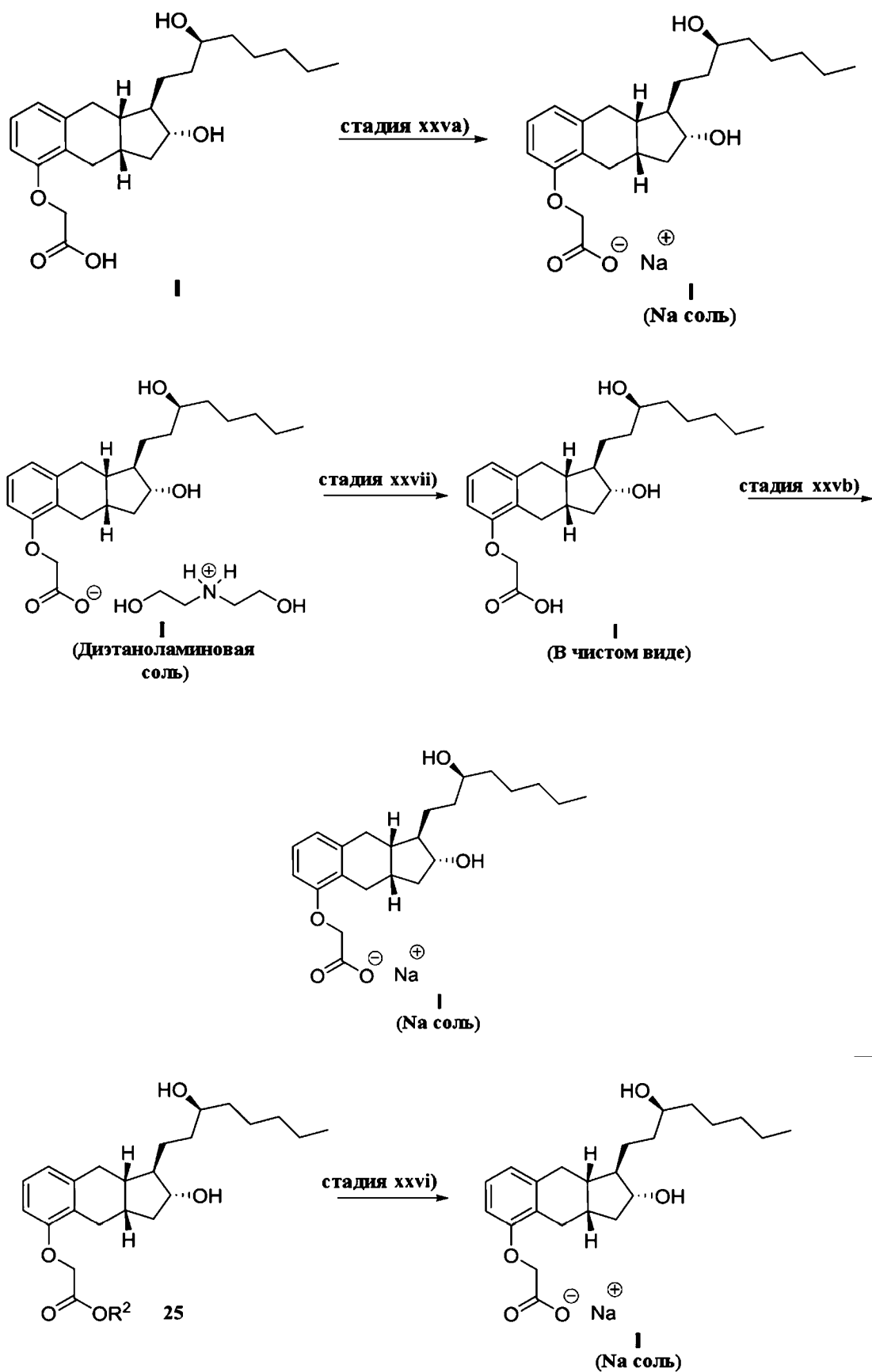
IV. ОБЩАЯ СХЕМА СИНТЕЗА

Общие схемы получения соединений Формулы **I** и их солей представлены ниже.









В общих схемах, приведенных выше, R^1 , R^2 , и R^3 такие, как приведены выше.

Некоторые способы настоящего изобретения включают один или несколько из следующих реакционных условий:

Стадия **xxx**): 1. 3,5-динитробензоилхлорид, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , от 0°C до комнатной температуры (к.т.)

2. перекристаллизация

Стадия **iv**): MeOH, кипячение с обратным холодильником

Стадия **v**): TBSCl, имидазол, DMF, 0°C

Стадия **vi**): 1-триметилсилил-1-пропин, *втор*-BuLi, CuI, MTBE, -78°C

Стадия **l**): KOH, EtOH

Стадия **li**): TBSCl, имидазол, DMF, 0°C

Стадия **xxii**): 3-бромпроп-1-ен, *втор*-BuLi, гептаны, 0°C

Стадия **xxiii**): 1 н. водн. HCl, MeOH

Стадия **xl**): 1. 3,5-динитробензоилхлорид, DMAP, NEt_3 , CH_2Cl_2 , от 0°C до комнатной температуры

2. перекристаллизация

Стадия **xli**): KOH, MeOH

Стадия **i**): MnO_2 , CH_2Cl_2

Стадия **ii**): соединение Формулы **5**, *втор*-BuLi, ТГФ, от -78°C до к.т.

Стадия **viii**): MnO_2 , CH_2Cl_2

Стадия **x**): (R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборол, BH_3 , DMS, толуол/ТГФ

Стадия **a**): TBSCl, имидазол, DMF, 0°C

Стадия **b**): 1. $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, CH_2Cl_2 , к.т.

2. CH_3CN , кипячение с обратным холодильником

Стадия **xii**): H_2 , 10% Pd/C, K_2CO_3 , MeOH или ТГФ

Стадия **xix**): NaBH_4 , водн. NaOH, EtOH, -10°C

Стадия **xx**): TBDPSCl, имидазол, DMF, 50°C

Стадия **xxi**): Водн. HCl, ТГФ/MeOH или TBAF, ТГФ, 0°C

Стадия **xvii**): триизопропилбензолсульфонилхлорид, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , от 0°C до

к.т.

Стадия **xviii**): K_2CO_3 , MeOH

Стадия **xv**): *n*-BuLi, CuI, THF, от -78°C до к.т.

Стадия **c**): Ph_2PH , *n*-BuLi, THF, от -20°C до кипячения с обратным холодильником

Стадия **d**): TBAF, ТГФ, 50°C

Стадия **e**): 2-бромацетат, замещенный R^2 , K_2CO_3 , KI, ацетон

Стадия **f**): KOH, MeOH

Стадия **xxiv**): диэтаноламин, EtOAc, EtOH, кипячение с обратным холодильником до

к.т.

Стадия **xxva**): NaOH, EtOH

Стадия **xxvb**): NaOH, EtOH

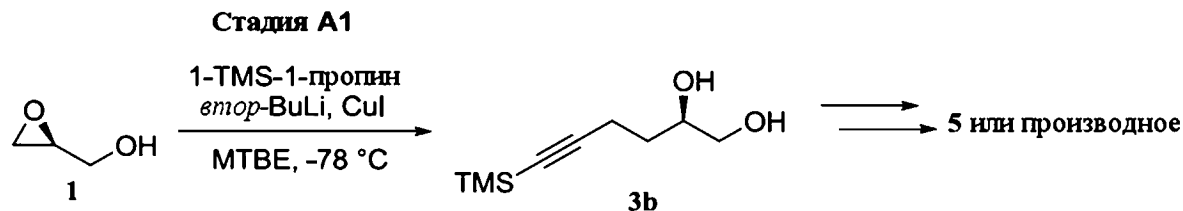
Стадия **xxvi**): NaOH, H_2O , MeOH

Стадия **xxvii**): 3 н. водн. HCl, H_2O

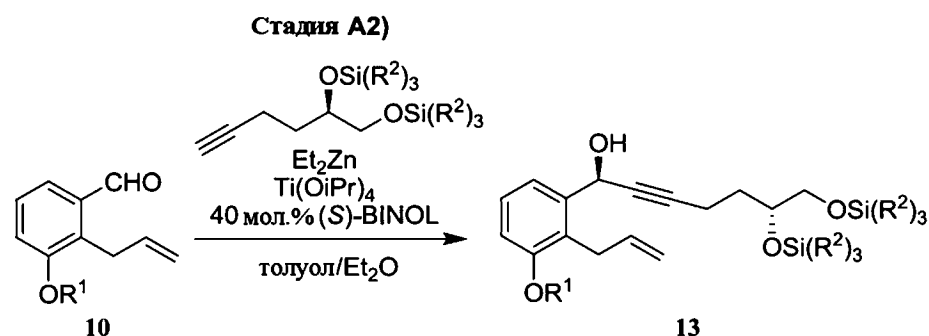
VI. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СТАДИИ

Настоящее изобретение также предлагает следующие стадии синтеза, где одна или несколько из следующих стадий могут быть необязательно заменены одной или несколькими стадиями, описанными выше.

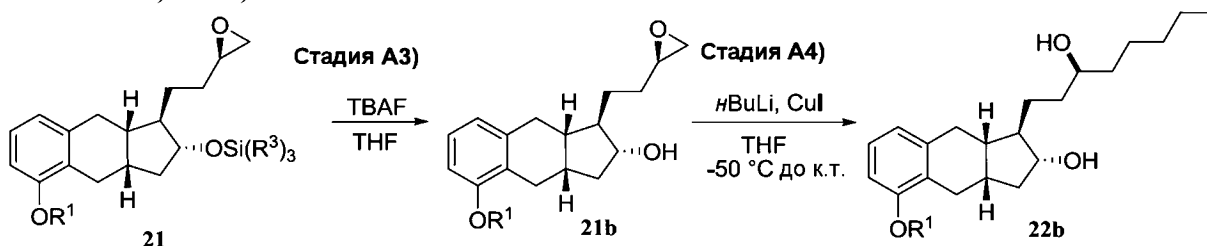
Стадия A1):



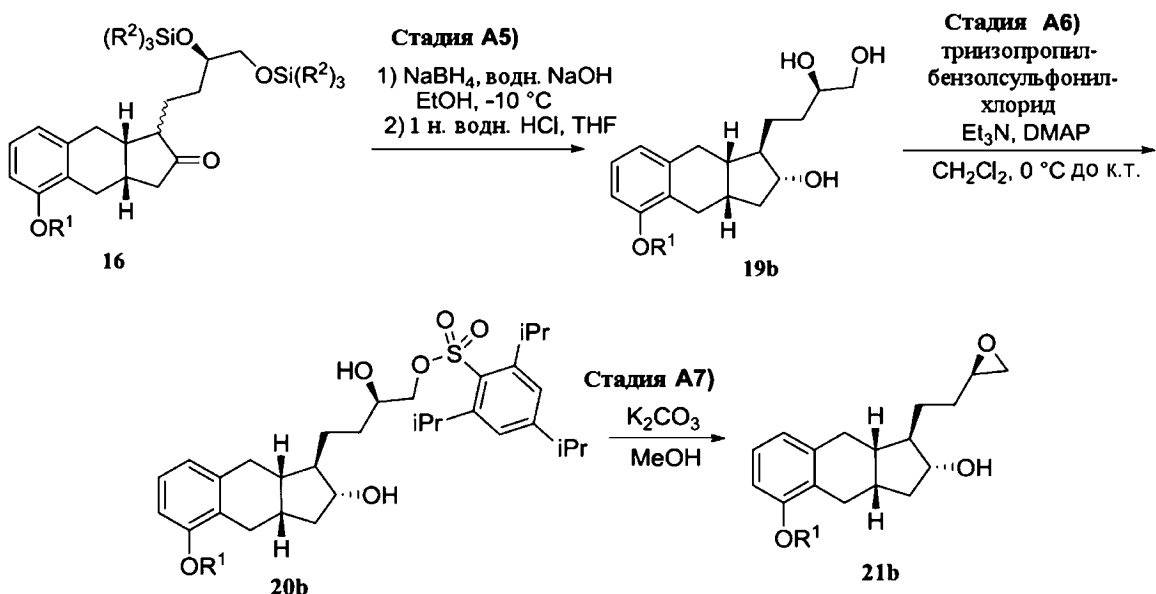
Стадия A2):



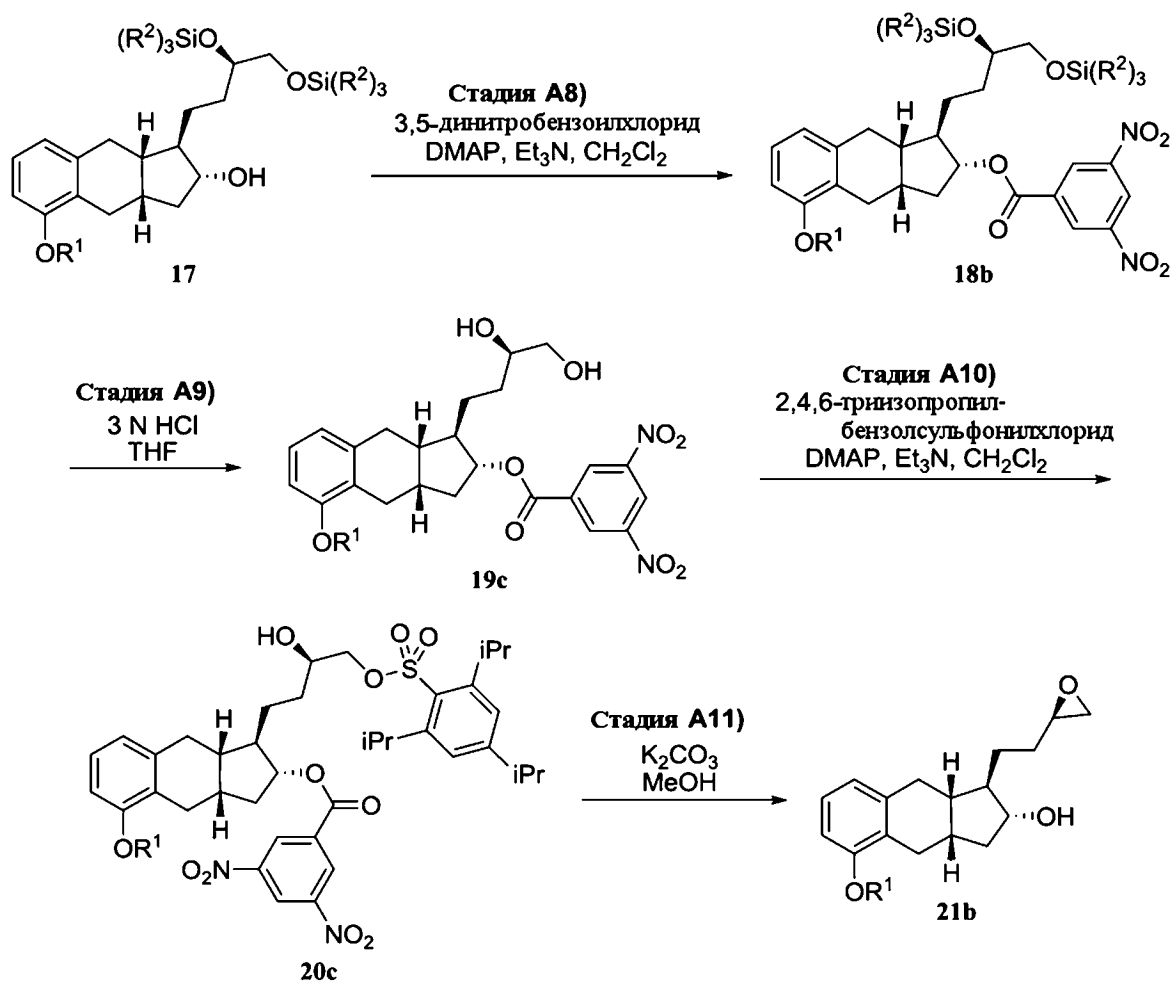
Стадии A3) и A4):



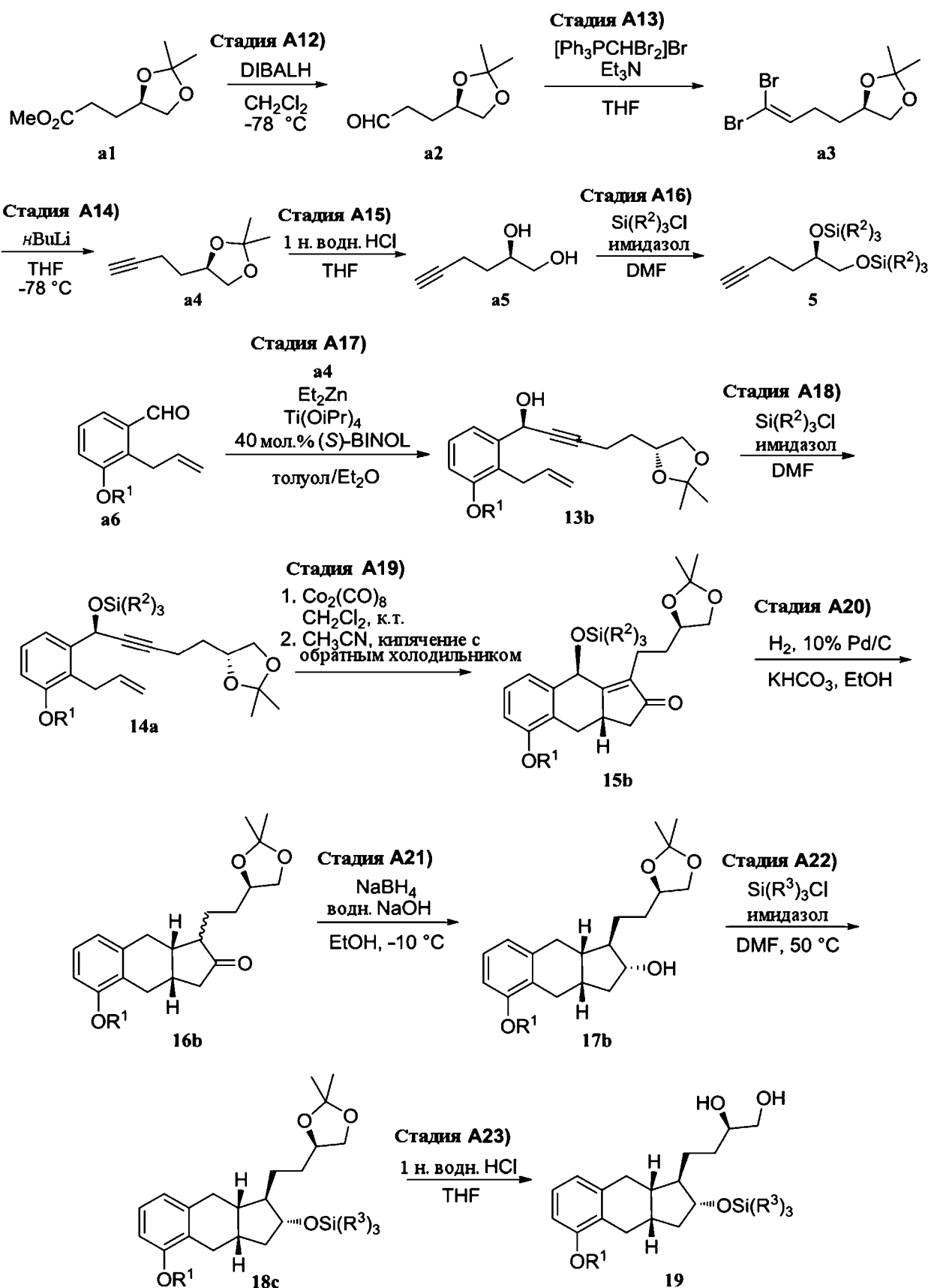
Стадии A5)–A7):



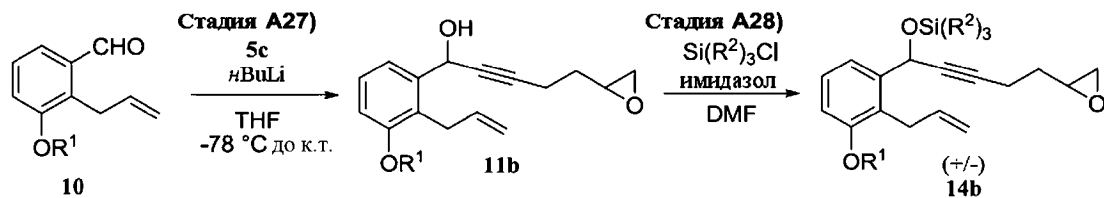
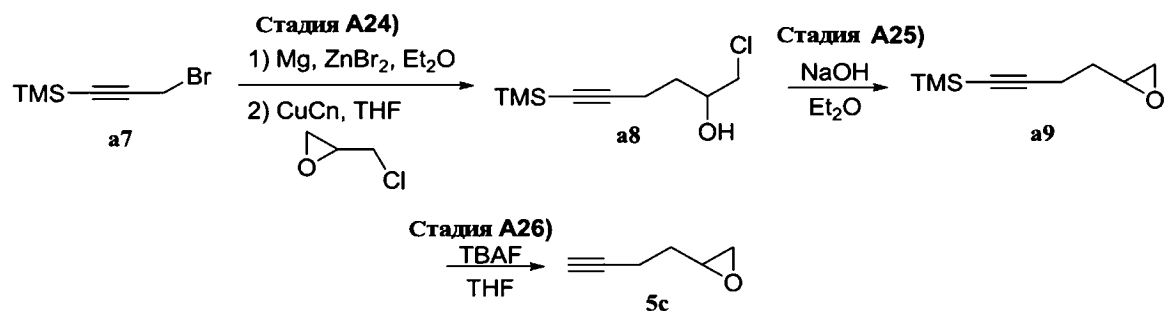
Стадии A8)–A11):



Стадии A12)–A23):

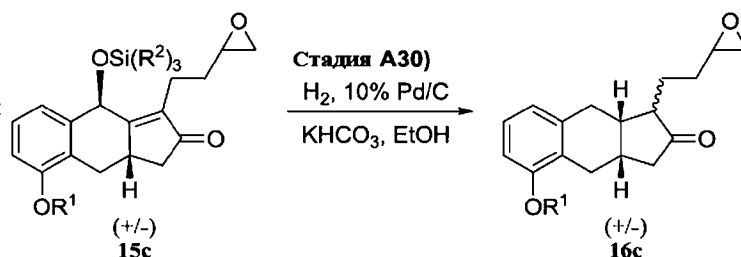


Стадии A24)–A30):

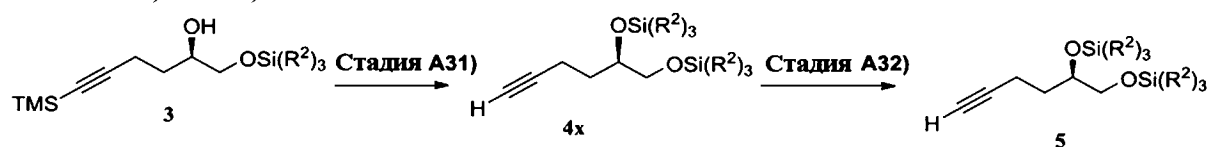


Стадия A29)

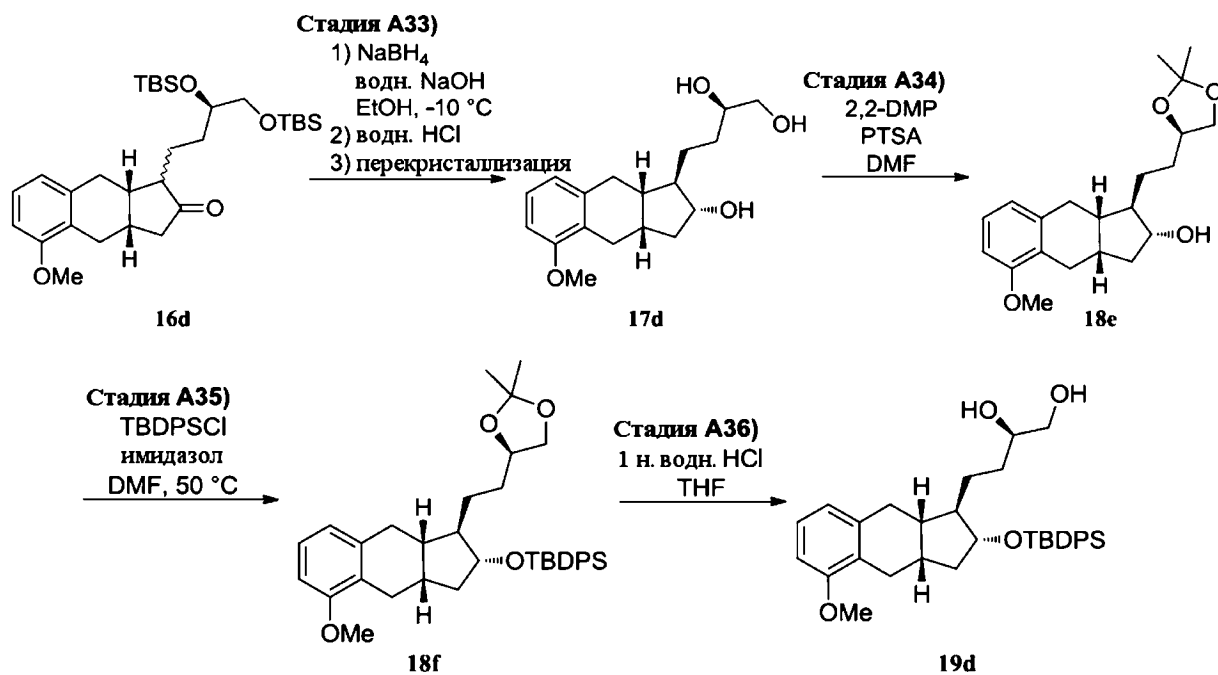
1. Co₂(CO)₈
CH₂Cl₂, к.т.
2. CH₃CN, кипячение с
обратным холодильником



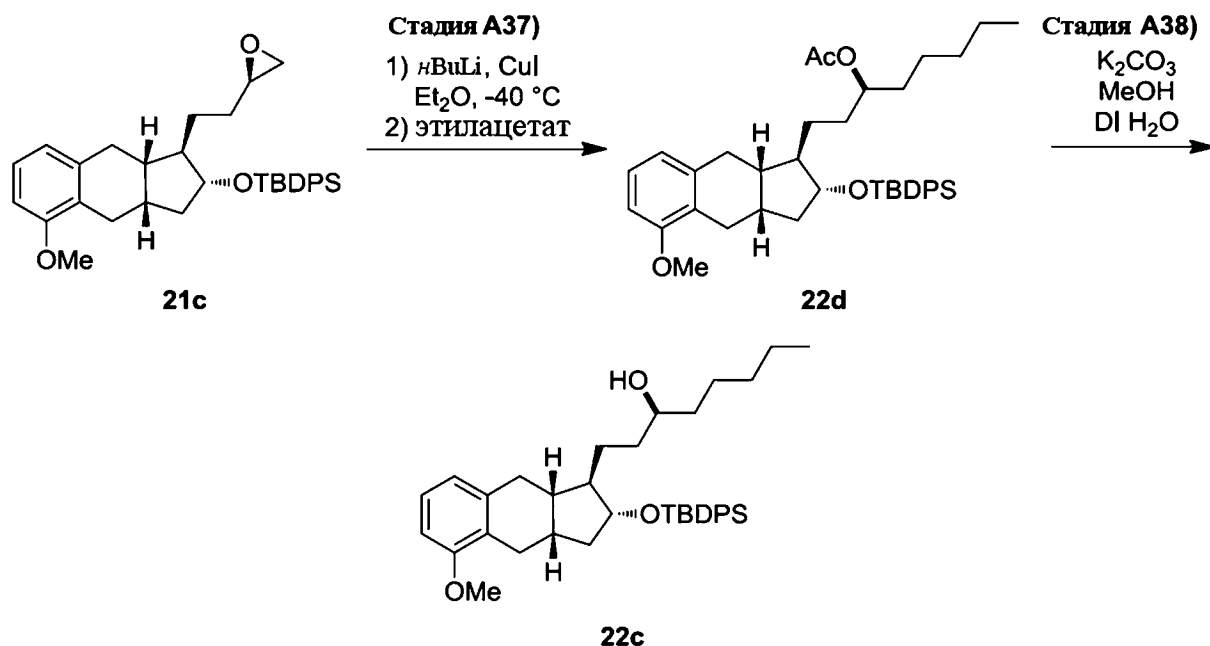
Стадии A31) и A32)



Стадии A33)–A36)



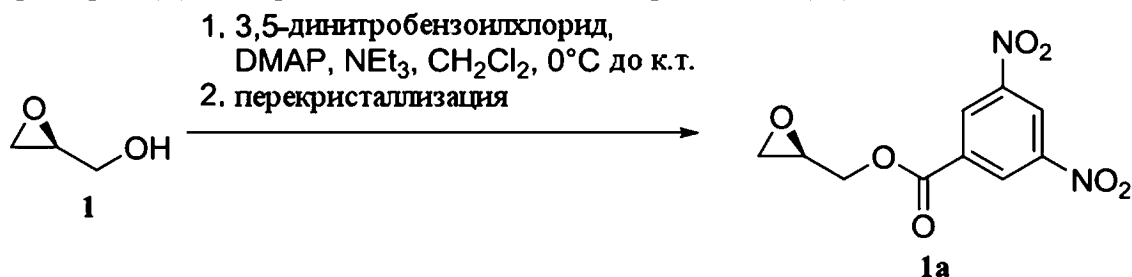
Стадии A37) и A38)



VII. ПРИМЕРЫ

Следующие примеры не предназначены ограничивать рамки объема данного изобретения.

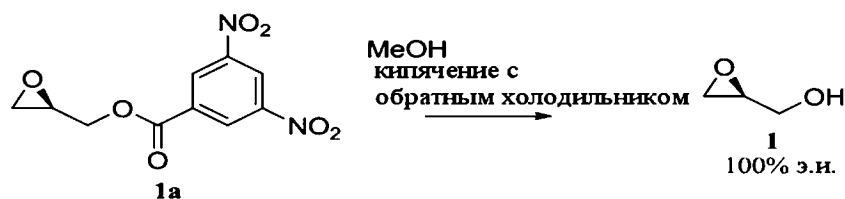
Пример 1: (*R*)-оксиран-2-илметил 3,5-динитробензоат (1a).



Триэтиламин (8,52 г мл, 84,2 ммоль, 1,25 экв.) и 4-диметиламинопиридин (100 мг, 0,818 ммоль, 0,01 экв.) добавляли к раствору (*S*)-(–)-глицидола **1** (5,00 г, 67,5 ммоль, 1,0 экв., 99,5% э.и.) в безводном метиленхлориде (100 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до $30\text{ }^\circ\text{C}$ и по каплям за 20 минут добавляли 3,5-динитробензоилхлорид (16,3 г, 70,9 ммоль, 1,05 экв.) в виде раствора в безводном метиленхлориде (50 мл). После перемешивания при этой температуре в течение 30 минут реакцию гасили добавлением 10%-ного водного бикарбоната калия (50 мл) и охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение дополнительных 30 минут. Две фазы разделяли и органическую фазу промывали 10%-ной водной лимонной кислотой (50 мл). Органическую фазу затем очищали фильтрацией через пробку силикагеля, при этом получили 14,69 г белого твердого вещества, результаты хиральной ВЭЖХ которого показали э.и., равный 99,4%. После перекристаллизации (из 180 мл 3:2 об./об. гептана-дихлорметана) получали 11,5 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Данные для **1a**: $R_f=0,43$ (100% метиленхлорид); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,25–9,28 (m, 1H), 9,21 (d, $J=2,20$ Гц, 2H), 4,82 (dd, $J=2,93$, 12,45 Гц, 1H), 4,20–4,33 (m, 1H), 3,42 (tdd, $J=2,61$, 4,07, 6,82 Гц, 1H), 2,92–3,04 (m, 1H), 2,77 (dd, $J=2,75$, 4,58 Гц, 1H);

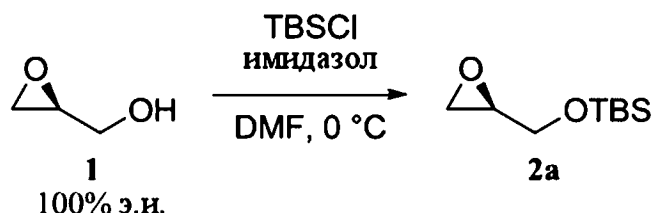
MS (ESI+) *масса/заряд* 291,0 ($M+Na^+$). ВЭЖХ, колонка ChiralPak IA ($4,6 \times 250$ мм²), 5 мм; расход 1,0 мл/мин; 210 нм; подвижная фаза – гептан (80%): этанол (20%); время удерживания, 27,0 мин, чистота (100,0%).

Пример 2: (*S*)-(–)-глицидол (1, ~100% э.и.).



Раствор динитробензоата **1a** (30,06 г, 112,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метаноле (190 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C на ледяной бане, приводя к образованию твердых кристаллов, которые удаляли фильтрацией и промывали охлажденным на льду метанолом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, приводя к образованию белой суспензии, которую растворяли в *трет*-бутилметилом эфире (20 мл) и концентрировали до сухого состояния. Остаток снова суспендировали в метаноле (15 мл) и твердый продукт удаляли фильтрацией и промывали дополнительным количеством метанола (5 мл). Фильтрат концентрировали с получением 7,6 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла. Данные для **1**: $R_f=0,12$ (20% EtOAc/гептан).

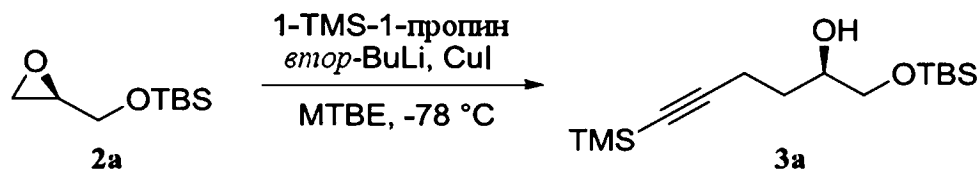
Пример 3: (*R*)-трет-бутилдиметил(оксиран-2-илметокси)силан (2a).



К охлажденному до 0°C раствору *трет*-бутил(хлор)диметилсилана (26,540 г, 176,21 ммоль, 1,3 экв.) и имидазола (14,786 г, 217,19 ммоль, 1,6 экв.) в диметилформамиде (80mL) по каплям добавляли (*S*)-оксиран-2-ил-метанол (10,013 г, 135,16 ммоль, 1,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при этой температуре в атмосфере азота на протяжении 30 минут. Реакцию затем гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (200 мл) и воды (200 мл). Полученную смесь экстрагировали гептаном (5×200 мл) и объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, получая 25,142 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Этот материал использовали в следующей стадии без очистки. Данные для **2a**: $R_f=0,64$ (20% EtOAc/гептан). ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,85 (dd, $J=3,22, 12,01$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J=4,69, 12,01$ Гц, 1H), 3,05–3,12 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=4,25, 5,13$ Гц, 1H), 2,63 (dd, $J=2,64, 4,98$ Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

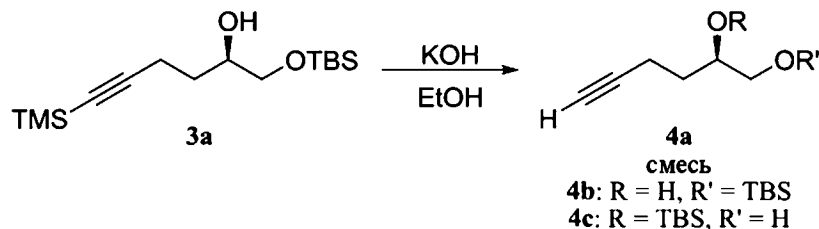
Пример 4: (*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6-(триметилсилил)гекс-5-

ин-2-ол (**3a**).



В 3-х горлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой, термпарой и капельной воронкой, в атмосфере азота вносили 1-(триметилсилил)-1-пропин (120,0 г, 1,07 моль, 2,2 экв.), а затем – *трет*-бутилметилэфир (600 мл). Реакцию охлаждали до $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ при перемешивании и медленно добавляли *втор*-бутиллитий (696 мл, ммоль, 2,0 экв., 2 М в циклогексане), при этом температуру реакции поддерживали ниже 5°C . После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при $0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота в течение трех часов. В отдельную 3-х горлую колбу, оснащенную магнитной мешалкой, термпарой и капельной воронкой, в атмосфере азота вносили эпексид **2a** (92,5 г, 0,49 моль, 1,0 экв.), а затем – *трет*-бутилметилэфир (1800 мл) и иодид меди (18,6 г, 0,1 моль, 0,2 экв.). Полученную смесь охлаждали до $-78^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ и затем через иглу в эпексидную реакционную смесь вносили раствор 1-(триметилсилил)-1-пропина. Полученной реакционной смеси дали медленно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 18 часов на основании результатов ТСХ реакцию считали завершившейся. Реакцию гасили добавлением 5%-ной водной лимонной кислоты (1500 мл), слои разделяли и нижний водный слой экстрагировали гептаном (1000 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через подушку из целита (150 г) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 147 г ($\sim 100\%$) указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого/коричневого масла. Этот материал использовали в следующей стадии без очистки. Данные для **3a**: $R_f=0,55$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,72–3,82 (m, 1H), 3,65 (dd, $J=3,81, 9,96$ Гц, 1H), 3,45 (dd, $J=7,03, 9,96$ Гц, 1H), 2,47 (d, $J=3,81$ Гц, 1H), 2,34–2,42 (m, 2H), 1,63 (q, $J=7,13$ Гц, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,14 (s, 9H), 0,08 (s, 6H); MS (ESI+) *масса/заряд* 324,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

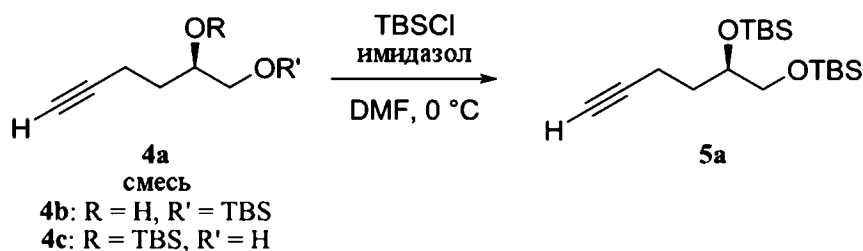
Пример 5: (*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гекс-5-ин-2-ол (4a**).**



В 3-х горлую колбу, оснащенную механической мешалкой и термпарой вносили (*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6-(триметилсилил)гекс-5-ин-2-ол **3a** (147 г, 489 ммоль, 1 экв.), растворенный в этаноле (1200 мл), в атмосфере азота. Добавляли твердые гранулы гидроксида калия (55 г, 980 ммоль, 2,0 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, о чем судили по результатам ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении. Сырой остаток обрабатывали гептаном (1000 мл) и 10%-ным раствором лимонной кислоты (1700 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Слои разделяли и нижний водный слой экстрагировали гептаном (700 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через подушку из целита (120 г) и концентрировали при пониженном давлении, получая 85 г (~77%) указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого масла. Этот материал представлял собой не поддающуюся количественной оценке смесь пространственных изомеров вследствие миграции силильной защитной группы, и его использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки. С помощью хроматографической очистки небольшого количества сырого **4a** (градиент от 0% до 25% этилацетат/гептан) получили аналитически чистые образцы **4b** и **4c**. Данные для **4b**: $R_f=0,50$ (20% EtOAc/гептан); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,73–3,84 (m, 1H), 3,60–3,68 (m, 1H), 3,44 (dd, $J=7,14, 10,07$ Гц, 1H), 2,45 (br. s., 1H), 2,35 (dt, $J=2,56, 7,14$ Гц, 2H), 1,95 (t, $J=2,56$ Гц, 1H), 1,59–1,67 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); MS (ESI+) масса/заряд 229,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Данные для **4c**: $R_f=0,40$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 3,84–3,97 (m, 1H), 3,56–3,66 (m, 1H), 3,43–3,54 (m, 1H), 2,25 (dt, $J=2,56, 7,14$ Гц, 2H), 1,96 (t, $J=2,75$ Гц, 1H), 1,89 (br. s., 1H), 1,65–1,81 (m, 2H), 0,78–0,98 (m, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 229,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

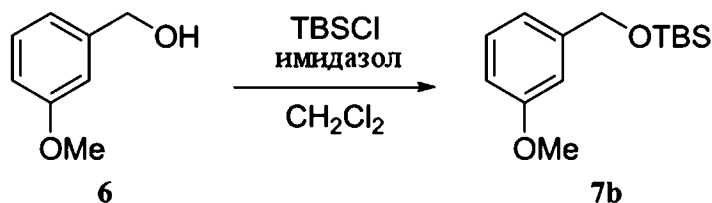
Пример 6: (R)-5-(бут-3-ин-1-ил)-2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан (5a).



В 3-х горлую колбу, оснащенную механической мешалкой, терморай и капельной воронкой вносили трет-бутилдиметилсилилхлорид (59,0 г, 391 ммоль, 1,05 экв.) и имидазол (40,5 г, 595 ммоль, 1,6 экв.) в диметилформамиде (1100 мл). Раствор охлаждали до $0 \pm 5^\circ\text{C}$ при перемешивании. Затем к реакционной смеси медленно добавляли раствор (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гекс-5-ин-2-ола **4a** (85 г, 372 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (200mL), при этом поддерживая температуру ниже 5°C . После завершения добавления полученную смесь перемешивали при $0 \pm 5^\circ\text{C}$ в атмосфере азота в течение трех часов, а затем медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в атмосфере азота в течение не менее 15 часов. Реакционную смесь затем разбавили метил-трет-бутиловым эфиром (1500 мл) и гасили 5%-ной водной лимонной кислотой (1500 мл). Слои разделяли и нижний водный слой экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3×1000 мл). Объединенные органические фазы промывали 14%-ным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая оранжевое масло. После хроматографии (с градиентом от 1% до 10% этилацетат/гептан) получали 114 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Данные для **5a**: $R_f=0,89$ (20%

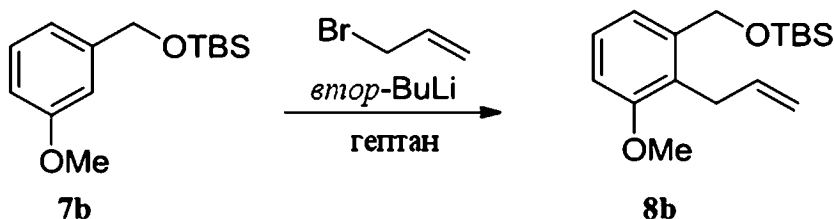
EtOAc/гептан); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,72–3,84 (m, 1H), 3,56 (dd, $J=5,13, 10,25$ Гц, 1H), 3,41 (dd, $J=6,59, 9,89$ Гц, 1H), 2,19–2,35 (m, 2H), 1,90–1,95 (m, 1H), 1,75–1,89 (m, 1H), 1,54–1,66 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 6H); MS (ESI+) *масса/заряд* 343,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Хиральная ГХ, колонка Restek bDEXm (30 м x 0,32 мм), 65 °C в течение 40 мин, от 10 °C/мин до 130 °C, от 20 °C/мин до 200 °C, впрыск – 1 мл; время удерживания – 43,49 мин (~100% **5a**); Химическая чистота по ГХ, колонка Restek Stabilwax (30 м x 0,32 мм), 60 °C в течение 2 мин, от 10 °C/мин до 230 °C, впрыск – 1 мл; время удерживания – 10,82 мин (90,0% **5a**).

Пример 7: *трет*-бутил((3-метоксибензил)окси)диметилсилан (7b**).**



К раствору метоксибензилового спирта **6** (2500 г, 18,09 моль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 л, 8 объемных частей) добавляли имидазол (1466 г, 21,53 моль, 1,19 экв.) и раствор охлаждали до 15 °C при перемешивании в атмосфере азота. После завершения охлаждения в раствор вносили *трет*-бутил(хлор)диметилсилан (3164 г, 20,99 моль, 1,16 экв.) в продолжение следующих 9 минут, в течение которых наблюдали экзотермический эффект, равный 42,9 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение 17 часов. Реакцию гасили 5%-ной водной лимонной кислотой (20 л, 8 объемных частей) и нижнюю органическую фазу концентрировали, получая 4958 г светло-желтого масла. После проведения вакуумной дистилляции двух партий образцов (интервалы т.к. 115–120 °C, 132–135 °C при давлении 5 торр) получали 2336 г и 1964 г прозрачного бесцветного масла, что в сумме соответствует 4300 г (94%) указанного в заголовке соединения. Данные для **7b**: $R_f=0,27$ (1% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,25 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,79 (dd, $J=2,4, 8,2$ Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); MS (ESI+) *масса/заряд* 275,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 8: ((2-аллил-3-метоксибензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан (8b**).**



Раствор силана **7b** (2660 г, 10,54 моль, 1,0 экв.) в гептане (13,30 л, 5 объемов) по каплям обрабатывали *втор*-буллитием (15,81 л, 22,13 моль, 2,1 экв., 1,4 М в циклогексане) за период продолжительностью 2 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов перед охлаждением до 0° C. После завершения охлаждения реакционную смесь по каплям обрабатывали

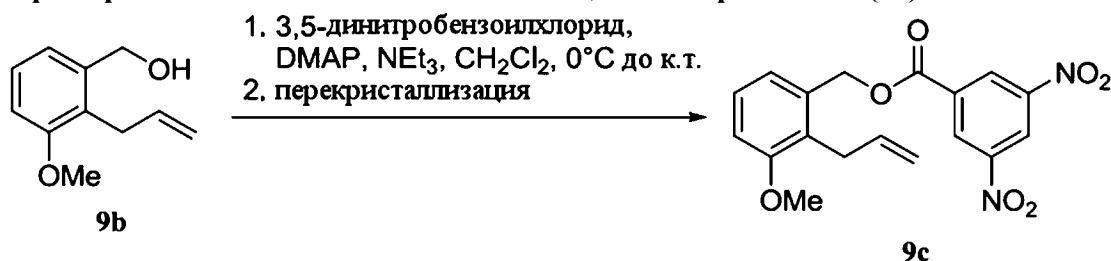
аллилбромидом (2805 г, 23,18 моль, 2,2 экв.) в продолжение следующих 70 минут. Наблюдали экзотермический эффект, равный 17,6° С, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в продолжение следующих 38 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем гасили 20%-ным водным хлоридом аммония (13,30 л, 5 объемных частей). Органическую фазу промывали 14%-ным водным раствором хлорида натрия (5,32 л, 2 объема) и концентрировали, получая 3274 г желтого масла. Полагали, что этот материал являлся достаточно чистым для использования в последующем. Данные для **8b**: $R_f=0,64$ (5% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,22 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,41 (dt, $J=1,6, 6,0$ Гц, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,10 (s, 6H); MS (ESI+) *масса/заряд* 315,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 9: (2-аллил-3-метоксифенил)метанол (9b).



К раствору силана **8b** (3082 г, 10,54 моль, 1,0 экв., теоретический вес) в метаноле (30,82 л, 10 объемных частей) добавляли 6 н. водную соляную кислоту (8,43 л, 8,431 моль, 0,8 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением по каплям 10%-ного водного бикарбоната калия (15,41 л, 5 объемных частей) и затем выпаривали пока не отгоняли примерно 10 объемных частей метанола. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (15,41 л, 10 объемных частей). Объединенные органические фазы промывали 7%-ным хлоридом натрия (15,41 л, 5 объемных частей) и концентрировали, получая 2582 г коричневого масла. После проведения вакуумной дистилляции (интервал т.к. 132–135 °С при давлении 5 торр) получали 1558 г (83%, 2 стадии) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Полагали, что этот материал являлся достаточно чистым для использования в последующем. Данные для **9b**: $R_f=0,36$ (30% EtOAc/гептан); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,97 (dq, $J=1,8, 10,0$ Гц, 1H), 4,92 (dq, $J=1,9, 17,1$ Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (dt, $J=1,7, 5,9$ Гц, 2H); MS (ESI+) *масса/заряд* 201,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 10: 2-аллил-3-метоксибензил 3,5-динитробензоат (9c).

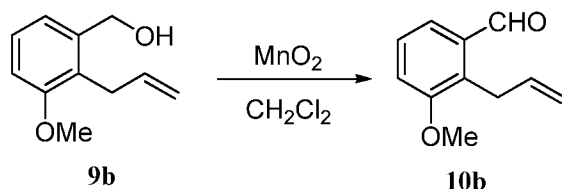


К охлажденному до 0 °С раствору спирта **9b** (1558 г, 11,28 моль, 1,0 экв.) в дихлорметане (7,789 л, 5 объемных частей) добавляли 3,5–динитробензоилхлорид (2860 г, 12,40 моль, 1,1 экв.) и 4–диметиламинопиридин (206,6 г, 1,690 моль, 0,15 экв.), что приводило к экзотермическому эффекту, равному 12,6 °С. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли триэтиламин (1,729 л, 12,40 моль, 1,1 экв.) в продолжение следующих 57 минут, в течение которых наблюдали экзотермический эффект, равный 17,6 °С. После завершения добавления триэтиламина смесь гасили добавлением 10%-ного водного бикарбоната калия (7,789 л, 5 объемных частей), что приводило к экзотермическому эффекту, равному 19,8 °С. Нижний органический слой промывали 10%-ной водной лимонной кислотой (7,789 л, 5 объемных частей) и концентрировали, получая 4118 г светло–коричневого аморфного твердого вещества. Сырой твердый продукт суспендировали в метаноле (41,18 л, 10 объемных частей в пересчете на сырой продукт) и нагревали до 65 °С в течение 94 минут до полного растворения твердого вещества. Раствор затем снова охлаждали до комнатной температуры и выпавшее в осадок твердое вещество отделяли фильтрацией. Твердое вещество сушили в вакууме при 40 °С в течение 20 часов, получая 2131 г (65%) указанного в заголовке соединения в виде светло–желтого твердого вещества. Полагали, что этот материал являлся достаточно чистым для использования в последующем. Данные для **9c**: $R_f=0,45$ (30% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,22 (t, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,16 (d, $J=2,2$ Гц, 2H), 7,28 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=0,9, 7,5$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,99 (ddt, $J=5,8, 10,1, 17,2$ Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,98 (dq, $J=1,8, 17,2$ Гц, 1H), 4,89 (dq, $J=1,7, 10,1$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57 (dt, $J=1,8, 5,9$ Гц, 2H); MS (ESI+) *масса/заряд* 395,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 11: (2–аллил–3–метоксифенил)метанол (9b).

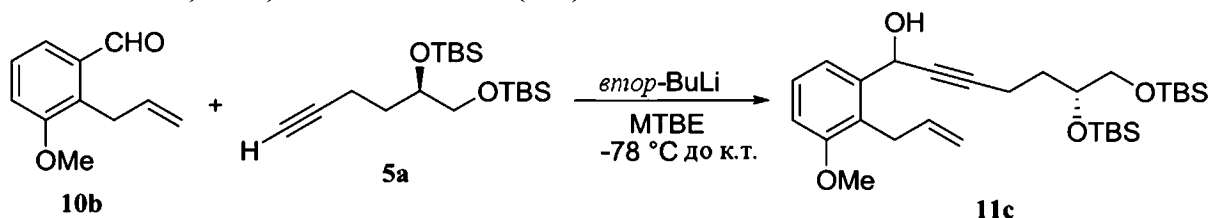
К суспензии динитробензоата **9c** (3463 г, 9,302 моль, 1,0 экв.) в метаноле (17,32 л, 5 объемных частей) добавляли гидроксид калия (719,9 г, 11,16 моль, 1,2 экв.) и воду (3,463 л, 1 объемных частей), что приводило к экзотермическому эффекту, равному 37,7 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 часа и затем концентрировали, пока не отгоняли 5 объемных частей метанола. Полученную суспензию растворяли в 10%-ной водной лимонной кислоте (17,32 л, 5 объемных частей) и экстрагировали дихлорметаном (17,32 л, 5 объемных частей). Твердый побочный продукт динитробензойной кислоты удаляли фильтрацией и фильтрат промывали 10%-ным водным карбонатом калия (9,02 л, 5 объемных частей) и концентрировали, получая 1464 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде темно–зеленого масла. Полагали, что этот материал являлся достаточно чистым для использования в последующем. Данные для **9b**: $R_f=0,36$ (30% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,52 (dt, $J=1,6, 6,0$ Гц, 2H); MS (ESI+) *масса/заряд* 201,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 12: 2–Аллил–3–метоксибензальдегид (10b).



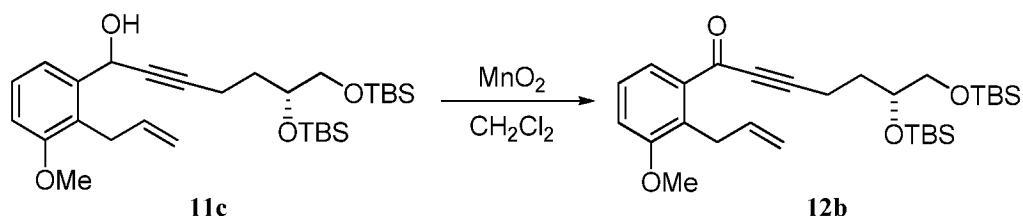
Оксид марганца(IV) (85,00 г, 977,6 ммоль, 10,0 экв.) добавляли к раствору спирта **9b** (17,424 г, 97,761 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метиленхлориде (5 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, твердые вещества промывали гептаном и фильтрат концентрировали, получая 534 (99%) указанного в заголовке соединения в виде бледного масла. Данные для **10b**: $R_f=0,64$ (30% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,28 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=1,1, 7,7$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J=0,9, 8,2$ Гц, 1H), 6,02 (ddt, $J=5,9, 10,0, 17,1$ Гц, 1H), 5,02 (dq, $J=1,6, 10,1, 5,0$ Гц, 1H), 4,93 (dq, $J=1,7, 17,2, 4,9$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (dt, $J=1,8, 5,9$ Гц, 2H); MS (ESI+) *масса/заряд* 199,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 13: (6*R*)-1-(2-аллил-3-метоксифенил)-6,7-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)гепт-2-ин-1-ол (**11c**).



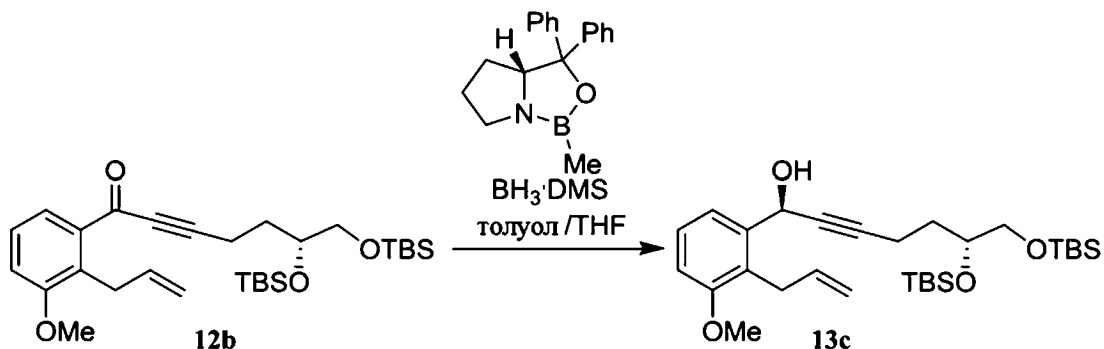
Раствор щелочного **5a** (1,070 г, 3,121 ммоль, 1,1 экв.) в безводном MTBE (11 мл), охлажденный до $-78\text{ }^\circ\text{C}$, по каплям обрабатывали *втор*-бутиллитием (2,20 мл, 3,12 ммоль, 1,1 экв., 1,4 М раствор в циклогексане) и полученную смесь перемешивали при этой температуре в атмосфере азота в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли альдегид **10b** (500 мг, 2,83 ммоль, 1,0 экв.) в виде раствора в MTBE (4 мл) и реакционной смеси дали медленно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 17 часов реакцию гасили дополнением 10%-ной водной лимонной кислоты (30 мл) и проводили экстракцию гептаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы затем промывали соляным раствором и концентрировали, получая 1,6 г желтого масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 15% этилацетат/гептан) получали 1,340 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла. Данные для **11c**: $R_f=0,60$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 7,19–7,29 (m, 1H), 6,87 (dd, $J=0,88, 8,20$ Гц, 1H), 5,93–6,08 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,90–5,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71–3,80 (m, 1H), 3,60–3,70 (m, 1H), 3,50–3,60 (m, 2H), 3,40 (dd, $J=6,74, 9,96$ Гц, 1H), 2,25–2,44 (m, 2H), 2,04 (br. s., 1H), 1,76–1,90 (m, 1H), 1,60 (dtd, $J=6,30, 7,67, 13,81$ Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 12H); MS (ESI+) *масса/заряд* 541,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 14: (*R*)-1-(2-аллил-3-метоксифенил)-6,7-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)гепт-2-ин-1-он (**12b**).



Оксид марганца(IV) (869 мг, 10,0 ммоль, 10,0 экв.) добавляли к раствору спирта **11c** (540 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метиленхлориде (5 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, твердые вещества промывали гептаном и фильтрат концентрировали, получая 534 (99%) указанного в заголовке соединения в виде бледного масла. Данные для **12b**: $R_f=0,62$ (нормальная фаза 20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (dd, $J=1,17, 7,81$ Гц, 1H), 7,24–7,35 (m, 1H), 7,07 (dd, $J=0,78, 8,20$ Гц, 1H), 5,90–6,06 (m, 1H), 4,86–5,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75–3,84 (m, 3H), 3,58 (dd, $J=5,27, 9,96$ Гц, 1H), 3,41 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,44–2,66 (m, 2H), 1,87–2,01 (m, 1H), 1,72 (dtd, $J=5,86, 7,81, 13,67$ Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H), 0,06 (s, 6H); MS (ESI+) масса/заряд 517,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

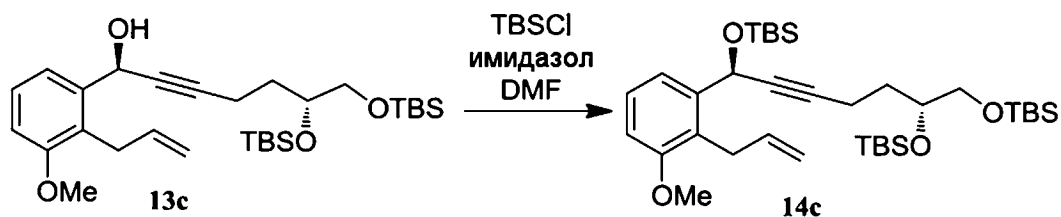
Пример 15: (1*S*,6*R*)-1-(2-аллил-3-метоксифенил)-6,7-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)гепт-2-ин-1-ол (**13c**).



Арилкетон **12b** (95,7 г, 185 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (1900 мл) в атмосфере азота. Добавляли (*R*)-(+)-2-метил-CBS-оксаборолидин (222 мл, 222 ммоль, 1,2 экв., 1 М раствор в толуоле) и полученную смесь охлаждали до $-50\text{ }^\circ\text{C} \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$. Затем по каплям в течение 20 минут добавляли боран-метилсульфидный комплекс (370 мл, 370 ммоль, 4,0 экв., 2,0 М раствор в ТГФ). После перемешивания при $-50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 75 минут смесь осторожно гасили добавлением метанола (600 мл) по каплям и затем нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Погашенную смесь охлаждали до $0\text{ }^\circ\text{C}$, разбавляли этилацетатом (2000 мл) и обрабатывали 5%-ной водной лимонной кислотой (1500 мл). Слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×1500 мл). Объединенные органические фазы промывали 14%-ным водным раствором хлорида натрия (1500 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Сырое масло промывали гептаном (2×500 мл), получая 96,35 г бледного масла. Полагали, что материал являлся достаточно чистым для использования его в сыром виде в последующем. Данные для **13c**: $R_f=0,58$ (20% EtOAc/гептан); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,35 (dd, $J=1,03, 7,76$ Гц, 1H), 7,20–7,29 (m, 1H), 6,87 (dd, $J=0,88, 8,20$ Гц, 1H),

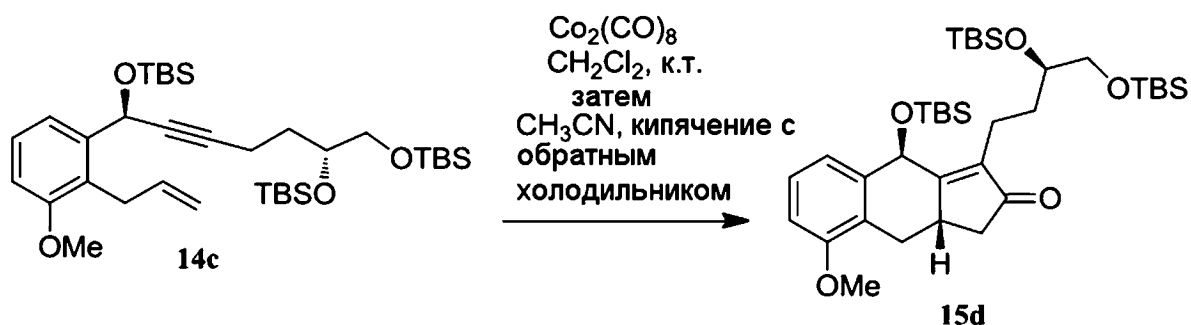
6,00 (tdd, $J=5,64, 10,18, 17,21$ Гц, 1H), 5,63 (br. s., 1H), 4,87–5,06 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dddd, $J=4,25, 5,27, 6,66, 7,84$ Гц, 1H), 3,61–3,69 (m, 1H), 3,51–3,61 (m, 2H), 3,40 (dd, $J=6,74, 9,96$ Гц, 1H), 2,26–2,42 (m, 2H), 2,06 (br. s., 1H), 1,78–1,90 (m, 1H), 1,60 (dtd, $J=5,86, 7,95, 13,70$ Гц, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 541,2 ($M+Na^+$); ВЭЖХ, колонка ChiralPak IA ($4,6 \times 250$ мм²), 5 мм; расход 1,0 мл/мин; 210 нм; подвижная фаза – гептан (99%): 2-пропанол (1%): трифторуксусная кислота (0,1%); время удерживания – 8,66 мин (1,2%, (1R,6R)-1-(2-аллил-3-метоксифенил)-6,7-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)гепт-2-ин-1-ол), время удерживания – 9,48 мин (98,8%, **13c**).

Пример 16: (5S,10R)-5-(2-аллил-3-метоксифенил)-10-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2,3,3,13,13,14,14-октаметил-4,12-диокса-3,13-дисирилапентадец-6-ин (**14c**).



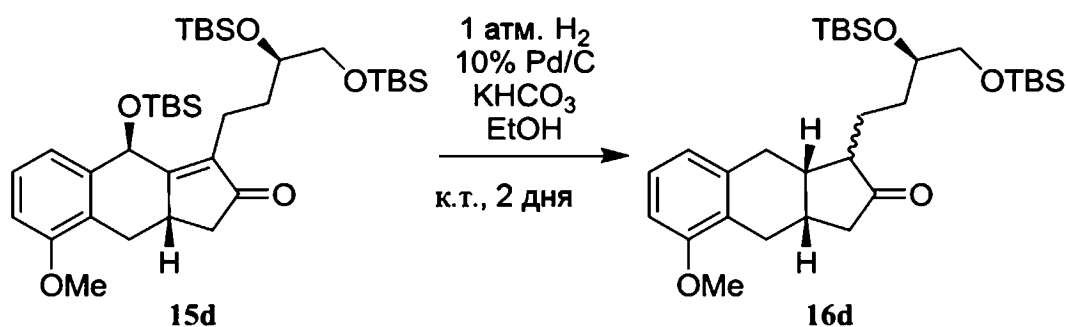
Имидазол (1,732 г, 25,44 ммоль, 1,2 экв.) и *трет*-бутил(хлор)диметилсилан (3,545 г, 23,32 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к охлажденному до 0 °С, перемешиваемому раствору алкинола **13c** (11,002 г, 21,20 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF в атмосфере азота и смесь затем нагрели до комнатной температуры. Реакцию затем гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (100 мл) и воды (100 мл). Полученную смесь экстрагировали гептаном (3×200 мл) и объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, получая 13,351 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла. Полагали, что этот материал являлся достаточно чистым для использования в последующем. Данные для **14c**: $R_f=0,82$ (20% EtOAc/гептан). ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25–7,32 (m, 1H), 7,18–7,25 (m, 1H), 6,82 (d, $J=8,20$ Гц, 1H), 5,88–6,04 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,88–5,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67–3,76 (m, 1H), 3,57–3,66 (m, 1H), 3,46–3,57 (m, 2H), 3,37 (dd, $J=6,45, 9,96$ Гц, 1H), 2,16–2,34 (m, 2H), 1,70–1,85 (m, 1H), 1,47–1,60 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,04 (s, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 655,5 ($M+Na^+$).

Пример 17: (4R,9aS)-3-((R)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-метокси-9,9a-дигидро-1H-циклопента[b]нафталин-2(4H)-он (**15d**).



Карбонил кобальта (7,197 г, 21,05 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору соединения **14c** (13,326 г, 21,05 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метилхлориде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов для образования комплекса кобальт–алкин. Реакционную смесь затем концентрировали с помощью роторного испарителя, остаток растворяли в безводном ацетонитриле и смесь нагревали с обратным холодильником при перемешивании в течение 18 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и осадок промывали несколькими порциями ацетона. Фильтрат концентрировали, получая 14,9 г масла янтарного цвета. После хроматографии (с градиентом от 0% до 20% этилацетат/гептан) получали 13,803 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Данные для **15d**: $R_f=0,57$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J=7,91$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=7,62$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=7,91$ Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61–3,71 (m, 1H), 3,30–3,59 (m, 4H), 2,70 (dd, $J=6,45, 18,75$ Гц, 1H), 2,35–2,48 (m, 1H), 2,10–2,32 (m, 3H), 1,57 (td, $J=7,58, 15,01$ Гц, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00–0,14 (m, 18H); MS (ESI+) масса/заряд 683,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

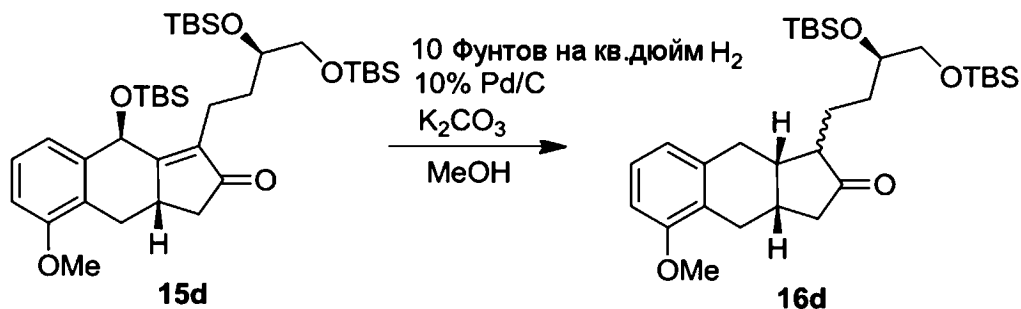
Пример 18a: (3a*S*,9a*S*)–1–((*R*)–3,4–бис((*трет*–бутилдиметилсилил)окси)бутил)–5–метокси–3a,4,9,9a–тетрагидро–1*H*–циклопента[*b*]нафталин–2(3*H*)–он (**16d**).



К раствору трициклического енона **15d** (14,86 г, 22,48 ммоль, 1,0 экв.) в абсолютном метаноле (225 мл) добавляли безводный бикарбонат калия (743 мг, 5% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (3,715 г, 50% влаги, 25% вес/вес) и смесь гидрогенизировали, используя баллон с газом водородом, при перемешивании при комнатной температуре на протяжении 64 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями этанола и фильтрат концентрировали, получая желтое масло. Перетирирование с гептаном привело к образованию небольшого количества осадка, который отфильтровывали, и

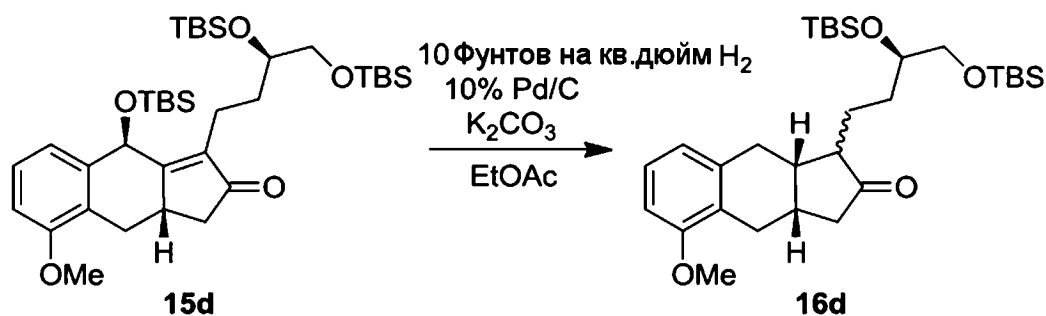
фильтрат концентрировали, получая 12,5 г вязкого желтого масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 10% этилацетат/гептан) получали 10,998 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде бледного масла. Данные для **16d**: $R_f=0,47$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 18b: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (**16d**).



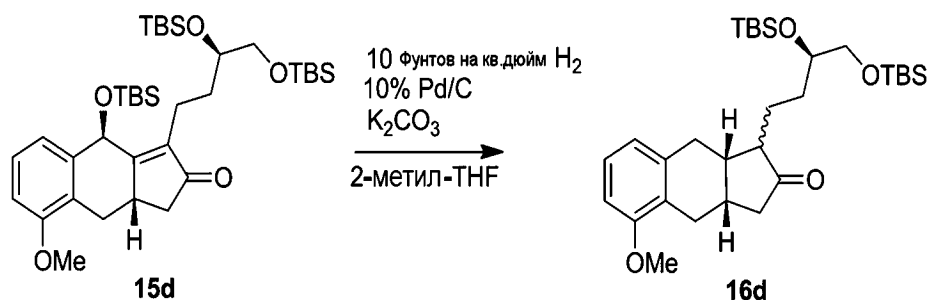
К раствору трициклического енона **15d** (1,0 г, ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли безводный карбонат калия (53 мг, 5% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (100 мг, 50% влаги, 10% вес/вес) и смесь гидрогенизировали при давлении газа водорода, равном 10 фунтов на кв.дюйм, перемешивая при комнатной температуре на протяжении 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями МТВЕ и фильтрат концентрировали, получая желтое масло. Перетирание с МТВЕ привело к образованию небольшого количества осадка, который отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая 0,98 г вязкого желтого масла. Полагали, что этот материал являлся достаточно чистым для использования в последующем, но его очищали с целью получения аналитических параметров. После хроматографии (от 0% до 2,5% этилацетат/гептан) получали 0,711 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого бесцветного масла. Данные для **16d**: $R_f=0,64$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 533,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 18с: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (**16d**).



К раствору трициклического енона **15d** (500 мг, 0,756 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (7,5 мл) добавляли безводный карбонат калия (25 мг, 5% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (75 г, 50% влаги, 15% вес/вес). Смесь гидрогенизировали при давлении газа водорода, равном 10 фунтов на кв.дюйм, встряхивая в аппарате Парра при комнатной температуре на протяжении 24 часов. В реакцию затем вводили дополнительное количество 10%-ного Pd/C (75 мг, 50% влаги, 15% вес/вес) и гидрогенизировали при давлении газа водорода, равном 10 фунтов на кв.дюйм, встряхивая в аппарате Парра при комнатной температуре в течении еще 24 часов. На этом этапе с помощью ТСХ было показано, что реакция завершилась, реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями этилацетата и фильтрат концентрировали, получая 404 мг светло-желтого масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 5% этилацетат/гептан) получали 290 мг (72%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого бесцветного масла. Данные для **16d**: $R_f=0,47$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 533,2 ($M+H^+$).

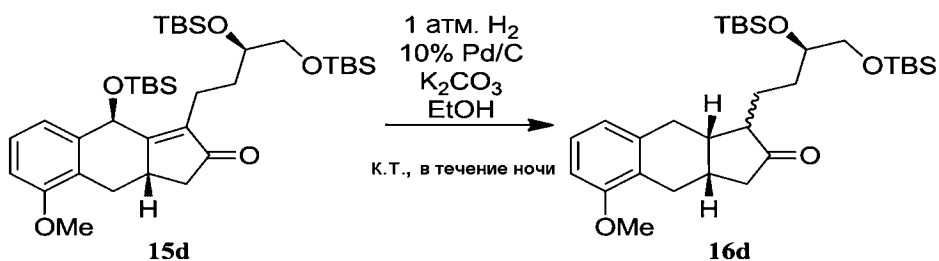
Пример 18d: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (**16d**).



К раствору трициклического енона **15d** (1,000 г, 1,513 ммоль, 1,0 экв.) в 2-метилтетрагидрофуране (15 мл) добавляли безводный карбонат калия (50 мг, 5% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (150 мг, 50% влаги, 10% вес/вес) и смесь гидрогенизировали при давлении газа водорода, равном 10 фунтов на кв.дюйм, перемешивая при комнатной температуре на протяжении 18 часов. В реакцию затем вводили дополнительное количество 10%-ного Pd/C (150 мг, 50% влаги, 15% вес/вес) и гидрогенизировали при давлении газа водорода, равном 10 фунтов на кв.дюйм, перемешивая при комнатной температуре в течении примерно 23

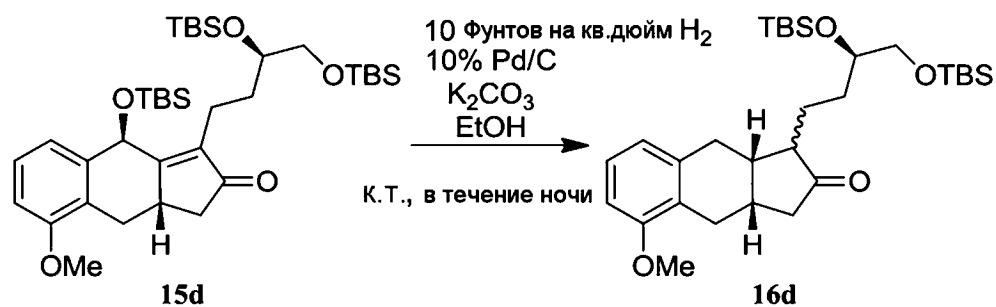
часов. На этом этапе с помощью ТСХ было показано, что реакция завершилась, реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями этилацетата и фильтрат концентрировали, получая 984 мг светло-желтого масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 5% этилацетат/гептан) получали 507 мг (63%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого бесцветного масла. Данные для **16d**: $R_f=0,47$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) *масса/заряд* 533,2 ($M+H^+$).

Пример 18e: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (**16d**).



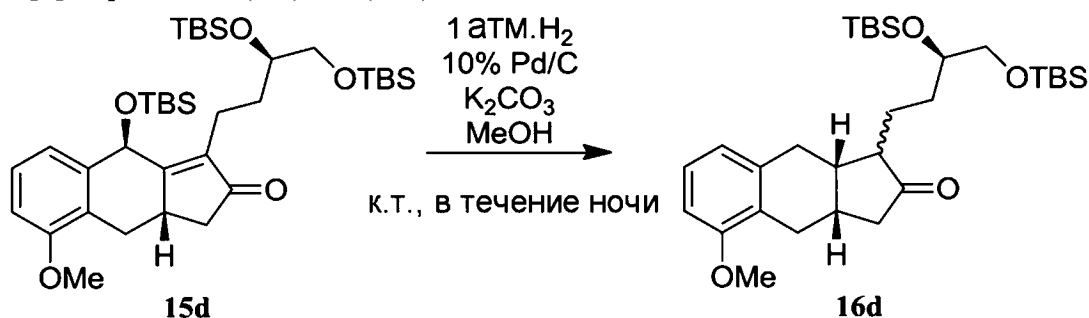
К раствору трициклического енона **15d** (1,465 г, 2,216 ммоль, 1,0 экв.) в абсолютном этаноле (225 мл) добавляли безводный карбонат калия (126 мг, 8,5% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (225 мг, 50% влаги, 15% вес/вес) и смесь гидрогенизировали газом водородом при давлении, равном атмосферному, перемешивая при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями этанола и фильтрат концентрировали, получая желтое масло. Перетирание с гептаном привело к образованию небольшого количества осадка, который отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая вязкое желтое масло. Неочищенное масло растворяли в этаноле (15 мл) и к перемешиваемому раствору медленно прибавляли дистиллированную воду (7 мл). Белое твердое вещество отфильтровали и промывали смесью 1:1 этанола и дистиллированной воды. Твердое вещество сушили в вакууме на протяжении ночи, получая 985 мг (83%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Данные для **16d**: $R_f=0,47$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) *масса/заряд* 533,2 ($M+H^+$).

Пример 18f: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (**16d**).



К раствору трициклического енона **15d** (1,425 г, 2,155 ммоль, 1,0 экв.) в абсолютном этаноле (225 мл) добавляли безводный карбонат калия (116 мг, 8% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (220 мг, 50% влаги, 15% вес/вес) и смесь гидрогенизировали газом водородом при давлении, равном 10 фунтов на кв.дюйм, перемешивая при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями этанола и фильтрат концентрировали, получая желтое масло. Перетирание с гептаном привело к образованию небольшого количества осадка, который отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая вязкое желтое масло. Неочищенное масло растворяли в этаноле (15 мл) и к перемешиваемому раствору медленно прибавляли дистиллированную воду (7 мл). Белое твердое вещество отфильтровали и промывали смесью 1:1 этанола и дистиллированной воды. Твердое вещество сушили в вакууме на протяжении ночи, получая 1,51 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Данные для **16d**: $R_f=0,47$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 533,2 ($M+H^+$).

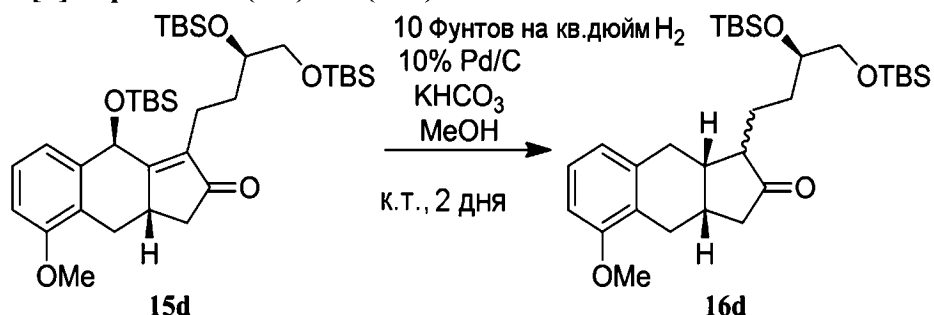
Пример 18g: (3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (16d).



К раствору трициклического енона **15d** (2,0 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (15 мл) добавляли безводный карбонат калия (141 мг, 7% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (294 мг, 50% влаги, 15% вес/вес) и смесь гидрогенизировали газом водородом при давлении, равном атмосферному, перемешивая при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями метанола и фильтрат концентрировали, получая желтое масло. Перетирание с гептаном

привело к образованию небольшого количества осадка, который отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, получая вязкое желтое масло. После хроматографии (с градиентом от 0% до 3% этилацетат/гептан) получали 1,51 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Данные для **16d**: $R_f=0,47$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 533,2 ($M+H^+$).

Пример **18h:** **(3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (16d).**



К раствору трициклического енона **15d** (1,42 г, 2,15 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (15 мл) добавляли безводный бикарбонат калия (110 мг, 8% вес/вес) и 10%-ный Pd/C (220 мг, 50% влаги, 15% вес/вес) и смесь гидрогенизировали при давлении газа водорода, равном 10 фунтов на кв.дюйм, перемешивая при комнатной температуре на протяжении 24 часов. В реакцию затем вводили дополнительные количества безводного бикарбоната калия (110 мг, 8% вес/вес) и 10%-ного Pd/C (220 мг, 50% влаги, 15% вес/вес) и гидрогенизировали при давлении газа водорода, равном 10 фунтов на кв.дюйм, перемешивая при комнатной температуре в течении примерно 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали несколькими порциями метанола и фильтрат концентрировали, получая желтое масло. Перетирание с гептаном привело к образованию небольшого количества осадка, который отфильтровывали, и фильтрат концентрировали, получая 12,5 г вязкого желтого масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 10% этилацетат/гептан) получали 722 мг (63%) указанного в заголовке соединения в виде бледного масла. Данные для **16d**: $R_f=0,47$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=8,20$ Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62–3,76 (m, 1H), 3,52–3,61 (m, 1H), 3,43 (dd, $J=6,84, 9,96$ Гц, 1H), 2,10–3,08 (m, 8H), 1,19–2,04 (m, 5H), 0,91 (d, $J=8,98$ Гц, 18H), 0,01–0,18 (m, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 533,2 ($M+H^+$).

Примеры **18i–18s:** **(3a*S*,9a*S*)-1-((*R*)-3,4-бис((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-3a,4,9,9a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2(3*H*)-он (16d)**

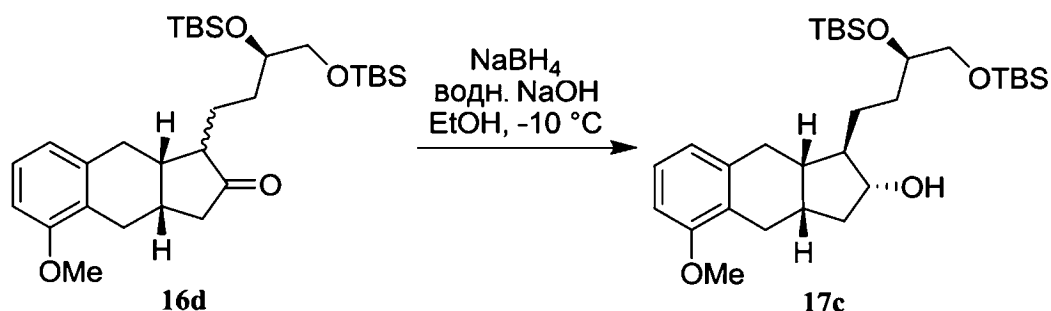
Гидрогенизацию трициклического енона **15d** с образованием кетона **16d** проводили, используя 10%-ный Pd/C (50% влаги) катализатор и другие условия реакции, приведенные

в Таблице 1:

Таблица 1: Условия реакции гидрогенизации трициклического енона **15d**.

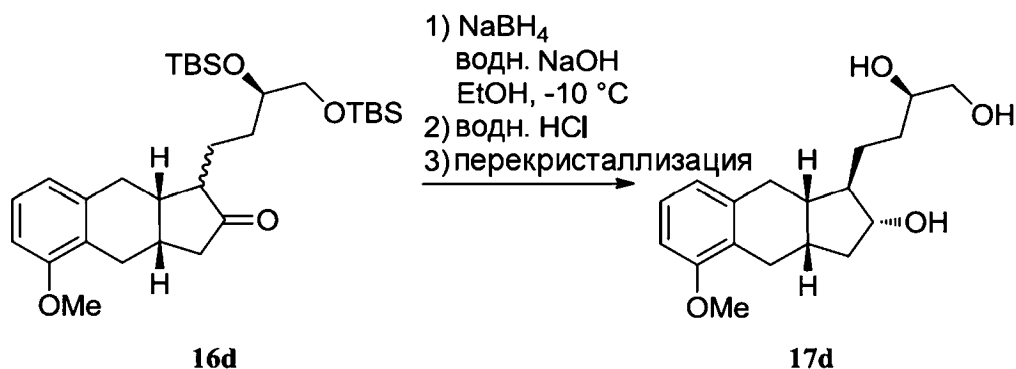
Пр имер №	Катали затор	Осно вание (вес. %)	Раствор итель	Давл ение Н ₂	В ыход 16d в %
i	15 вес. %	K ₂ CO ₃ (5)	MeOH	10 фунтов на кв. дюйм	76
j	15 вес. % (x2)	K ₂ CO ₃ (5)	EtOAc	10 фунтов на кв. дюйм	72
k	15 вес. % (x2)	K ₂ CO ₃ (5)	ТГФ	10 фунтов на кв. дюйм	10 2
l	15 вес. % (x2)	K ₂ CO ₃ (5)	ТГФ	10 фунтов на кв. дюйм	10 0
m	15 вес. %	KHC O ₃ (2×7,7)	MeOH	10 фунтов на кв. дюйм	63
n	15 вес. %	KHC O ₃ (2×7,7)	MeOH	атм.	79
o	15 вес. %	KHC O ₃ (8,2)	EtOH	10 фунтов на кв. дюйм	83
p	15 вес. %	KHC O ₃ (7,4)	EtOH	атм.	54
q	15 вес. % (x2)	K ₂ CO ₃ (5)	2-Me- ТГФ	10 фунтов на кв. дюйм	63
r	15 вес. %	K ₂ CO ₃ (5)	EtOH	10 фунтов на кв. дюйм	64
s	15 вес. % (x2)	KHC O ₃ (5)	EtOH	10 фунтов на кв. дюйм	87

Пример 19а: (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-1-((*R*)-3,4-бис((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2-ол (17с).



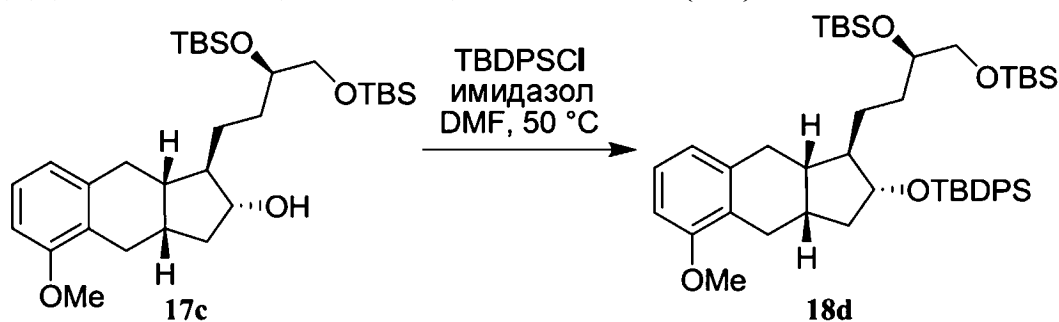
Гидроксид натрия (5,492 г в 28 мл воды, 20% раствор в воде, 10 экв.) прибавляли к охлажденному до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору кетона **16d** (7,318 г 13,73 ммоль, 1,0 экв.) в абсолютном этаноле и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 30 минут. Затем одной порцией добавляли борогидрид натрия (545 мг, 14,42 ммоль, 1,05 экв.) и реакцию проводили, поддерживая температуру $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, в течение 1 часа при перемешивании. В этот момент вводили дополнительную порцию борогидрида натрия (545 мг, 14,42 ммоль, 1,05 экв.) и реакционную смесь перемешивали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 17 часов. Затем реакцию осторожно погасили добавлением ледяной уксусной кислоты (10 мл), доводя значение pH до 6. Полученное разбавляли соляным раствором (200 мл) и нагревали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали гептаном (3×200 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая желтое масло. После хроматографии (с градиентом от 0% до 15% этилацетат/гептан) получали 5,359 г (73%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого бесцветного масла. Данные для **17c**: $R_f=0,53$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11 (t, $J=7,91$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=2,78, 7,76$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62–3,78 (m, 2H), 3,51–3,60 (m, 1H), 3,39–3,49 (m, 1H), 2,70–2,87 (m, 2H), 2,48 (ddd, $J=6,59, 11,35, 14,57$ Гц, 2H), 2,12–2,31 (m, 2H), 1,84–1,97 (m, 1H), 1,44–1,80 (m, 5H), 1,22–1,32 (m, 1H), 1,10–1,22 (m, 1H), 0,91 (s, 18H), 0,01–0,16 (m, 12H); MS (ESI+) масса/заряд 557,5 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 19b: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-гидрокси-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)бутан-1,2-диол (17d).



Гидроксид натрия (648 мг в 3,2 мл воды, 20% раствор в воде, 16,2 ммоль, 10 экв.) прибавляли к охлажденному до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору кетона **16d** (864 мг 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в абсолютном этаноле и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 30 минут. Затем одной порцией добавляли борогидрид натрия (68 мг, 1,80 ммоль, 1,1 экв.) и реакцию проводили, поддерживая температуру $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, в течение 1 часа при перемешивании. В этот момент вводили дополнительную порцию борогидрида натрия (68 мг, 1,80 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 17 часов. Затем реакцию осторожно погасили добавлением 3 н. водной HCl (10 мл), доводя значение pH до примерно 1, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов до получения гомогенной консистенции. Полученное концентрировали с помощью роторного испарителя, удаляя этанол, разбавляли соляным раствором (10 мл) и полученную белую суспензию экстрагировали 10%-ным раствором этанола в изопропилацетате (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 530 мг грязно-белого твердого вещества. Сырой продукт перекристаллизовывали растворением в этилацетате (10 мл) при кипячении с обратным холодильником и снова охлаждали до комнатной температуры, получая 432 мг (87%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Данные для **17d**: $R_f=0,18$ (100% EtOAc). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,07 (t, $J=7,87$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,42$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=7,32$ Гц, 1H), 4,48 (d, $J=5,49$ Гц, 1H), 4,44 (t, $J=5,31$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J=4,39$ Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,40–3,53 (m, 1H), 3,36–3,40 (m, 1H), 3,22–3,32 (m, 2H), 2,64 (ddd, $J=6,59, 8,51, 14,56$ Гц, 2H), 2,32–2,47 (m, 2H), 2,03–2,19 (m, 1H), 1,87–2,00 (m, 1H), 1,71–1,84 (m, 1H), 1,60–1,71 (m, 1H), 1,46–1,60 (m, 1H), 1,22–1,40 (m, 2H), 1,01–1,14 (m, 1H), 0,84–1,01 (m, 1H); MS (ESI+) масса/заряд 329,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

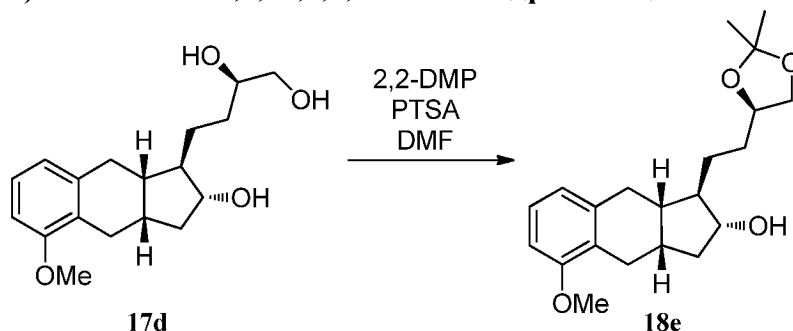
Пример 20а: (R)-5-(2-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагидро-1H-циклопента[b]нафталин-1-ил)этил)-2,2,3,3,8,8,9,9-октаметил-4,7-диокса-3,8-дисиладекан (**18d**).



Имидазол (1,017 г, 14,94 ммоль, 1,5 экв.) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (3,557 г, 12,94 ммоль, 1,3 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору спирта **17c** (5,326 г, 9,957 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF в атмосфере азота и смесь затем нагревали до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 40 часов. Реакцию затем гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (100 мл) и проводили экстракцию гептаном (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и концентрировали, получая бледно-желтое масло. После хроматографии (с градиентом от 0% до 10% этилацетат/гептан) получали 7,186 г

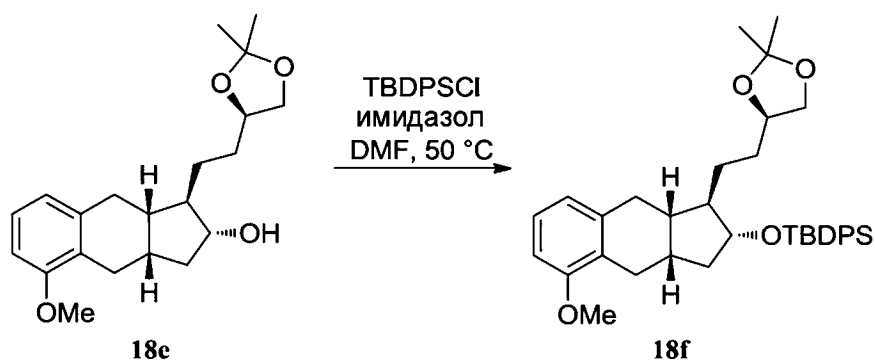
(93%) указанного в заголовке соединения в виде вязкого бесцветного масла. Данные для **18d**: $R_f=0,74$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,67 (dd, $J=6,77, 14,46$ Гц, 4H), 7,30–7,49 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,69$ Гц, 1H), 6,69–6,83 (m, 2H), 3,73–3,88 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,79), 3,53–3,65 (m, 1H), 3,43–3,52 (m, 1H), 3,32–3,43 (m, 1H), 2,92 (dd, $J=6,23, 14,65$ Гц, 1H), 2,77 (dd, $J=5,86, 14,28$ Гц, 1H), 2,52 (dd, $J=8,79, 14,28$ Гц, 1H), 2,28 (dd, $J=8,42, 14,65$ Гц, 1H), 1,96 (sxt, $J=8,06$ Гц, 1H), 1,48–1,83 (m, 5H), 1,14–1,45 (m, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,90 (d, $J=4,03$ Гц, 18H), 0,06 (t, $J=3,30$ Гц, 12H).

Пример 20b: (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-1-(2-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этил)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2-ол (**18e**).



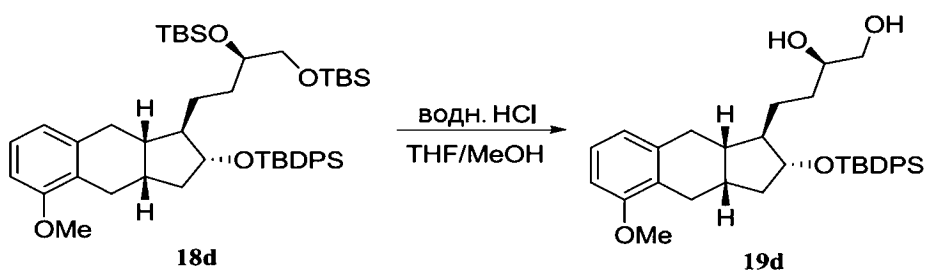
Моногидрат *p*-толуолсульфокислоты ($\text{PTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$) (15 мг, 0,082 ммоль, 0,05 экв.) прибавляли к раствору **17d** (500 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2-диметоксипропана (0,40 мл, 3,2 ммоль, 2,0 экв.) в безводном DMF (5 мл) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Реакцию затем гасили добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия (5 мл), разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая 997 мг светло-коричневого масла. После хроматографии (с градиентом от 25% до 60% этилацетат/гептан) получали 529 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Данные для **18a**: $R_f=0,32$ (50% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, XClOROFORM-d) δ 7,10 (t, $J=7,87$ Гц, 1H), 6,76 (t, $J=8,24$ Гц, 2H), 3,96–4,17 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64–3,75 (m, 1H), 3,53 (t, $J=7,51$ Гц, 1H), 2,76 (ddd, $J=6,23, 12,27, 14,46$ Гц, 2H), 2,41–2,59 (m, 2H), 2,19–2,33 (m, 1H), 2,09–2,19 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,56–1,95 (m, 4H), 1,44–1,55 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,21–1,32 (m, 1H), 1,06–1,19 (m, 1H); MS (ESI+) масса/заряд 369,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 20c: Трет-бутил-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-1-(2-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этил)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2-ил)окси)дифенилсилан (**18f**).



Имидазол (145 мг, 2,13 ммоль, 1,4 экв.) и *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан (501 мг, 1,82 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору спирта **18e** (526 мг, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DMF (7,5 мл) в атмосфере азота и смесь затем нагревали до 50°C в течение 19 часов. Реакцию затем гасили водой (10 мл) и проводили экстракцию гептаном (3 × 10 мл). Объединенные органические фазы промывали 14%-ным водным хлоридом натрия и концентрировали, получая 989 мг бледно-желтого масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 10% этилацетат/гептан) получали 882 мг (99%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Данные для **18f**: $R_f=0,55$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,69 (dt, $J=6,59, 17,21$ Гц, 4H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,69$ Гц, 1H), 6,77 (t, $J=8,06$ Гц, 2H), 3,89–3,99 (m, 2H), 3,72–3,84 (m, 4H), 3,25–3,43 (m, 1H), 2,89 (dd, $J=6,23, 14,65$ Гц, 1H), 2,75 (dd, $J=6,23, 14,28$ Гц, 1H), 2,51 (dd, $J=8,24, 14,10$ Гц, 1H), 2,34 (dd, $J=8,06, 14,65$ Гц, 1H), 1,48–2,08 (m, 7H), 1,24–1,46 (m, 7H), 1,18 (td, $J=4,94, 9,89$ Гц, 1H), 1,04 (s, 9H).

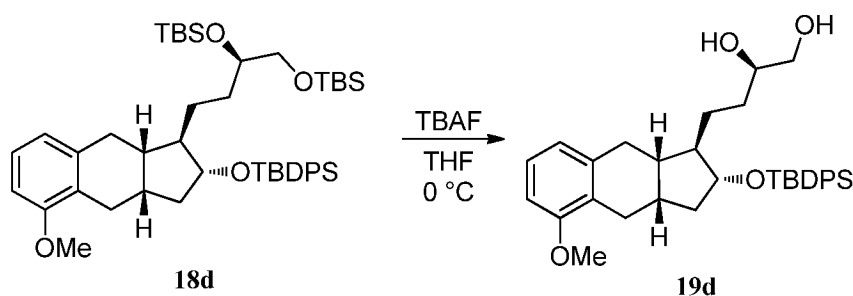
Пример 21a: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)бутан-1,2-диол (**19d**).



Водную 3 н. соляную кислоту (10 мл) добавляли к раствору простого эфира TBDMS **18d** (4,411 г, 5,704 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) и MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 27 часов. Реакционную смесь затем концентрировали, удаляя органические растворители, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали, используя EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, соляным раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая пенистое масло. После хроматографии (с градиентом от 20% до 80% этилацетат/гептан) получали 1,982 г (64%) указанного в заголовке

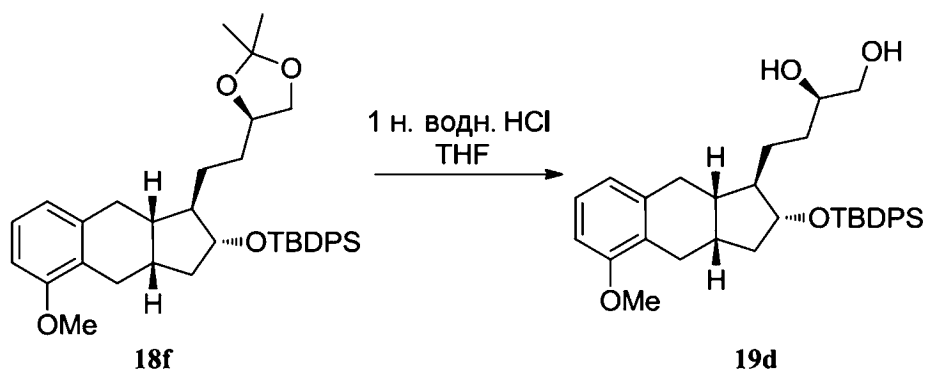
соединения в виде пушистого белого твердого вещества. Данные для **19d**: $R_f=0,26$ (40% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60–7,76 (m, 4H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,77 (t, $J=7,78$ Гц, 2H), 3,72–3,85 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 3,48–3,59 (m, 2H), 3,27–3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,13, 14,74$ Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=6,04, 14,10$ Гц, 1H), 2,50 (dd, $J=8,24, 14,10$ Гц, 1H), 2,34 (dd, $J=7,78, 14,74$ Гц, 1H), 1,84–2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, $J=8,03, 16,34$ Гц, 1H), 1,48–1,62 (m, 2H), 1,15–1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) масса/заряд 567,5 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 21b: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)бутан-1,2-диол (**19d**).



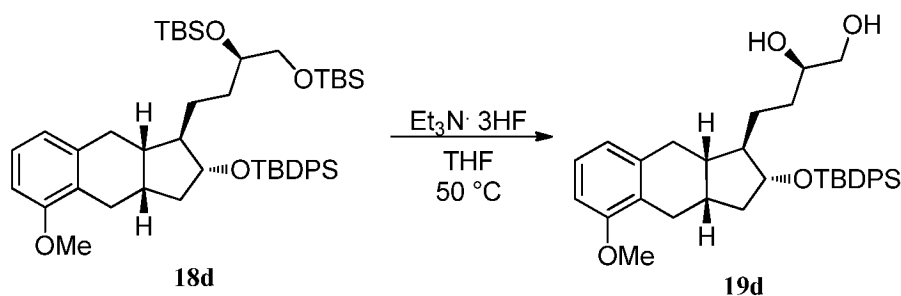
Фторид тетра-*n*-бутиламмония (2,75 мл, 2,75 ммоль, 2,0 экв., 1,0 М раствор в ТГФ) добавляли в охлажденный на льду раствор простого эфира TBDMS **18d** (1,053 г, 1,362 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 часов. Реакцию затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 1,03 г желтого масла. После хроматографии (с градиентом от 30% до 100% этилацетат/гептан) получали 616 мг (83%) указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества. Данные для **19d**: $R_f=0,26$ (40% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, XClOPOFORM-d) δ 7,60–7,76 (m, 4H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,77 (t, $J=7,78$ Гц, 2H), 3,72–3,85 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 3,48–3,59 (m, 2H), 3,27–3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,13, 14,74$ Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=6,04, 14,10$ Гц, 1H), 2,50 (dd, $J=8,24, 14,10$ Гц, 1H), 2,34 (dd, $J=7,78, 14,74$ Гц, 1H), 1,84–2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, $J=8,03, 16,34$ Гц, 1H), 1,48–1,62 (m, 2H), 1,15–1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) масса/заряд 567,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример 21c: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)бутан-1,2-диол (**19d**).



Водную соляную кислоту (10 мл, 1 н. раствор) добавляли к раствору ацетонида **18f** (1,015 г, 1,735 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 46 часов. Реакционную смесь затем разбавляли 14%-ным водным хлоридом натрия (20 мл) и экстрагировали изопропилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (40 мл), 14%-ным водным хлоридом натрия (40 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 1,066 г бесцветного масла. После хроматографии (с градиентом от 40% до 100% этилацетат/гептан) получали 670 мг (71%) указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества. Данные для **19d**: $R_f=0,31$ (50% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,58–7,81 (m, 4H), 7,31–7,51 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,91$ Гц, 1H), 6,77 (t, $J=7,62$ Гц, 2H), 3,73–3,85 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 3,47–3,62 (m, 2H), 3,27–3,40 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,15, 14,65$ Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=6,15, 14,06$ Гц, 1H), 2,50 (dd, $J=8,20, 14,06$ Гц, 1H), 2,34 (dd, $J=7,91, 14,65$ Гц, 1H), 1,83–2,09 (m, 2H), 1,64–1,82 (m, 3H), 1,48–1,62 (m, 2H), 1,14–1,46 (m, 4H), 0,96–1,11 (m, 9H); MS (ESI+) масса/заряд 567,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

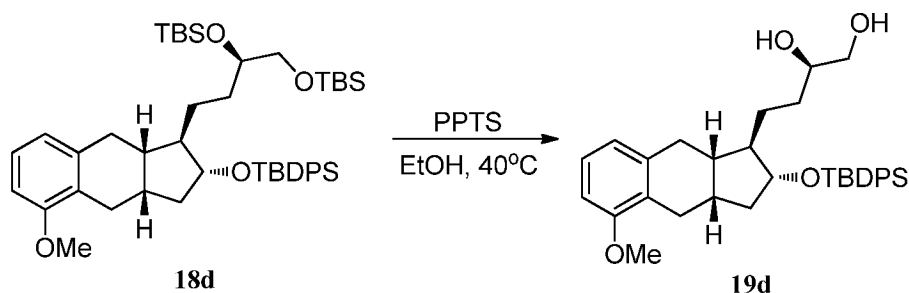
Пример 21d: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)бутан-1,2-диол (**19d**).



Триэтиламинтригидрофторид (0,16 мл, 0,98 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в охлажденный на льду раствор простого эфира TBDMS **18d** (253 мг, 0,327 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь затем нагревали до 50 °C в течение 18 часов, к этому моменту результаты ТСХ показали, что реакция завершилась. Реакционную смесь гасили насыщенным водным хлоридом аммония (2 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 4 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 172 мг желтого масла.

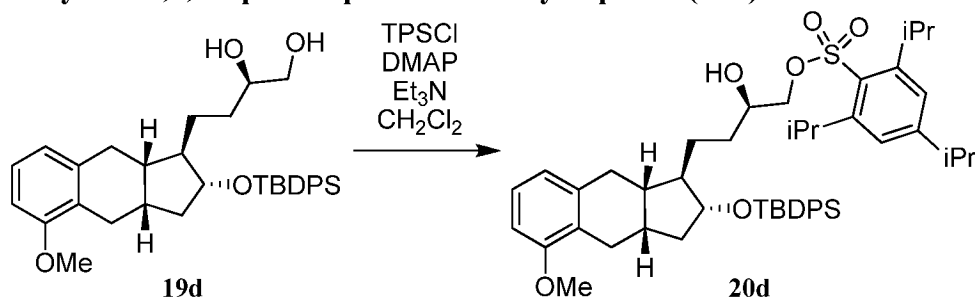
После хроматографии (с градиентом от 30% до 100% этилацетат/гептан) получали 99 мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества. Данные для **19d**: $R_f=0,26$ (40% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,60–7,76 (m, 4H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,77 (t, $J=7,78$ Гц, 2H), 3,72–3,85 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 3,48–3,59 (m, 2H), 3,27–3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,13, 14,74$ Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=6,04, 14,10$ Гц, 1H), 2,50 (dd, $J=8,24, 14,10$ Гц, 1H), 2,34 (dd, $J=7,78, 14,74$ Гц, 1H), 1,84–2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, $J=8,03, 16,34$ Гц, 1H), 1,48–1,62 (m, 2H), 1,15–1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H).

Пример 21e: (*R*)-4-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)бутан-1,2-диол (**19d**).



$\text{p-Toluolсульфонат пиридиния}$ (5,52 г, 220 ммоль) добавляли к раствору простого эфира TBDMS **18d** (17 г, 221 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (170 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 56 часов. Реакционную смесь гасили, используя 2 мл пиридина, и полученную смесь концентрировали, удаляя органические растворители. После хроматографии (с градиентом от 15% до 40% этилацетат/гептан) получали 9,48 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде пушистого белого твердого вещества. Данные для **19d**: $R_f=0,26$ (40% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 7,60–7,76 (m, 4H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,12 (t, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,77 (t, $J=7,78$ Гц, 2H), 3,72–3,85 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 3,48–3,59 (m, 2H), 3,27–3,39 (m, 1H), 2,90 (dd, $J=6,13, 14,74$ Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=6,04, 14,10$ Гц, 1H), 2,50 (dd, $J=8,24, 14,10$ Гц, 1H), 2,34 (dd, $J=7,78, 14,74$ Гц, 1H), 1,84–2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,72 (td, $J=8,03, 16,34$ Гц, 1H), 1,48–1,62 (m, 2H), 1,15–1,46 (m, 4H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) *масса/заряд* 567,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

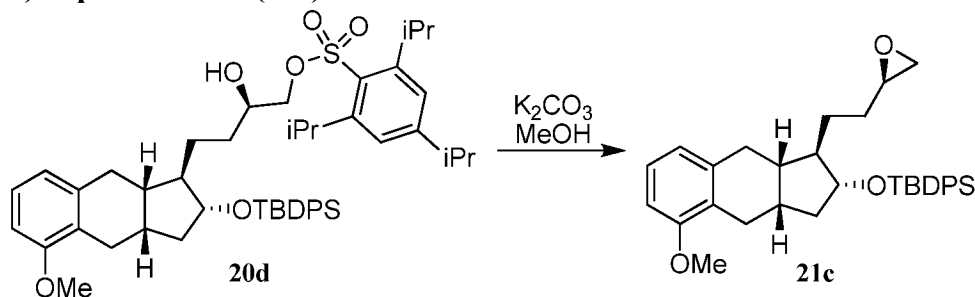
Пример 22: (*R*)-4-(2-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)-2-гидроксибутил-2,4,6-триизопропилбензолсульфонат (**20d**).



Триэтиламин (3,80 мл, 27,5 ммоль, 4,0 экв.) и 4-диметиламинопиридин (168 мг,

1,374 ммоль, 0,2 экв.) добавляли к раствору диола **19d** (3,744 г, 6,872 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метиленхлориде (30 мл) при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли хлорангидрид 2,4,6-триизопропилбензолсульфокислоты (2,498 г, 8,247 ммоль, 1,2 экв.) в виде раствора в безводном метиленхлориде (10 мл). После перемешивания при этой температуре в течение 15 часов реакцию гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (50 мл) и нагревали до комнатной температуры. Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали метиленхлоридом (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали, получая темно-желтое масло. После хроматографии (с градиентом от 0% до 20% этилацетат/гептан) получали 4,797 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества. Данные для **20d**: R_f=0,46 (20% EtOAc/гептан). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55–7,73 (m, 4H), 7,29–7,46 (m, 6H), 7,22 (s, 2H), 7,11 (t, J=7,87 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,42 Гц, 2H), 4,15 (quin, J=6,68 Гц, 2H), 3,92 (dd, J=2,56, 9,89 Гц, 1H), 3,58–3,84 (m, 6H, содержит s, 3H, 3,80), 2,81–3,03 (m, 2H), 2,71 (dd, J=6,23, 14,28 Гц, 1H), 2,46 (dd, J=8,06, 14,28 Гц, 1H), 2,26–2,40 (m, 1H), 1,81–2,09 (m, 3H), 1,69 (td, J=8,06, 16,11 Гц, 1H), 1,46–1,61 (m, 2H), 1,28 (m, 22H), 1,01 (s, 9H); MS (ESI+) масса/заряд 828,8 (M+NH₄⁺).

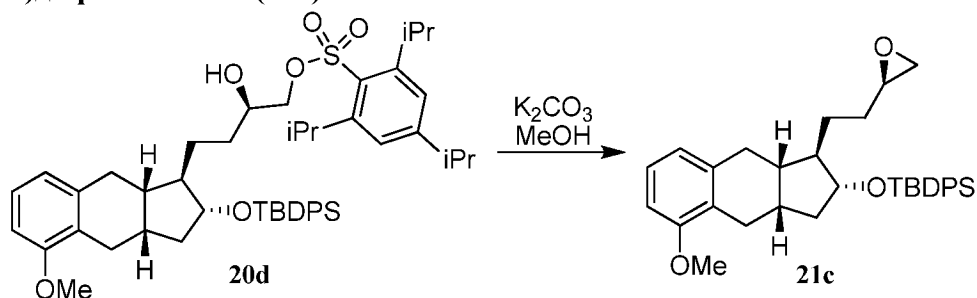
Пример 23а: Трет-бутил-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-5-метокси-1-(2-((*R*)-оксиран-2-ил)этил)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-2-ил)окси)дифенилсилан (**21c**).



Безводный карбонат калия (1,592 г, 11,52 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору спирта **20d** (4,674 г, 5,762 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метаноле (30 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, остаток перетирали в метиленхлориде и осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и остаток перетирали в гептане, осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали, получая 3,032 г (99%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Полагали, что этот материал являлся достаточно чистым для использования в последующем. Данные для **21c**: R_f=0,50 (20% EtOAc/гептан). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59–7,77 (m, 4H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,11 (t, J=7,69 Гц, 1H), 6,76 (t, J=8,24 Гц, 2H), 3,72–3,86 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 2,89 (dd, J=6,23, 14,65 Гц, 1H), 2,66–2,84 (m, 3H), 2,50 (dd, J=8,06, 14,28 Гц, 1H), 2,35–2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J=8,06, 15,01 Гц, 1H), 1,92–2,05 (m, 1H), 1,79–1,90 (m, 1H), 1,22–1,77 (m, 7H), 1,04 (s, 9H); MS (ESI+) масса/заряд 549,5 (M+Na⁺).

Пример 23b: Трет-бутил-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-5-метокси-1-(2-((*R*)-оксиран-2-

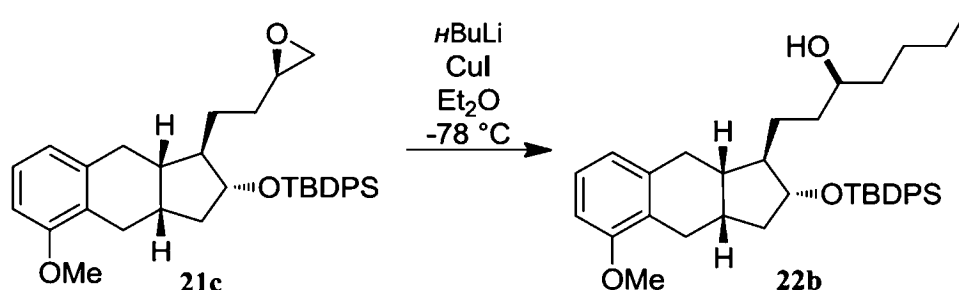
ил)этил)–2,3,3а,4,9,9а–гексагидро–1H–циклопента[b]нафталин–2–ил)окси)дифенилсилан (**21c**).



Безводный карбонат калия (14,14 г, 102,3 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору спирта **20d** (41,5 г, 51,2 ммоль, 1,0 экв.) в безводном метаноле (415 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 часов. Реакцию затем гасили 14%-ным водным раствором хлорида натрия (800 мл) и проводили экстракцию гептаном (3 × 800 мл). Объединенные органические фазы промывали 14%-ным водным раствором хлорида натрия (800 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая 26,3 г белого воскообразного твердого вещества. После хроматографии (с градиентом от 0% до 10% этилацетат/гептан) получали 24,1 г (89%) указанного в заголовке соединения (**21c**) в виде белого воскообразного твердого вещества. 24,1 г полученного выше соединения (**21c**) разогревали при слабом кипении в гептане (240 мл, 10 объемных частей) до растворения, охлаждали сначала до комнатной температуры, а затем – до -20°C . После выдержки при этой температуре в течение ночи образовались белые кристаллы, которые отфильтровывали и сушили в высоком вакууме, получая 22,003 г **21c** (выделен 91%). С помощью ВЭЖХ показали, что чистота материала белого воскообразного твердого вещества **21c** составляет 91,07%, в то время как чистота перекристаллизованного материала **21c** составляет 96,59%. Этот процесс перекристаллизации снова повторили, используя 220 мл гептана, получая 20,240 г (выделено 92%) соединения **21c** в виде белого кристаллического продукта. С помощью ВЭЖХ показали, что произошло дополнительное обогащение продукта, и чистота составила 97,46%. 20,240 г полученного выше соединения (**21c**) разогревали при слабом кипении в гептане (200 мл, 10 объемных частей) до растворения, охлаждали сначала до комнатной температуры, а затем – до -20°C . После выдержки при этой температуре в течение ночи образовались белые кристаллы, которые отфильтровывали и сушили при 40°C в высоком вакууме, получая 19,308 г **21c** (выделено 95%). С помощью ВЭЖХ показали, что произошло дополнительное обогащение продукта, и чистота составила 98,19%. Данные для **21c**: $R_f=0,50$ (20% EtOAc/гептан); т.п. = $78,5\text{--}79,5^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,59–7,77 (m, 4H), 7,32–7,49 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,69$ Гц, 1H), 6,76 (t, $J=8,24$ Гц, 2H), 3,72–3,86 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 2,89 (dd, $J=6,23, 14,65$ Гц, 1H), 2,66–2,84 (m, 3H), 2,50 (dd, $J=8,06, 14,28$ Гц, 1H), 2,35–2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, $J=8,06, 15,01$ Гц, 1H), 1,92–2,05 (m, 1H), 1,79–1,90 (m, 1H), 1,22–1,77 (m, 7H), 1,04 (s, 9H); ИК (таблетирование в KBr) 3427,7 (s), 3071,0 (m), 3049,8 (m), 2959,6 (s), 2928,6 (s), 2858,7 (m), 1797,0 (w), 1584,5 (s), 1473,4 (s), 1454,6 (m), 1428,1 (m), 1264,4 (s), 1109,4 (s), 1022,0 (m), 822,6 (w), 783,1 (w), 743,9 (w), 703,8

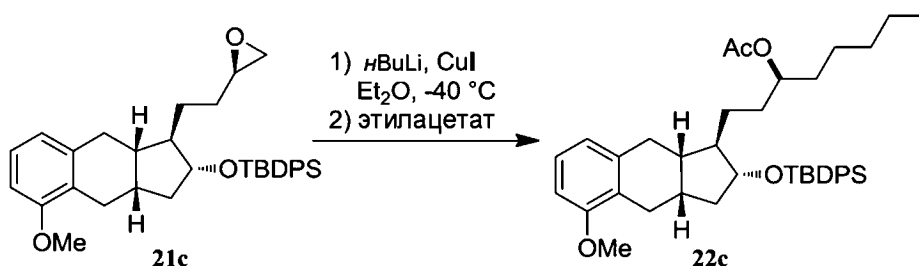
(s), 613,5 (w) cm^{-1} ; MS (ESI+ (ионизация электрораспылением)) *масса/заряд* 549,5 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HPLC, колонка Regis (S, S) Whelk-01 ($4,6 \times 250 \text{ мм}^2$), 5 мкм; расход 1,0 мл/мин; 210 нм; подвижная фаза 90:10 гептан/MTBE, **21c** время удерживания: 20,14 мин.

Пример 24а: (S)-1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагидро-1H-циклопента[b]нафталин-1-ил)гептан-3-ол (**22b**).



Суспензию эпоксида **21c** (56 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и иодида меди(I) (4,0 мг, 0,021 ммоль, 0,2 экв.) в безводном эфире (1,0 мл), охлажденную до -78°C , по каплям обрабатывали n -бутиллитием (0,28 мл, 0,70 ммоль, 6,6 экв., 2,5 М в гексанах) и полученную смесь медленно нагревали до -40°C в течение 30 минут при перемешивании в атмосфере азота. Мутная смесь желтого цвета стала практически черной за это время, и результаты ТСХ показали, что реакция завершилась. Полученную смесь затем гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония (5 мл) и нагрели до комнатной температуры. Темно-синий водный раствор экстрагировали этилацетатом ($3 \times 5 \text{ мл}$). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, получая 60 мг бесцветного масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 20% этилацетат/гептан) получали 52 мг (84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Данные для **22b**: $R_f=0,42$ (20% EtOAc /гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59–7,77 (m, 4H), 7,31–7,51 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,81 \text{ Гц}$, 1H), 6,71–6,81 (m, 2H), 3,73–3,85 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 3,44 (br. s., 1H), 2,91 (dd, $J=6,25, 14,45 \text{ Гц}$, 1H), 2,75 (dd, $J=6,25, 14,45 \text{ Гц}$, 1H), 2,50 (dd, $J=8,20, 14,06 \text{ Гц}$, 1H), 2,32 (dd, $J=8,01, 14,65 \text{ Гц}$, 1H), 1,82–2,05 (m, 2H), 1,65–1,77 (m, 1H), 1,50–1,62 (m, 2H), 1,15–1,47 (m, 13H), 1,04 (s, 9H), 0,92 (t, $J=7,03 \text{ Гц}$, 3H); MS (ESI+) *масса/заряд* 607,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

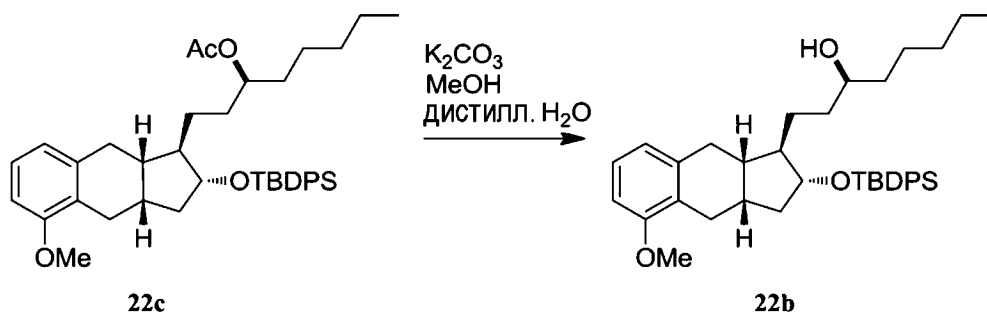
Пример 24b: (S)-1-((1R,2R,3aS,9aS)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагидро-1H-циклопента[b]нафталин-1-ил)гексан-3-илацетат (**22c**).



Суспензию эпоксида **21c** (3,3 мг, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) и иодида меди(I) (148 мг, 0,78

ммоль, 0,013 экв.) в метил-трет-бутиловом эфире (35,0 мл), охлажденную до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, по каплям обрабатывали *n*-бутиллитием (11,4 мл, 17,1 ммоль, 2,74 экв., 1,5 М в гексанах) и полученную смесь перемешивали в атмосфере азота. Мутная смесь желтого цвета стала практически черной за это время, и результаты ТСХ показали, что реакция завершилась. Смесь затем обрабатывали, добавляя этилацетат, и нагревали до комнатной температуры, затем гасили водным хлоридом аммония (75 мл). Темно-синий водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Объединенные органические фазы концентрировали, получая бесцветное масло. После хроматографии (с градиентом от 0% до 2% этилацетат/гептан) получали 3,3 г (88%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Данные для **22c**: $R_f=0,64$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 7,60–7,73 (m, 4H), 7,31–7,48 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,69$ Гц, 1H), 6,77 (dd, $J=7,87$, 16,30 Гц, 2H), 4,80 (d, $J=5,86$ Гц, 1H), 3,68–3,83 (m, 4H), 2,87 (dd, $J=6,23$, 14,65 Гц, 1H), 2,73 (dd, $J=6,23$, 13,92 Гц, 1H), 2,48 (dd, $J=8,24$, 14,10 Гц, 1H), 2,30 (dd, $J=8,06$, 15,01 Гц, 1H), 1,89–2,06 (m, 4H), 1,74–1,87 (m, 1H), 1,61–1,74 (m, 1H), 1,13–1,60 (m, 14H), 1,03 (s, 9H), 0,84–0,94 (m, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 649,4 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

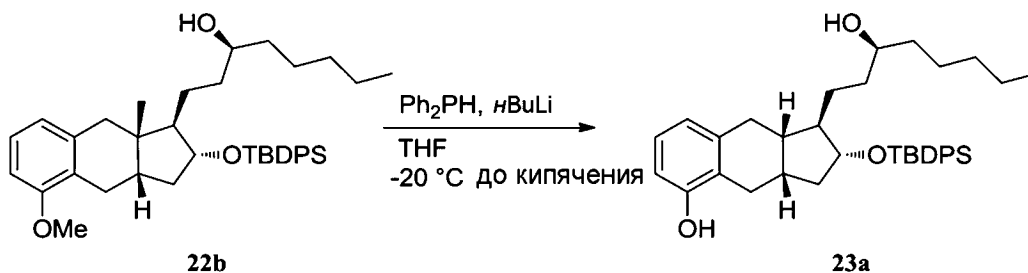
Пример 24c: (*S*)-1-((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-5-метокси-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-1-ил)гептан-3-ол (**22b**).



К раствору ацетата **22c** (3,3 г, 5,3 ммоль, 1 экв.) в метаноле (90 мл) добавляли безводный карбонат калия (3,5 г, 25,4 ммоль, 4,8 экв.) и дистиллированную воду (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение трех часов и затем охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. На этом этапе на основании результатов ТСХ реакцию считали завершившейся и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток экстрагировали дихлорметаном (100 мл), органический слой пропускали через фильтровальную бумагу, чтобы удалить оставшееся белое твердое вещество, и фильтрат концентрировали, получая 3,12 г бледно-желтого твердого вещества (выход количественный). Данные для **22c**: $R_f=0,42$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 7,59–7,77 (m, 4H), 7,31–7,51 (m, 6H), 7,11 (t, $J=7,81$ Гц, 1H), 6,71–6,81 (m, 2H), 3,73–3,85 (m, 4H, содержит s, 3H, 3,80), 3,44 (br. s., 1H), 2,91 (dd, $J=6,25$, 14,45 Гц, 1H), 2,75 (dd, $J=6,25$, 14,45 Гц, 1H), 2,50 (dd, $J=8,20$, 14,06 Гц, 1H), 2,32 (dd, $J=8,01$, 14,65 Гц, 1H), 1,82–2,05 (m, 2H), 1,65–1,77 (m, 1H), 1,50–1,62 (m, 2H), 1,15–1,47 (m, 13H), 1,04 (s, 9H), 0,92 (t, $J=7,03$ Гц, 3H).

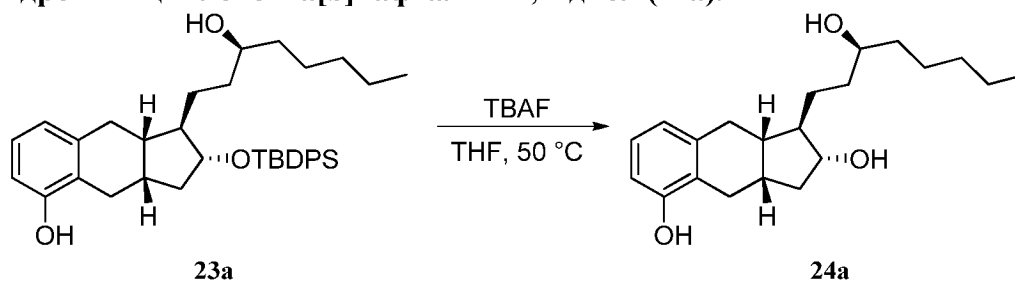
Пример 25: (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-((*S*)-3-

гидроксиоктил)–2,3,3а,4,9,9а–гексагидро–1H–циклопента[b]нафталин–5–ол (23а).



Раствор *n*-бутиллития (6,80 мл, 17,0 ммоль, 8,2 экв., 2,5 М в гексанах) по каплям в атмосфере азота прибавляли к охлажденному до -20°C раствору дифенилфосфина (2,714 г, 14,58 ммоль, 7,0 экв.) в ТГФ (25 мл) и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Затем примерно 2/3 этого раствора с помощью иглы вводили в раствор метилового эфира **22b** в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 часов при перемешивании в атмосфере азота. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, остаток раствора *n*-бутиллития/дифенилфосфина вводили с помощью иглы и реакционную смесь снова нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 17 часов. На этом этапе реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно гасили добавлением 3 М водной соляной кислоты до достижения кислотного pH. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 4,3 г бесцветного масла. После хроматографии (с градиентом от 0% до 40% этилацетат/гептан) получали 1,101 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества. Данные для **23a**: $R_f=0,29$ (20% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (dd, $J=7,32, 17,94$ Гц, 4H), 7,32–7,51 (m, 6H), 6,96–7,06 (m, 1H), 6,75 (d, $J=7,32$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,06$ Гц, 1H), 3,82 (q, $J=6,84$ Гц, 1H), 3,49 (br. s., 1H), 2,84 (dd, $J=6,23, 14,65$ Гц, 1H), 2,75 (dd, $J=5,86, 14,28$ Гц, 1H), 2,51 (dd, $J=8,24, 14,10$ Гц, 1H), 2,34 (dd, $J=7,87, 14,46$ Гц, 1H), 2,02 (dd, $J=7,87, 15,93$ Гц, 1H), 1,91 (td, $J=6,36, 12,54$ Гц, 1H), 1,73 (quin, $J=8,06$ Гц, 1H), 1,50–1,65 (m, 2H), 1,15–1,49 (m, 13H), 1,07 (s, 9H), 0,87–0,97 (m, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 593,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

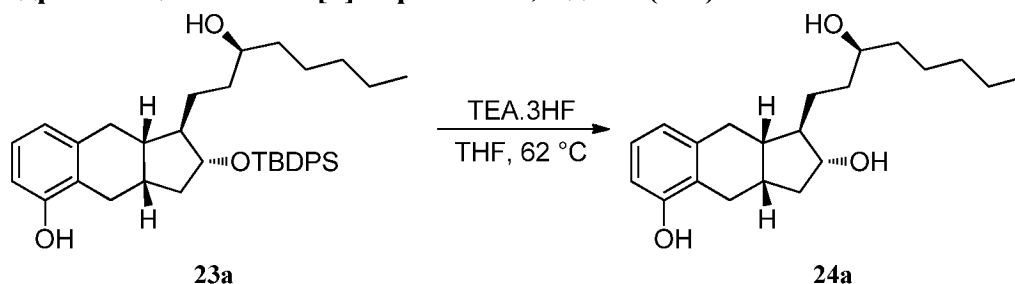
Пример 26а: (1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)–1–((*S*)–3–гидроксиоктил)–2,3,3а,4,9,9а–гексагидро–1H–циклопента[b]нафталин–2,5–диол (24а).



Фторид тетра–*n*-бутиламмония (2,90 мл, 2,90 ммоль, 1,5 экв., 1,0 М раствор в ТГФ) в атмосфере азота добавляли к раствору простого эфира TBDPS **23a** (1,083 г, 1,897 ммоль,

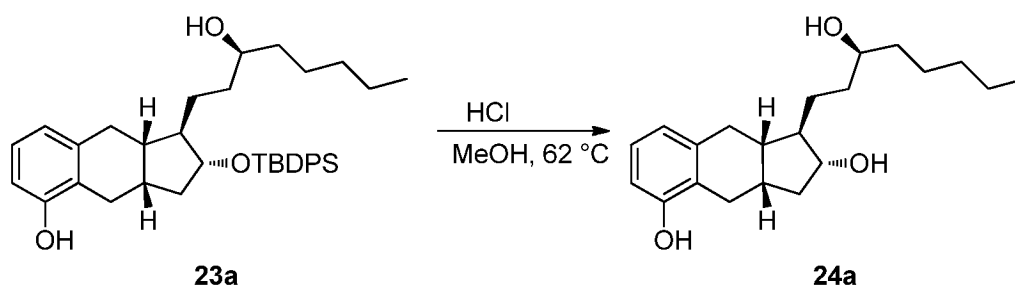
1,0 экв.) в безводном ТГФ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Результаты анализа ТСХ показали, что реакция не завершена, поэтому, после оснащения конденсатором с водяным охлаждением, проводили нагревание до 50 °С в течение 3,5 часов. Реакцию затем гасили 14%-ным водным хлоридом натрия (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, получая 1,375 г масла янтарного цвета. После хроматографии (с градиентом от 12% до 100% этилацетат/гептан) получали 484 мг (77%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены. Данные для **24a**: R_f=0,12 (50% EtOAc/гептан). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 6,95 (t, J=7,51 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=7,69, 13,55 Гц, 2H), 6,59 (br. s., 1H), 3,61–3,77 (m, 1H), 3,57 (br. s., 1H), 3,02 (br. s., 1H), 2,58–2,76 (m, 2H), 2,34–2,56 (m, 3H), 2,17–2,30 (m, 1H), 2,03–2,14 (m, 1H), 1,79–1,93 (m, 1H), 1,64 (d, J=7,32 Гц, 2H), 1,38–1,56 (m, 4H), 1,16–1,37 (m, 7H), 1,10 (q, J=10,62 Гц, 1H), 0,85–0,96 (m, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 355,2 (M+Na⁺).

Пример 26b: (1R,2R,3aS,9aS)–1–((S)–3-гидроксиоктил)–2,3,3a,4,9,9a-гексагидро–1H-циклопента[b]нафталин–2,5-диол (24a).



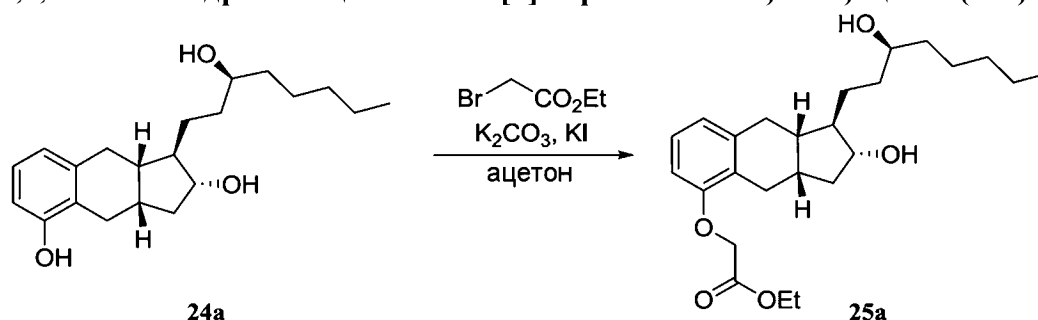
Триэтиламинтригидрофторид (4,57 г, 28,3 ммоль, 3,7 экв.) в атмосфере азота порциями добавляли к раствору простого эфира TBDPS **23a** (4,4 г, 7,7 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (45 мл) и смесь перемешивали при 62 °С в течение 5 дней. Результаты анализа ТСХ показали, что реакция завершилась. Реакцию затем гасили 10%-ным водным бикарбонатом калия (35 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (2 × 35 мл). Объединенные органические фазы концентрировали, получая 5,37 г масла. После хроматографии (с градиентом от 25% до 100% этилацетат/гептан) получали 1,84 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены. Данные для **24a**: R_f=0,12 (50% EtOAc/гептан). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ 6,95 (t, J=7,51 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=7,69, 13,55 Гц, 2H), 6,59 (br. s., 1H), 3,61–3,77 (m, 1H), 3,57 (br. s., 1H), 3,02 (br. s., 1H), 2,58–2,76 (m, 2H), 2,34–2,56 (m, 3H), 2,17–2,30 (m, 1H), 2,03–2,14 (m, 1H), 1,79–1,93 (m, 1H), 1,64 (d, J=7,32 Гц, 2H), 1,38–1,56 (m, 4H), 1,16–1,37 (m, 7H), 1,10 (q, J=10,62 Гц, 1H), 0,85–0,96 (m, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 355,2 (M+Na⁺).

Пример 26с: (1R,2R,3aS,9aS)–1–((S)–3-гидроксиоктил)–2,3,3a,4,9,9a-гексагидро–1H-циклопента[b]нафталин–2,5-диол (24a).



Соляную кислоту (12 мл, 3 н.) добавляли к раствору простого эфира TBDPS **23a** (4,4 г, 7,7 ммоль) в метаноле (40 мл) и смесь перемешивали при 62°C в течение 22 часов. Результаты анализа ТСХ показали, что реакция завершилась. Продукт реакции концентрировали, получая 4,95 г бесцветного масла. После хроматографии (с градиентом от 5% до 40% этилацетат/гептан) получали 1,48 г (58%) указанного в заголовке соединения в виде белой пены. Данные для **24a**: $R_f=0,12$ (50% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 6,91–6,99 (m, 1 H), 6,66–6,72 (m, 1 H), 6,61–6,66 (m, 1 H), 3,63–3,73 (m, 1 H), 3,53–3,63 (m, 1 H), 2,57–2,75 (m, 2 H), 2,33–2,51 (m, 2 H), 2,16–2,30 (m, 1 H), 2,05–2,15 (m, 1 H), 1,79–1,92 (m, 1 H), 1,18–1,71 (m, 13 H), 1,04–1,15 (m, 1 H), 0,83–0,93 (m, 3 H); MS (ESI+) масса/заряд 355,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

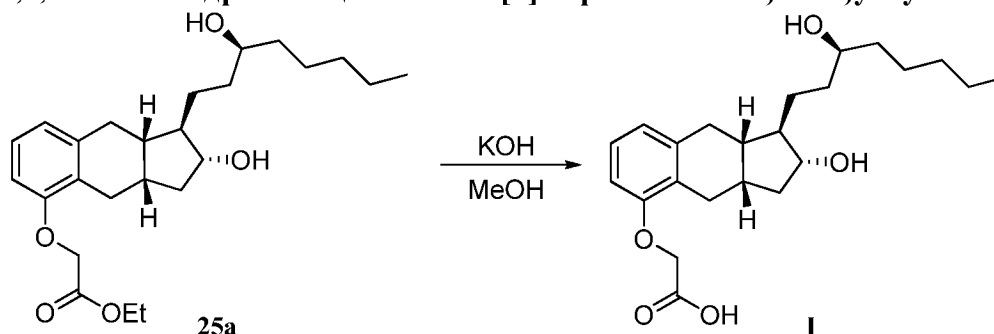
Пример 27: этил 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-гидрокси-1-((*S*)-3-гидроксиоктил)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-5-ил)окси)ацетат (**25a**).



Этилбромацетат по каплям добавляли к суспензии бензиден триола **24a** (500 мг, 1,504 ммоль, 1,0 экв.), безводного карбоната калия (312 мг, 2,26 ммоль, 1,5 экв.) и безводного иодида калия (25 мг, 0,15 ммоль, 0,1 экв.) в ацетоне (20 мл) и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником при перемешивании в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли гептаном (10 мл) и фильтровали через целит. Целит промывали этилацетатом (3 $\times$ 30 мл) и фильтрат концентрировали, получая бледное масло. После хроматографии (с градиентом от 10% до 80% этилацетат/гептан) получали 610 мг (96%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Данные для **25a**: $R_f=0,15$ (50% EtOAc/гептан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,07 (t, $J=7,87$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=7,32$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=7,69$ Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,27 (q, $J=7,32$ Гц, 2H), 3,76 (dt, $J=6,04, 9,61$ Гц, 1H), 3,55–3,70 (m, $J=4,40$ Гц, 1H), 2,89 (dd, $J=5,86, 14,65$ Гц, 1H), 2,76 (dd, $J=6,23, 14,28$ Гц, 1H), 2,56 (dd, $J=6,59, 15,01$ Гц, 1H), 2,46 (dd, $J=6,59, 14,28$ Гц, 1H), 2,11–2,34 (m, 4H), 1,89 (tt, $J=6,50, 9,98$ Гц, 1H), 1,24–1,75 (m, 16H), 1,12–1,23 (m, 1H), 0,84–0,99 (m, 3H); MS (ESI+)

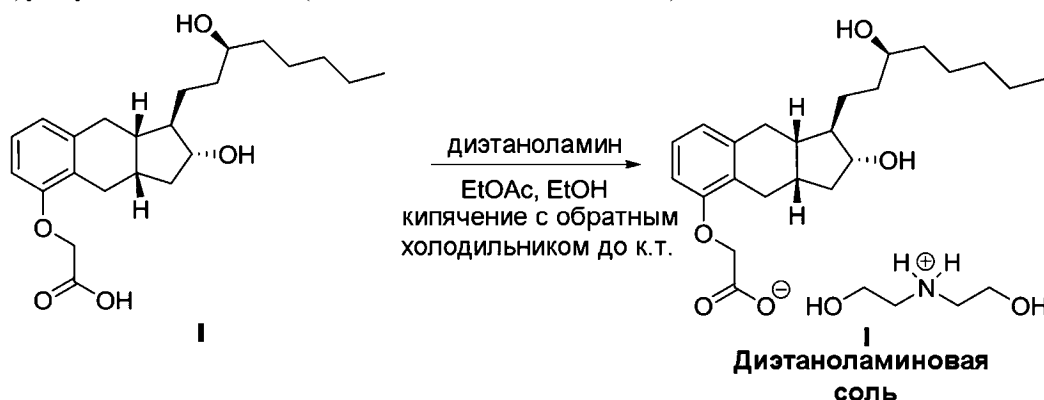
масса/заряд 419,3 ($M+H^+$).

Пример 28: 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-гидрокси-1-((*S*)-3-гидроксиоктил)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-5-ил)окси)уксусная кислота (**I**).



Гидроксид калия (5,623 г в 19 мл воды, 30% раствор в воде, 100,2 ммоль, 5,0 экв.) прибавляли к раствору этилового сложного эфира **25a** (8,390 г, 20,04 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 90 минут. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, удаляя этанол, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл) для удаления органических примесей. Водный слой подкисляли до pH 2–3 добавлением 3 н. водной соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы обрабатывали активированным углем (800 мг) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа, охладили до комнатной температуры, фильтровали через целит и концентрировали, получая 8,2 указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Этот материал использовали в следующей стадии в неочищенном виде и специально не охарактеризовали. Данные для **I**: $R_f=0,27$ (90:10:1 метиленхлорид/метанол/уксусная кислота).

Пример 29: Диэтаноламинная соль 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-гидрокси-1-((*S*)-3-гидроксиоктил)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-5-ил)окси)уксусной кислоты (**I**, диэтаноламинная соль).



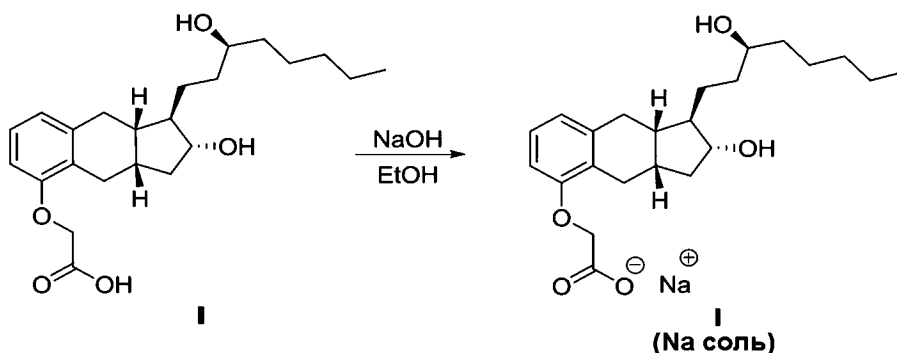
Раствор трепростинила **I** (7,83 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (250 мл) обрабатывали раствором диэтанолamina (2,11 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном этаноле (32 мл) и полученную суспензию нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 минут, по истечении которых все перешло в раствор. Полученному раствору

дали охладиться до комнатной температуры в течение 18 часов, что привело к образованию белого кристаллического твердого вещества. Твердое вещество отфильтровали, промывали этилацетатом (2×100 мл) и сушили в течение 24 часов при 50°C в вакууме, получая 7,552 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Пример 30: 2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2-гидрокси-1-((S)-3-гидроксиоктил)-2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-1H-циклопента[b]нафталин-5-ил)окси)уксусная кислота (I).

Раствор диэтаноламинной соли Формулы I (5,775 г, 11,65 ммоль, 1,0 экв.) в воде (60 мл) обрабатывали раствором водной соляной кислоты (2,11 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном этаноле (32 мл) и полученную суспензию нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 минут, по истечении которых все перешло в раствор. Полученному раствору дали охладиться до комнатной температуры в течение 18 часов, что привело к образованию белого кристаллического твердого вещества. Твердое вещество отфильтровали, промывали этилацетатом (2×100 мл) и сушили в течение 24 часов при 50°C в вакууме, получая 7,552 г (76%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. Данные для I: ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7,07 (t, $J=7,88$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=7,69$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=8,43$ Гц, 1H), 4,58–4,72 (m, 2H), 4,40 (br. s., 3H), 3,73 (dt, $J=6,23$, 9,34 Гц, 1H), 3,64 (d, $J=3,66$ Гц, 1H), 2,76 (ddd, $J=6,23$, 14,20, 19,87 Гц, 2H), 2,61 (dd, $J=6,04$, 14,84 Гц, 1H), 2,48 (dd, $J=6,23$, 14,29 Гц, 1H), 2,20–2,36 (m, 1H), 2,10–2,20 (m, 1H), 1,82–1,98 (m, 1H), 1,52–1,76 (m, 4H), 1,40–1,52 (m, 3H), 1,21–1,40 (m, 6H), 1,08–1,21 (m, 1H), 0,92 (t, $J=6,60$ Гц, 3H); MS (ESI+) масса/заряд 413,2 ($M+\text{Na}^+$); ВЭЖХ, колонка Synergi Hydro RP ($4,6 \times 250$ мм²), 5 мм; расход 2,0 мл/мин; 277 нм; подвижная фаза вода (60%):ацетонитрил (40%): трифторуксусная кислота (0,1%); время удерживания – 39,12 мин (98,0%, I), время удерживания – 41,05 мин (1,2%, 2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2-гидрокси-1-((R)-3-гидроксиоктил)-2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-1H-циклопента[b]нафталин-5-ил)окси)уксусная кислота).

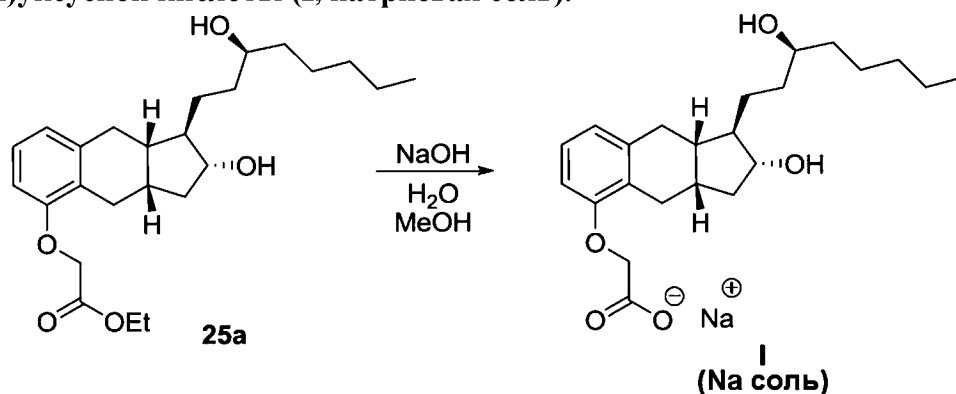
Пример 31a: Натриевая соль 2-(((1R,2R,3aS,9aS)-2-гидрокси-1-((S)-3-гидроксиоктил)-2,3,3a,4,9,9a-гексагидро-1H-циклопента[b]нафталин-5-ил)окси)уксусной кислоты (I, натриевая соль).



Раствор соединения Формулы I (1 экв.) растворяют в дистиллированном этаноле при $30\text{--}50^\circ\text{C}$, а затем охлаждают до $15\text{--}25^\circ\text{C}$. Раствор затем нейтрализуют раствором гидроксида натрия (1 молярный раствор в этаноле), используя стеклянный электрод для определения точки равновесия (до значения pH 9,8–10,2). Раствор фильтруют и фильтрат

концентрируют, получая неочищенную натриевую соль соединения Формулы I. Эту соль можно по желанию перекристаллизовать из ацетона/воды или другого приемлемого растворителя для получения чистой формы указанного в заголовке соединения.

Пример 31b: Натриевая соль 2-(((1*R*,2*R*,3*aS*,9*aS*)-2-гидрокси-1-((*S*)-3-гидроксиоктил)-2,3,3*a*,4,9,9*a*-гексагидро-1*H*-циклопента[*b*]нафталин-5-ил)окси)уксусной кислоты (I, натриевая соль).



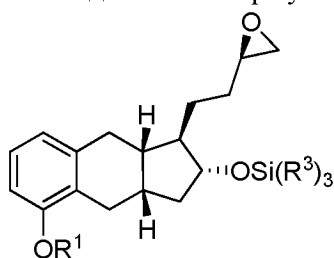
Раствор этилового сложного эфира **25a** (1 экв.) растворяют в дистиллированном метаноле и добавляют водн. NaOH (1 экв., 1 молярный раствор), перемешивают при соответствующей температуре до завершения образования соли. Реакционную смесь затем концентрируют, получая неочищенную натриевую соль соединения Формулы I. Эту соль можно по желанию перекристаллизовать из ацетона/воды или другого приемлемого растворителя для получения чистой формы указанного в заголовке соединения.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Следует понимать, что в то время как изобретение было описано посредством его подробного описания, вышеприведенное описание предназначено проиллюстрировать изобретение, а не ограничивать его объем, который определен объемом приложенной формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и варианты включены в объем нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы 21

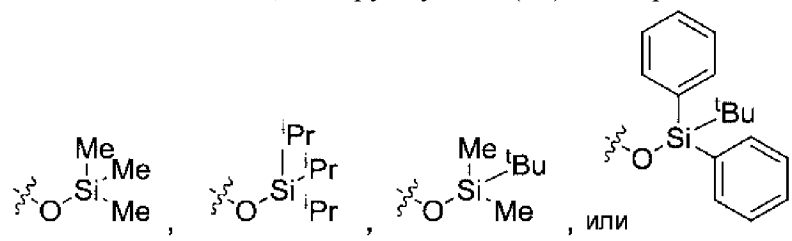


21

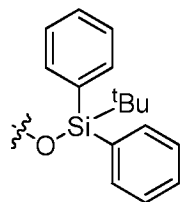
где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил и каждый R³ независимо представляет собой C₁₋₆ алкил или фенил.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил, этил, ропил, *изо*-пропил, бутил, *втор*-бутил, или *трет*-бутил.

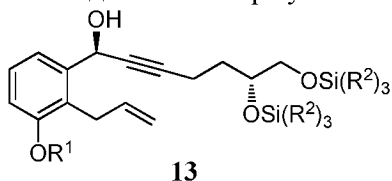
3. Соединение по п.1, где группу -OSi(R³)₃ выбирают из



4. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой метил, и группа -OSi(R³)₃ представляет собой



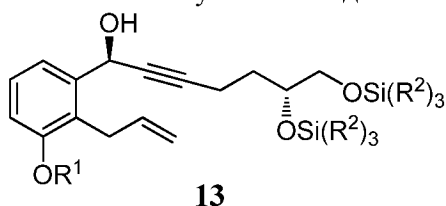
5. Соединение Формулы 13



13

где R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, и каждый R² независимо выбирают из C₁₋₆ алкила или фенила.

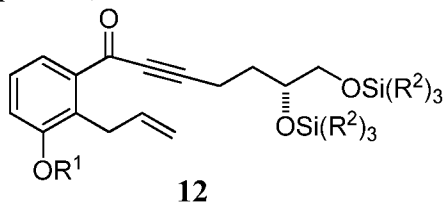
6. Способ получения соединения Формулы 13



13

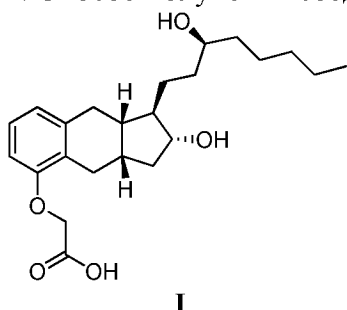
где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, и каждый R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила или фенила, включающий

х) проведения реакции соединения Формулы 12 с (R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазаборолом в присутствии органического растворителя, включающего ТГФ и толуол, для получения соединения Формулы 13



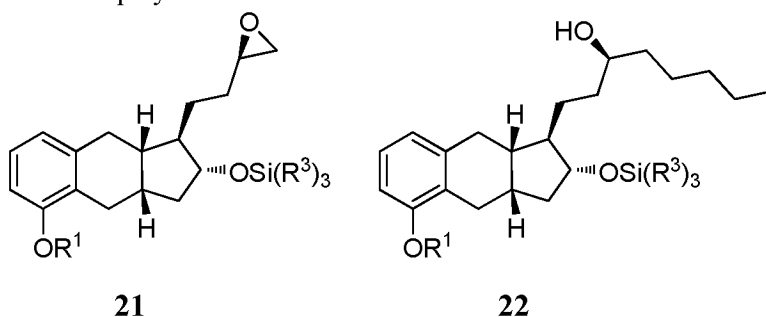
причем химическая чистота соединения Формулы 13 составляет примерно 97% или выше, а д.и. – примерно 97% или выше.

7. Способ получения соединения Формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии:

xv) проведения реакции соединения Формулы 21 с n-бутиллитием в присутствии органического растворителя и катализатора на основе переходного металла для получения соединения Формулы 22



где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или фенил; и

xvi) преобразования соединения Формулы 22 в соединение Формулы I.

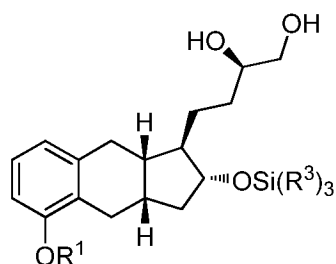
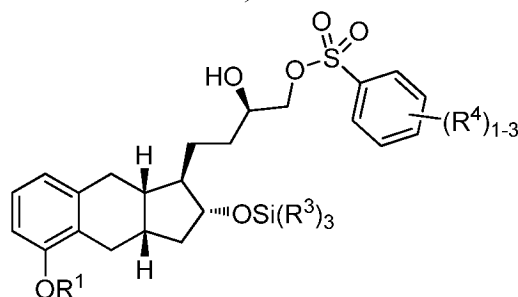
8. Способ по п.7, где катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии xv), включает соединение или комплекс, каждый из которых включает Cu в степени окисления +1.

9. Способ по п.8, где катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии xv), включает CuX , где X выбирают из галогена, ацетата, бензоата, цианида, гидроксида, нитрата или любой их комбинации.

10. Способ по п.8, где катализатор на основе переходного металла, используемый в стадии xv), включает CuI .

11. Способ по п.7, дополнительно включающий стадии:

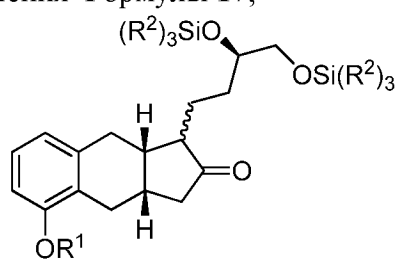
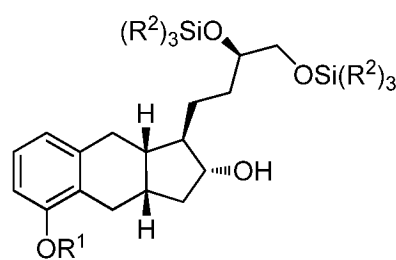
xvii) проведения реакции соединения Формулы **19** с R^4 -замещенным бензолсульфонилхлоридом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **20**, где каждый R^4 независимо выбирают из $-H$ или C_{1-3} алкила; и

**19****20**

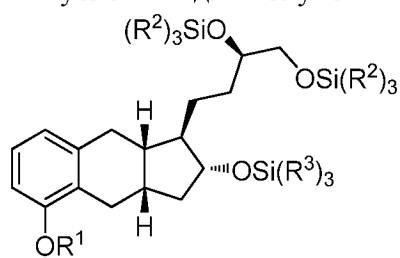
xviii) проведения реакции соединения Формулы **20** с метанолом в щелочных условиях для получения соединения Формулы **21**.

12. Способ по п.11, дополнительно включающий стадии

xix) проведения реакции соединения Формулы **16** с восстановителем для получения соединения Формулы **17**;

**16****17**

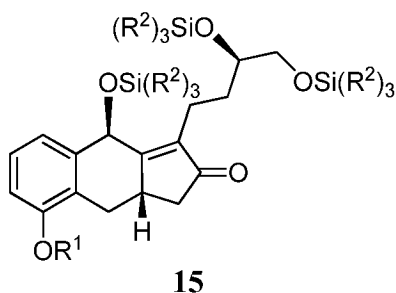
xx) проведения реакции соединения пункта **17** формулы изобретения с $Si(R^3)_3Cl$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **18**; и

**18**

xxi) выборочного снятия защиты с соединения Формулы **18** для получения соединения Формулы **19**.

13. Способ по п.12, дополнительно включающий стадии:

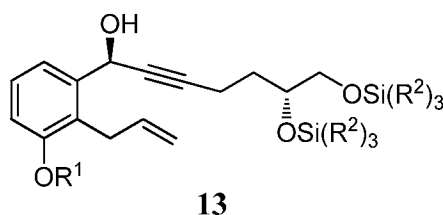
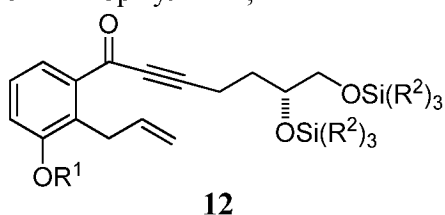
xii) гидрогенизации соединения Формулы **15**



в присутствии спирта или необязательно замещенного ТГФ для получения соединения Формулы **16**.

14. Способ по п.12, дополнительно включающий стадии:

х) проведения реакции соединения Формулы **12** с восстановителем для получения соединения Формулы **13**; и



xiv) преобразования соединения Формулы **13** в соединение Формулы **15**.

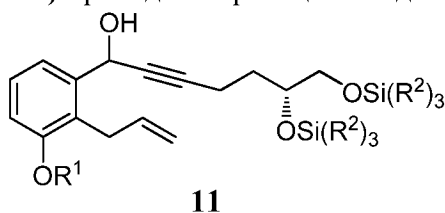
15. Способ по п.13, где восстановитель, используемый в стадии **х)**, включает хиральное борановое соединение.

16. Соединение по п.15, где хиральное борановое соединение выбирают из

(R)–1–метил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–1–бутил–3,3–дифенилгексагидропирроло[1,2–с][1,3,2]оксазаборола, (R)–тетрагидро–1,3,3–трифенил–1H,3H–пирроло[1,2–с][1,3,2]оксаборола, (4S)–2–метил–4,5,5–трифенил–1,3,2–оксазаборолидина или любой их комбинации.

17. Способ по п.14, дополнительно включающий стадию:

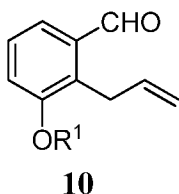
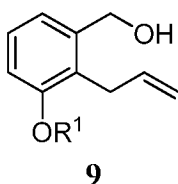
viii) проведения реакции соединения Формулы **11**



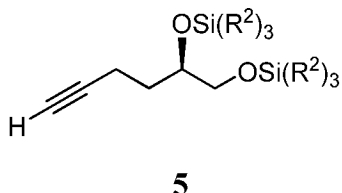
с окислительным агентом для получения соединения Формулы **12**, где окислительный агент включает MnO₂.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий стадии:

i) проведения реакции соединения Формулы **9** с окислительным агентом для получения соединения Формулы **10**; и



ii) проведения реакции соединения Формулы **10** с соединением Формулы **5** в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **11**



19. Способ по п.17, где окислительный агент, используемый в стадии **i)**, включает MnO_2 или периодинан Десса–Мартина.

20. Способ по п.18, где основание, используемое в стадии **ii)**, включает реагент алкиллитий.

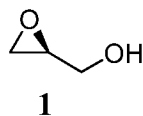
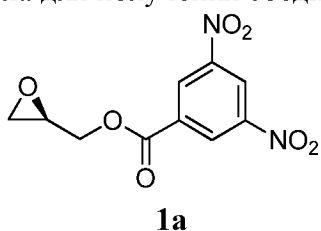
21. Способ по п.20, где реагент алкиллитий представляет собой *втор*-бутиллитий.

22. Способ по п.18, где органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает пентан, гексан, циклогексан, гептан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир или любую их комбинацию.

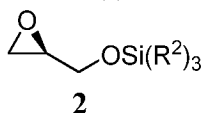
23. Способ по п.22, где органический растворитель, используемый в стадии **ii)**, включает метил-*трет*-бутиловый эфир.

24. Способ по п.18, дополнительно включающий стадии:

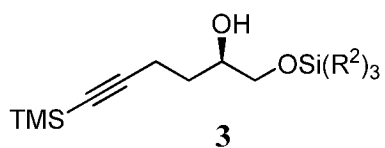
iv) кипячения с обратным холодильником соединения Формулы **1a** в присутствии метанола для получения соединения Формулы **1**, э.и. которого выше чем примерно 99%;



v) проведения реакции соединения Формулы **1** с $\text{SiCl}(\text{R}^2)_3$ в щелочных условиях для получения соединения Формулы **2**;



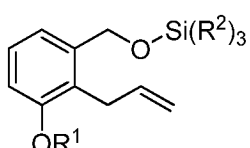
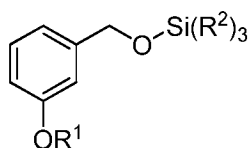
vi) проведения реакции соединения Формулы **2** с 1-триметилсилил-1-пропином для получения соединения Формулы **3**; и



vii) преобразования соединения Формулы **3** в соединение Формулы **5**.

25. Способ по п.24, дополнительно включающий стадии:

xxii) проведения реакции соединения Формулы **7** с 3-галогенпроп-1-еном в присутствии основания и органического растворителя для получения соединения Формулы **8**; и



xxiii) снятия защиты с соединения Формулы **8** для получения соединения Формулы **9**.

По доверенности