

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038224**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.27

(51) Int. Cl. **C07J 9/00** (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892516

(22) Дата подачи заявки
2017.05.18

**(54) СПОСОБ И ИНТЕРМЕДИАТЫ ДЛЯ 6,7-АЛЬФА-ЭПОКСИДИРОВАНИЯ
СТЕРОИДНЫХ 4,6-ДИЕНОВ**

(31) **1608776.9**

(32) **2016.05.18**

(33) **GB**

(43) **2019.05.31**

(86) **PCT/GB2017/051389**

(87) **WO 2017/199036 2017.11.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭНЗИПИ ЮКЕЙ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
**Уэймаут-Уилсон Александер Чарльз,
Комста Зофия, Уоллис Лаура, Эванс
Тимоти (GB)**

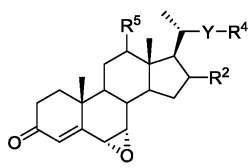
(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(56) TOCHTROP G.P. ET AL.: "Synthesis of [3,4-(13)c(2)]-enriched bile salts as NMR probes of protein-ligand interactions", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY ETC., vol. 67, no. 19, 20 September 2002 (2002-09-20), pages 6764-6771, XP002260968, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021, page 6768, scheme 5 EP-A1-1985621

WO-A2-2006122977

SAROJ RANJAN D.E. ET AL.: "Regio- and Stereoselective Monoepoxidation of Dienes using Methyltrioxorhenium: Synthesis of Allylic Epoxides", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 79, no. 21, 7 November 2014 (2014-11-07), pages 10323-10333, XP055383720, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo501958d, entries 5, 6; page 10327; table 4 WO-A1-2016079517

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



в которой R^2 , Y, R^4 и R^5 являются такими, как указано в данном описании, в котором эпексидирование проводят при использовании окислителя и метилтриоксорения в качестве катализатора (MeReO_3). Изобретение также относится к некоторым соединениям per se. Соединения являются интермедиатами в синтезе синтетических желчных кислот.

B1**038224****038224****B1**

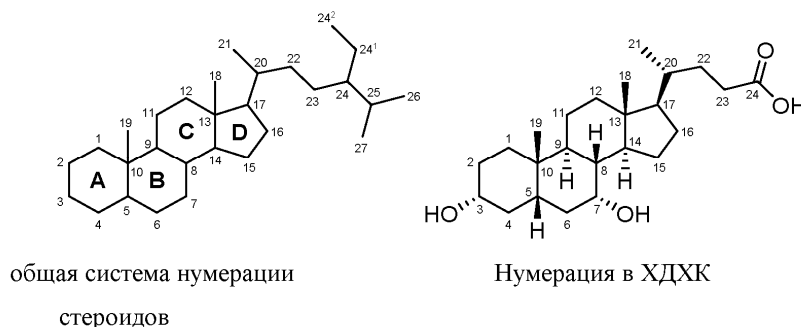
Область изобретения

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

Уровень техники

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

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



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

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

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

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

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

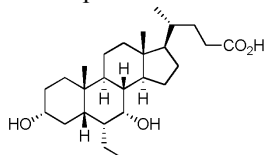
Помимо неэффективности и высокой стоимости этого способа, есть также сложности со стоимостью и доступностью исходных материалов. Холевая кислота, в данный момент исходный материал для производства обетихоловой кислоты, является природной желчной кислотой, которую обычно получают при забое коров и других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

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

попыток это предотвратить, могут загрязнять конечные продукты.

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

В попытках решить проблемы, связанные с применением желчных кислот в качестве исходных материалов, авторы настоящего изобретения разработали способ синтеза синтетических производных желчных кислот, таких как обетихолевая кислота (ОХК, в данном описании обозначена как соединение (XVIII)), при использовании растительных стерина в качестве исходных материалов:



обетихолевая кислота (XVIII)

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

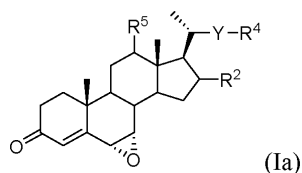
Подходящие стеринны животного происхождения, которые можно использовать в качестве исходных материалов, включают дезоксихолевую кислоту, холевую кислоту, а стеринны грибов включают эргостерин.

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

Патентные публикации тех же авторов № PCT/GB2015/053516 (WO 2016/079517), PCT/GB2015/053517 (WO 2016/079518), PCT/GB2015/053518 (WO 2016/079519) и PCT/GB2015/053519 (WO 2016/079520) (все включены в данный документ посредством ссылки) относятся к интермедиатам в способе синтеза обетихолевой кислоты (и аналогов), а также к способам получения интермедиатов и способам их превращения в целевые продукты.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (Ia)



или его соли или его изотопного варианта,

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

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

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

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

R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN , $C(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(BR^{10}R^{11})_2$, азид, NO_2 , $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}SO_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH(R^{10})(XR^{11})$, фталимид или миметиковую группу карбоновой кислоты, такую как тетразол;

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

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

а) водород или

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

заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$; или

с) от 6- до 14-членную арильную, от 5- до 14-членную гетероарильную группу или от 3- до 10-членное гетероциклическое кольцо, любые из которых возможно замещены одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , $C=O$, $C(O)C_{1-4}$ алкила, SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, фенила, от 5- до 14-членного гетероарила, от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, метилendiокси и этилендиокси; или

d) полиэтиленгликолевый остаток; или

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

причем каждый R^{19} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

и при этом каждый R^{13} независимо представляет собой:

a) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$; или

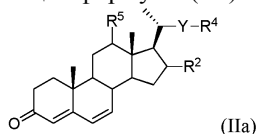
b) от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$;

причем каждый R^{19} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

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

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

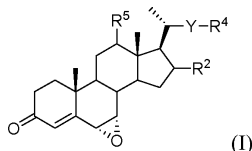
причем указанный способ включает окисление, при использовании окислителя и метилтриоксоре-ния в качестве катализатора, соединения общей формулы (IIa)



или его соли или его изотопного варианта,

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

Во втором аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (I)



или его соли или его изотопного варианта,

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

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

причем каждый R^3 независимо представляет собой галоген, OR^8 или NR^8R^9 ;

причем каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN , $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(BR^{10}R^{11})_2$, азид или миметиковую группу карбоновой кислоты, такую как тетразол;

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

a) водород или

b) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$; или

c) от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$; или

д) полиэтиленгликолевый остаток; или

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

причем каждый R^{19} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

и при этом каждый R^{13} независимо представляет собой:

а) C_{1-20} алкил, C_{2-20} алкенил или C_{2-20} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 14-членной арильной или от 5- до 14-членной гетероарильной группы, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$; или

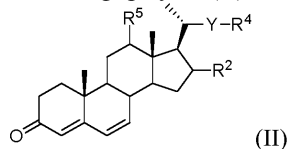
б) от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} и $N(R^{19})_2$;

причем каждый R^{19} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; или

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

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

причем указанный способ включает окисление, при использовании окислителя и метилтриоксоре-ния в качестве катализатора, соединения общей формулы (II)



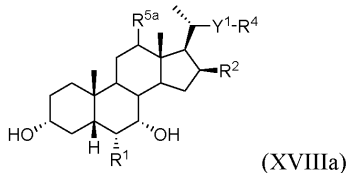
(II)

или его соли или его изотопного варианта,

где R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как указано для соединений общей формулы (I).

Соединения общих формул (Ia), (I), (IIa) и (II) являются интермедиатами в синтезе фармацевтически активных соединений, таких как обетихоловая кислота и ее производные.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (XVIIIa)



(XVIIIa)

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

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

R^2 представляет собой H, галоген или OH;

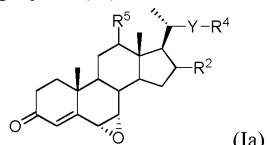
R^{5a} представляет собой H или OH;

Y^1 представляет собой связь, или C_{1-20} алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одним или более R^3 ; или Y^1 и R^4 совместно образуют $=CH_2$ группу;

где R^3 и R^4 являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia);

где указанный способ включает:

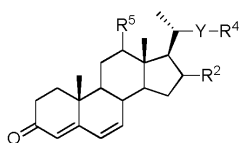
(i) получение соединения общей формулы (Ia)



(Ia)

где Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано в первом аспекте настоящего изобретения;

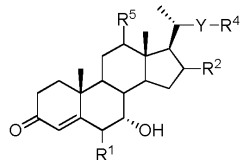
посредством окисления, при использовании окислителя и метилтриоксоре-ния в качестве катализатора, соединения общей формулы (IIa)



(IIa)

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

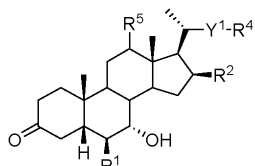
(ii) селективное алкилирование соединения общей формулы (Ia) с помощью металлоорганического реагента с получением соединения общей формулы (XIXa)



(XIXa)

где R¹ является таким, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa), а Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia);

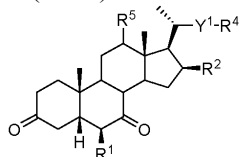
(iii) восстановление соединения формулы (XIX) при использовании подходящего восстановителя с получением соединения общей формулы (XXa)



(XXa)

где R¹ и Y¹ являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa), а R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia);

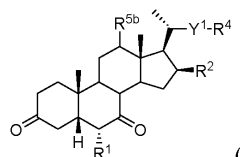
(iv) окисление соединения общей формулы (XXa) при использовании подходящего окислителя с получением соединения общей формулы (XXIa)



(XXIa),

в которой R¹ и Y¹ являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa), а R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia);

(v) эпимеризацию соединения общей формулы (XXIa) с получением соединения общей формулы (XXIIa)



(XXIIa),

где R¹ и Y¹ являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa);

R⁴ является таким, как указано для соединений общей формулы (Ia);

R² представляет собой H, или OH, или защищенную OH группу, которая стабильна в основной среде; и

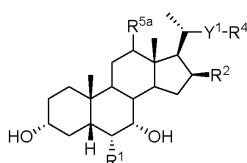
R^{5b} представляет собой H, или OH, или защищенную OH группу, которая стабильна в основной среде; и

(vi) восстановление соединения общей формулы (XXIIa) при использовании подходящего восстановителя и, когда R² и/или R^{5b} является защищенной OH, удаление защитной группы или групп с получением соединения общей формулы (XVIIIa), указанного выше, причем удаление защитной группы может проходить до или после восстановления;

причем указанный способ дополнительно включает одну или несколько необязательных стадий превращения соединений общих формул (Ia), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa) и (XVIIIa) в другие соединения общих формул (Ia), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa) и (XVIIIa).

Необязательные стадии заключаются во взаимодействии боковых цепей соединений общих формул (Ia), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa) и (XVIIIa), как описано ниже, для получения соединений с альтернативными Y и/или R⁴ фрагментами.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения общей формулы (XVIII)



(XVIII),

где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, OR^6 и NR^6R^7 ;

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

R^2 представляет собой H, галоген или OH;

R^{5a} представляет собой H или OH;

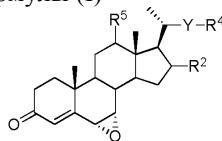
Y^1 представляет собой связь или C_{1-20} алкиленовую линкерную группу, которая возможно замещена одним или более R^3 ; или

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

при этом R^3 и R^4 являются такими, как указано для соединений общей формулы (I);

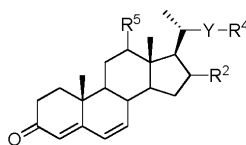
где указанный способ включает:

(i) получение соединения общей формулы (I)



(I),

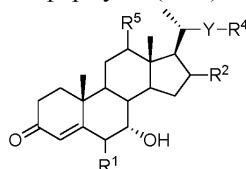
в которой Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано в первом аспекте настоящего изобретения; посредством окисления, при использовании окислителя и метилтриоксореция в качестве катализатора, соединения общей формулы (II)



(II),

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

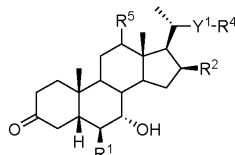
(ii) селективное алкилирование соединения общей формулы (I) с помощью металлоорганического реагента с получением соединения общей формулы (XIX)



(XIX),

где R^1 является таким, как указано для соединений общей формулы (XVIII), а Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (I);

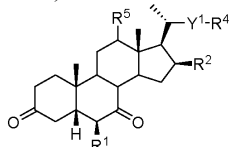
(iii) восстановление соединения формулы (XIX) при использовании подходящего восстановителя с получением соединения общей формулы (XX)



(XX),

где R^1 и Y^1 являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIII), а R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (I);

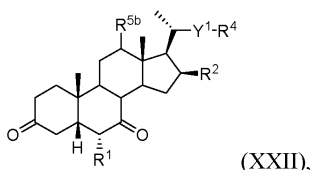
(iv) окисление соединения общей формулы (XX) при использовании подходящего окислителя с получением соединения общей формулы (XXI)



(XXI),

где R^1 и Y^1 являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIII), а R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (I);

(v) эпитеризацию соединения общей формулы (XXI) с получением соединения общей формулы (XXII)



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

R^4 является таким же, как указано для соединений общей формулы (I);

R^2 представляет собой H, или OH, или защищенную OH группу, которая стабильна в основной среде; и

R^{5b} представляет собой H, или OH, или защищенную OH группу, которая стабильна в основной среде; и

(vi) восстановление соединения общей формулы (XXII) при использовании подходящего восстановителя и, когда R^2 и/или R^{5b} является защищенной OH, удаление защитной группы или групп, с получением соединения общей формулы (XVIII), указанного выше, причем удаление защитной группы может проходить до или после восстановления;

при этом указанный способ дополнительно включает одну или несколько необязательных стадий превращения соединений общих формул (I), (XIX), (XX), (XXI), (XXII) и (XVIII) в другие соединения общих формул (I), (XIX), (XX), (XXI), (XXII) и (XVIII).

Необязательные стадии заключаются во взаимодействии боковых цепей соединений общих формул (I), (XIX), (XX), (XXI), (XXII) и (XVIII), как описано ниже, для получения соединений с альтернативными Y и/или R^4 фрагментами.

Графические материалы

Фиг. 1: показано превращение соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II), в которой боковой цепью является $-CH_2OH$ в другие соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II) соответственно, с отличающимися боковыми цепями.

Фиг. 2: показана кристаллическая структура кристалла этилового эфира (6a, 7a, 22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (IA) (термоэллипсоиды нарисованы для уровня вероятности 50%, см. пример 10).

Подробное описание изобретения

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

Все публикации, включая, но не ограничиваясь, патенты и патентные публикации, приведенные в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была специально и по отдельности указана как включенная в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В настоящем изобретении термин " C_{1-20} алкил" относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, имеющей от 1 до 20 атомов углерода. Термин включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Другие алкильные группы, например C_{1-12} алкил, C_{1-10} алкил, C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-3} алкил или C_{1-2} алкил, являются такими, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

Термины "гетероциклический" и "гетероцикл" относятся к неароматическим циклическим группам, имеющим от 3 до 10 атомов кольца и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, S и B, и возможно замещенным одним или более $=O$ фрагментами. Примеры гетероциклических групп включают пирролидин, пиперидин, морфолин, пиперазин, тетрагидрофуран, диоксолан (например, 1,3-диоксолан), диоксан (например, 1,3-диоксан) и циклические тиоэфиры. Термин также включает бициклические и мостиковые группы, такие как 9-борабицикло(3,3,1)нонан (9-BBN).

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду, а термин "галогено" относится к фтору, хлору, бромю или йодо группам.

Термин " C_{1-6} галогеналкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе, описанной выше, имеющей от 1 до 6 атомов углерода и замещенной одним или более атомов галогена вплоть до надгалогеновой степени замещения. Примеры включают трифторометил, хлорэтил и 1,1-дифторэтил. Другие галогеналкильные группы, например C_{1-5} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-3} галогеналкил или C_{1-2} галогеналкил являются такими, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

Термин " C_{2-20} алкенил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры включают этенил (винил), проп-1-енил, про-2-енил (аллил), гекс-2-енил и т.д. Другие алкенильные группы,

например C_{2-12} алкенил, C_{2-10} алкенил, C_{2-8} алкенил, C_{2-6} алкенил, C_{2-5} алкенил, C_{2-4} алкенил или C_{2-3} алкенил, являются такими, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

Термин " C_{2-20} алкинил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры включают этинил, проп-1-инил, гекс-2-инил и т.д. Другие алкинильные группы, например C_{2-12} алкинил, C_{2-10} алкинил, C_{2-8} алкинил, C_{2-6} алкинил, C_{2-5} алкинил, C_{2-4} алкинил или C_{2-3} алкинил, являются такими, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

Термин "алкилен" относится к линейной или разветвленной полностью насыщенной углеводородной цепи. Предпочтительно алкилен представляет собой C_{1-20} алкилен, C_{1-12} алкилен, C_{1-10} алкилен, C_{1-8} алкилен, C_{1-6} алкилен, C_{1-5} алкилен, C_{1-4} алкилен, C_{1-3} алкилен, или C_{1-2} алкилен. Примеры алкиленовых групп включают $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ и $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$.

Термин "алкенилен" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительно алкенилен представляет собой C_{2-20} алкенилен, C_{2-12} алкенилен, C_{2-10} алкенилен, C_{1-8} алкенилен, C_{2-6} алкенилен, C_{2-5} алкенилен, C_{2-4} алкенилен или C_{2-3} алкенилен. Примеры алкениленовых групп включают $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CH-$, $-CH_2CH=C(CH_3)-$ и $-CH_2CH=C(CH_2CH_3)-$.

Термин " C_{2-20} алкинил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 2 до 20 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры включают этинил, проп-1-инил, гекс-2-инил и т.д. Другие алкинильные группы, например C_{2-12} алкинил, C_{2-10} алкинил, C_{2-8} алкинил, C_{2-6} алкинил, C_{2-5} алкинил, C_{2-4} алкинил или C_{2-3} алкинил, являются такими, как указано выше, но содержат другое число атомов углерода.

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

Термин "алкенил" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Предпочтительно алкенил представляет собой C_{2-20} алкенил, C_{2-12} алкенил, C_{2-10} алкенил, C_{2-8} алкенил, C_{2-6} алкенил, C_{2-5} алкенил, C_{2-4} алкенил или C_{2-3} алкенил. Примеры алкенильных групп включают $-CH=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)-$ и $-CH_2CH=CH(CH_2CH_3)-$.

Термин "алкинилен" относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Предпочтительно алкинилен представляет собой C_{2-20} алкинилен, C_{2-12} алкинилен, C_{2-10} алкинилен, C_{2-8} алкинилен, C_{2-6} алкинилен, C_{2-5} алкинилен, C_{2-4} алкинилен, или C_{2-3} алкинилен. Примеры алкиниленовых групп включают $-C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2CH_2C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv CCH_2-$ и $-CH_2C\equiv C-CH_2CH_2-$.

Термины "арил" и "ароматический" относятся к циклической группе ароматического характера, имеющей от 6 до 14 атомов углерода в кольце (если не указано иное, например, от 6 до 10 атомов углерода в кольце) и содержащей до трех колец. Если арильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны быть ароматическими. Примеры включают фенил, нафтил и антраценил, а также частично насыщенные системы, такие как тетрагидронафтил, инданил и инденил. Дополнительным примером арильной группы является 1,2,3,4-тетрагидронафтален.

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

Термин "изотопный вариант" относится к изотопномеченым соединениям, которые идентичны соединениям, перечисленным в формуле (Ia) или формуле (I), но при условии, что один или более атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа изотопа, наиболее часто распространенного в природе, или где доля атома, имеющего атомную массу или массовое число, менее часто встречающегося в природе, возросла (в последнем случае это называется "изотопное обогащение"). Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как 2H (дейтерий), 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I (например, 3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I), которые могут быть как встречающимися в природе, так и не встречающимися в природе изотопами.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) является полиэфирным соединением, который в линейной форме имеет общую формулу $H-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$. Полиэтиленгликолевый фрагмент является ПЭГ, в котором концевой H замещен связью, связывающей его с остатком молекулы.

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

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

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

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

Другие подходящие защитные группы для ОН хорошо известны специалистам в данной области техники (см. Wuts, PGM and Greene, TW (2006) "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, включенный в данный документ посредством ссылки).

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

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

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

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

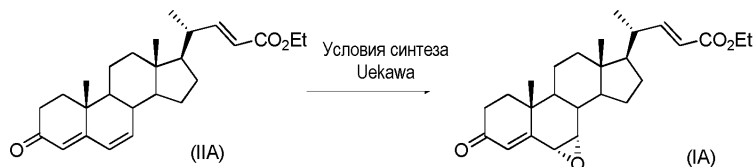
Тетразольные группы включают тетразол-5-ил и тетразол-1-ил. Замещенный тетразол включает тетразол, замещенный C_{1-4} алкилом, галогеном, ОН, $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкилом) или SO_2R^{10} (например, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкилом), SO_2 -фенилом или SO_2 -толилом).

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

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

Эпоксидирование этилового эфира (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (в данном описании обозначен как соединение (IIA)) с образованием этилового эфира (6 α ,7 β ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холатриен-24-овой кислоты (в данном описании обозначен как соединение (IA)) описано Uekawa et al., в Biosci. Biotechnol. Biochem., 2004, 68, 1332-1337 (включена в данный документ посредством ссылки) при использовании или гидрата монопероксифталата магния (ММРР) в Et_2O и CHCl_3 при температуре окружающего воздуха, или мета-хлоропероксибензойной кислоты (mCPBA) в CHCl_3 при кипении с обратным холодильником (схема 1). Реакции осуществляли в масштабе на 19,8 и 200 мг, при этом были заявлены выходы 59,6 и 55,0% соответственно.

Схема 1

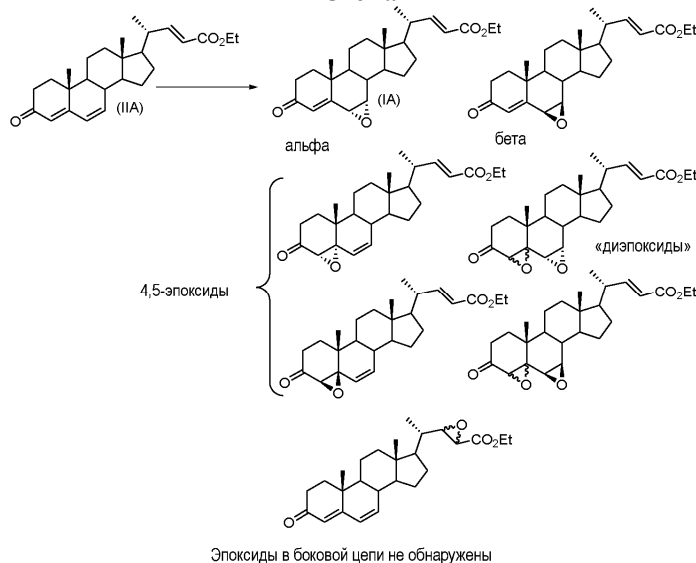


Когда оба набора условий эпексидирования были повторены авторами настоящего изобретения, были получены конверсии 50-60%. Очищенное соединение (IA) выделяли с выходами до примерно 50%. Для обоих наборов условий наблюдали разложение и образование побочных продуктов во время процесса реакции. Это было связано с раскрытием эпексиды и сложными побочными реакциями переокисления и/или конкурирующим окислением по Байеру-Виллигеру (Baeyer Villager). Таким образом, ни один из способов, предложенных Uekawa et al., не являлся подходящим для синтеза соединения (IA) в большом масштабе.

Кроме того, условия реакции, описанные Uekawa et al., требуют очистки методами препаративной тонкослойной хроматографии и колоночной хроматографии, и используют в качестве растворителя хлороформ и диэтиловый эфир, снова предлагая способы, не являющиеся приемлемыми для синтеза в крупном масштабе и производства.

Что касается наблюдаемого разложения и образования побочных продуктов, образование соединений, отличающихся от соединения (IA), не ожидается. Эпексидирование в положение 6,7 соединения (IIA) должно происходить с образованием соединения (IA). Однако соединение (IA) содержит две дополнительные двойные связи в положениях 4,5- и 22,23-, которые также восприимчивы к окислению. Кроме того, каждая двойная связь потенциально может быть окислена на альфа- или бета-стороне поверхности молекулы, и одна молекула может быть окислена с нескольких сторон. Выделенные продукты и возможные эпексиды показаны на схеме 2.

Схема 2



Аналогичная проблема возникает при эпексидировании этилового эфира 3-оксо-4,6-халадиен-24-овой кислоты (в данном описании обозначено как соединение (IIВ)) с образованием этилового эфира (6 α ,7 α)-6,7-эпексид-3-оксо-4-халадиен-24-овой кислоты (в данном описании обозначено как соединение (IB)).

Еще одно обстоятельство, которое нужно принять во внимание в случае как (IA), так и (IB), состоит в том, что при определенных условиях, например в кислой среде, уже образованный эпексидный продукт может подвергаться другим реакциям, таким как раскрытие цикла и возможно полимеризация.

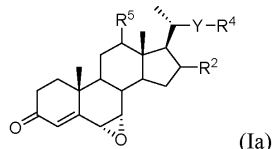
Таким образом, цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить усовершенствованный способ эпексидирования соединений общей формулы (IIa) и соединений общей формулы (II), в частности усовершенствованный способ эпексидирования соединения формулы (IIA) или формулы (IIВ) с образованием соединения общей формулы (IA) или (IB) соответственно. Предпочтительно способ является региоселективным и стереоселективным, обеспечивая тем самым более высокие выходы целевого эпексиды. Кроме того, указанный способ предпочтительно является масштабируемым, что означает, что он подходит для применения в крупном масштабе, например в промышленном масштабе.

Как описано в примере 9, авторы настоящего изобретения оценили ряд альтернативных условий эпексидирования и обнаружили, что, неожиданно, применение окислителя в присутствии метилтриоксо-рения (МТО) в качестве катализатора обеспечивает улучшенные выходы целевого альфа-эпексиды по

сравнению с условиями, описанными Uekawa et al., в отношении MMPP и mCPBA и альтернативными условиями, включающими диметилдиоксиран (DMDO). Устойчивое улучшение было обнаружено для различных окислителей и растворителей. Типичная методика эпоксицирования при использовании МТО описана в примере 10.

Кроме того, как показано в примере 10а, указанный способ при использовании МТО также подходит для синтеза в крупном масштабе, в случае соединения формулы (Ia), выделенного с выходом 72% в масштабе на 4,9 кг (в пересчете на исходное соединение (IIa)). Такие высокие выходы не могут быть достигнуты в таком крупном масштабе при использовании условий, описанных Uekawa et al.

Таким образом, в настоящем изобретении предложен усовершенствованный способ эпоксицирования соединений общей формулы (IIa) с образованием соединений общей формулы (Ia) и эпоксицирования соединений общей формулы (II) с образованием соединений общей формулы (I). В частности, способ является масштабируемым, имеет улучшенную региоселективность, стереоселективность, а также сниженное разложение. В первом аспекте предложен способ получения соединения общей формулы (Ia)

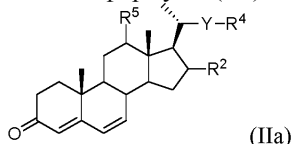


(Ia)

или его соли или его изотопного варианта,

где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше,

причем указанный способ включает окисление, при использовании окислителя и метилтриоксорения в качестве катализатора, соединения общей формулы (IIa)

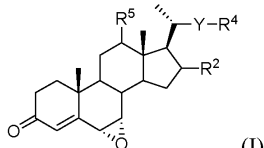


(IIa)

или его соли или его изотопного варианта,

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

Во втором аспекте предложен способ получения соединения общей формулы (I)

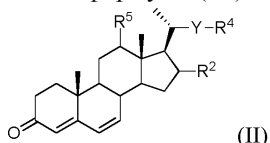


(I)

или его соли или его изотопного варианта,

где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше,

причем указанный способ включает окисление, при использовании окислителя и метилтриоксорения в качестве катализатора, соединения общей формулы (IX)



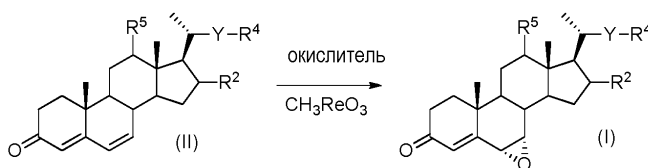
(II)

или его соли или его изотопного варианта,

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

Окисление катализируется метилтриоксорением (МТО, также известным как метилтриоксирений и метилтриоксид), который является коммерчески доступным металлоорганическим соединением формулы CH₃ReO₃ (схема 3).

Схема 3



Метилтриоксорений, как правило, присутствует в реакционной смеси в количестве 0,1-10 мол.%, например, 0,1-5 мол.%, 0,2-3 мол.%, 0,5-2 мол.%, 0,5-1,5 мол.%, примерно 1-2 мол.% или примерно 1 мол.%.

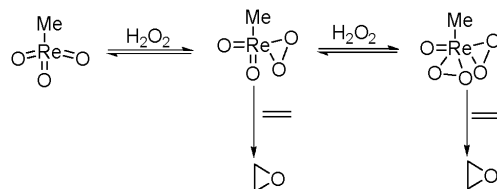
Реакцию проводят в присутствии окислителя, такого как пероксид водорода (например, 30%-ный пероксид водорода), аддукт с пероксидом водорода, например комплекс мочевины-пероксид водорода

(твердый аддукт пероксида водорода и мочевины), или перкарбонат натрия. В одном из воплощений окислителем является пероксид водорода или аддукт с пероксидом водорода. Подходящим окислителем является комплекс мочевины-пероксид водорода.

Как правило, используют до 3 экв. (на 1 моль соединения общей формулы (II)) окислителя, например, до 2 экв., как, например, до 1,8 экв., до 1,5 экв. или до 1,2 экв.. Требуется по меньшей мере 1 экв. окислителя.

Формулы двух возможных комплексов, образующихся между метилтриоксореением и пероксидом водорода (возможные активные комплексы для эпексидирования), показаны на схеме 4.

Схема 4



Реакцию предпочтительно проводят в присутствии лиганда, который будет вступать в координацию с активными комплексами для эпексидирования. Такие лиганды хорошо известны специалистам в данной области техники (см. Rudolph et al., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119(26), 6189-6190, включена в данный документ посредством ссылки) и, как правило, представляют собой основания Льюиса, такие как N-донорные лиганды (включая N-оксиды), ароматические основания Шиффа (Schiff) или алифатические амины.

В одном из воплощений лиганд представляет собой фрагмент, который связан с рением через 1-3 атома по меньшей мере одного элемента, выбранного из кислорода и азота, так чтобы получить валентность рения от 5 до 7. В одном из воплощений лиганд представляет собой амин, например первичный, вторичный или третичный алифатический или ароматический амин, например, анилин, аминокетон, аминокетонитрил или эфедрин; азотсодержащий алифатический гетероцикл, например, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин или хинуклидин; или азотсодержащий ароматический гетероцикл, например, пиридин, пиримидин, пиазин, имидазол, пиазол, индол, хинолин, хинолон или изохинолин, любой из которых может быть возможно замещен, например, C₁-алкилом или -O" (т.е. с образованием N-оксида).

В одном из воплощений лиганд замещен пиридином или пиазолом. Предпочтительно лиганд представляет собой пиридин, 3-цианопиридин, 4-цианопиридин, 2-гидроксипиридин, 3-метилпиридин, 1-метилпиазол или 3-метилпиазол; в частности 3-цианопиридин, 4-цианопиридин, 2-гидроксипиридин, 3-метилпиридин или 3-метилпиазол; например 3-метилпиазол.

Если используется лиганд, как правило, присутствует в количестве 5-40 мол.%, например, 5-30 мол.%, 5-15 мол.%, 8-15 мол.% или примерно 12 мол.%.

Присутствие лиганда в реакционной смеси может обеспечить ряд преимуществ, включая ускорение реакции, подавление гидролиза МТО в перрениевую кислоту и буферизацию реакционной смеси, исключая при этом катализируемое кислотой раскрытие эпексидного продукта реакции.

Реакцию проводят в органическом растворителе. Подходящие органические растворители включают CH₂Cl₂, CHCl₃, толуол, CH₃CN, EtOAc, ИПС, МІВК, n-BuOAc и фторированные растворители и их смеси. В одном из воплощений органический растворитель выбирают из CH₂Cl₂, CH₃CN, EtOAc, ИПС, МІВК, n-BuOAc, фторированных растворителей и их смесей. Подходящие фторированные растворители включают HFIP (гексафторизопропанол), TFE (2,2,2-трифторэтанол), гексафторбутанол, трифтортолуол, гексафторбензол и растворители, продаваемые под торговой маркой Vertrel®. В одном из воплощений фторированные растворители выбирают из HFIP, TFE и растворителей, продаваемых под торговой маркой Vertrel®.

В одном из воплощений растворитель реакции включает фторированный растворитель. В одном из воплощений растворитель реакции включает HFIP. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой фторированный растворитель или смесь фторированного и нефторированного растворителей. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой смесь двух или более разных фторированных растворителей. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой фторированный растворитель, такой как HFIP. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой смесь фторированного растворителя и этилацетата. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой смесь HFIP и этилацетата. В одном из воплощений растворитель реакции представляет собой смесь HFIP и толуола.

Предпочтительно растворитель реакции включает фторированный растворитель. В некоторых воплощениях можно ожидать, что применение растворителя реакции, содержащего фторированный растворитель, приведет к улучшенной конверсии исходного материала в целевой эпексидный продукт, в сравнении с применением растворителя реакции, не содержащего фторированного растворителя. В неко-

торых воплощениях можно ожидать, что применение растворителя реакции, содержащего фторированный растворитель, приведет к более высокому соотношению $\alpha:\beta$ эпоксидов, в сравнении с применением растворителя реакции, не содержащего фторированного растворителя. В некоторых воплощениях можно ожидать, что применение растворителя реакции, содержащего фторированный растворитель, приведет к улучшенной селективности эпексидирования по 6,7 двойной связи по сравнению с эпексидированием 4,5 двойной связи. Не желая ограничивать себя какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения считают, что фторированные растворители, такие как HFIP, вовлечены в активацию окислителя, например пероксида, что приводит к улучшенной конверсии. Фторированные растворители могут также улучшать растворимость окислителя, например, UHP.

В одном из воплощений реакцию проводят в диапазоне температур от примерно -10 до примерно 50°C, например от примерно -5 до примерно 25°C, от примерно 0 до примерно 10°C, от примерно 0 до примерно 5°C, от примерно 0 до примерно 4°C, от примерно 0 до примерно 3°C, от примерно 0 до примерно 2°C, от примерно 0 до примерно 1°C или примерно при 0°C. Другой представляющий интерес диапазон температур находится от примерно 0 до примерно 15°C, например от примерно 0 до примерно 10°C, от примерно 2 до примерно 8°C, например примерно при 5°C.

По завершении реакции эпексидирования (по данным, например, ТСХ или ВЭЖХ) степень конверсии можно определить с помощью ВЭЖХ анализа для количественного определения доли каждого компонента реакционной смеси. Типичный набор условий ВЭЖХ приведен в разделе "Общие методики" и применяется в примере 10 для определения относительных количеств целевого альфа-эпоксида, нецелевого бета-эпоксида и непрореагировавшего исходного материала. Предпочтительно степень конверсии является такой, что по завершении реакции не наблюдается присутствия исходного материала. В одном из воплощений отношение альфа-эпоксид:бета-эпоксид:исходный материал, наблюдаемое по завершении реакции при использовании условий проведения ВЭЖХ, описанных в разделе "Общие методики", составляет от примерно 20:1:0 до примерно 10:1:0, например примерно от 15:1:0 до 10:1:0, например около 13:1:0. В одном из воплощений отношение альфа-эпоксид:бета-эпоксид, наблюдаемое по завершении реакции при использовании условий проведения ВЭЖХ, описанных в разделе "Общие методики", составляет от примерно 20:1 до примерно 8:1, например, примерно от 18:1 до 8:1. В одном из воплощений отношение альфа-эпоксид:бета-эпоксид, наблюдаемое в заданный момент времени, например 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 или 24 ч, при использовании условий проведения ВЭЖХ, описанных в разделе "Общие методики", составляет от примерно 25:1 до примерно 5:1, например примерно от 20:1 до 8:1, например, примерно от 18:1 до 8:1. В одном из воплощений отношение альфа-эпоксид:бета-эпоксид, наблюдаемое в заданный момент времени, например 1 ч, 2, 3, 4, 5, 10, 20 или 24 ч, при использовании условий проведения ВЭЖХ, описанных в разделе "Общие методики", составляет по меньшей мере 5:1, например, по меньшей мере 8:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 12:1, по меньшей мере 15:1 или по меньшей мере 20:1.

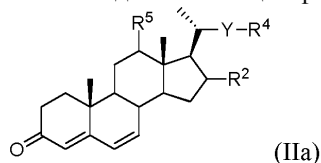
Предпочтительно МТО способ по изобретению представляет собой периодический способ при использовании минимального количества исходного соединения общей формулы (IIa) или (II), составляющего по меньшей мере 1 г, по меньшей мере 5 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 1 кг, по меньшей мере 4 кг или по меньшей мере 5 кг.

Считают, что способ по настоящему изобретению по меньшей мере в некоторых воплощениях имеет одно или несколько преимуществ из следующего списка:

- улучшенный выход, в частности, для крупномасштабного синтеза;
- масштабируемость, т.е. согласующиеся выходы для синтеза как в небольшом масштабе, так и в крупном масштабе;
- сниженные разложение и образование побочных продуктов;
- улучшенную региоселективность, т.е. селективность по положению 6,7 соединения (IIA);
- улучшенную стереоселективность, т.е. селективность в отношении альфа-эпоксида;
- улучшенную конверсию;
- упрощенный способ очистки;
- пригодность для синтеза в крупном масштабе в сравнении с известными способами.

Соединения общих формул (Ia), (I), (IIa) и (II).

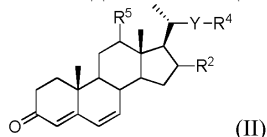
В еще одном аспекте предложено новое соединение общей формулы (IIa)



или его соль или его изотопный вариант,

где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано выше для соединений общей формулы (IIa).

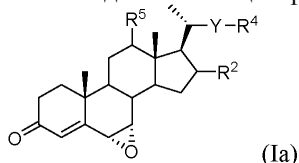
В еще одном аспекте предложено новое соединение общей формулы (IX)



или его соль или его изотопный вариант,

где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как описано выше для соединений общей формулы (II).

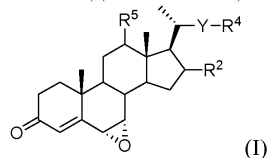
В еще одном аспекте предложено новое соединение общей формулы (Ia)



или его соль или его изотопный вариант,

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

В еще одном аспекте предложено новое соединение общей формулы (I)



или его соль или его изотопный вариант,

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

Следующие воплощения относятся к соединениям общих формул (Ia), (I), (IIa) и (II), где это приемлемо, и, если не указано иное, к способам их получения, описанным выше. Воплощения также относятся к соединениям общих формул (XVIIIa), (XVIII), (XIXa), (XIX), (XXa), (XX), (XXIa), (XXI), (XXIIa) и (XXII), где это приемлемо (т.е. когда это имеет смысл с химической точки зрения).

Воплощения, относящиеся к отдельным R группам, Y группам и X группам, считаются полностью комбинируемыми с одной или более других R групп для образования других воплощений настоящего изобретения.

В одном из воплощений R² представляет собой H. В одном из воплощений R² представляет собой галоген. В одном из воплощений R² представляет собой OH. В одном из воплощений R² является защищенной OH группой. В одном из воплощений R² является защищенной OH группой, которая нестабильна в основной среде, так что обработка основанием превращает защищенную OH группу в OH. Примеры таких групп хорошо известны в данной области техники и включают группу OC(O)R¹⁴, где R¹⁴ является группой R¹⁰, указанной выше для общей формулы (Ia) или (I), и предпочтительно представляет собой C₁₋₆алкил или бензил или C₁₋₆алкил или фенил. В другом воплощении R² является защищенной OH группой, которая стабильна в основной среде. Примеры таких групп включают OSi(R¹⁶)₃, где каждый R¹⁶ независимо представляет собой группу R¹³, указанную выше для общей формулы (Ia) или (I), и предпочтительно представляет собой C₁₋₆алкил или фенил. В одном из воплощений Si(R¹⁶)₃ выбирают из группы, состоящей из триметилсилила (TMS), триэтилсилила (TES), трифенилсилила (TPS), триизопропилсилила (TIPS), тексилдиметилсилила (TDS), трет-бутилдифенилсилила (TBDPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS или TBS), ди-трет-бутилметилсилила (DTBMS), диэтилпропилсилила (DEIPS) и диметилпропилсилила (DMIPS), в частности TMS, TES, TIPS, TBDMS и TBDPS.

В одном из воплощений R² находится в положении "вверх", т.е. находится в бета-конфигурации.

В одном из воплощений Y представляет собой связь. В одном из воплощений Y представляет собой C₁₋₂₀, C₁₋₁₂, C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃ или C₁₋₂алкиленовую или C₂₋₁₂, C₂₋₁₀, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃ или C₂ алкениленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одной или более групп R³, указанных выше.

В одном из воплощений Y представляет собой связь, или C₁₋₃алкиленовую, или C₂₋₃ алкениленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одной или более групп R³, указанных выше. Предпочтительно Y представляет собой C₁₋₃алкиленовую или C₂₋₃алкениленовую линкерную группу, любая из которых возможно замещена одной или более групп R³, указанных выше.

В одном из воплощений Y представляет собой связь, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- или -CH=C(CH₃)-, предпочтительно -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- или -CH=C(CH₃)-, в частности -CH₂CH₂- или -CH=CH-.

В одном из воплощений Y представляет собой связь, незамещенную C₁₋₃алкиленовую группу, C₁₋₃алкиленовую группу с заместителем OH или C₁₋₃алкениленовую группу. Например, Y может представлять собой связь, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)-CH₂-, -CH=CH- или -CH=C(CH₃)-, в частности связь, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- или -CH=C(CH₃)-, особенно -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH- или -CH=C(CH₃)-.

В одном из воплощений Y представляет собой C₁₋₁₅алкиленовый линкер, более предпочтительно

C_{1-12} , C_{1-10} или C_{1-8} алкиленовый линкер, который замещен ОН группой. В этом случае ОН группа может быть отделена от R^4 фрагмента одной CH_2 группой, так что линкер Y является группой $Y^4-CH(OH)-CH_2$, где Y^4 является таким, как указано для Y , но короче на два атома углерода. Например, Y может представлять собой $-CH(OH)-CH_2-$.

Указанный Y линкер особенно подходит, когда R^4 представляет собой CN или R^4 представляет собой $CH(XR^{10})(XR^{11})$, например, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, где R^{10} и R^{11} являются такими, как указано выше, но предпочтительно, когда в XR^{10} и XR^{11} , например, OR^{10} и OR^{11} группы совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклическую группу, например циклическую ацетальную группу, такую как 1,3-диоксановое или 1,3-диоксолановое кольцо.

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

В одном из воплощений R^3 представляет собой H, галоген, ОН, $OC(O)R^{14}$, $OSi(R^{16})_3$ или NR^8R^9 ;

где R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил или фенил;

каждый R^{16} независимо представляет собой C_{1-6} алкил или фенил;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой H, метил, этил или трет-бутоксикарбонил.

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

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

В одном из воплощений Y и R^4 совместно образуют $=CH_2$ группу.

В одном из воплощений, если присутствуют в R^4 фрагменте, каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой:

a) водород или

b) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителями, описанными выше; или

c) от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 10-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, описанными выше; или

d) полиэтиленгликолевый остаток; или

e) когда R^4 представляет собой $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH(R^{10})(XR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $CH(BR^{10}R^{11})_2$, то R^{10} и R^{11} группы совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца, более предпочтительно от 5- до 6-членного гетероциклического кольца.

В одном из воплощений каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой:

a) водород; или

b) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, любой из которых возможно замещен одним или более заместителями, описанными выше; или

c) от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 10-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более заместителями, описанными выше; или

d) полиэтиленгликолевый остаток; или

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

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

a) водород или

b) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителями, описанными выше; или

c) от 6- до 10-членную арильную группу или от 5- до 6-членную гетероарильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, описанными выше; или

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

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

- а) водород; или
- б) C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный одним или более заместителями, описанными выше; или
- с) от 6- до 10-членную арильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, описанными выше; или

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

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

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

- а) C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила или C_{2-10} алкинила, возможно замещенного одним или более заместителями, описанными выше; или
- б) от 6- до 10-членной арильной или от 5- до 10-членной гетероарильной группы, возможно замещенной одним или более заместителями, описанными выше.

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

- а) C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила или C_{2-10} алкинила, возможно замещенного одним или более заместителями, описанными выше; или
- б) от 6- до 10-членной арильной группы, возможно замещенной одним или более заместителями, описанными выше.

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

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

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

Подходящие заместители для алкильной, алкенильной и алкинильной R^{10} и R^{11} групп включают галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, галогеном, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $N(R^{19})_2$; где R^{19} является таким, как указано выше.

Аналогично, подходящие заместители для алкильной, алкенильной и алкинильной R^{13} групп включают галоген, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$ и от 6- до 10-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, галогеном, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} или $N(R^{19})_2$; где R^{19} является таким, как указано выше.

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

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

Более подходящие заместители для указанных R^{10} , R^{11} и R^{13} групп включают галоген, C_{1-4} алкил,

C_{1-4} галогеналкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ галогеналкил, $C(O)OH$, SO_2OH , $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$ или $-N(C_{1-4}алкил)_2$; например, фторо, хлоро, метил, этил, трифторметил, метокси, этокси, трифторметокси, $C(O)OH$, SO_2OH , amino, метиламино и диметиламино.

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

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

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

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

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

Как указано выше в отношении групп R^{10} и R^{11} , каждый R^{19} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, или от 6- до 14-членную арильную или от 5- до 14-членную гетероарильную группу, любая из которых возможно замещена одним или более галогеновых заместителей, выбранных из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

Предпочтительно R^{19} представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или от 6- до 10-членную арильную или от 5 до 10-членную гетероарильную группу, возможно замещенную одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

Более предпочтительно R^{19} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или фенил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

Специфические примеры R^{19} включают H , метил, этил, трифторметил или фенил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из фторо, хлоро, метила, этила и трифторметила.

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

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

В некоторых особенно подходящих соединениях общей формулы (Ia), R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN , $C(O)R^{10}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $BR^{10}R^{11}$; причем каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил или бензил; или

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

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

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

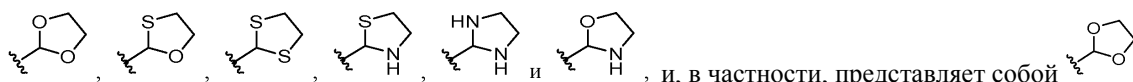
когда R^4 представляет собой $CH(OR^{10})(OR^{11})$ или $BR^{10}R^{11}$, то R^{10} и R^{11} совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием от 3- до 10-членного гетероциклического кольца; или

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

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

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

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



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



и, в частности, представляет собой

Альтернативно, соединение может находиться в форме соли, так что

R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, O^- , SO_3^- или OSO_3^- или

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

а противоион присутствует, как описано выше, для основных солей присоединения.

В одном из воплощений R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, OR^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, SO_3R^{10} или $\text{OSO}_3\text{R}^{10}$.

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

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

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

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

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

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

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

В одном из воплощений R^4 представляет собой миметиковую группу карбоновой кислоты, выбранную из тетразола, замещенного тетразола, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ и $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, где R^{10} является таким, как указано выше для соединения общих формул (Ia) или (I) и предпочтительно представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил или от 6- до 14-членный арил (например, фенил). Предпочтительно замещенный тетразол является тетразолом, замещенным C_{1-4} алкилом, галогеном, OH , $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкилом) или SO_2R^{10} (например, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ алкилом), SO_2 -фенилом или SO_2 -толилом).

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

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

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

Предпочтительно R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, SO_3R^{10} или $\text{OSO}_3\text{R}^{10}$.

Более предпочтительно R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, SO_3R^{10} или $\text{OSO}_3\text{R}^{10}$ и R^{10} представляет собой H ; или

R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, содержащий в качестве заместителя $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, SO_3R^{19} или $\text{OSO}_3\text{R}^{19}$ и R^{19} представляет собой H .

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

где R^{10} и R^{11} являются такими, как описано выше, но предпочтительно каждый независимо представляет собой H или C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный, как описано выше, или, когда R^4 представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, R^{11} может также предпочтительно представлять собой гетероарильную группу, такую как тетразол; или, когда R^4 представляет собой $\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, то OR^{10} и OR^{11} группы, совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклическую ацетальную группу, особенно 1,3-диоксановую или 1,3-диоксолановую группу.

В других особенно подходящих соединениях R^4 представляет собой $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$, где R^{10} и R^{11} являются такими, как описано выше, но предпочтительно каждый независимо представляет собой H или C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил, возможно замещенный, как описано выше.

В одном из воплощений R^4 представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, OR^{10} , $\text{OSi}(\text{R}^{13})_3$, $\text{OSO}_2\text{R}^{10}$, гало-

ген, CN , $C(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$ $CH(XR^{10})(XR^{11})$; фталимид, тетразол или замещенный тетразол.

Другие примеры R^4 групп включают азид и тетразол.

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

В одном из воплощений

соединение общей формулы (Ia) или формулы (I) представляет собой соединение (IA): этиловый эфир (6 α ,7 α ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты,

соединение общей формулы (II) представляет собой соединение (IIA): этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты или

соединение общей формулы (I) представляет собой соединение (IB): этиловый эфир (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холоаен-24-овой кислоты и

соединение общей формулы (II) представляет собой соединение (IIB): этиловый эфир 3-оксо-4,6-холодиен-24-овой кислоты.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIa) или формулы (II), выбранное из:

(20S)-20-ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (Пример 20);

(20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (Пример 21)

(20S)-20-трет-бутилдиметилсилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (Пример 22)

(20S)-20-формилпрегна-4,6-диен-3-она (Пример 23)

(20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она (Пример 24)

(20S)-20-(1-мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она (Пример 25)

(20S)-20-(1-бромометил)прегна-4,6-диен-3-она (Пример 26)

диэтилового эфира 23-карбокси-3-оксо-4,6-холодиен-24-овой кислоты (Пример 27),

3-оксо-4,6-холодиено-24-нитрила (Пример 28);

(20S)-20-(1-аминометил)прегна-4,6-диен-3-она (Пример 29);

(20R)-20-(1-цианометил)прегна-4,6-диен-3-она (Пример 30);

диметилового эфира 23-карбокси-3-оксо-4,6-холодиен-24-овой кислоты (Пример

31);

(22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (Пример 32);

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

33);

N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида (Пример 34);

(20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метилпрегна-4,6-диен-3-она (Пример 35); и

(20S)-(N-фталимидометил)прегна-4,6-диен-3-она (Пример 36);

или его соль или его изотопный вариант.

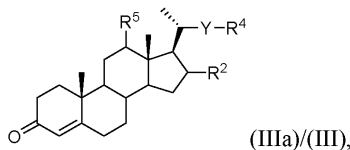
В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (Ia) или формулы (I), выбранное из:

(6 α , 7 α , 20S)-6,7-эпокси-20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-она (Пример 37)
 (6 α , 7 α , 20S)-20-(1-бромометил)-6,7-эпоксипрегн-4-ен-3-она (Пример 38)
 (6 α , 7 α , 20S)-20-(1- мезилоксиметил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она (Пример 39)
 (6 α , 7 α , 20S)-20-(1-*трет*-бутилдиметилсилилоксиметил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она (Пример 40);
 (6 α , 7 α , 20S)-20-ацетоксиметил-6,7-эпоксипрегн-4-ен-3-она (Пример 41);
 (6 α , 7 α , 20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)прегн-4-ен-3-она (Пример 42);
 диметилового эфира (6 α , 7 α)-23-карбокси-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-24-овой кислоты (Пример 43);
 (6 α , 7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холан-24-нитрила (Пример 44);
 (6 α , 7 α , 20R)-20-(1-цианометил)-6,7-эпоксипрегн-4-ен-3-она (Пример 45);
 (6 α , 7 α , 20S)-6,7-эпокси-20-азидометил прегн-4-ен-3-она (Пример 46);
 N-((6 α , 7 α , 22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холодиен-24-ил)-циклопропилсульфонамида (Пример 47);
 N-((6 α , 7 α , 22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холодиен-24-ил)-4-(трифторметокси)-бензолсульфонамида (Пример 48);
 (6 α , 7 α , 20S)-6,7-эпокси-20-(N-фталимидометил)прегна-4,6-диен-3-она (Пример 49);
 и
 (6 α , 7 α , 20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-6,7-эпоксипрегн-4-ен-3-она (Пример 50);

или его соль или его изотопный вариант.

Получение соединений общей формулы (IIa) и (II)

Соединения общей формулы (IIa) или соединения общей формулы (II) могут быть получены из соединений общей формулы (IIIa) или из соединений общей формулы (III) соответственно:

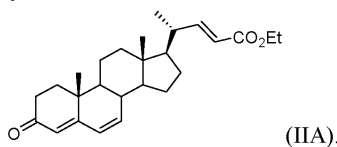


где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано выше для общей формулы (Ia) (для формулы (IIIa)), или являются такими, как указано для общей формулы (I) (для формулы (III));

по реакции с окислителем, таким как хлоранис.

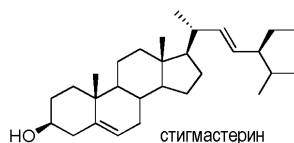
Реакцию можно проводить в кислой среде, например в присутствии уксусной кислоты, и в органическом растворителе, таком как толуол. Такая реакция описана в примере 8.

Некоторые соединения общих формул (IIa), (II), (IIIa) и (III) известны. Например, Uekawa et al., в Biosci. Biotechnol. Biochem., 2004, 68, 1332-1337 описывают синтез этилового эфира (22E)-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (соединение (IIIa)) из стигмастерина с его последующим превращением в этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холодиен-24-овой кислоты (в данном описании обозначено как соединение (IIa)), которое имеет формулу

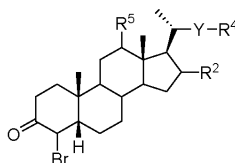


Эта реакция описана в примере 1.

Другие соединения общих формул (IIa), (II), (IIIa) и (III) можно получить аналогичными способами из фитостероидов, аналогичных стигмастерину. Стигмастерин и другие фитостероиды являются растительными стероидными и легко доступны или могут быть получены известными способами.



Соединения общей формулы (IIIa) или соединения общей формулы (III) можно также получить из соединений общей формулы (IVa) или из соединений общей формулы (IV) соответственно:



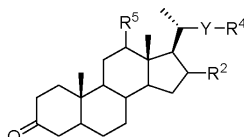
(IVa)/(IV),

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

по реакции с бромидом лития и основанием, таким как карбонат лития.

Реакцию можно проводить в растворителе, таком как N,N-диметилформамид (ДМФ), и при температуре от примерно 120 до 180°C. Такая реакция описана в примере 7.

Соединения общей формулы (IVa) или соединения общей формулы (IV) можно получить путем бромирования соединения общей формулы (Va) или путем бромирования соединения общей формулы (V) соответственно:



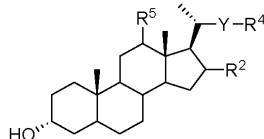
(Va)/(V),

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

при использовании, например, брома в уксусной кислоте.

Такая реакция описана в примере 6.

Соединения общей формулы (Va) или соединения общей формулы (V) можно получить из соединений общей формулы (VIa) или из соединений общей формулы (VI) соответственно:



(VIa)/(VI),

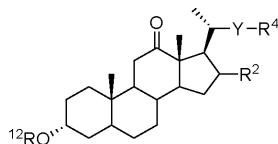
где Y, R², R⁴ и R⁵ являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (VIa)), или являются такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (VI));

посредством окисления, как правило, окислителем на основе хрома или гипохлоритом натрия.

Такая реакция описана в примере 5.

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

Соединения общей формулы (VIa) и соединения общей формулы (VI), в которых R⁴ представляет собой C(O)OH и R⁵ представляет собой H, можно получить из соединений общей формулы (VIIa) и из соединений общей формулы (VII) соответственно:



(VIIa)/(VII),

где R² и Y являются такими, как указано в общей формуле (Ia) (для формулы (VIIa)), или являются такими, как указано в общей формуле (I) (для формулы (VII));

R⁴ представляет собой C(O)OR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой C₁₋₆алкил или бензил; и

OR¹² является защищенной OH группой, по реакции с восстановителем, как правило гидразином, в основной среде и в спиртовом или гликолевом растворителе, например диэтиленгликоле.

Если OR¹² является защищенной OH группой, которая стабильна в основной среде, за указанной реакцией может последовать реакция удаления защитной группы R¹² для получения OH группы.

Защитные группы для OH обсуждали выше, и, например, R¹² может представлять собой группу C(O)R¹⁴, где R¹⁴ является таким, как указано выше, в частности C₁₋₆алкилом или бензилом или C₁₋₆алкилом или фенилом. Силиловые эфиры также являются подходящими, и в этом случае R¹² может представлять собой группу Si(R¹⁶)₃, где каждый R¹⁶ независимо представляет собой группу R¹³, указанную выше, но предпочтительно представляет собой C₁₋₆алкил или фенил. Другие подходящие защитные группы для OH хорошо известны специалистам в данной области техники (см. Wuts, P.G.M. and Greene, T.W. (2006) "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc.,

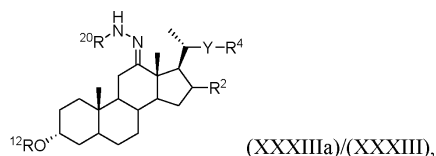
Hoboken, NJ, USA).

Особенно подходящие R^{12} группы включают группы, которые нестабильны в присутствии основания, поскольку исключается необходимость в дополнительной стадии удаления защитной группы. Пример группы R^{12} , которая нестабильна в основной среде, представляет группа $C(O)R^{14}$, где R^{14} является таким, как указано выше, и предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или бензил или C_{1-6} алкил или фенил.

Альтернативно, реакцию можно проводить в две стадии, так что соединение общей формулы (VIIa) или соединения общей формулы (VII) взаимодействует с соединением общей формулы (XXXIX)



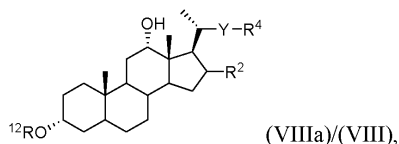
где R^{20} является уходящей группой, такой как толуолсульфонил или метансульфонил; с получением соединения общей формулы (XXXIIIa) или соединения общей формулы (XXXIII) соответственно:



где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (Ia); R^4 и R^{12} являются такими, как указано для общей формулы (VIIa); и R^{20} является таким, как указано для общей формулы (XXXIIa) (все для формулы (XXXIIIa)); или где R^2 и Y являются такими, как указано в общей формуле (I); R^4 и R^{12} являются такими, как указано для общей формулы (VII); и R^{20} является таким, как указано для общей формулы (XXXII) (все для формулы (XXXIII)); с последующим восстановлением подходящим восстановителем.

Примеры восстановителей, которые можно применять в этой реакции, включают гидриды, такие как борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, алюмогидрид лития и т.д. В общей формуле (XXXIIIa) и в общей формуле (XXXIII) R^{20} является таким, как указано выше для соединений общей формулы (XXXIIa) и для соединений общей формулы (XXXIII) соответственно, и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (VIIa) и для соединений общей формулы (VII) соответственно.

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



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

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

R^{12} является таким, как указано выше для общей формулы (VIIa) (для формулы (VIIIa)), или является таким, как указано выше для общей формулы (VII) (для формулы (VIII)); и

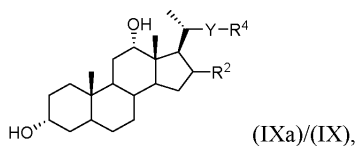
предпочтительно представляет собой $-C(O)C_{1-6}$ алкил;

по реакции с окислителем, например гипохлоритом натрия.

Такая реакция описана в примере 2.

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

Соединения общей формулы (VIIIa) или соединения общей формулы (VIII) можно получить из соединений общей формулы (IXa) или из соединений общей формулы (IX) соответственно:



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

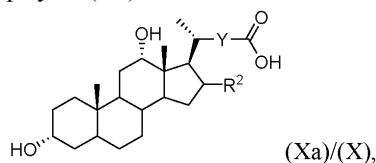
R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, где R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил или бензил,

по реакции с агентом, подходящим для введения защитной группы R^{12} .

Например, когда R^{12} представляет собой $C(O)R^{14}$, соединение общей формулы (IXa) или соединение общей формулы (IX) может реагировать с ангидридом карбоновой кислоты или хлорангидридом кисло-

ты в присутствии слабого основания, такого как пиридин, предпочтительно в условиях катализа 4-диметиламинопиридином (DMAP). Реакцию можно проводить в растворителе, таком как этилацетат. Такая реакция описана в примере 2.

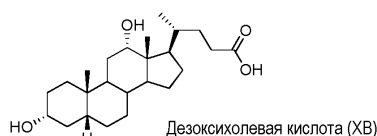
Соединения общей формулы (IXa) или соединения общей формулы (IX) можно получить путем этерификации соединений общей формулы (Xa) или соединений общей формулы (X) соответственно:



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

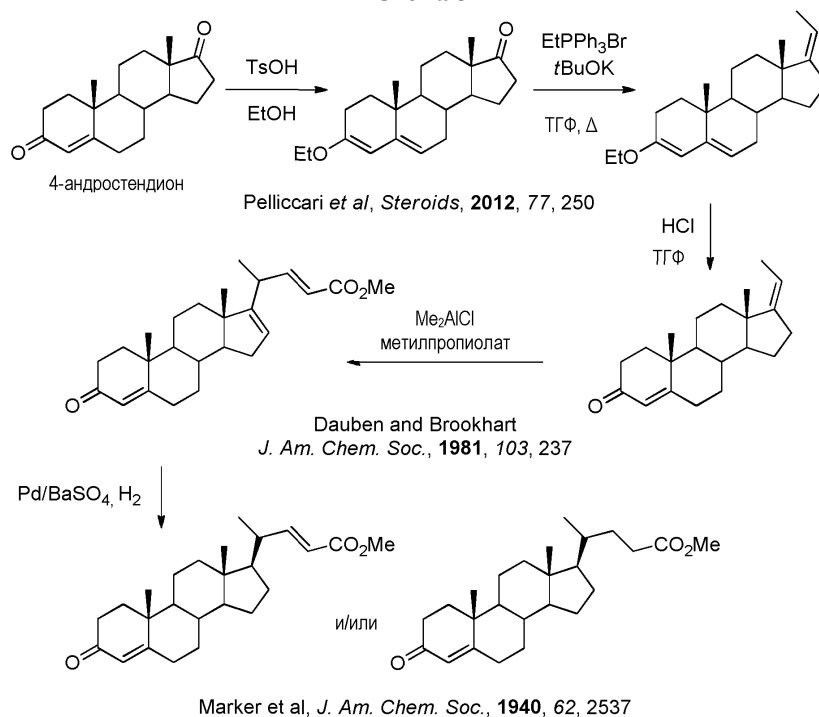
Реакцию этерификации можно проводить путем взаимодействия кислоты общей формулы (Xa) или общей формулы (X) с подходящим спиртом в кислой среде. Такая реакция описана в примере 2.

Соединения общей формулы (Xa) и общей формулы (X) известны. Например, соединение общей формулы (Xa) или общей формулы (X), в котором Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и R^2 представляет собой H , является дезоксихолевой кислотой (в данном описании обозначено как соединение (XB)), которое легко доступно из ряда источников.



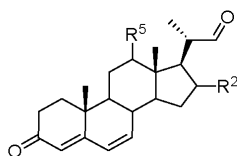
Альтернативный путь получения соединений общей формулы (IIIa) и соединений общей формулы (III), в которых группа в положении R^4 представляет собой сложноэфирную, показана на схеме 5, на которой 4-андростендион превращается в соединение общей формулы (IIIa) или общей формулы (III), в которой R^2 и R^5 представляют собой H ; R^4 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ и Y представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Схема 5



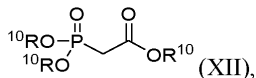
Другие соединения с отличающимися значениями Y и R^2 можно использовать в качестве исходных материалов.

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



(XIa)(XI),

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



(XII),

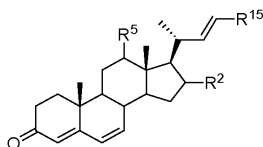
где R^{10} является таким, как указано для общей формулы (Ia) и общей формулы (I).

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

Соединения общей формулы (XII) легко доступны или могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

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

Соединения общей формулы (XIa) или соединения общей формулы (XI) можно получить по реакции соединения общей формулы (XIIIa) или соединения формулы (XIII) соответственно с озоном:

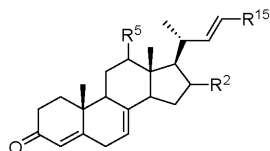


(XIIIa)/(XIII),

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

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

Соединения общей формулы (XIIIa) или соединения общей формулы (XIII) можно получить по реакции соединения общей формулы (XIVa) или соединения общей формулы (XIV) соответственно:

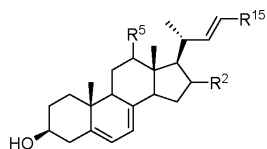


(XIVa)/(XIV),

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

с кислотой в растворителе, таком как метанол.

Соединения общей формулы (XIVa) и соединения общей формулы (XIV) можно получить посредством окисления соединения общей формулы (XVIa) или соединения общей формулы (XVI) соответственно:



(XVIa)/(XVI),

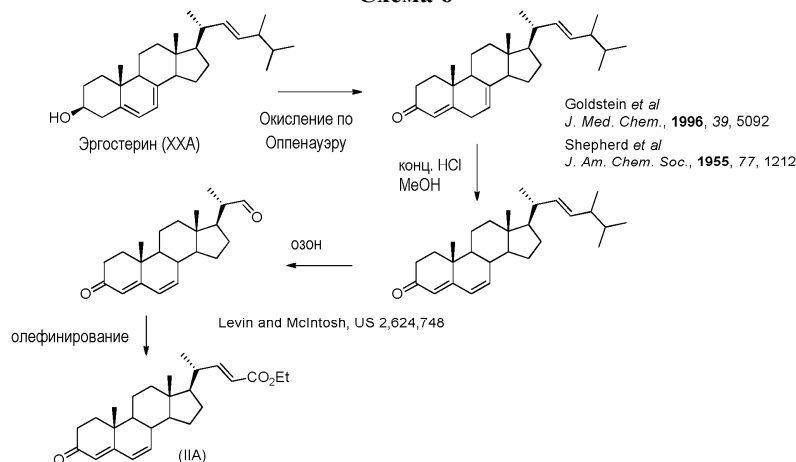
где R^2 и R^5 являются такими, как указано для общей формулы (Ia) и для общей формулы (I), и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил,

при использовании окисления по Оппенауэру (Oppenauer).

Примеры превращения соединений общей формулы (XVIa) в соединения общей формулы (XIIIa) и превращения соединений общей формулы (XVI) в соединения общей формулы (XIII) раскрыты Shepherd et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1212-1215 и Goldstein, J. Med. Chem. 1996, 39, 5092-5099 (обе включены в данный документ посредством ссылки).

Один пример соединения общей формулы (XVIa) и общей формулы (XVI) представляет собой эргостерин (обозначенный в данном описании как (XVIa)), который является стеринном, содержащимся в грибах, и на схеме 6 ниже показано превращение эргостерина в соединение общей формулы (II), в котором оба R^2 и R^5 представляют собой H, Y представляет собой $CH=CH_2$ и R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, где R^{10} представляет собой этил.

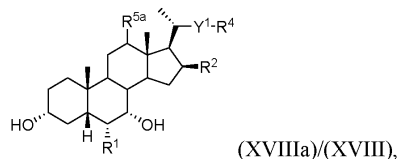
Схема 6



Соединения общей формулы (Ia) и (IIa) и общей формулы (I) и (II), в которых R⁴ представляет собой C(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)R¹⁰, SO₃R¹⁰ или OSO₃R¹⁰, можно получить из соответствующих соединений, в которых R⁴ представляет собой C(O)OR¹⁰, по реакции с соответствующими реагентами при использовании в WO 2008/002573 и WO 2010/014836, или способы, аналогичные описанным Classon et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130 и Festa et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495 (все включены в данный документ посредством ссылки).

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

Соединения общих формул (Ia) и (IIa) или общих формул (I) и (II) являются интермедиатами в синтезе соединений общей формулы (XVIIIa) или соединений формулы (XVIII) соответственно:



или их соли или их изотопного варианта;

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

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

R² представляет собой H, галоген или OH;

R^{5a} представляет собой H или OH; и

Y¹ представляет собой связь или C₁₋₂₀алкиленовую линкерную группу и возможно замещен одним или более R³; или

Y¹ и R⁴ совместно образуют =CH₂ группу;

R³ и R⁴ являются такими, как указано для соединения общей формулы (Ia) (для формулы (XVIIIa)), или являются такими, как указано для соединения общей формулы (I) (для формулы (XVIII)).

Соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II) можно превратить в соединения общей формулы (XVIIIa) или общей формулы (XVIII) соответственно за 6 стадий способа через интермедиаты общей формулы (Ia), (I), (XIXa)-(XXIIa) и (XIX)-(XXII), как описано выше.

Соединения общей формулы (XVIIIa) и общей формулы (XVIII) являются потенциальными агонистами FXR и TGR5 и включают, в частности, соединения, в которых R¹ является этилом. Помимо этого, включены также следующие соединения:

соединения, в которых R⁴ представляет собой C(O)OH, например:

обетихоловая кислота, которая представляет собой соединение формулы (XVIIIa)/(XVIII), в котором R¹ является этилом, оба R² и R^{5a} представляют собой H, Y¹ представляет собой -CH₂CH₂- и R⁴ представляет собой C(O)OH; и

соединение формулы (XVIIIa)/(XVIII), в котором R¹ является этилом, оба R² и R^{5a} представляют собой H, Y¹ представляет собой -CH₂CH(CH₃)- и R⁴ представляет собой C(O)OH; и

соединение формулы (XVIIIa)/(XVIII), в котором R¹ является этилом, R² представляет собой H, R^{5a} представляет собой OH, Y¹ представляет собой -CH₂CH(CH₃)- и R⁴ представляет собой C(O)OH;

соединения, в которых R⁴ представляет собой OSO₃H, или его соль, например:

соединение формулы (XVIIIa)/(XVIII), в котором R¹ является этилом, оба R² и R^{5a} представляют собой H, Y¹ представляет собой -CH₂CH₂- и R⁴ представляет собой OSO₃H, или его соль; и

соединение формулы (XVIIIa)/(XVIII), в котором R¹ является этилом, R² представляет собой H, R^{5a} представляет собой OH, Y¹ представляет собой -CH₂CH₂CH₂- и R⁴ представляет собой OSO₃H, или

его соль; и

соединение формулы (XVIIIa)/(XVIII), в котором R^1 является этилом, R^2 представляет собой OH, R^{5a} представляет собой H, Y^1 представляет собой $-CH_2CH_2-$ и R^4 представляет собой OSO_3H , или его соль.

В соединениях общих формул (XVIIIa)-(XXIIa) и общих формул (XVIII)-(XXII) более подходящие значения для R^4 являются такими, как указано для общей формулы (Ia) и общей формулы (I) соответственно.

В некоторых соединениях общих формул (XVIIIa)-(XXIIa) или общих формул (XVIII)-(XXII) Y^1 представляет собой связь.

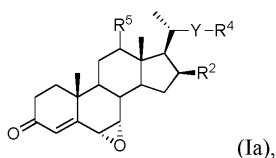
В других соединениях общих формул (XVIIIa)-(XXIIa) или общих формул (XVIII)-(XXII) Y^1 представляет собой C_{1-15} алкиленовую линкерную группу, более предпочтительно C_{1-12} , C_{1-10} или C_{1-8} алкиленовую линкерную группу и возможно замещен одним или более R^3 , указанных выше. Как правило, каждый R^3 независимо представляет собой галоген, OR^8 или NR^8R^9 ; где каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из H, метила или этила, особенно H или метила.

В некоторых подходящих соединениях общих формул (XVIIIa)-(XXIIa) или общих формул (XVIII)-(XXII) Y^1 является незамещенным C_{1-15} алкиленовым или C_{2-15} алкениленовым линкером, более предпочтительно C_{1-12} алкиленом, C_{1-10} алкиленом или C_{1-8} алкиленом, или C_{2-12} алкениленом, C_{1-10} алкениленом или C_{1-8} алкениленом.

В подходящих соединениях общих формул (XVIIIa)-(XXIIa) или общих формул (XVIII)-(XXII), R^1 может представлять собой C_{1-4} алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, OR^6 или NR^6R^7 , где каждый R^6 и R^7 независимо представляет собой H, метил или этил, особенно H или метил. Более предпочтительно R^1 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

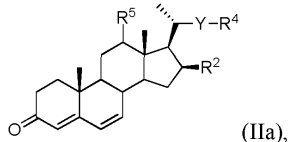
Стадия (i).

Стадия (i) подробно описана выше в разделе, описывающем эпексидирование с метилтриоксорением. Такие реакции описаны в примерах 10 и 10a и примерах 35-50. Предпочтительно соединение общей формулы (Ia)



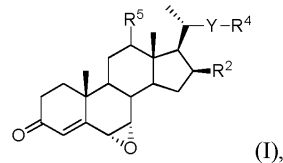
в которой Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше;

получают, как описано выше, посредством окисления соединения общей формулы (IIa)



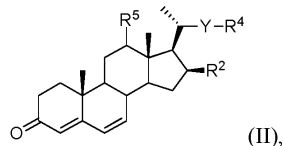
в которой Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia).

Предпочтительно соединение общей формулы (X)



в которой Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше;

получают, как описано выше, посредством окисления соединения общей формулы (IX)

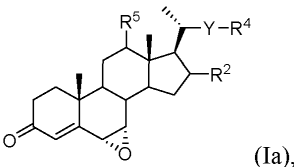


в которой Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (I).

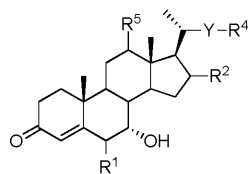
Подходящие воплощения реакции описаны выше.

Стадия (ii).

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

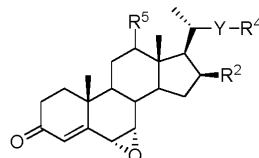


в которой R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как указано выше;
 путем селективного алкилирования с помощью металлоорганического реагента, с получением соединения общей формулы (XIX)



(XIXa),

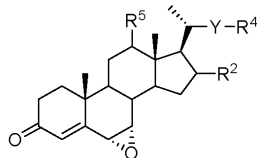
в которой R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia).
 Предпочтительно соединение общей формулы (Ia) представляет собой



(Ia),

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

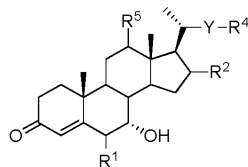
Соединения общей формулы (XIX) можно получить из соединений общей формулы (X)



(I),

в которой R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как указано выше;

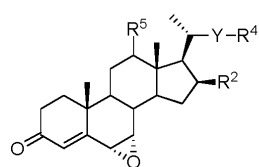
путем селективного алкилирования с помощью металлоорганического реагента, с получением соединения общей формулы (XIX)



(XIX).

в которой R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как указано для соединений общей формулы (I).

Предпочтительно соединение общей формулы (I) представляет собой



(I),

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

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



в которой R^1 является таким, как указано для общей формулы (XVIIIa) или (XVIII);

и соли меди (I), особенно галогенида меди (I), такого как йодид меди (I).

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

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

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

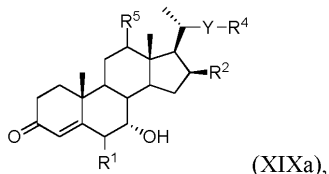
Способ особенно подходит для получения соединения общей формулы (XIX) или соединения об-

щей формулы (XIX), в которых R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$ из соединений общей формулы (Ia) или из соединений общей формулы (I) соответственно, где R^4 также представляет собой $C(O)OR^{10}$, где R^{10} является таким, как указано выше, но предпочтительно представляет собой H, C_{1-6} алкил или бензил.

Соединения общей формулы (XIX) или общей формулы (XIX) с другими R^4 группами можно получить из указанных выше соединений общей формулы (XIX) или соединений общей формулы (XIX) соответственно, способами, которые известны специалистам в данной области техники и описаны ниже.

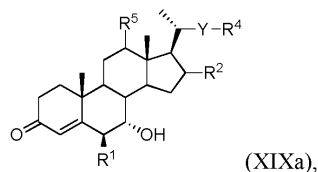
Типичные способы образования соединения формулы (XIX) или соединения формулы (XIX) описаны в примере 12.

В одном из воплощений соединение формулы (XIX) представляет собой:



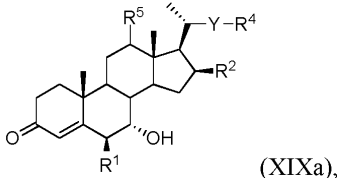
в котором R^1 является таким, как указано выше для соединений общей формулы (XVIIIa) и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (Ia).

В одном из воплощений соединение формулы (XIX) представляет собой:



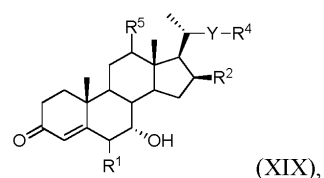
в котором R^1 является таким, как указано выше для соединений общей формулы (XVIIIa) и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (Ia).

В одном из воплощений соединение формулы (XIX) представляет собой:



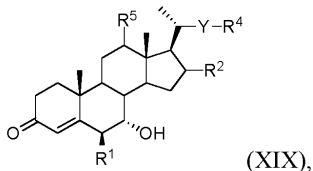
в котором R^1 является таким, как указано выше для соединений общей формулы (XVIIIa) и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (Ia).

В одном из воплощений соединение формулы (XIX) представляет собой:



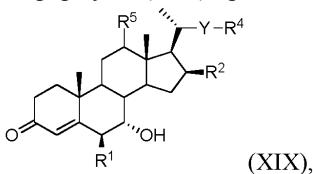
в котором R^1 является таким, как указано выше для соединений общей формулы (XVIII) и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (I).

В одном из воплощений соединение формулы (XIX) представляет собой:



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

В одном из воплощений соединение формулы (XIX) представляет собой:

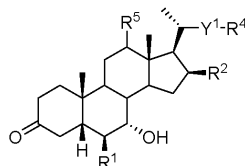


в котором R^1 является таким, как указано выше для соединений общей формулы (XVIII) и Y, R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано выше для соединений общей формулы (I).

Стадия (iii).

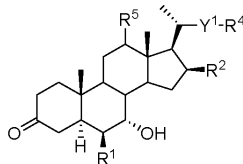
Превращение соединения общей формулы (XIX) или соединения общей формулы (XIX) в соединение общей формулы (XXa) или соединения общей формулы (XX) соответственно можно проводить путем гидрирования, обычно каталитического гидрирования. Подходящие катализаторы для каталитического гидрирования включают палладий/углерод,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

Выбор катализатора и растворителя влияет на соотношение целевого продукта общей формулы (XXa) или общей формулы (XX)



(XXa)(XX)

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



(XXXa)(XXX)

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

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

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

Типичные способы образования соединения общей формулы (XXa) или соединения общей формулы (XX) описаны в примерах 13 и 15.

Стадия (iv).

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

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

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

Типичные примеры такого способа описаны в примере 16.

Стадия (v).

Стадия (v) реакции эписмеризации предпочтительно включает обработку соединения общей формулы (XXIa) или общей формулы (XXI) основанием. Соединение общей формулы (XXIa) или соединения общей формулы (XXI) можно растворить в спиртовом растворителе, возможно смешанном с водой и находящемся в контакте с основанием, таким как гидроксид натрия или калия или алкоксид, как правило, этоксид, натрий или калия.

В случае соединений общей формулы (XXIa) или соединений общей формулы (XXI), в которых R⁴ представляет собой C(O)OR¹⁰, где R¹⁰ представляет собой C₁₋₆алкил или бензил и где применяют сильное

основание, такое как гидроксид натрия или калия, стадия (v) реакции эпимеризации может сопровождаться гидролизом с получением соединения общей формулы (XXIIa) или соединения общей формулы (XXII) соответственно, в котором R^4 представляет собой $C(O)OH$.

Если в соединении общей формулы (XXIa) или соединении общей формулы (XXI) R^2 и/или R^5 является защищенной OH, например, группой $OC(O)R^{14}$, где R^{14} является таким, как указано выше, но предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или бензил или C_{1-6} алкил или фенил, она будет удаляться во время стадии эпимеризации с получением соединения общей формулы (XXIIa) или соединения общей формулы (XXII) соответственно, в котором R^2 и/или R^5 представляет собой OH. Другие защищенные OH группы, которые стабильны в основной среде (например, группа $OSi(R^{16})_3$, где каждый R^{16} независимо представляет собой указанный выше, но предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или фенил) может удаляться до или после стадии (v). Такая реакция описана в примере 17.

Стадия (vi).

В восстановлении соединения общей формулы (XXIIa) или соединения общей формулы (XXII) с образованием соединения общей формулы (XVIIIa) или соединения общей формулы (XVIII) соответственно используют восстановитель, который, как правило, является гидридом, таким как борогидрид натрия, который можно применять в растворителе, таком как смесь тетрагидрофурана и воды. Как правило, такую реакцию проводят в основной среде, например, в присутствии сильного основания, такого как гидроксид натрия или калия, и при температуре примерно от 0 до 110°C, более привычно от 60 до 100°C. Соединение общей формулы (XVIIIa) или соединение общей формулы (XVIII), в которых R^4 представляет собой $C(O)OH$, можно получить путем восстановления соединения, в котором R^4 представляет собой $C(O)OH$. Такая реакция описана в примере 18.

Способ дополнительно включает одну или более необязательных стадий превращения соединений общих формул (I), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa) или (XVIIIa) в другие соединения общих формул (Ia), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa) или (XVIIIa) или одну или более стадий превращения соединений общих формул (I), (XIX), (XX), (XXI), (XXII) или (XVIII) в другие соединения общих формул (I), (XIX), (XX), (XXI), (XXII) или (XVIII).

Необязательные стадии заключаются в реакциях боковых цепей соединений общих формул (Ia), (XIXa), (XXa), (XXIa), (XXIIa) и (XVIIIa) или соединений общих формул (I), (XIX), (XX), (XXI), (XXII) и (XVIII), как описано ниже, с получением соединений с альтернативными Y и/или R^4 фрагментами.

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

Превращения в боковой цепи.

Различные группы $Y-R^4$ и Y^1-R^4 в боковой цепи соединений формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединений формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) можно получить при использовании стадий превращения, которые хорошо известны специалисту в данной области техники, например, по реакциям, вводящим в боковую цепь карбоновую кислоту, сложный эфир, OH или защищенную OH группу. Аналоги соединений формул (XVIII), (XVIIIa), (XXI), (XXIa), (XXII), (XXIIa), (XXIII), (XXIIIa), в которых насыщенную боковую цепь Y^1-R^4 превращают в ненасыщенную боковую цепь $Y-R^4$, можно также получить с помощью способов, более подробно описанных ниже.

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

Такие реакции, когда уместно (т.е. разумно с химической точки зрения), являются равно применимыми к соединениям общих формул (Ia), (I), (IIIa)-(VIa), (III)-(VI), (XVIIIa)-(XXIIa) и (XVIII)-(XXII).

Как показано на фиг. 1, соединение общей формулы (IIa) или соединение общей формулы (II), где $Y-R^4$ представляет собой CH_2-OH , можно получить из растительного стерина, такого как стигмастерин (как описано в примере 1).

Как показано на фиг. 1, соединение общей формулы (IIa) или соединение общей формулы (II) с боковой цепью $-CH_2OH$ можно превратить в соединения общей формулы (IIa) или общей формулы (II) с боковыми цепями, включающими $-CH_2-9$ -борабицикло(3,3,1)нонил, $-CH_2CH_2CH[B(алкил)_2]_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2Br$, $-CH_2CH[C(O)OEt]_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-CH=CH_2$, $=CH_2$, $-C(O)H$, $-CH_2NH_2$, $CH_2OTBDMS$, CH_2N_3 , CH_2OMS ,

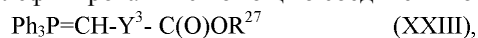


где X является O или S, алкил может представлять собой C_{1-6} алкил и Et является этилом; и, кроме того, миметиковые группы карбоновых кислот включают $-C(O)NHSO_2R^{10}$ и $-NHC(O)NH-SO_2R^{10}$.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) с боковой цепью $Y-OH$ (где Y представляет собой Y^2-CH_2 , и Y^2 описан выше для Y, за исключением того, что он короче по длине по меньшей мере на один углерод) можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(O)H$, путем окисления, например при ис-

пользовании оксалилхлорида, предпочтительно в присутствии диметилсульфоксида и основания, такого как триэтиламин. Альтернативно, окисление можно проводить с помощью периодинана Десса-Мартина (Dess-Martin), как показано в примере 23.

В соединениях общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединениях общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(O)H$, боковую цепь можно удлинить, например, при использовании олефинирования с помощью соединения общей формулы (XXIX)



где Y^3 является таким же, как указано для Y в общей формуле (Ia) и общей формуле (IIa) или Y в общей формуле (I) и общей формуле (II), за исключением того, что он может иметь более короткую углеродную цепь, так что линкер Y общей формулы (Ia) и общей формулы (IIa) или общей формулы (I) и общей формулы (II) может представлять собой фрагмент $-Y^2-CH_2CH_2-Y^3-$, где Y^2 и Y^3 являются такими же, как указано для Y , за исключением того, что они короче по длине, при этом R^{27} предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил или бензил, с получением соединений, в которых боковая цепь представляет собой $Y^2-CH=CH-Y^3-C(O)OR^{27}$.

Можно также применять реакцию олефинирования с помощью $(EtO)_2P(O)CH_2Y^3-C(O)OR^{27}$.

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

Эти соединения можно, в свою очередь, превратить в соединения, в которых R^4 является миметиком группой карбоновых кислот $C(O)NHSO_2R^{10}$, где R^{10} является таким, как описано выше, по реакции с $NH_2SO_2R^{10}$, где R^{10} является таким, как указано выше, в присутствии агента реакции сочетания, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI).

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых группа в положении R^4 представляет собой OH , может быть защищена силильной защитной группой. Это можно получить по реакции с (XV), как описано ниже, как правило, в органическом растворителе и в присутствии основания, такого как имидазол или триэтиламин. Такая реакция показана в примере 22.



где R^{16} является таким, как указано выше, и X^1 является уходящей группой, например, галогенидом, таким как хлорид, или сульфонатной уходящей группой, такой как трифторометансульфонат (трифлат), метансульфонат (месилат) или толуолсульфат (тозилат).

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой OH , тоже можно превратить в соединения, в которых R^4 представляет собой сульфонат, например метансульфонат или толуолсульфонат, по реакции с сульфонилогалогенидом, таким как метансульфонилхлорид, в присутствии катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP). Такая реакция показана в примере 25. Альтернативно, их можно превратить в соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 является галогеном, например бромом, по реакции с галогенирующим агентом, например бромлирующим агентом, таким как тетрабромид углерода, как проиллюстрировано в примере 26, или N-бромсукцинимидом, как проиллюстрировано в примере 30.

Такие сульфонатные или галогенидные соединения потом можно превратить в соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой циано, по реакции с цианидной солью, например цианидом натрия или калия (см. пример 30). Альтернативно, реакция с ацетонитрилом в присутствии основания, такого как н-бутиллитий, приводит к реакции удлинения цепи, так что, например, боковая цепь $-CH_2-O-метансульфонил$ или $-CH_2-Br$ превращается в боковую цепь $-CH_2CH_2-CN$. Такая реакция показана в примере 28.

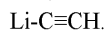
Соединения с сульфонатной боковой цепью тоже можно превратить в соединения, в которых R^4 представляет собой нитро, по реакции с нитрометаном в присутствии основания, такого как карбонат натрия или калия.

Соединения формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $Y^2-C(O)OH$ или ее сложный эфир, можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $Y^2-CH=CH_2$, по реакции с $PhI(OAc)_2$ в присутствии ацетата меди (II) с помощью способа, аналогичной реакции Бородин-Хунсдикера (Hunsdiecker) (см. J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407 и V.C. Edelsztein et al., Tetrahedron, 2009, 65, 3615-3623, обе включены в данный документ посредством ссылки). Такие соединения с боковой цепью $-Y^2-CH=CH_2$ можно, в свою очередь, окислить с помощью, например, тетраоксида осмия, как описано в J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407 (включена в данный документ посредством ссылки) с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-Y^2-CH(OH)-CH_2-OH$. Такие соединения можно окислить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $Y^2-CH(OH)-C(O)H$, которая после этого может быть защищена в виде 1,3-диоксана или 1,3-диоксолана по реакции с 1,3-пропандиолом или 1,2-этандио́лом в присутствии кислотного катализатора, такого как толуолсульфоновая кислота. Аналогичные реакции можно при-

менять для получения эквивалентных циклических дитиоацеталей и циклических аминалей.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) с боковой цепью $-Y-CH=CH_2$ можно также получить путем восстановления соединения с боковой цепью $-Y-C\equiv CH$, как правило, путем гидрирования над палладиевым катализатором, предпочтительно катализатором Линдлара (Lindlar), как показано на фиг. 1.

Соединения формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) с боковой цепью $-Y-C\equiv CH$ можно получить из соединений с боковой цепью $Y-X$, где X представляет собой галогеногруппу, особенно бром, по реакции с металлоорганическим реагентом, например:



Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь $-Y-R^4$ представляет собой $-CH_2-OH$, тоже можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $=CH_2$. Это можно получить путем реакции элиминирования, в которой соединение, в котором боковая цепь $-Y-R^4$ представляет собой $-CH_2-OH$, реагирует с кислотой, такой как фосфорная кислота, серная кислота или толуолсульфоновая кислота, как показано на фиг. 1. Аналогичную реакцию можно применять для превращения соединения с боковой цепью $-Y^2-CH_2-OH$ в соединение с боковой цепью $-Y^2-C\equiv CH_2$. Альтернативно, соединения, в которых боковая цепь представляет собой $=CH_2$, можно получить путем окисления $-Y^2-CH_2-OH$ до $Y^2-CH(O)$ и последующего его превращения в алкен с помощью реакции олефинирования.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) с боковой цепью $Y-C\equiv CH$, $=CH_2$ или $-Y^2-C\equiv CH_2$ могут реагировать с бораном формулы $H-BR^{10}R^{11}$ с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-Y-CH_2-C(BR^{10}R^{11})_2$, $-CH_2-BR^{10}R^{11}$ или $-Y^2-CH_2-BR^{10}R^{11}$ соответственно. Пример этой реакции показан на фиг. 1.

Соединения формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $-CH_2-BR^{10}R^{11}$ или $-Y^2-CH_2-BR^{10}R^{11}$, могут реагировать, например, с феноксиуксусной кислотой с получением соответствующего соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-CH_2-C(O)OH$ или $-Y^2-CH_2-C(O)OH$.

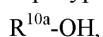
Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $-CH[C(O)OR^{10}]_2$, можно получить из соединений, в которых R^4 представляет собой галоген, например бром, по реакции с малонатным сложным эфиром в присутствии основания, такого как гидрид натрия, как показано на фиг. 1. Реакция этого типа проиллюстрирована в примерах 27 и 31.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) в которых R^4 является малонатным сложным эфиром $-CH[C(O)OR^{10}]_2$, можно нагревать в основной или кислой среде с получением соединений, в которых R^4 представляет собой $CH_2C(O)OH$ или при проведении реакции в основной среде - их солей.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $-Y-C(O)OH$, тоже можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-Y-C(O)-CH_2-N_2$, по реакции с фосгеном с образованием хлорангидрида кислоты, с последующей реакцией с диазометаном.

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

Соединение с боковой цепью $-Y-C(O)-CH_2-N_2$ можно обработать водным соединением серебра, например, нитратом серебра, при повышенной температуре и в присутствии спирта формулы

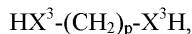


где R^{10a} является таким же, как указано для R^{10} в общей формуле (Ia) или в общей формуле (I), за исключением того, что он не является H. Наиболее предпочтительно R^{10a} является C_{1-6} -алкилом или бензилом. В этих условиях соединение подвергается перегруппировке Вольфа (Wolff) с получением соединения, в котором боковая цепь представляет собой $-Y-CH_2-C(O)OR^{10a}$ и, таким образом, указанную последовательность можно применять для удлинения боковой цепи.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $Y-C(O)OH$, можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-CH_2-CN$, по реакции с нитритом натрия в кислой среде, например, в присутствии трифторуксусной кислоты и ангидрида трифторуксусной кислоты (C.D. Schteingart и A.T. Hofmann, Journal of Lipid Research, 1988, 29, 1387-1395; Valentina Sepe et al., Eur. J. Org. Chem. 2012, 5187-5194, обе включены в данный документ посредством ссылки).

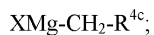
Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой

$-Y-CH(XR^{10})(XR^{11})$, например $-Y-CH(OR^{10})(OR^{11})$ или $-Y-CH(SR^{10})(SR^{11})$, где R^{10} и R^{11} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют циклическую группу. Это можно получить путем взаимодействия соединения, в котором боковая цепь представляет собой $Y-C(O)H$, с соединением формулы



где X^3 представляет собой O, S или NH и p составляет от 1 до 4, но обычно 2 или 3, или с защищенным вариантом такого соединения, в котором, например, OH или SH группы защищены триметилсилилом, как показано в примере 24.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $Y^2-C(O)H$, тоже можно превратить в соединения с боковой цепью $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(OR^{10})(OR^{11})$, $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(R^{10})(OR^{11})$ или $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(SR^{10})(SR^{11})$, по реакции с подходящим металлоорганическим реагентом, как правило, реактивом Гриньяра (Grignard) формулы



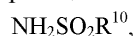
где X является галогеном, как правило, бромом, а R^{4c} представляет собой $-CH(OR^{10})(OR^{11})$, $-CH(R^{10})(OR^{11})$ или $CH(SR^{10})(SR^{11})$.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(OR^{10})(OR^{11})$, можно превратить в соединения, в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-CH=CH-C(O)H$, по реакции с кислотой. После этого альдегид можно окислить с получением карбоновой кислоты и/или алкиленовую связь можно восстановить путем гидрирования с получением насыщенной боковой цепи, в которой Y представляет собой $-Y^2-CH_2CH_2-$.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $-N_3$, можно получить из соединений, в которых R^4 является уходящей группой, такой как толуолсульфонат, метансульфонат, или соединений общих формул (Ia)-(IVa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединений общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) соответственно, в которых R^4 представляет собой галоген (например, бром) или сульфонильную уходящую группу, такую как толуолсульфонат или метансульфонат, по реакции с азидом натрия. Это проиллюстрировано в примере 29.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой NH_2 , можно получить путем восстановления соединений общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединений общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) соответственно, в которых R^4 представляет собой азид, как проиллюстрировано в примере 29.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $-NHC(O)NHSO_2R^{10}$, можно получить из соединений, в которых R^4 представляет собой NH_2 при использовании реакции сочетания с соединением формулы



в которой R^{10} является таким, как указано выше;

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

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой тетразол-5-ил, можно получить из соединений общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединений общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) соответственно, в которых R^4 представляет собой CN, по реакции с азидотриметилсиланом/дibuтилстаннаноном или Bu_3SnN_3 , как описано в US 2016/0145295. Альтернативно, соединение, в котором R^4 представляет собой CN, может реагировать с азидом натрия в присутствии кислоты. Например, NaN_3/NH_4Cl в толуоле (Organic and Biomolecular Chemistry, 2008, 6, 4108) или $NaN_3/NEt_3 \cdot HCl$ в ДМФ (Brown et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 3171). Альтернативно, соединение, в котором R^4 является азидом, может реагировать с подходящим цианидным соединением, например тозилцианидом, в условиях восстановления с получением соединения, в котором R^4 представляет собой тетразол-1-ил.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой аминотетразол, можно получить из соединения, в котором группа в положении R^4 является мезилом, по реакции с 5-аминотетразолом.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) и соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых боковая цепь представляет собой $-Y^2-C(O)H$, тоже можно превратить в соединения $-Y^2-CH_2-NR^{10}R^{11}$ путем восстановительного аминирования при использовании восстановителя, такого как гидрид, борогидрид или цианоборогидрид (например, борогидрид натрия или цианоборогидрид натрия), и амина формулы



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

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, можно превратить в соединение той же об-

щей формулы, в которой R^4 представляет собой $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} , OSO_3R^{10} , галоген, CN , $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ или $CH(BR^{10}R^{11})_2$, азид или миметическую группу карбоновой кислоты, такую как тетразол.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой SO_3R^{10} , можно синтезировать из соединений, в которых R^4 представляет собой $C(O)OH$, способами, раскрытыми в WO 2008/002573, WO 2010/014836 и WO 2014/066819 (все включены в данный документ посредством ссылки).

Таким образом, соединение общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $C(O)OH$, может сначала реагировать с C_{1-6} алканойл- или бензоилхлоридом или с ангидридом C_{1-6} алкановой кислоты для защиты любых OH групп. Защищенное соединение может после этого реагировать с восстановителем, таким как гидрид, предпочтительно алюмогидрид лития или борогидрид натрия, для восстановления карбоксильной группы в OH. Спиртовую группу можно заменить галогеном, например бромом или йодом, при использовании способа с трифенилфосфином/имидазолом/галогеном, описанным Classon et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 6126-6130 (включена в данный документ посредством ссылки). Галогенированное соединение может затем реагировать с сульфитом натрия в спиртовом растворителе с получением соединения с заместителем SO_3Na^+ .

Соединение общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой OSO_3R^{10} , можно получить путем взаимодействия спирта, полученного при восстановлении защищенной карбоновой кислоты, как описано выше, с хлорсульфоновой кислотой в присутствии основания, такого как триэтиламин, с получением защищенной соли триэтаноламина. Защитные группы можно удалить с помощью основного гидролиза, как описано выше. Восстановление карбоновой кислоты с последующей реакцией полученного спирта с сульфониохлоридом приводит к образованию соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой OSO_2R^{10} .

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, можно получить из карбоновой кислоты по реакции с амином формулы $N-NR^{10}R^{11}$ в подходящем растворителе при нагревании. Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$ или OSO_3R^{10} , также можно получить способами, аналогичными описанным Festa et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 8477-8495 (включена в данный документ посредством ссылки).

Примером этого является синтез соединений общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединений общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $C(O)NH(CH_2)_2SO_3H$ или $C(O)NHCH_2CO_2H$, или их солей из соединений той же общей формулы, в которой R^4 представляет собой $C(O)OH$, по реакции с таурином или глицином соответственно, в присутствии агента реакции сочтения, такого как изобутилхлорформат, и основания, такого как диэтиламин.

Соединение общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $C(O)R^{10}$, можно получить путем восстановления соединения, в котором R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, при использовании 1 экв. диизобутилалюмогидрида (DIBAL-H) с получением альдегида, в котором R^4 представляет собой $C(O)H$ (см., например, WO 2011/014661, включенную в данный документ посредством ссылки).

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

Соединение общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII), в которых R^4 представляет собой $C(O)R^{10}$, где R^{10} отличается от водорода, можно получить известными способами, например по реакции альдегида, в котором R^4 представляет собой $C(O)H$, с подходящим реактивом Гриньяра (Grignard) с последующим окислением. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области техники.

Соединения общих формул (Ia)-(VIa) и (XVIIIa)-(XXIIa) или соединения общих формул (I)-(VI) и (XVIII)-(XXII) с другими R^4 группами можно получить из указанных выше соединений той же общей формулы способами, которые известны специалистам в данной области техники.

Общая информация.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылками на примеры.

Сокращения:

Ac	ацетил
AcOH	уксусная кислота
<i>n</i> -BuOAc	<i>n</i> -бутилацетат
9-BBN	9-борабицикло[3,3,1]нонан
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
ХДХК	хенодезоксихолевая кислота
CDI	<i>N,N'</i> -карбонилдиимидазол
CPME	циклопентилметилловый эфир
ДХМ	дихлорометан
DEIPS	диэтилизопропилсилил
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMDO	диметилдиоксиран
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMIPS	диметилизопропилсилил
DMP	периодинан Десса-Мартина (Dess–Martin)
DTBMS	ди- <i>трет</i> -бутилметилсилил
EDCI	1-этил-3(3-диметиламинопропил)карбодимид
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
FXR	рецептор фарнезоида X
HFIP	1,1,1,3,3,3-гексафторо-2-пропанол/гексафтороизопропанол
HMPO	(20 <i>S</i>)-20-гидроксиметил-прегна-4-ен-3-он известен также как 20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-он и 3-кето-бис-норхоленол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
HWE	Реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса (Horner-Wadsworth-Emmons) (HWE олефинирование)
КП	Контроль в процессе
ИПС	изопропиловый спирт
<i>m</i> CPBA	<i>мета</i> -хлорпероксибензойная кислота
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MIBK	метилизобутилкетон
MMPP	бис(монопероксифталат) магния
Ms	метансульфонил
MsCl	метансульфонилхлорид

MTO	метилтриоксорений (VII)
NEt ₃	триэтиламин
OCA	обетихолевая кислота
PCC	хлорхромат пиридиния
ПЭГ	полиэтиленгликоль
PhMe	толуол
RRT	относительное время удерживания
pTSA · H ₂ O	<i>n</i> -толуолсульфоновой кислоты моногидрат
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
TBME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
TDS	тексилдиметилсилил
TEMPO	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси
TEPA	триэтилфосфоацетат
TES	триэтилсилил
TFE	2,2,2-трифторэтанол
ТГФ	тетрагидрофуран
TIPS	три-изопропилсилил
TCX	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилил
TMSOTf	триметилсилилтрифторометансульфонат
TPS	трифенилсилил
Ts	толуолсульфонил/тозил
UDCA	урсодезоксихолевая кислота
UHP	комплекс мочевины с пероксидом водорода

Примеры

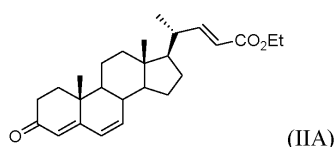
Общие методики.

Условия ВЭЖХ для мониторинга реакции и достижения превращения, например превращения этилового эфира (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты в (6 α ,7 α) и (6 β ,7 β) изомеры этилового эфира (22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты.

Условия хроматографирования.

прибор	Agilent 1200 серии ВЭЖХ, снабженный ИК-детектором
колонка	ACE, C18, 250 мм x 4,6 мм, 5мкм
Температура колонки	40°C
элюент	30:70, 25 ммоль ацетат аммония pH 6 : Ацетонитрил
Скорость потока	1,25 мл/мин
Объем введения	10 мкл
RID условия	40°C
Время прохождения	60 минут

Пример 1. Синтез этилового эфира (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (IIA) из стигмастерина

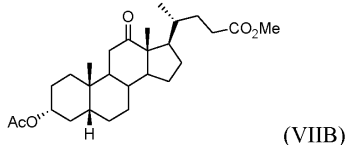


Исходный материал, этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (соединение (IIIА)), получали из стигмастерина согласно способу, описанному Uekawa et al. в Biosci. Biotechnol. Biochem., 2004, 68, 1332-1337.

Соединение (IIIА) (1,00 кг, 2,509 моль; 1 экв.) загружали в реакционный сосуд, а затем при перемешивании АсОН (3 об., 3,0 л) и толуол (1 об., 1,0 л). Загружали хлоранил (0,68 кг, 2,766 моль; 1,1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 1-2 ч (КП методом ТСХ на силикагеле, элюент 3:7 EtOAc:гептан; исходный материал: R_f 0,50, продукт: R_f 0,46; проявляли путем окрашивания анисовым альдегидом). Затем смесь охлаждали в ледяной бане с водой до 10°C и полученное твердое вещество отфильтровывали. Фильтровальный кек промывали смесью 3:1 АсОН:толуол (4×0,5 об.) при 5±4°C и фильтрат концентрировали *in vacuo* при нагревании до 70°C. Остаток растворяли в ацетоне (3 об.), затем по каплям при перемешивании добавляли 3% мас./мас. водн. NaOH (10 об.), поддерживая температуру ниже 30°C (экзотермическая реакция). Полученную суспензию охлаждали до 10-15°C и перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрации и фильтровальный кек промывали смесью 1:1 ацетон:вода (1×2 об., затем 3×1 об.). Фильтровальный кек (твердое вещество цвета дубовой коры) сушили под вакуумом при 70-75°C, получая 672 г целевого соединения (выход 68%). Характеристики соединения согласуются с данными, опубликованными в литературе.

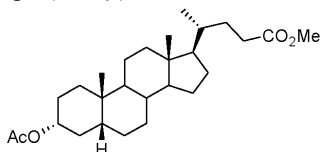
Примеры 2-8. Синтез этилового эфира 3-оксо-4,6-холодиен-24-овой кислоты (IIВ) из дезоксихоловой кислоты.

Пример 2. Синтез метилового эфира (3 α ,5 β)-3-ацетокси-12-оксо-холан-24-овой кислоты (VIIB)



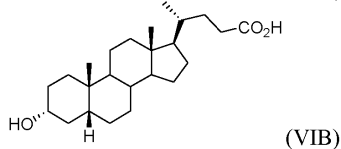
В раствор дезоксихоловой кислоты (в данном описании обозначено как соединение (XB), 500 г, 1,27 моль) в MeOH (1,5 л) загружали H₂SO₄ (0,68 мл, 12,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 64°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 55°C и загружали пиридин (2,06 мл, 25,4 ммоль). MeOH (800 мл) удаляли путем перегонки и реакционную смесь охлаждали до 50°C. Добавляли EtOAc (500 мл) и продолжали перегонку. Такую совместную перегонку повторяли до тех пор, пока содержание MeOH не стало <0,5%. Реакционную смесь охлаждали до 40°C и добавляли EtOAc (1,0 л), а затем пиридин (134 мл, 1,65 моль) и DMAP (1,1 г, 8,89 ммоль). Ангидрид уксусной кислоты (150 мл, 1,58 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в сосуде при 40°C до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до 22°C и добавляли 2 М водн. H₂SO₄ (1500 мл), поддерживая температуру ниже 25°C. Водную фазу удаляли и органическую фазу промывали водой (1,2 л), насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (1,2 л×2) и водой (1,2 л). АсОН (1,0 л) добавляли в органический слой, а затем NaBr (6,6 г, 63,5 ммоль). Водн. 16,4% раствор NaOCl (958 мл, 2,54 моль) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакции ниже 25°C. Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции, затем охлаждали до 10°C и перемешивали в течение 90 мин. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (3×500 мл) и фильтровальный кек сушили под вакуумом при 40°C. Твердые вещества кристаллизовали из MeOH (10 об.) с получением целевого соединения в виде серовато-белого твердого вещества (268 г).

Пример 3. Синтез метилового эфира (3 α ,5 β)-3-ацетоксихолан-24-овой кислоты



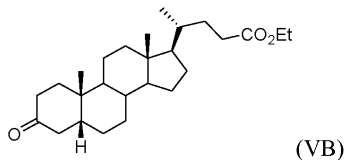
Метилловый эфир (3 α ,5 β)-3-ацетокси-12-оксохолан-24-овой кислоты (соединение (VIIB), 268 г, 0,6 моль) загружали в реакционный сосуд под током аргона, затем АсОН (1,8 л). Затем добавляли тозилгидразид (190 г, 1,02 моль), поддерживая температуру реакции при 25°C. Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции и затем по порциям загружали NaBH₄ (113,5 г, 3,00 моль), поддерживая температуру ниже 25°C. Реакционную смесь перемешивали до завершения реакции и затем останавливали реакцию путем добавления по каплям воды (1,34 л), поддерживая температуру ниже 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (3×270 мл) и твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C. Твердые вещества кристаллизовали из MeOH (3 об.) с получением целевого соединения в виде серовато-белого твердого вещества (214,5 г).

Пример 4. Синтез (3 α ,5 β)-3-гидроксихолан-24-овой кислоты (литохолевой кислоты) (VIB)



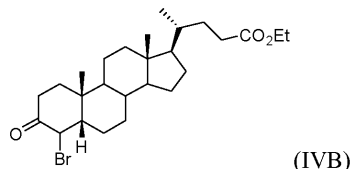
В раствор метилового эфира (3 α ,5 β)-3-ацетоксихолан-24-овой кислоты (214,5 г, 0,50 моль) в ИПС (536 мл) загружали воду (536 мл) и 50% мас./мас. NaOH (99 г, 1,24 моль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали до завершения реакции. 2М H₂SO₄ загружали медленно при интенсивном перемешивании до получения pH 2-3 и затем реакционную смесь охлаждали до 20°C. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (3×215 мл) и полученное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C с получением целевого соединения (176,53 г).

Пример 5. Синтез этилового эфира (5 β)-3-оксохолан-24-овой кислоты (VB)



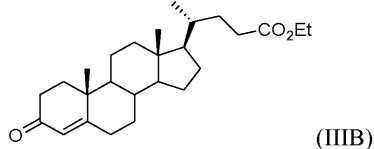
В раствор (3 α ,5 β)-3-гидроксихолан-24-овой кислоты (соединение (VIB)) (10 г, 26,5 ммоль) в EtOH (50 мл) загружали H₂SO₄ 96% (14 мкл, 0,27 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем загружали пиридин, смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали *in vacuo* при 40°C. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и AcOH (10 мл) и затем загружали NaBr (136 мг, 1,33 ммоль). Раствор охлаждали до 5°C и NaOCl 9% (27 мл, 39,8 ммоль) добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже 10°C. Полученную суспензию нагревали до температуры окружающего воздуха и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C в течение 10 мин, твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали водой (3×3 об.). Полученное твердое вещество сушили под вакуумом при 40°C с получением целевого соединения (7,83 г).

Пример 6. Синтез этилового эфира (5 β)-3-оксо-4-бромохолан-24-овой кислоты (IVB)



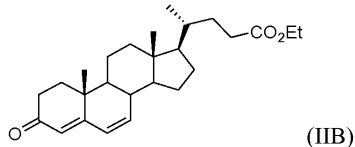
В раствор этилового эфира (5 β)-3-оксохолан-24-овой кислоты (соединение (VB)), 8,0 г, 19,9 ммоль) в AcOH (84 мл) по каплям в течение 15 мин добавляли Br₂ в AcOH (16 мл, 21,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем разбавляли EtOAc (250 мл), промывали водой (2×200 мл) и концентрировали *in vacuo* при 40°C. Неочищенный материал очищали методом колоночной хроматографии (30% гептана: EtOAc) и концентрировали *in vacuo* при 40°C с получением целевого соединения в виде слабо окрашенного кристаллического твердого вещества (7,49 г).

Пример 7. Синтез этилового эфира (5 β)-3-оксо-4-холан-24-овой кислоты (IIIB)



В раствор этилового эфира (4 α ,5 β)-3-оксо-4-бромохолан-24-овой кислоты (соединение (IVB)), 4,0 г, 8,33 ммоль) в ДМФ (40 мл) загружали Li₂CO₃ (4,0 г, 1 мас.-экв.) и LiBr (2,0 г, 0,5 мас.-экв.). Смесь нагревали до 150°C в течение 2 ч, затем давали ей охладиться до температуры окружающего воздуха и выливали в смесь воды и льда (200 г, 50 объемов) и AcOH (8 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин, твердые вещества собирали путем фильтрации и затем очищали методом колоночной хроматографии (30% гептана: EtOAc) с получением целевого соединения в виде слабоокрашенного кристаллического твердого вещества (1,68 г).

Пример 8. Синтез этилового эфира 3-оксо-4,6-холадииен-24-овой кислоты (IIB)



Этиловый эфир 3-оксо-4-холан-24-овой кислоты (соединение (IIIB)), 2,23 г, 5,57 ммоль) загружали в реакционный сосуд, а затем AcOH (6,7 мл) и толуол (2,23 мл). Загружали хлоранил (1,5 г, 6,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч (КП методом ТСХ, 3:7 EtOAc:гептан; проявляли путем окрашивания анисовым альдегидом). Реакционную смесь охлаждали до 10°C в течение 10 мин и полученное твердое вещество выделяли путем фильтрации. Фильтровальный кек промывали ДХМ (9 об.) и полученный фильтрат затем концентрировали *in vacuo* при 40°C. Остаток растворяли в ацетоне (9 об.), затем 3% мас./мас. водн. NaOH (27 об.) добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже 30°C. По-

лученную смесь охлаждали в ледяной бане в течение 10 мин и твердые вещества собирали путем фильтрации. Фильтровальный кек промывали водой (2×9 об.) и смесью ацетон: вода 2:1 (4 об.). Очистка методом колоночной хроматографии (0-30% гептана: EtOAc) давала целевое соединение в виде слабоокрашенного кристаллического твердого вещества (1,45 г).

Примеры 9-11. Реакции эпоксидирования.

Пример 9. Различные реакции эпоксидирования этилового эфира (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (IIA).

Был проведен ряд опытов для оценки условий, альтернативных описанным Uekawa et al., в Biosci. Biotechnol. Biochem., 2004, 68, 1332-1337, для эпоксидирования соединения (IIA) с образованием соединения (IA), при использовании гидрата монопероксифталата магния (ММРР) в Et₂O и CHCl₃ при температуре окружающего воздуха, или мета-хлоропероксибензойной кислоты (mCPBA) в CHCl₃ при кипении с обратным холодильником. Используемым исходным материалом было соединение (IIA), полученное согласно примеру 1, которое было получено исключительно из стигмастерина.

Во-первых, было исследовано применение альтернативных условий реакции при использовании ММРР и mCPBA в качестве окислителя.

Ряд опытов был осуществлен при использовании mCPBA в различных растворителях и при различных температурах. Температуры изменялись в диапазоне от 0 до 80°C (или при кипении с обратным холодильником для растворителей с более низкой температурой кипения), причем испытываемыми растворителями были CH₂Cl₂, CHCl₃, EtOAc, n-BuOAc, CH₃CN и PhMe. Реакции проводили с H₂O и без нее в качестве со-растворителя и в присутствии каталитического количества ВНТ (содержащего бутиловый заместитель гидрокситолуола) и без него. Эквиваленты окислителя менялись от 1 до 3 экв., часто с последующим добавлением в процессе реакции для ускорения завершения реакции. Соединение (IA) получалось с выходом до примерно 45% при умеренной селективности. Кроме того, принимали во внимание пути разложения и условия обработки.

Также были проведены опыты при использовании гексагидрата монопероксифталата магния (ММРР) в ряде растворителей и при ряде температур. Было показано, что эпоксидирование с ММРР является несогласующимся, с выходами в пересчете на неочищенное вещество (расчет продукта по возврату) от 30 до 70%. Однако выходы выделенного вещества редко были выше чем 50%. Было установлено, что низкие и несогласующиеся выходы, полученные в реакции были следствием быстрого разложения эпоксида в другие продукты, растворимые в водных, особенно в основных средах.

Кроме того, когда обе реакции с mCPBA и ММРР повторяли в большем масштабе (чем использовалось в статье Uekawa), наблюдали снижение выходов и их несогласованность от партии к партии.

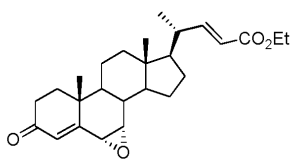
Исследовали альтернативные системы окисления. Были проведены эксперименты при использовании различных диоксиранов. Первоначальные эксперименты фокусировались на диметилдиоксиране (DMDO) и проводились в ряде растворителей: CH₂Cl₂, CH₃CN, EtOAc и ТГФ. В сравнении с mCPBA и ММРР, DMDO давал пониженную селективность в отношении целевого эпоксида с другими побочными продуктами, например 4,5-эпоксидом, образующимся в более высокой доле. Другие замещенные диоксираны тоже исследовались, среди которых образуются из трифторацетона, трифторацетофенона, циклогексанона, ментона, 4'-метоксиацетофенона, метилизобутилкетона и 2,4-диметилпентанона. Было показано, что ни с одним из них не было получено более успешных результатов, чем с mCPBA или ММРР.

Другие системы окисления: катализатор Якобсена (Jacobsen), оксованадий, железные оксикатализаторы и перборат, но было обнаружено, что они уступают mCPBA и ММРР.

Затем в качестве потенциального катализатора для реакции эпоксидирования проводили оценку метилтриоксорения (VII) (МТО). Реакции испытывали в различных растворителях при использовании H₂O₂ и комплекса мочевины-пероксид водорода в качестве окислителя, при использовании различных лигандов. Реакции проводили при от 0 до 10°C. Каждый раз получали хорошую селективность и выходы при использовании HFIP в качестве растворителя, комплекса мочевины-пероксид водорода в качестве окислителя и 3-метилпиразола в качестве лиганда, обеспечивая выходы соединения (IA) до 85%. Высокие выходы и селективность по сравнению с другими испытываемыми условиями окисления были неожиданными. Было установлено, что оптимальными количествами МТО, необходимыми для реакции, являются примерно 1 мол.% с 12 мол.% лиганда и до 2 экв. окислителя. Полная соответствующая методика описана в примере 10.

Более того, как показано в примере 10а, эту реакцию при использовании МТО можно масштабировать в значительной степени в сторону увеличения объема без потери выхода, в отличие от условий, представленных в уровне техники. Таким образом, способ по настоящему изобретению является масштабируемым.

Пример 10. Эпоксидирование этилового эфира (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (IIA) при использовании метилтриоксорения для образования этилового эфира (6α,7α,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (IA)



(IA)

В раствор этилового эфира (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (соединение (IIA)), полученный согласно примеру 1, которое было получено исключительно из стигмастерина, 5,00 г, 12,6 ммоль) в HFIP (20 мл, 4 об.) и EtOAc (10 мл, 2 объемов) добавляли МТО (37 мг, 0,126 ммоль) и 3-метилпиразол (122 мкл, 1,51 ммоль) и смесь охлаждали до 5°C. Порциями добавляли комплекс мочевины-пероксид водорода (UHP, 1,30 г, 13,9 ммоль) и смесь перемешивали при 5°C в течение 24 ч. Через 24 ч проводили второе добавление МТО (37 мг, 0,126 ммоль) и UHP (1,30 г, 13,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 5°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь резко охлаждали путем добавления 12%-ного водного NaHSO₃ (15 мл, 3 об.), который добавляли порциями для поддержания температуры внутри <25°C. Условия охлаждения доводили до температуры окружающего воздуха и смесь перемешивали в течение 0,5 ч для обеспечения того, что весь пероксид разложился (тестировали пероксидной бумажкой). Добавляли воду (12,5 мл, 2,5 объемов) и EtOAc (5 мл, 1 об.) и слои разделяли. Органические слои промывали 5%-ным водным NaHCO₃ (20 мл, 4 об.) и водой (20 мл, 4 об.) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал (5,72 г) кристаллизовали из EtOAc (15 мл, 3 об.) с получением целевого продукта (3,1 г, выход 60%) в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества.

Степени конверсии исходного материала в целевой альфа-эпоксид и другие нежелательные продукты (например, бета-эпоксид) можно получить при использовании ВЭЖХ, (см. условия хроматографирования в разделе "Общие методики"), при следующих временах удерживания.

Соединение	Приблизительное время удерживания (мин)	RRT
α эпоксид (соединение (IA))	7,2	1,0
Исходный материал (соединение (IIA))	13,7	1,9
β эпоксид	8,6	1,2

Кристаллография и экспериментальные данные.

Кристаллическая структура целевого соединения показана на фиг. 2 (термоэллипсоиды приведены для уровня вероятности 50%).

Получение. Неполностью сформированные чистые неокрашенные монокристаллы (2015sot0055-S-100K) выкристаллизовывали из EtOAc путем медленного упаривания. Выбирали подходящий кристалл (0,60×0,32×0,12) и размещали в держателе MITIGEN в перфторэфирном масле дифрактометра Rigaku R-Axis SPIDER IP. Кристалл выдерживали при T=100(2) K во время сбора данных. При использовании Olex2 (Dolomanov et al., 2009), структуру определяли с помощью программы нахождения структуры olex2.solve (Bourhis et al., 2015) при использовании метода переброса заряда (Charge Flipping). Модель была оптимизирована с помощью версии ShelXL (Sheldrick, 2008), использующей метод наименьших квадратов.

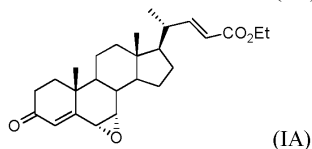
Кристаллографические данные. C₂₆H₃₆O₄, M_r = 412,55, орторомбический, P2₁2₁2₁ (No. 19), a = 10,3271(7) Å, b = 10,6793(10) Å, c = 20,3570(18) Å, α = β = γ = 90°, V = 2245,1(3) Å³, T = 100(2) K, Z = 4, Z' = 1, μ(CuKα) = 0,637, 17551 рефлексов измеренных, 4187 определяющих (R_{int} = 0,0982), которые использовали во всех вычислениях. Конечный wR₂ составлял 0,0852 (все данные), и R₁ составлял 0,0473 (I > 2(I)).

Дробные атомные координаты (×10⁴) и эквивалентные изотропные параметры смещения (Å²×10³) для 2015sot0055_S_100K. U_{eq} определяется как 1/3 ранга ортогонализированной матрицы U_{ij}

Atom	x	y	z	U _{eq}
O1	3852(2)	6518,8(19)	-1709,3(10)	43,1(6)
O2	5224(2)	5457(2)	930,5(10)	43,3(6)
O3	4093(2)	7837(2)	5524(1)	46,8(6)
O4	2179,8(19)	8068(2)	6028,6(9)	41,8(6)
C1	1343(3)	5740(3)	233,1(15)	44,8(9)
C2	2583(3)	6537(3)	253,3(14)	34,0(8)
C3	2431(3)	7694(3)	-189,5(13)	39,5(8)
C4	2381(3)	7372(3)	-921,3(14)	43,8(9)
C5	3477(3)	6539(3)	-1139,7(15)	36,7(8)
C6	4052(3)	5728(3)	-635,9(14)	37,0(8)
C7	3689(3)	5733(3)	-6,2(15)	34,2(8)

C8	4340(3)	4864(3)	458,5(15)	38,2(9)
C9	4047(3)	4910(3)	1162,8(14)	35,9(8)
C10	3062(3)	5801(3)	1427,4(13)	33,4(8)
C11	2914(3)	6947(3)	970,0(13)	33,6(8)
C12	1987(3)	7917(3)	1248,6(13)	37,9(8)
C13	2283(3)	8279(3)	1962,3(14)	37,2(8)
C14	2348(3)	7128(3)	2412,6(14)	32,8(8)
C15	3381(3)	6254(3)	2125,5(14)	33,6(8)
C16	3593(3)	5272(3)	2661,3(13)	34,8(8)
C17	3453(3)	6032(3)	3303,5(14)	36,1(8)
C18	2908(3)	7336(3)	3112,6(13)	35,1(8)
C19	1019(3)	6503(3)	2463,5(14)	36,3(8)
C20	1525(4)	9199(3)	3500,4(15)	49,9(10)
C21	2020(3)	7875(3)	3651,8(13)	36,5(8)
C22	2711(3)	7885(3)	4298,3(14)	38,3(8)
C23	2162(3)	7926(3)	4887,4(14)	37,4(8)
C24	2930(3)	7940(3)	5491,6(15)	33,9(8)
C25	2864(3)	8060(3)	6651,0(13)	39,6(8)
C26	1902(3)	8245(3)	7187,8(13)	41,7(9)

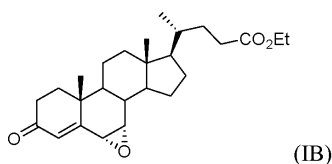
Пример 10а. Эпоксидирование в крупном масштабе этилового эфира (22Е)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (IIА) при использовании метилтриоксорения для образования этилового эфира (6 α ,7 α ,22Е)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (IA)



К перемешиваемой смеси гексафтороизопропанола (20 л, 4 об.) и EtOAc (10 л, 2 об.) при 10°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) загружали твердый этиловый эфир (22Е)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (соединение (IIА) (4,9 кг)), а затем МТО (15,0 г) и 3-метилпиразол (31 мл). Затем загружали твердый комплекс мочевины-пероксид водорода (1,3 кг) тремя равными порциями через интервалы 20 мин и смесь перемешивали при 10°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Через 7 ч добавляли дополнительную порцию МТО (15,0 г) и 3-метилпиразола (31 мл). Смесь выдерживали в течение 15 ч при 10°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) и загружали дополнительную порцию МТО (15,0 г), 3-метилпиразола (31 мл) и комплекса мочевины-пероксид водорода (0,47 кг). Через 24 ч при 10°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) ВЭЖХ анализ показал завершение реакции и реакцию останавливали путем добавления 5%-ного водн. NaHSO₃ (20 л, 4 об.), поддерживая температуру от 5,5 до 9,5°C. После полной остановки реакции фазы разделяли и органическую фазу (нижнюю) возвращали в реакционный сосуд и промывали 5%-ным водн. NaHCO₃ (20 л, 4 об.) и затем H₂O (20 л, 4 об.). Объем органической фазы концентрировали до 1,8 об. (9 л) при пониженном давлении при 47°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). Затем осуществляли две совместные перегонки с EtOAc (10 л, 2 об.) при пониженном давлении, каждый раз снижая суммарный объем реакции до 2 об. (10 л). EtOAc (10 л, при приведении суммарного объема реакции до 20 л = 4 об.) загружали в сосуд и смесь нагревали при 80°C до завершения растворения продукта. Затем раствор постепенно охлаждали до 0°C в течение более 4 ч и затем выдерживали при этой температуре в течение последующих 16 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали холодным EtOAc (2 л, 0,4 об., при 5°C) с получением после сушки этилового эфира (6 α , α ,22Е)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холадиен-24-овой кислоты (соединение (IA), 3,17 кг, выход 62%). Вторую порцию кристаллов получали путем последующего уменьшения объема растворителя с получением 527 г, что дает общий выход соединения (IA) 3,7 кг (72%).

Пример 11. Эпоксидирование этилового эфира 3-оксо-4,6-холадиен-24-овой кислоты (IIВ) при использовании mCPBA для образования этилового эфира (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холадиен-24-овой кислоты (IB)

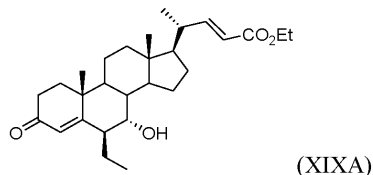


Этиловый эфир 3-оксо-4,6-холадиен-24-овой кислоты (соединение (IIВ), 1,37 г, 4,27 ммоль) загружали в реакционный сосуд, а после ВНТ (23 мг, 0,13 ммоль), EtOAc (11 мл) и воду (3,4 мл) при переме-

шивании. Раствор нагревали до 80°C и затем по каплям добавляли раствор mCPBA 70% (1,5 г, 7,51 ммоль) в EtOAc (7,5 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч (КП методом ТСХ, 3:7 EtOAc:гептан; проявляли путем окрашивания анисовым альдегидом), охлаждали до температуры окружающего воздуха и затем промывали 1 М-ным водн. NaOH (2×20 мл), а затем 10%-ным водн. Na₂S₂O₃; 2%-ным NaHCO₃ (3×20 мл). Органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo при 40°C. Неочищенное твердое вещество кристаллизовали из EtOAc (3 об.) при 60°C с получением серовато-белого твердого вещества, которое сушили под вакуумом при 40°C с получением целевого соединения (0,90 г).

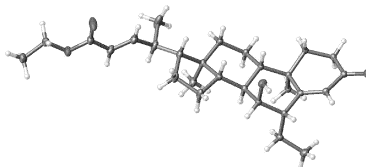
Примеры 12-18. Последующие реакции соединений (IA) и (IB).

Пример 12. Синтез этилового эфира (6β,7α,22E)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (XIXA)



Способ 1:

В суспензию CuI (1,40 г, 7,35 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл), охлажденную до -78°C под аргонной шапкой, загружали EtLi (28,8 мл, 14,4 ммоль, 0,5 М раствор в бензоле/циклогексане). Образовавшаяся белая густая суспензия давали нагреться до 0°C, перемешивали в течение 5 мин (образование темного раствора) и охлаждали до -78°C. Получали раствор этилового эфира (6α,7α,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холоадиен-24-овой кислоты (соединение (IA), полученное согласно примеру 1, только из стигмастерина, 1,00 г, 2,42 ммоль) в диэтиловом эфире/ТГФ (24 мл, 3:1) и загружали в сосуд, содержащий органический купрат. ТГФ (1 мл) использовали для промывания сосуда, который содержал раствор эпоксида, и тоже загружали его в органический купрат. Реакционной смеси давали нагреться до -4°C за период 30 мин, после чего реакция была завершена по данным метода ТСХ (силикагель, 1:1 EtOAc:гептан). Еще через 30 мин перемешивания при примерно -4°C загружали раствор водн. насыщ. NH₄Cl и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь переносили в делительную воронку и водную фазу удаляли, вместе с твердым материалом, присутствующим на разделе фаз. Органическую фазу промывали 5% (мас.) водн. NaHCO₃ (2×50 мл) и водой (1×50 мл). ТВМЕ (50 мл) использовали для экстракции исходной водной фазы из реакции и объединенных смывов. Объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали методом хроматографии при использовании силикагеля (25 г) в качестве неподвижной фазы (градиент элюирования 0-30% EtOAc в гептане) с получением целевого соединения (0,63 г, 59%).



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,82 (1H, дд, J=15,6, 8,9, C22H), 5,75 (1H, с, C4H), 5,74 (1H, д, J=15,6, C23H), 4,17 (2H, к, J=7,1, OCH₂CH₃), 3,72 (1H, шир. с, C7H), 2,52-2,25 (5H, м), 2,05-1,98 (2H, м), 1,82-1,10 (23H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4, CH₃), 0,77 (3H, с, CH₃).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ = 199,2, 171,2, 167,1, 154,5, 128,4, 119,0, 71,9, 60,1, 55,3, 54,9, 49,9, 44,3, 42,7, 39,6, 39,1, 38,3, 37,4, 35,6, 34,0, 28,0, 26,3, 23,6, 20,8, 19,7, 19,2, 14,2, 12,8, 12,0;

(IR) ν_{max} (см⁻¹): 3467, 2939, 2870, 1716, 1651, 1457, 1268, 1229, 1034;

HRMS (ESI-TOF) m/z: (M+H)⁺ вычислено для C₂₈H₄₃O₄ 443,3161; обнаружено: 443,3156.

Тпл. = 59,4-62,9°C.

Способ 2.

ZnCl₂ (3,84 г, 240,9 ммоль) сушили под вакуумом при медленном перемешивании при 180°C в течение 2 ч. Колбу охлаждали до комнатной температуры под атмосферой аргона и остаток растворяли в ТГФ (520 мл) и переносили через воронку в трехгорлую реакционную колбу, снабженную механической мешалкой и датчиком температуры. Раствор охлаждали в ледяной бане до 0-3°C и 3 М-ный раствор EtMgBr в Et₂O (80 мл, 240,0 ммоль) добавляли по каплям за период 20 мин, поддерживая температуру внутри ниже 10°C. Наблюдали образование белого осадка (активные молекулы цинкаторов) после добавления примерно 1/3 раствора Гриньяра (Grignard). Смесь перемешивали в течение 1,2 ч при 0°C перед тем, как по каплям добавляли раствор эпоксида (IA), полученного согласно примеру 1, исключительно из стигмастерина (43,0 г, 104,2 ммоль), в ТГФ (300 мл), поддерживая температуру внутри ниже 10°C. Затем добавляли твердый CuCl (1,03 г, 0,104 ммоль) за две равные порции при интенсивном перемешивании. Через 10 мин удаляли охлаждающую баню и продолжали перемешивание при температуре окружающего воздуха в течение дополнительных 1,2 ч. Реакцию останавливали путем добавления по каплям насыщ.

водн. NH_4Cl (800 мл) при $<15^\circ\text{C}$ и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь отфильтровывали и твердое вещество промывали ТВМЕ (15,0 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали ТВМЕ 2×250 мл. Объединенные органические экстракты промывали 10%-ным водн. NaCl (2×200 мл), сушили над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* с получением 43,7 г неочищенного целевого соединения в виде желтой пены.

Способ 3.

В раствор ZnCl_2 в ТГФ (0,5 М, 8,7 мл, 4,85 ммоль, 0,9 экв.) загружали безводный ТГФ (8,0 мл) и затем содержимое охлаждали до -25°C . Раствор EtMgBr в ТВМЕ (1,0 М, 8,7 мл, 8,70 ммоль, 1,8 экв.) добавляли за период 30 мин и смесь перемешивали в течение 45 мин при -25°C . Твердый CuCl (24 мг, 0,49 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в одну порцию и раствор соединения (IA), полученного согласно примеру 1, полученного исключительно из стигмастерина (2,0 г, 4,85 ммоль), в ТГФ (8,0 мл) добавляли по каплям за период 30 мин. Оставшийся твердый CuCl (24 мг, 0,49 ммоль, 0,05 экв.) добавляли попеременно с добавлением соединения (IA). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -25°C , (ТСХ 1:1 гептан:EtOAc, проявляли с помощью УФ и окрашиванием молибдатом церия аммония) и затем дополнительный EtMgBr в ТВМЕ (1,0 М, 2,9 мл, 2,91 ммоль, 0,6 экв.) добавляли за период 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -25°C и затем останавливали реакцию путем добавления насыщ. водн. NH_4Cl (5 мл), поддерживая температуру ниже -5°C . Неорганические соли отфильтровывали, промывали ТВМЕ и фазы фильтрата разделяли. Водный слой экстрагировали ТВМЕ и затем объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. NH_4Cl (3×5 мл) и 10% раствором соли (3×6 мл). Органическую фазу концентрировали *in vacuo* при 40°C с получением неочищенного целевого соединения в виде желтой пены (1,91 г).

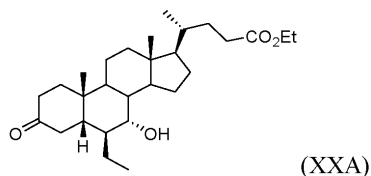
Способ 4.

В раствор ZnCl_2 в ТГФ (0,5 М, 8,7 мл, 4,85 ммоль, 0,9 экв.) загружали безводный ТГФ (8,0 мл) и затем содержимое нагревали до 40°C . Раствор EtMgBr в ТВМЕ (1,0 М, 8,7 мл, 8,70 ммоль, 1,8 экв.) добавляли за период 30 мин и смесь перемешивали в течение 45 мин при 40°C . Твердый CuCl (24 мг, 0,49 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в одну порцию и раствор соединения (IA), полученного согласно примеру 1, исключительно из стигмастерина (2,0 г, 4,85 ммоль), в ТГФ (8,0 мл) добавляли по каплям за период 30 мин. Оставшийся твердый CuCl (24 мг, 0,49 ммоль, 0,05 экв.) добавляли поочередно при добавлении соединения (IA). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 40°C (ТСХ 1:1 гептан:EtOAc, проявляли с помощью УФ и путем окрашивания молибдатом церия аммония) и затем останавливали реакцию путем добавления по каплям насыщ. водн. NH_4Cl (5 мл). Неорганические соли отфильтровывали, промывали ТВМЕ и фазы фильтрата отделяли. Водный слой экстрагировали ТВМЕ и затем объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. NH_4Cl (3×5 мл) и 10%-ным раствором соли (3×6 мл). Органическую фазу концентрировали *in vacuo* при 40°C с получением неочищенного целевого соединения в виде желтой пены (2,08 г).

Способ 5.

В раствор ZnCl_2 в ТГФ (0,5 М, 8,7 мл, 4,85 ммоль, 0,9 экв.) загружали безводный ТГФ (8,0 мл) и содержимое затем охлаждали до -15°C . Раствор EtMgBr в ТГФ (1,0 М, 8,7 мл, 8,70 ммоль, 1,8 экв.) добавляли за период 30 мин и смесь перемешивали в течение 45 мин при -15°C . Твердый CuCl (24 мг, 0,49 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в одну порцию и раствор соединения (IA), полученного согласно примеру 1, исключительно из стигмастерина, в ТГФ (8,0 мл) добавляли по каплям за период 30 мин. Оставшийся твердый CuCl (24 мг, 0,49 ммоль, 0,05 экв.) добавляли поочередно с добавлением соединения (IA). Реакцию перемешивали в течение 1 ч при -15°C , (ТСХ 1:1 гептан:EtOAc, проявляли с помощью УФ и путем окрашивания молибдатом церия аммония) и затем дополнительный EtMgBr в ТГФ (1,0 М, 4,35 мл, 4,36 ммоль, 0,9 экв.) добавляли за период 15 мин и после останавливали реакцию путем добавления по каплям насыщ. водн. NH_4Cl (5 мл). Неорганические соли отфильтровывали, промывали ТВМЕ и фазы фильтрата отделяли. Водную фазу экстрагировали ТВМЕ и затем объединенные органические экстракты промывали насыщ. водн. NH_4Cl (3×5 мл) и 10%-ным раствором соли (3×6 мл). Органическую фазу концентрировали *in vacuo* при 40°C с получением неочищенного целевого соединения в виде желтой пены (1,94 г).

Пример 13. Синтез этилового эфира (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксохолан-24-овой кислоты (XXA)



Способ 1.

В суспензию 10% (мас.) Pd/C (50% (мас.), 20 мг, 8,6 мол.%) в ДМФ (2 мл) добавляли раствор этилового эфира (6 β ,7 α ,22E)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (соединение (XIXA),

полученного согласно примеру 12, исключительно из стигмастерина, 50 мг, 0,11 ммоль), в ДМФ (3 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Колбу вакуумировали, затем трижды наполняли водородом при интенсивном перемешивании. Через 3 ч колбу вакуумировали, затем наполняли аргоном и смесь отфильтровывали через шприцевый фильтр. Смесь разделяли смесью TBME (30 мл) и H₂O (20 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт (50 мг) представлял собой смесь изомеров 5β и 5α в соотношении 14:1 (по данным HNMR) целевого соединения, выход 92%.

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 4,12 (2H, к, J=7,1, OCH₂CH₃), 3,71 (1H, шир. с, C7H), 3,34 (1H, дд, J=15,5, 13,6, C4H), 2,39-2,32 (2H, м), 2,24-2,20 (1H, м), 2,14-2,09 (2H, м), 2,03-1,91 (4H, м), 1,83-1,79 (2H, м), 1,68-1,63 (2H, м), 1,58 (1H, с), 1,55-1,12 (19H, м), 1,04 (3H, с), 0,95-0,93 (6H, м), 0,88 (1H, J=7,0 Гц), 0,71 (3H, s).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ = 213,5, 174,2, 72,1, 60,2, 55,9, 50,2, 49,8, 47,0, 46,7, 42,7, 39,5, 37,7, 36,3, 36,0, 35,7, 35,3, 34,2, 31,3, 31,0, 28,1, 27,7, 24,4, 23,8, 20,8, 18,3, 14,2, 13,9, 11,8.

(IR) ν_{max} (см⁻¹): 3514, 2939, 2870, 1710, 1462, 1377, 1159, 1099, 1032;

HRMS (ESI-TOF) m/z. (M-H₂O+H)⁺ вычислено для C₂₈H₄₅O₃ 429,3369; обнаружено: 429,3363.

Способ 2.

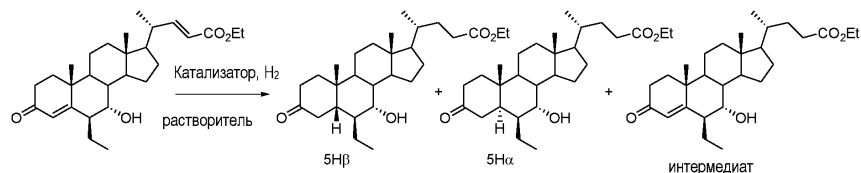
Соединение (XIXA), полученное согласно примеру 12, исключительно из стигмастерина (20,0 г), растворяли в ДМФ (400 мл) и добавляли под током аргона в твердый 10% (мас.) Pd/C (50% (мас.), 10,0 г). Смесь охлаждали в ледяной бане с солью до примерно -15°C и колбу вакуумировали, затем трижды наполняли водородом при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 ч, затем колбу вакуумировали, наполняли аргоном и отфильтровывали через слой цеолита. Катализатор промывали 400 мл TBME. Фильтрат промывали 10%-ным водн. NaCl (400 мл) и водную фазу экстрагировали TBME (400 мл). Объединенные органические фазы промывали 10%-ным водн. NaCl (3×200 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного целевого соединения (20,0 г, соотношение 5Hβ:5Hα примерно 28:1) в виде соломенно-желтого масла.

Способ 3.

10% Pd/C загружали в реакционный сосуд из нержавеющей стали с рубашкой для охлаждения под атмосферой аргона; добавляли ДМФ (20 мл), затем раствор неочищенного соединения (XIXA), полученного согласно примеру 12, исключительно из стигмастерина из примера 3 (приблизительно 72,6 ммоль), в ДМФ (130 мл). Реакционную смесь охлаждали до -25°C (за период приблизительно 40 мин) при интенсивном перемешивании (1200 об./мин). Реакционный сосуд вакуумировали и трижды наполняли водородом (10-12 бар). Смесь перемешивали в течение 16 ч в атмосфере водорода (10-12 бар). Сосуд вакуумировали, заполняли аргоном и нагревали до 20°C при перемешивании. ТСХ реакционной смеси (1:1 гептан:EtOAc, проявляли путем окрашивания молибдатом церия аммония или погружением в ванилин, R_f величины: исходный материал = 0,42, продукт = 0,67) показала полное отсутствие исходного материала. Суспензию разбавляли CH₃CN (120 мл) и H₂O (30 мл) и суспензию отфильтровывали через двойную GFA фильтровальную бумагу и фильтровальный кек промывали CH₃CN (60 мл). Смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. Смесь содержала приблизительно 5% 5Hα изомера.

Оптимизация.

Реакцию гидрирования из данного примера проводили через интермедиат, показанный ниже, и получали оба целевых соединений: 5Hβ соединение и его 5Hα изомер. Испытание растворителя и катализатора проводили для определения условий реакции, которые дают самый высокий выход и самые высокие соотношения 5Hβ изомера к 5Hα изомеру.



Испытание растворителей осуществляли при использовании 10% (мас.) Pd/C катализатора и реакции проводили при комнатной температуре при атмосферном давлении водорода. Реакция, проходящая в MeOH в присутствии NEt₃, была более селективной, чем проходящая в чистом MeOH, причем добавление 10% H₂O снижает 5βH селективность. Реакция в ДМФ обеспечивала наилучшее соотношение β:α. Реакция в пиридине давала низкую конверсию в целевой продукт, при том, что в смеси в основном присутствовали исходный материал и интермедиат.

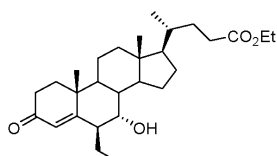
	Растворитель	5H β : α соотношение
A	MeOH	4 : 1
B	MeOH:H ₂ O	2 : 1
C	MeOH:NEt ₃	7 : 1
D	EtOH	3 : 1
E	ИПС	2 : 1
F	EtOAc	2 : 1
G	Пиридин	2 : 1
H	AcOH	1 : 1
I	CPME	1 : 1
J	ДМФ	9 : 1

Реакции в ДМФ и MeOH испытывали в диапазоне температур. В случае реакций, проходящих в ДМФ, температура оказывала существенное влияние на селективность (селективность уменьшается с ростом температуры), хотя небольшое отличие наблюдали для реакций в MeOH.

Реакции в ДМФ и MeOH испытывали в диапазоне коммерчески доступных 5 и 10% (мас.) Pd катализаторов, на подложках из углерода, карбоната кальция, сульфата бария и оксида алюминия.

Реакции проходили в 10 объемах растворителя при -15°C при атмосферном давлении газообразного водорода. В случае реакций, проходящих в ДМФ, давление оказывало более низкое влияние на селективность, чем температура. Эффект разбавления на селективность был незначительным.

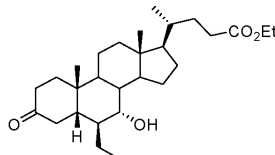
Пример 14. Синтез этилового эфира (6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4-холаен-24-овой кислоты (XIXB)



(XIXB)

ZnCl₂ (600 мг, 4,25 ммоль) загружали в реакционный сосуд и сушили под вакуумом при 180°C в течение 1 ч. Реакционный сосуд охлаждали до температуры окружающего воздуха, добавляли ТГФ (15 мл) и содержимое реакционного сосуда охлаждали до 3°C. Раствор 3 М EtMgBr в Et₂O (1,5 мл, 4,25 ммоль) загружали в реакционный сосуд за период 40 мин, поддерживая температуру ниже 5°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Этиловый эфир (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холаен-24-овой кислоты (соединение (IV)), полученное согласно примеру 11, 0,80 г, 1,93 ммоль, в ТГФ (6 мл) загружали в реакционный сосуд за период 40 мин, поддерживая температуру ниже 5°C. CuCl (20 мг, 0,19 ммоль) загружали в одну порцию и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающего воздуха в течение 16 ч (КП методом ТСХ, 3:7 EtOAc:гептан; проявляли окрашиванием анисовым альдегидом). Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и насыщ. водн.NH₄Cl добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже 10°C. Реакционную смесь отфильтровывали и фильтровальный кек промывали ТВМЕ (12,5 об.). Органическую фазу фильтрата отделяли и водную фазу экстрагировали ТВМЕ (2×12,5 об.). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным NaCl (3×12,5 об.) и концентрировали in vacuo при 40°C.

Пример 15. Синтез этилового эфира (5 β ,6 β ,7 α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-24-овой кислоты (XXB)

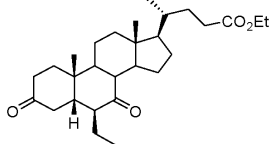


(XXB)

В реакционный сосуд под атмосферой аргона загружали 10% Pd/C (70 мг), а затем неочищенный материал из примера 14 (соединение (XIXB), полученный исключительно из дезоксихолево́й кислоты), в ДМФ (14,6 мл). Смесь охлаждали до -10°C и реакционный сосуд вакуумировали, затем трижды наполняли водородом при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч, поддерживая при этом температуру при -10°C (КП методом ТСХ, элюент 1:1 EtOAc:гептан; проявляли окрашиванием анисовым альдегидом), затем колбу вакуумировали, наполняли аргоном и отфильтровывали через слой цеолита и промывали ДМФ (7 мл). В реакционный сосуд под атмосферой аргона снова загружали 10% Pd/C (70 мг), затем реакционную смесь в ДМФ. Смесь охлаждали до приблизительно -10°C и реакционный сосуд вакуумировали, затем трижды наполняли водородом при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч при -10°C (КП методом

ТСХ, 1:1 EtOAc:гептан; проявляли окрашиванием анисовым альдегидом), затем колбу вакуумировали, наполняли аргоном и отфильтровывали через слой цеолита и промывали ТВМЕ (62,5 об., 50 мл). Фильтрат промывали 10%-ным водн. NaCl (4×25 об.), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* при 40°C. Очистка методом колоночной хроматографии (SiO₂, 0-30% гептана: EtOAc) давала целевое соединение (0,17 г). Продукт был идентичен материалу (соединение (XXA), см. пример 13), полученному из этилового эфира (6β,7α,22E)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты (получен из стигмастерина, т.е. растительного происхождения).

Пример 16. Синтез этилового эфира (5β,6β)-3,7-диоксо-6-этил-холан-24-овой кислоты (XXIA)



(XXIA)

Способ 1.

Раствор реагента Джонса (Jones), полученного из CrO₃ (1,10 г, 11 ммоль) в H₂SO₄ (1,4 мл) и смешанного с 5 мл воды, добавляли по каплям в раствор этилового эфира (6β,5β,7α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-24-овой кислоты (соединение (XXA)), полученной согласно примеру 15, 0,18 г, 0,40 ммоль), в ацетоне (10 мл) до сохранения оранжевой окраски. Реакционную смесь останавливали с помощью ИПС (1 мл), отфильтровывали через 0,45 мкм-вый нейлоновый шприцевый фильтр и фильтр промывали ацетоном (10 мл). Объединенные фильтрат и смыв концентрировали, остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой (2×10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл), объединенные EtOAc фазы концентрировали и остаток растворяли и концентрировали из толуола (20 мл), затем ацетона (20 мл) с получением прозрачного масла, содержащего целевое соединение (185 мг).

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 4,12 (2H, к, J=7,1), 2,42 (1H, т, J=11,4), 2,38-2,17 (6H, м), 2,09-1,74 (9H, м), 1,68-1,11 (17H, м), 0,93 (3H, д, J=6,5), 0,85 (3H, т, J=7,4), 0,72 (3H, с).

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ = 214,5, 211,4, 174,0, 60,1, 57,1, 55,1, 50,3, 48,4, 47,3, 44,9, 43,6, 43,1, 39,2, 35,8, 35,2 (x2), 34,9, 31,3, 30,9, 28,1, 24,6, 23,7, 23,4, 21,7, 18,3, 14,2, 12,6, 12,2.

(IR) ν_{max} (см⁻¹): 2950, 2872, 1709, 1461, 1377, 1304, 1250, 1177, 1097, 1034;

HRMS (ESI-TOF) m/z: (M+H)⁺ вычислено для C₂₈H₄₅O₄ 445,3318; обнаружено: 445,3312;

Способ 2.

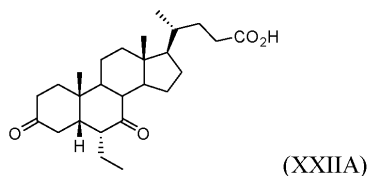
В раствор соединения (XXA), полученного согласно примеру 15 (41,0 г неочищенной массы), в безводном CH₂Cl₂ (600 мл) при 0°C порциями добавляли твердый DMP (34,0 г, 80,2 ммоль) за период 20 мин (экзотермическая реакция). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 2 ч, затем добавляли дополнительную порцию DMP (4,0 г, 9,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали через GFA фильтр и твердое вещество промывали с помощью CH₂Cl₂ (50 мл), фильтрат интенсивно перемешивали с 10%-ным водн. Na₂S₂O₃ и 2%-ным водн. NaHCO₃ (100 мл) в течение 20 мин. Фазы разделяли и водную экстрагировали CH₂Cl₂ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 M NaOH (100 мл). Смесь разбавляли CH₂Cl₂ (300 мл) и фазы разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток (мутное коричневое масло) растворяли в ТВМЕ (600 мл) и промывали 1 M NaOH (100 мл) и NaCl (3×100 мл). Органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением темно-желтого текучего масла с массой неочищенного вещества 38,1 г. Масло растворяли в EtOH (400 мл) и перемешивали с активированным углем (10 г) при 50°C, затем смесь отфильтровывали, уголь промывали EtOH (200 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением целевого соединения в виде желтого масла (35,9 г).

Способ 3.

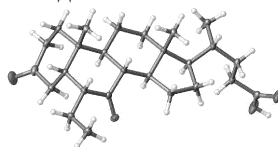
Раствор соединения (XXA), полученного согласно примеру 15 (218 ммоль), в ДМФ (450 мл), CH₃CN (540 мл) и H₂O (90 мл) загружали в 2-литровый сосуд и охлаждали до 9°C, затем загружали AcOH (180 мл), а после NaBr (4,1 г). Раствор гипохлорита натрия (~10,5% мас./об., 450 мл) добавляли по каплям за период 1,5 ч, поддерживая температуру внутри при 5-6°C, затем смесь перемешивали в течение 5 ч при 7°C. ТСХ реакционной смеси показала, что исходный материал полностью израсходован (КП методом ТСХ, элюент EtOAc:гептан 3:7, R_f для этилового эфира (5β,6β,7α)-6-этил-7-гидрокси-3-оксо-холан-24-овой кислоты (соединения (XXA)) = 0,34; этилового эфира (5β,6β)-3,7-диоксо-6-этил-холан-24-овой кислоты (соединения (XXIA)) = 0,45). Раствор водного 10% мас./об. Na₂SO₃ (360 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру внутри при 8-10°C, затем добавляли по каплям H₂O (270 мл) и смесь перемешивали при 5°C в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали H₂O (720 мл). Твердое вещество затем растворяли в ТВМЕ (1,1 л) и затем промывали водным NaHCO₃ (300 мл) и 10%-ным раствором соли (300 мл). Органическую фазу затем перемешивали с активированным углем (10 г) в течение 20 мин при 40°C, обрабатывали безводным MgSO₄ (5 г) и отфильтровывали *via* GFA фильтровальную бумагу, фильтровальный кек промывали ТВМЕ (50 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением целевого соединения в виде светло-коричневого масла,

которое затвердевает при стоянии (82,7 г).

Пример 17. Синтез (5 β ,6 α)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты (XXIIA)



В колбу на 500 мл загружали 0,5 об. 0,5 М NaOH (9 мл), затем этилового эфира (5 β ,6 β)-3,7-диоксо-6-этилхолан-24-овой кислоты из примера 16 (соединение (XXIA), 18,00 г, 1 экв.) и затем ИПС (180 мл, 10 об.) Смесь нагревали до 60 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C и выдерживали до получения раствора (10-15 мин). Оставшийся 0,5 М NaOH раствор (171 мл, 9,5 об.) загружали за период 20 мин и затем реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3,5 ч при 60 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C. ИПС удаляли под вакуумом при 60 $^{\circ}$ C и затем вносили 2 М HCl (8 мл) до pH 9. Загружали EtOAc (90 мл, 5 об.), затем 2 М HCl (54 мл) до pH 1. После интенсивного перемешивания проводили разделение фаз. Водную фазу снова экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (90 мл, 5 об.) и затем объединенные органические фазы промывали водой (54 мл, 3 об.), затем тремя порциями 10%-ного водн. NaCl (3 $\times$ 54 мл, 3 $\times$ 3 об.). Органическую фазу обрабатывали активированным углем (порошок размером 100 меш, 3,37 г, $\sim$ 0,20 мас.-экв.) в течение 12 мин и затем отфильтровывали через GF/B. Концентрирование при 50 $^{\circ}$ C in vacuo давало целевое соединение в виде светло-желтой пены с количественным выходом.



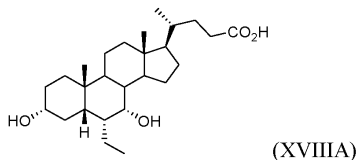
^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 2,74 (1H, дд, J =12,8, 5,4 Гц), 2,47 (1H, т, J =12,5 Гц), 2,43-0,90 (32H, м), 0,81 (3H, т, J =7,4 Гц), 0,70 (3H, s).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ = 212,1, 210,6, 179,4, 54,9, 52,4, 52,3, 50,0, 48,9, 43,7, 42,7, 38,9, 38,3, 36,7, 36,0, 35,5, 35,2, 30,9, 30,7, 28,2, 24,6, 22,9, 22,3, 18,6, 18,3, 12,1, 11,8.

(IR) ν_{max} (cm^{-1}): 2939, 2873, 1706, 1458, 1382, 1284,8.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_4$ 417,3005; обнаружено: 417,2997; Тпл. = 71,2-75,9 $^{\circ}$ C.

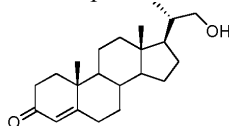
Пример 18. Синтез (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-этил-3,7-дигидрохсолан-24-овой кислоты (соединение (XVIIIА), обетихолева кислота)



В раствор неочищенной (5 β ,6 α)-3,7-диоксо-6-этил-холан-24-овой кислоты (соединение (XXIIA), полученное согласно примеру 17, 21,7 г неочищенной массы) в H_2O (260 мл) и 50% NaOH (15,2 мл) при 90 $^{\circ}$ C добавляли, по каплям, раствор NaBH_4 (4,4 г, 116,3 ммоль) в водн. NaOH (получен из 25 мл H_2O и 0,8 мл 50% NaOH). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до 60 $^{\circ}$ C и 2 М раствор HCl (200 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании. Затем в реакционную колбу загружали $n\text{-BuOAc}$ (100 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Фазы разделяли и водную фазу (pH 1/2) экстрагировали $n\text{-BuOAc}$ (100 мл). Объединенные органические фазы промывали 2 М HCl (50 мл) и 10% водн. NaCl (100 мл). Органический растворитель отгоняли при пониженном давлении при 70-80 $^{\circ}$ C. Остаток (густое масло) растворяли в $n\text{-BuOAc}$ (60 мл) при 70 $^{\circ}$ C и давали ему постепенно охладиться до комнатной температуры, затем выдерживали при 6 $^{\circ}$ C в течение 2 ч. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали холодным $n\text{-BuOAc}$ (20 мл), затем сушили под вакуумом при 70 $^{\circ}$ C в течение 5 ч с получением целевого соединения в виде белого твердого вещества (8,2 г).

Примеры 19-36. Синтез других прекурсоров эпексидирования

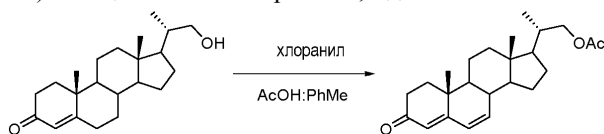
Пример 19. Синтез (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4-ен-3-она



(20S)-20-Гидроксиметил-прегна-4-ен-3-он (НМРО) можно получить путем хемоселективного восстановления динорхоненальдегида ((20S)-20-формилпрегн-4-ен-3-она) с помощью NaBH_4 в первичном

спирте (Barry M. Trost, Alvin C. Lavoie J. Am. Chem. Soc., 1983, 105 (15), 5075-5090, включена в данный документ посредством ссылки).

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

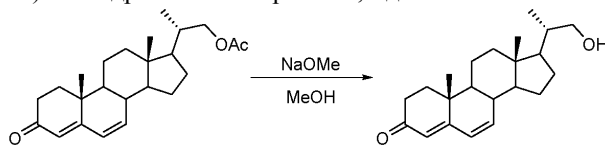


НМРО (300 г, 0,913 моль) загружали в реакционный сосуд, затем AcOH (0,9 л) и толуол (0,3 л) при перемешивании. Затем загружали р-хлоранил (245 г, 1,00 моль) и реакционную смесь нагревали до 110°C и выдерживали при этой температуре в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до 5°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и фильтровальный кек промывали холодной смесью 3:1 AcOH:толуол (4×150 мл) и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в ацетоне (900 мл), затем 3,5% мас./мас. водного NaOH (3,0 л) добавляли по каплям при перемешивании, поддерживая температуру ниже 30°C. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации и фильтровальный кек промывали смесью 1:1 ацетон:вода (1,5 л). Фильтровальный кек затем суспендировали в смеси 1:1 ацетон:вода (600 мл) при 20°C, отфильтровывали и промывали смесью 1:1 ацетон:вода (1,0 л). Твердое вещество сушили под вакуумом при 65-70°C с получением целевого продукта (224 г, 67%) в виде твердого вещества цвета дубовой коры.

^1H (400 МГц, CDCl_3) 6,17-6,12 (1H, м, C6-CH), 6,10 (1H, дд, $J=9,9$, 2,0, C7-CH), 5,68 (1H, с, C4-CH), 4,10 (1H, дд, $J=10,7$, 3,5 Гц, C22- CH_aH_b), 3,79 (1H, дд, $J=10,7$, 7,4 Гц, C22- CH_aH_b), 2,58 (1H, ддд, $J=17,9$, 14,4, 5,4 Гц, C2- CH_aH_b), 2,49-2,39 (1H, м, C2- CH_aH_b), 2,20 (1H, шир. т, $J=10,2$ Гц, C8-CH), 2,10-1,97 (1H, м), 2,06 (3H, с, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), 1,96-1,66 (4H, м), 1,62-1,53 (1H, м), 1,52-1,16 (8H, м), 1,12 (3H, с, C19- CH_3), 1,04 (3H, д, $J=6,6$ Гц, C21- CH_3), 0,79 (3H, с, C18- CH_3);

^{13}C (100 МГц, CDCl_3) 199,6, 171,3, 163,8, 141,2, 127,9, 123,6, 69,4, 53,2 Гц, 52,6, 50,7, 43,6, 39,4, 37,7, 36,1, 35,8, 33,9, 33,9, 27,6, 23,8, 21,0, 20,7, 17,1, 16,3, 11,9.

Пример 21. Синтез (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она



(20S)-20-Ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-он (25 г, 67,5 ммоль) суспендировали в MeOH (250 мл) и метоксид натрия (25% мас./об. раствор в MeOH) добавляли до достижения pH 12. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. pH доводили до 4 путем добавления смолы Finex CS08GH⁺. Смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, подвергали азеотропной перегонке в PhMe (2×250 мл). Остаток сушили в вакуумной печи при 30°C в течение 48 ч с получением целевого продукта (22,15 г, 99%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H (400 МГц, CDCl_3) 6,16-6,11 (1H, м, C7-CH), 6,09 (1H, дд, $J=9,9$, 2,3 Гц, C6-CH), 5,67 (1H, с, C4-CH), 3,65 (1H, дд, $J=10,5$, 3,3 Гц, C22- CH_aH_b), 3,59 (1H, дд, $J=10,5$, 6,7 Гц, C22- CH_aH_b), 2,57 (1H, ддд, $J=18,0$, 14,4, 5,5, C2- CH_aH_b), 2,45-2,38 (1H, м, C2- CH_aH_b), 2,19 (1H, шир. т, $J=10,4$ Гц, C8-CH), 2,11-1,76 (5H, м), 1,71 (1H, тд, $J=13,9$, 5,3 Гц, C1- CH_aH_b), 1,65-1,16 (9H, м), 1,11 (3H, с, C19- CH_3), 1,06 (3H, д, $J=6,6$ Гц, C21- CH_3), 0,78 (3H, с, C18- CH_3);

^{13}C (100 МГц, CDCl_3) 199,7, 164,0, 141,4, 127,9, 123,5, 67,8, 53,2, 52,3, 50,7, 43,5, 39,4, 38,7, 37,8, 36,1, 33,9, 33,9, 27,6, 23,8, 20,7, 16,7, 16,3, 12,0.

Пример 22. Синтез (20S)-20-трет-бутилдиметилсилиоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она



(20S)-20-Гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-он (1,00 г, 3,04 ммоль) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (10 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли имидазол (414 мг, 6,09 ммоль) и TBDMSCl (551 мг, 3,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и воду (20 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (20 мл), насыщенным водным хлоридом натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (890 мг, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H (400 МГц, CDCl_3) 6,14 (1H, дд, $J=9,9$, 1,3 Гц, C7-CH), 6,09 (1H, дд, $J=9,8$, 2,4 Гц, C6-CH), 5,66 (1H, с, C4-CH), 3,58 (1H, дд, $J=9,7$, 3,4 Гц, C22- CH_aH_b), 3,28 (1H, дд, $J=9,7$, 7,2 Гц, C22- CH_aH_b), 2,57 (1H, ддд, $J=17,9$, 14,4, 5,4 Гц, C2- CH_aH_b), 2,47-2,37 (1H, м, C2- CH_aH_b), 2,19 (1H, шир. т, $J=10,3$ Гц, C8-CH), 2,07

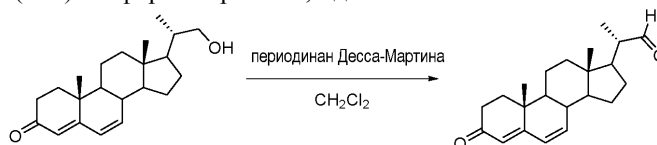
(1H, дт, J=12,9 Гц, 3,3), 2,00 (1H, дд, J=8,5, 2,1 Гц), 1,94-1,63 (3H, м), 1,60-1,15 (9H, м), 1,11 (3H, с, C19-CH₃) 1,00 (3H, д, J=6,7 Гц, C21-CH₃), 0,89 (9H, с, SiC(CH₃)₃), 0,77 (3H, с, C18-CH₃) 0,03(6H, с, Si(CH₃)₂);

δC (100 МГц, CDCl₃); 199,6, 163,9, 141,5, 127,8, 123,5, 67,7, 53,2, 52,5, 50,7, 43,5, 39,4, 39,0, 37,8, 36,1, 34,0, 33,9, 27,6, 25,9, 25,9, 25,9, 23,9, 20,7, 18,4, 16,9, 16,3, 12,0, -5,3, -5,4;

(IR) ν_{max} (см⁻¹): 3027, 2956, 2930, 2891, 2857, 1677, 1077, 753;

HRMS (ESI-TOF) m/z: (M+H)⁺ вычислено для C₂₈H₄₆O₂Si 442,3267, обнаружено 443,3338.

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



(20S)-20-Гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-он (3,01 г, 9,16 ммоль) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (60 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Перйодинан Десса-Мартина (Dess-Martin) (5,83 г, 13,7 ммоль) добавляли порциями за период 10 мин, давали реакционной смеси медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 22 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями смесь 10%-ного водн. Na₂S₂O₃ и 2%-ного водн. NaHCO₃ 1:1 (75 мл). Добавляли CH₂Cl₂ (50 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (1,23 г, 41%) в виде слабоокрашенного желтого твердого вещества.

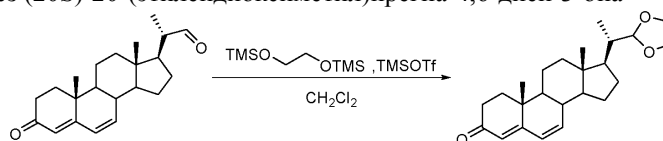
δH (400 МГц, CDCl₃) 9,59 (1H, д, J=3,2, CHO), 6,12 (2H, с, C6-CH и C7-CH), 5,68 (1H, с, C4-CH), 2,58 (1H, ддд, J=17,9, 14,4 Гц, 5,4), 2,49-2,36 (2H, м), 2,22 (1H, т, J=10,6 Гц, C8-CH), 2,08-1,81 (4H, м), 1,73 (1H, тд, J=13,8, 5,1, C1-CH_aH_b), 1,65-1,20 (8H, м), 1,15 (3H, д, J=6,9 Гц, C21-CH₃), 1,13 (3H, с, C19-CH₃), 0,82 (3H, д, C18-CH₃);

δC (100 МГц, CDCl₃) 204,6, 199,5, 163,6, 140,8, 128,1, 123,7, 52,8, 50,8, 50,7, 49,4, 44,0, 39,2, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 27,0, 24,1, 20,6, 16,3, 13,5, 12,3;

(IR) ν_{max} (см⁻¹): 3030, 2934, 2706, 1717, 1655, 1615, 15811;

HRMS (ESI-TOF) m/z: (M+H)⁺ вычислено для C₂₂H₃₀O₂ 326,2246; обнаружено 327,2318.

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



В раствор (20S)-20-формилпрегна-4,6-диен-3-она (3,89 г, 12 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 об., 20 мл) под атмосферой аргона добавляли 1,2-бис-(триметилсилилокси)этан (2,94 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли TMSOTf (108 мкл, 0,6 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл) и промывали водой (2× 100 мл) и 5% водн. NaCl (100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала целевой продукт (2,42 г, 55%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества.

δH (700 МГц, CDCl₃) 6,12 (2H, м), 5,67 (1H, м), 4,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 3,94 (2H, м), 3,86 (2H, м), 2,56 (1H, м), 2,43 (1H, м), 2,19 (1H, т, J=10,6 Гц), 2,05-1,95 (3H, м), 1,85 - 1,20 (11H, м), 1,11 (3H, с), 0,95 (3H, д, J=6,7), 0,77 (3H, с).

δC (176 МГц, CDCl₃) 199,7, 163,9, 141,4, 127,9, 123,6, 105,6, 65,3, 65,1, 52,9, 52,2, 50,6, 43,7, 39,3, 39,3, 37,8, 36,1, 34,0, 33,9, 27,3, 23,9, 20,67, 16,3, 11,7, 11,6.

Пример 25. Синтез (20S)-20-(1-метилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она



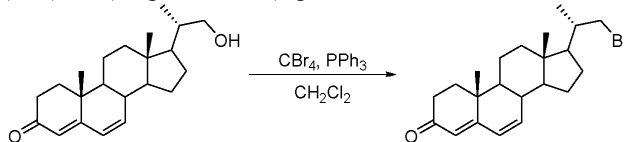
В раствор (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 3,05 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли DMAP (19 мг, 0,15 ммоль). MsCl (1,18 мл, 15,2 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли по каплям воду (10 мл). EtOAc (20 мл) добавляли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 2 М-ным водн. HCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (1,01 г, 82%) в виде оранжевого твердого вещества.

δH (400 МГц, CDCl₃) 6,12 (2H, шир. с, C6-CH и C7-CH), 5,68 (1H, с, C4-CH), 4,21 (1H, дд, J=9,4,

3,2 Гц, C22-CH_aH_b), 4,01 (1H, дд, J=9,4, 6,6 Гц, C22-CH_aH_b), 3,01 (3H, с, OS(O₂)CH₃), 2,58 (1H, ддд, J=18,0, 14,4, 5,5 Гц, C2-CH_aH_b), 2,49-2,39 (1H, м, C2-CH_aH_b), 2,21 (1H, шир. т, J=10,5 Гц, C8-CH), 2,09-1,80 (5H, м), 1,73 (1H, тд, J=13,8, 5,2 Гц, C1-CH_aH_b), 1,63-1,53 (1H, м), 1,52-1,18 (7H, м), 1,13 (3H, с, C19-CH₃), 1,12 (3H, д, J=6,1 Гц C21-CH₃), 0,80 (3H, с, C18-CH₃);

δC (100 МГц, CDCl₃) 199,5, 163,6, 140,9, 128,0, 123,7, 74,8, 53,1, 51,8, 50,6, 43,6, 39,3, 37,7, 37,2, 36,3, 36,0, 33,9, 33,9, 27,5, 23,8, 20,6, 16,9, 16,3, 12,0.

Пример 26. Синтез (20S)-20-(1-бромометил)прегна-4,6-диен-3-она

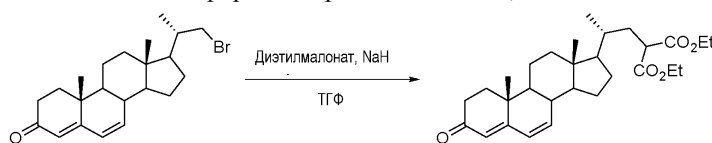


В раствор (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 3,05 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли тетрабромид углерода (1,52 г, 4,57 ммоль). Добавляли трифенилфосфин (1,20 г, 4,57 ммоль) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Слои разделяли и органический слой промывали 5%-ным водн. NaHCO₃ (20 мл), 10%-ным водн. NaCl (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% ацетон в гептане) с получением целевого продукта (980 мг, 82%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

δH (400 МГц, CDCl₃) 6,09-6,00 (2H, м, C6-CH и C7-CH), 5,59 (1H, с, C4-CH), 3,43 (1H, дд, J=9,8, 2,7 Гц, C22-CH_aH_b), 3,29 (1H, дд, J=9,8, 5,8 Гц, C22-CH_aH_b), 2,50 (1H, ддд, J=17,9, 14,4, 5,4 Гц, C2-CH_aH_b), 2,40-2,30 (1H, м, C2-CH_aH_b), 2,13 (1H, шир. т, J=9,8 Гц, C8-CH), 2,01-1,57 (5H, м), 1,55-1,45 (1H, м), 1,44-1,10 (8H, м), 1,05 (3H, с, C19-CH₃), 1,03 (3H, д, J=6,5 Гц, C21-CH₃) 0,72 (3H, с, C18-CH₃);

δC (100 МГц, CDCl₃) 199,2, 163,6, 141,0, 127,9, 123,6, 53,5, 53,1, 50,6, 43,4, 43,3, 39,2, 37,7, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 27,4, 23,6, 20,6, 18,6, 16,3, 12,3.

Пример 27. Синтез диэтилового эфира 23-карбокси-3-оксо-4,6-халадиен-24-овой кислоты

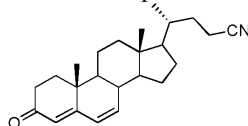


Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 226 мг, 5,64 ммоль) суспендировали в безводном ТГФ (10 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Диэтилмалонат (1,17 мл, 7,68 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Раствор (20S)-20-(бромометил)прегна-4,6-диен-3-она (1,00 г, 2,56 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). EtOAc (25 мл) добавляли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали 10% водн. NaCl (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% ацетон в гептане) с получением целевого продукта (1,00 г, 83%) в виде прозрачного масла.

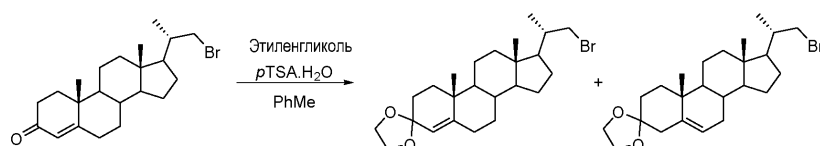
δH (400 МГц, CDCl₃) 6,17-6,07 (2H, м, C6-CH и C7-CH), 5,67 (1H, с, C4-CH), 4,29-4,14 (4H, м, 2× C(O)OCH₂), 3,44 (1H, дд, J=10,9, 3,7 Гц, EtO₂CCH), 2,57 (1H, ддд, J=17,9, 14,4, 5,4 Гц, C2-CH_aH_b), 2,43 (1H, дddd, J=17,8, 5,1, 2,0, 0,8 Гц, C2-CH_aH_b), 2,24-2,12 (2H, м), 2,10-1,93 (3H, м), 1,87-1,77 (1H, м), 1,71 (1H, тд, J=16,2, 5,2 Гц, C1-CH_aH_b), 1,59-1,35 (4H, м), 1,34-1,14 (12H, м), 1,11 (3H, с, C18-CH₃) 0,96 (3H, д, J=6,2 Гц, C21-CH₃), 0,75 (3H, с, C19-CH₃).

δC (100 МГц, CDCl₃) 199,5, 170,0, 169,6, 163,8, 141,3, 127,9, 123,6, 61,4, 61,2, 56,2, 53,4, 50,6, 49,8, 43,5, 39,5, 37,7, 36,1, 35,0, 34,3, 34,0, 33,9, 28,0, 23,7, 20,7, 18,2, 16,3, 14,2, 14,1, 11,9.

Пример 28. Синтез 3-оксо-4,6-халадиено-24-нитрила



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

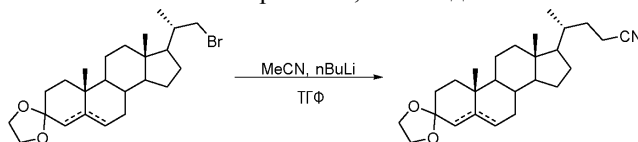


В раствор (20S)-20-бромометил-4-прегнен-3-она (1,00 г, 2,59 ммоль) и этиленгликоля (2,0 мл, 36,25 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли рТСА-Н₂O (9,86 мг, 0,05 ммоль) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при использовании дистиллятора Дина-Старка в течение 5 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры перед тем, как вылить ее в 5%-ный водн. NaHCO₃ (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. Образец очищали методом колоночной хроматографии (гептан/EtOAc) с получением смеси (20S)-20-бромометил-3,3-этилендиокси-4-прегнена и (20S)-20-бромометил-3,3-этилендиокси-5-прегнена с выходом 68% (отношение Δ⁵:Δ⁴ приблизительно составляло 3,6:1).

¹H (700 МГц, CDCl₃) 5,35 (0,8H, дт, J=4,4, 2,2 Гц), 5,23 (0,2H, с), 4,02-3,96 (4H, м, CH₂O), 3,51 (0,8H, дд, J=9,7, 2,7), 3,51-3,49 (0,2H, м), 3,34 (0,8H, дд, J=9,7, 6,0), 3,33 (0,2H, дд, J=9,7, 6,1), 2,56 (0,8H, дк, J=14,1, 2,9 Гц), 2,20 (0,2H, тд, J=13,9, 4,9, 1,8 Гц), 2,12 (0,8H, дд, J=14,2, 2,9 Гц), 2,05 (0,2H, дд, J=14,0, 4,2, 2,4 Гц), 1,99-1,93 (2H, м), 1,91-1,83 (1H, м), 1,81-1,75 (2H, м), 1,74-1,62 (4H, м), 1,60 (0,8H, с), 1,561,51 (1H, м), 1,50-1,41 (2H, м), 1,37-1,25 (3H, м), 1,21 (1H, тд, J=6,5, 4,2 Гц), 1,17-1,04 (3H, м), 1,09 (3H, д, J=6,4), 1,03 (3H, с), 1,01-0,84 (0,8H, м), 0,71 (2,4H, с), 0,70 (0,6H, с);

¹³C (176 МГц, CDCl₃) 151,6, 140,2, 122,1, 119,65, 109,5, 106,2, 64,6, 64,5, 64,2, 64,2, 56,4, 55,7, 53,8, 53,7, 53,7, 49,6, 43,6, 43,5, 42,5, 42,4, 41,8, 39,5, 39,5, 37,9, 37,8, 37,4, 36,6, 36,3, 35,8, 34,9, 32,4, 32,1, 31,9, 31,9, 31,7, 31,1, 30,0, 27,6, 27,6, 24,2, 24,1, 21,0, 18,9, 18,7, 18,6, 17,6, 12,3, 12,2.

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



Методика А.

Раствор, содержащий MeCN (26,0 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (1,85 мл), охлаждали до -78°C под током аргона и nBuLi (0,32 мл, 2 М в циклогексане, 0,63 ммоль) добавляли по каплям за период 2 мин. В эту смесь добавляли по каплям раствор, содержащий (20S)-20-бромометил-3,3-этилендиокси-4-прегнен и (20S)-20-бромометил-3,3-этилендиокси-5-прегнен (185 мг, 0,423 ммоль) в ТГФ (2,15 мл), за период 30 мин. Реакционной смеси давали нагреться до 0°C за период 4 ч, охлаждали до -78°C и гасили 10%-ным водн. NH₄Cl (3 мл). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и 10% водн. NH₄Cl (20 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл), и объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле при использовании смеси гептан: EtOAc (5:1) в качестве элюента. Фракцию, содержащую 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрил и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрил, получали с выходом 49% (отношение Δ⁵:Δ⁴ составляло приблизительно 7:1).

¹H (700 МГц, CDCl₃) 5,35 (0,9H, дт, J=4,5, 2,2 Гц), 5,2 (0,1H, шир. с), 4,02-3,86 (4H, м), 2,56 (0,9H, дк, J=14,2, 2,9 Гц), 2,39-2,34 (0,1H, м), 2,34 (0,9H, дд, J=16,9, 8,6, 5,1 Гц), 2,27 (0,9H, дт, J=16,8, 8,4 Гц), 2,27 (0,1H, дт, J=16,8, 8,4 Гц), 2,20 (0,1H, тд, J=13,9, 5,0, 1,8 Гц), 2,12 (0,9H, дд, J=14,2, 3,0 Гц), 2,05 (0,1H, дд, J=13,8, 4,4, 2,2 Гц), 2,01-1,95 (2H, м), 1,87-1,75 (4H, м), 1,73-1,70 (0,3H, м), 1,69-1,59 (3,4H, м), 1,58-1,52 (2H, м), 1,50-1,43 (2H, м), 1,39-1,25 (4,6H, м), 1,18 (1H, тд, J=6,5, 4,2 Гц), 1,14-0,99 (4H, м), 1,03 (3H, с), 0,96 (2,7H, д, J=6,6 Гц), 0,94 (0,3H, д, J=6,7 Гц), 0,88 (0,9H, т, J=14,3 Гц), 0,70 (2,7H, с), 0,70 (0,3H, с);

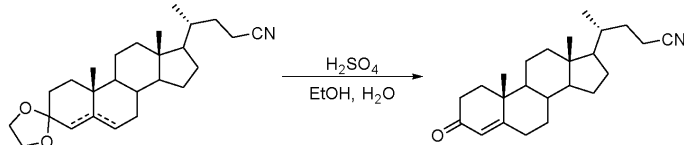
¹³C (176 МГц, CDCl₃) 151,6, 140,1, 122,1, 120,2, 119,6, 109,5, 106,2, 64,6, 64,4, 64,2, 56,7, 56,0, 55,5, 55,5, 53,8, 49,6, 42,6, 42,5, 41,8, 39,8, 39,7, 37,4, 36,6, 36,3, 35,7, 35,2, 35,2, 34,9, 32,4, 32,1, 31,9, 31,7, 31,6, 31,5, 31,1, 30,0, 29,7, 28,1, 28,1, 24,2, 24,1, 21,0, 18,9, 17,9, 17,9, 17,6, 14,3, 14,2, 14,1, 12,0, 11,9.

Методика В.

Раствор MeCN (2,06 мл, 39,43 ммоль) в ТГФ (34 мл) добавляли по каплям за период 1,2 ч в раствор nBuLi (19,72 мл, 2 М в циклогексане, 39,43 ммоль) в ТГФ (69 мл) при -60°C под током аргона. В полученную белую суспензию добавляли по каплям раствор, содержащий (20S)-20-бромометил-3,3-этилендиокси-4-прегнен и (20S)-20-бромометил-3,3-этилендиокси-5-прегнен (6,9 г, 15,77 ммоль) в ТГФ (69 мл), за период 1,2 ч. Образующуюся густую суспензию нагревали до 0°C за период 15 мин и добавляли по каплям воду (69 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл).

Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (2×100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиентной смеси EtOAc в гептане в качестве элюента. Получали фракцию, содержащую 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрил и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрил, которая также содержала продукт двойного алкилирования MeCN (массой 3,88 г).

Синтез 3-оксо-4-холено-24-нитрила

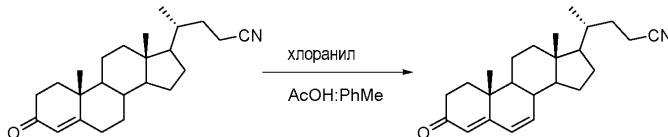


В раствор 3,3-этилендиокси-4-холено-24-нитрила и 3,3-этилендиокси-5-холено-24-нитрила (3,75 г, 9,43 ммоль) в EtOH (75 мл), добавляли раствор H_2SO_4 (1 мл, конц., 18,86 ммоль) в воде (7,5 мл). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 мин и охлаждали до комнатной температуры. Белое твердое вещество удаляли путем фильтрации и фильтровальный кек промывали EtOH (2×20 мл). Пиридин (3 мл) добавляли в объединенные смыв и фильтрат и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали 1 М-ным водн. H_2SO_4 (100 мл), 5%-ным водн. NaHCO_3 (100 мл), 5%-ным водн. NaCl (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (2,36 г).

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,72 (1H, с, C4-CH), 2,45-2,25 (6H, м), 2,04-2,00 (2H, м), 1,89-1,82 (3H, м), 1,69 (1H, тд, $J=7,0, 4,6$ Гц), 1,67-1,62 (1H, м), 1,59-1,51 (3H, м), 1,44 (1H, кд, $J=13,1, 4,0$ Гц), 1,39-1,25 (2H, м), 1,20-1,10 (3H, м), 1,18 (3H, с), 1,05-0,99 (2H, м), 0,96 (3H, д, $J=6,6$ Гц), 0,95-0,91 (1H, м), 0,73 (3H, с);

^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,6 (C=O), 171,4 (C=CH), 123,8 (C=CH), 120,2 (CN), 55,8, 55,5, 53,7, 42,6, 39,6, 38,6, 35,7, 35,6, 35,1, 34,0, 32,9, 32,0, 31,5, 28,1, 24,1, 21,0, 17,9, 17,4, 14,3, 12,0.

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

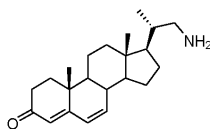


В раствор 3-оксо-4-холено-24-нитрила (2,25 г, 0,64 ммоль) в толуоле (2,25 мл) и AcOH (6,75 мл) добавляли хлоранил (1,72 г, 0,70 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин и затем давали ей охладиться до комнатной температуры. Смесь отфильтровывали, промывали смесью AcOH:толуол (3:1, 20 мл) и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток концентрировали из толуола (3×40 мл) и ацетона (3×40 мл) и затем растворяли в ацетоне (6,75 мл). Раствор загружали в водный раствор NaOH (22,5 мл, 3% мас./об.) и образовавшееся липкое твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали смесью вода: ацетон (2×20 мл, 2:1). Твердое вещество очищали путем хроматографии на силикагеле при использовании градиентной смеси EtOAc в гептане в качестве элюента с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (1,33 г, выход 59%).

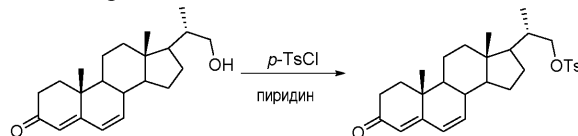
^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,13 (1H, д, $J=11,0$), 6,10 (1H, дд, $J=9,8, 2,3$ Гц), 5,67 (1H, с), 2,57 (1H, ддд, $J=17,9, 14,5, 5,4$ Гц), 2,45-2,41 (1H, м), 2,39 (1H, ддд, $J=17,0, 8,3, 5,1$ Гц), 2,29 (1H, дт, $J=16,8, 8,4$ Гц), 2,20 (1H, т, $J=10,6$ Гц), 2,05 (1H, дт, $J=12,9, 3,4$ Гц), 2,00 (1H, ддд, $J=13,2, 5,3, 2,0$ Гц), 1,95-1,89 (1H, м), 1,88-1,80 (2H, м), 1,71 (1H, тд, $J=9,7, 1,3$ Гц), 1,62-1,54 (2H, м), 1,44 (1H, кд, $J=9,7, 1,3$ Гц), 1,41-1,34 (2H, м), 1,30 (1H, ддд, $J=24,0, 11,7, 5,8$ Гц), 1,25-1,19 (3H, м), 1,17 (1H, к, $J=9,5$ Гц), 1,11 (3H, с), 0,97 (3H, д, $J=6,7$), 0,78 (3H, с);

^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,6, 163,8, 141,1, 127,9, 123,6, 120,1, 55,4, 53,4, 50,6, 43,6, 39,5, 37,7, 36,0, 35,2, 34,0, 33,9, 31,4, 28,1, 23,7, 20,6, 17,9, 16,3, 14,4, 11,9.

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



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

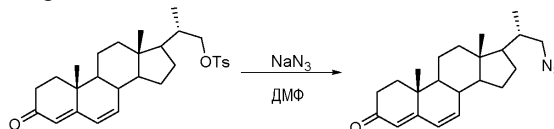


В раствор (20S)-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,50 г, 4,58 ммоль) в пиридине (50 мл) при 0°C добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (1,79 г, 9,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при температуре окружающей среды в течение 17 ч. Реакцию останавливали с помощью 1 М водн. HCl (75 мл) и разбавляли этилацетатом (150 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл), 5% водн. бикарбонатом натрия (75 мл), 5% водн. NaCl (50 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (1,59 г, 72%) в виде желтого порошка. R_f : 0,36 (3:2, гептан:этилацетат).

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 7,78 (2H, д, J =8,2 Гц, Ar-H), 7,35 (2H, д, J =8,2 Гц, Ar-H), 6,10 (2H, br. s, C6H и C7H), 5,67 (1H, с, C4H), 3,97 (1H, дд, J =9,3, 3,2 Гц, C22H), 3,80 (1H, дд, J =9,3, 6,4 Гц, C22H), 2,56 (1H, ддд, J =17,6, 14,6, 5,6 Гц, C2H), 2,45-2,41 (4H, м, C2H и Ts-CH₃), 2,17 (1H, т, J =10,5 Гц), 2,01-1,96 (2H, м), 1,80-1,67 (4H, м), 1,54 (1H, дк, J =13,5, 3,1 Гц), 1,41 (1H, кд, J =13,1, 3,9 Гц), 1,30-1,23 (3H, м), 1,23-1,17 (3H, м), 1,10 (3H, с, C19H), 1,00 (3H, д, J =6,7 Гц, C21H), 0,73 (3H, с, C18H).

^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 197,9, 162,0, 142,9, 139,2, 131,3, 128,0, 126,2, 126,1, 121,9, 73,6, 51,3, 49,9, 48,8, 41,7, 37,4, 35,9, 34,4, 34,3, 32,2, 32,1, 25,6, 21,9, 20,0, 18,8, 15,1, 14,5, 10,1.

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

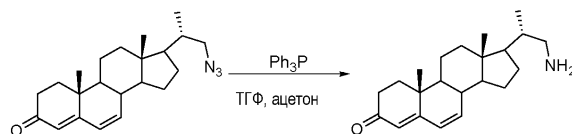


В суспензию (20S)-тозилоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она (1,58 г, 3,27 ммоль) в ДМФ (24 мл) и воды (59 мкл) добавляли азид натрия (273 мг, 4,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали 2%-ным водн. раствором бикарбоната натрия (50 мл) при 40°C и разбавляли этилацетатом (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали 2% водн. бикарбонатом натрия (50 мл), 5% водн. NaCl (50 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (1,01 г, выход 91%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. R_f : 0,54 (3:2, гептан:этилацетат).

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,12 (1H, д, J =9,9 Гц, C6H), 6,10 (1H, дд, J =9,9, 2,1 Гц, C7H), 5,67 (1H, с, C4H), 3,38 (1H, дд, J =11,9, 3,3 Гц, C22H), 3,07 (1H, дд, J =11,9, 7,3 Гц, C22H), 2,57 (1H, ддд, J =17,8, 14,7, 5,4 Гц, C2H), 2,46-2,41 (1H, м, C2H), 2,17 (1H, т, J =10,6 Гц), 2,04 (1H, дт, J =12,8, 3,3 Гц), 2,00 (1H, ддд, J =13,2, 5,4, 2,1), 1,93-1,86 (1H, м), 1,86-1,81 (1H, м), 1,75-1,65 (2H, м), 1,56 (1H, дк, J =13,4, 3,7), 1,44 (1H, кд, J =13,0, 4,0 Гц), 1,40-1,28 (6H, м), 1,11 (3H, с, C19H), 1,06 (3H, д, J =6,7 Гц, C21H), 0,77 (3H, с, C18H).

^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 199,9, 163,8, 141,1, 128,0, 123,6, 57,9, 53,2, 53,0, 50,6, 43,6, 39,3, 37,7, 36,9, 36,0, 34,0, 33,9, 27,8, 23,8, 20,6, 17,8, 16,3, 12,0.

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

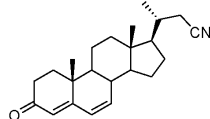


В раствор (20S)-азидометилпрегна-4,6-диен-3-она (99 мг, 0,292 ммоль) и трифенилфосфина (106 мг, 0,404 ммоль) в ТГФ (1,1 мл) в токе атмосферы аргона добавляли ацетон (300 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и 2 М водн. раствором соляной кислоты (10 мл). Слои разделяли и водную фазу подщелачивали 2 М-ным водн. гидроксидом натрия (6,5 мл) до pH 11 и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ-МеОН) с получением целевого продукта (28 мг, выход 30%) в виде грязного белого порошка. R_f 0,23 (4:1, CH_2Cl_2 :MeOH).

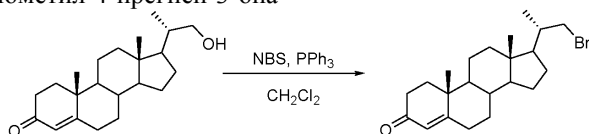
^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,12-6,07 (2H, м, C6H и C7H), 5,67 (1H, с, C4H), 3,05 (1H, дд, J =12,7, 3,1 Гц, C22H_AH_B), 2,74 (1H, дд, J =12,7, 8,3 Гц, C22H_AH_B), 2,58 (1H, ддд, J =17,9, 14,5, 5,4 Гц, C2H_AH_B), 2,46-2,41 (1H, м, C2H_AH_B), 2,18 (1H, т, J =10,5 Гц), 2,05-1,94 (3H, м), 1,90-1,81 (2H, м), 1,68 (1H, тд, J =13,9, 5,6 Гц), 1,55 (1H, дк, J =13,4, 3,4 Гц), 1,45-1,17 (9H, м), 1,20 (3H, ушир. d, J =6,7 Гц, C21H), 1,11 (3H, с, C18H), 0,78 (3H, с, C19H).

^{13}C ЯМР (140 МГц, CDCl_3): δ = 199,5, 163,6, 140,8, 128,0, 123,7, 53,2, 52,8, 50,6, 45,3, 43,6, 39,3, 37,6, 36,0, 36,0, 35,1, 34,0, 33,9, 27,8, 23,7, 20,7, 17,3, 16,3.

Пример 30. Синтез (20S)-20-(1-цианометил)прегна-4,6-диен-3-она



Синтез (20S)-20-бромометил-4-прегнен-3-она



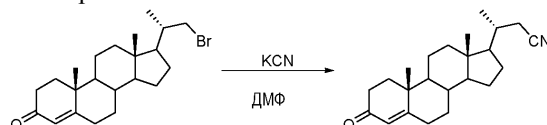
В раствор (20S)-гидроксиметил-4-прегнен-3-она (50 г, 0,15 моль) в CH_2Cl_2 (350 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (43,6 г, 0,17 моль). N-Бромсукцинимид (29,6 г, 0,17 моль) добавляли порциями и

реакционную смесь перемешивали при 18°C. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли трифенилфосфин (19,8 г, 0,08 моль), затем порциями N-бромсукцинимид (13,5 г, 0,08 моль). Смесь нагревали до 18°C. Через 2 ч реакционную смесь промывали водой (350 мл) и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (350 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. бикарбонатом натрия (350 мл) и водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. хлоридом натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (47,1 г, 79%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 5,72 (1H, с), 3,50 (1H, дд, $J=9,8$, 2,7 Гц, C22- CH_2H_b), 3,35 (1H, дд, $J=9,8$, 5,9 Гц, C22- CH_2H_a), 2,45-2,32 (3H, м), 2,27 (1H, ддд, $J=14,6$, 4,1, 2,5 Гц), 2,04-1,98 (2H, м), 1,91-1,82 (2H, м), 1,72-1,64 (3H, м), 1,56-1,50 (2H, м), 1,43 (1H, кд, $J=13,1$, 4,1 Гц), 1,33-1,27 (2H, м), 1,22 (1H, дд, $J=13,0$, 4,2 Гц), 1,20-1,13 (1H, м), 1,18 (3H, с), 1,09 (3H, д, $J=6,4$), 1,09-1,00 (2H, м), 0,94 (1H, ддд, $J=12,3$, 10,9, 4,1 Гц), 0,74 (3H, s);

^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 197,5, 169,3, 121,8, 53,5, 51,6, 51,6, 41,4, 40,4, 37,3, 36,5, 35,7, 33,6, 33,6, 31,9, 30,8, 29,9, 25,5, 22,0, 18,9, 16,6, 15,3, 10,3.

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

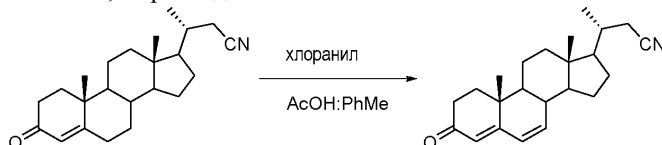


В суспензию (20S)-20-бромометил-4-прегнен-3-она (15 г, 38,1 ммоль) в ДМФ (225 мл) добавляли цианид калия (7,5 г, 114 ммоль). Суспензию перемешивали при 80°C в течение 41 ч перед охлаждением до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (250 мл) и воду (500 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×250 мл) и объединенные органические фазы промывали 5% водн. NaCl (250 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc) с получением целевого продукта (9,7 г, 75%) в виде белого твердого вещества.

^1H (700 МГц, CDCl_3) 5,73 (1H, с, C4-CH), 2,45-2,32 (4H, м), 2,27 (1H, ддд, $J=14,6$, 4,2, 2,7 Гц), 2,24 (1H, дд, $J=16,8$, 7,1 Гц), 2,04-1,99 (2H, м), 1,89-1,78 (3H, м), 1,72-1,65 (2H, м), 1,57-1,51 (2H, м), 1,43 (1H, кд, $J=13,2$, 4,0 Гц), 1,31-1,16 (4H, м), 1,18 (3H, с), 1,17 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,11-1,01 (2H, м), 0,94 (1H, ддд, $J=12,3$, 10,7, 4,1 Гц), 0,74 (3H, s);

^{13}C (176 МГц, CDCl_3) 199,5, 171,2, 123,9, 118,9, 55,7, 54,7, 53,6, 42,5, 39,2, 38,5, 35,7, 35,6, 34,0, 33,6, 32,8, 31,9, 28,0, 24,8, 24,1, 20,9, 19,3, 17,4, 12,1.

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

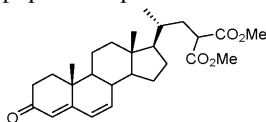


В суспензию (20R)-цианометил-4-прегнен-3-она (9,1 г, 26,8 ммоль) в толуоле (36 мл) и уксусной кислоте (0,15 мл) добавляли р-хлоранил (7,2 г, 29,5 ммоль). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 90 мин перед тем, как дать ей охладиться до комнатной температуры. Суспензию отфильтровывали, промывали толуолом (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/EtOAc). Затем материал растворяли в ацетоне (35 мл) и метанол (23 мл) и 0,5 М водн. NaOH (200 мл) добавляли по каплям. Добавляли воду (100 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (2×50 мл) и смесью ацетон:вода 2:1 (2×20 мл). Твердое вещество сушили *in vacuo* с получением целевого продукта (5,4 г, 60%) в виде слабоокрашенного коричневого твердого вещества.

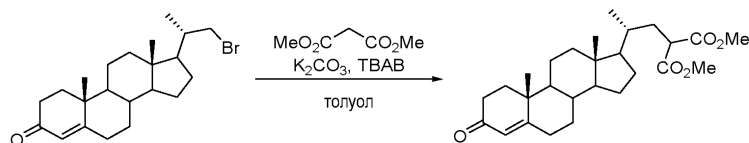
^1H (700 МГц, CDCl_3) 6,11 (2H, с), 5,67 (1H, с), 2,57 (1H, ддд, $J=18,0$, 14,4, 5,4 Гц), 2,45-2,42 (1H, м), 2,37 (1H, дд, $J=16,7$, 3,7 Гц), 2,25 (1H, дд, $J=16,7$, 7,2 Гц), 2,01 (1H, т, $J=10,4$ Гц), 2,03 (1H, дт, $J=12,8$, 3,3 Гц), 2,00 (1H, ддд, $J=13,2$, 5,4, 2,1 Гц), 1,96-1,91 (1H, м), 1,88-1,81 (1H, м), 1,74-1,70 (1H, м), 1,58 (1H, дк, $J=13,4$, 3,6 Гц), 1,44 (1H, кд, $J=4,4$, 3,9), 1,36-1,20 (7H, м), 1,18 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,11 (3H, с), 0,79 (3H, s);

^{13}C (176 МГц, CDCl_3) 199,6, 163,67, 140,8, 128,1, 123,7, 118,8, 54,6, 53,2, 50,5, 43,5, 39,1, 37,6, 36,0, 33,9, 33,5, 28,0, 24,8, 23,6, 20,6, 19,3, 16,3, 12,0.

Пример 31. Синтез диметилового эфира 23-карбокسي-3-оксо-4-холена-24-овой кислоты



Синтез диметилового эфира 23-карбокسي-3-оксо-4-холена-24-овой кислоты

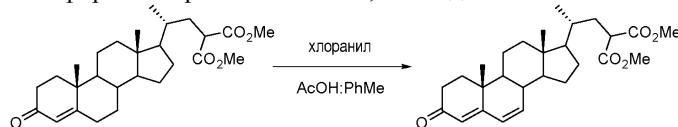


В суспензию (20S)-20-бромометил-4-прегнен-3-она (15 г, 38,1 ммоль), бромида тетрабутиламмония (1,2 г, 3,8 ммоль) и карбоната калия (26,3 г, 191 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли диметилмалонат (13,1 мл, 114 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 91 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (150 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. хлоридом натрия (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (14,8 г, 87%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 5,72 (1H, c), 3,75 (3H, c), 3,72 (3H, c), 3,48 (1H, дд, J=11,0, 4,0 Гц), 2,44-2,36 (2H, м), 2,33 (1H, дт, J=17,0, 3,6 Гц), 2,27 (1H, ддд, J=14,6, 4,1, 2,4 Гц), 2,18 (1H, ддд, J=13,7, 11,1, 2,5 Гц), 2,03-2,00 (2H, м), 1,95-1,89 (1H, м), 1,85-1,82 (1H, м), 1,71-1,67 (1H, м), 1,64-1,60 (1H, м), 1,54-1,39 (4H, м), 1,37-1,30 (2H, м), 1,19-1,09 (3H, м), 1,18 (3H, c), 1,05-0,99 (2H, м), 0,94-0,90 (1H, м), 0,93 (3H, д, J=6,5 Гц), 0,70 (3H, s);

¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 199,6, 171,5, 170,4, 170,0, 123,8, 56,3, 55,8, 53,7, 52,6, 52,4, 49,4, 42,5, 39,6, 38,6, 35,7, 35,6, 35,1, 34,3, 34,0, 32,9, 32,0, 28,0, 24,1, 21,0, 18,1, 17,4, 11,9.

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

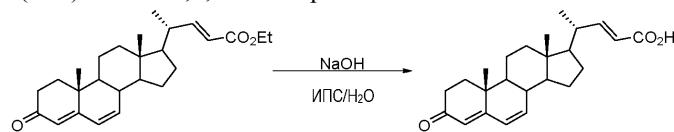


Диметилловый эфир 23-карбокси-3-оксо-4-холен-24-овой кислоты (14,5 г, 32,7 ммоль) суспендировали в толуоле (60 мл) и уксусной кислоте (0,19 мл, 3,3 ммоль). Добавляли р-хлоранил (8,8 г, 35,9 ммоль) и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 65 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали. Фильтровальный кек промывали толуолом (45 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток (21,6 г) использовали без дальнейшей очистки. Небольшую порцию очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением указанного продукта.

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,12 (1H, д, J=10,8 Гц), 6,08 (1H, дд, J=9,8, 2,2 Гц), 5,65 (1H, c), 3,74 (3H, c), 3,71 (3H, c), 3,47 (1H, дд, J=11,0, 3,9 Гц), 2,58 (1H, дд, J=14,3, 5,3 Гц), 2,53 (1H, дд, J=14,3, 5,3 Гц), 2,44-2,38 (1H, м), 2,21-2,15 (2H, м), 2,05-1,92 (3H, м), 1,83-1,77 (1H, м), 1,69 (1H, тд, J=13,9, 5,2 Гц), 1,55-1,34 (5H, м), 1,31-1,11 (5H, м), 1,10 (3H, c), 0,93 (3H, д, J=6,3 Гц), 0,73 (3H, s);

¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 199,6, 170,4, 170,0, 163,9, 141,4, 127,8, 123,5, 56,1, 53,4, 52,6, 52,4, 50,6, 49,4, 43,5, 39,5, 37,7, 36,0, 35,1, 34,3, 33,9, 33,9, 28,0, 23,7, 20,6, 18,1, 16,3, 11,9.

Пример 32. Синтез (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты

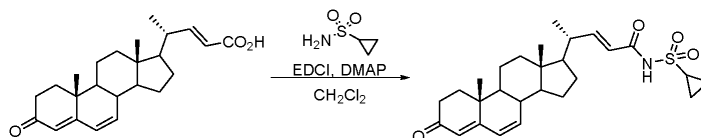


Этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (10 г, 25,2 ммоль) суспендировали в ИПС (100 мл) и смесь нагревали до 60°C. 0,5 М водн. NaOH (60 мл, 30 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и добавляли EtOAc (250 мл). Смесь подкисляли до pH 1 при использовании 2 М водн. HCl и затем добавляли EtOAc (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (3×100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл) при нагревании и затем охлаждали до -20°C в течение 18 ч. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали EtOAc (20 мл). Затем твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением целевого продукта (4,55 г, 49%) в виде цвета дубовой коры твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 6,94 (1H, дд, J=15,6, 9,0, C23-CH), 6,11 (2H, шир. c, C6-CH и C7-CH), 5,77 (1H, дд, J=15,6 Гц, C22-CH), 5,68 (1H, c, C4-CH), 2,58 (1H, ддд, J=18,0, 14,4, 5,4 Гц, C2-CH_aH_b), 2,51-2,40 (1H, м, C2-CH_aH_b), 2,40-2,28 (1H, м), 2,21 (1H, appt, J=10,1 Гц), 2,10-1,95 (2H, м), 1,89-1,65 (3H, м), 1,64-1,53 (1H, м), 1,53-1,39 (1H, м), 1,38-1,18 (7H, м), 1,12 (3H, c, C19-CH₃), 1,02 (3H, д, J=6,6 Гц, C21-CH₃), 0,81 (3H, c, C18-CH₃);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) 199,7, 171,8, 163,9, 156,9, 141,1, 128,0, 123,6, 118,6, 54,7, 53,2, 50,7, 43,7, 39,7, 39,3, 37,7, 36,1, 33,9, 33,9, 27,8, 23,7, 20,6, 19,1, 16,3, 12,1.

Пример 33. Синтез N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)циклопропилсульфонамида

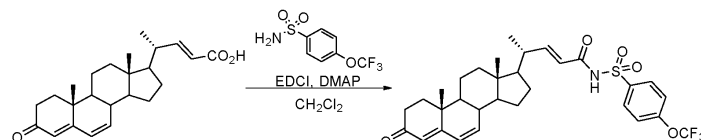


В раствор (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (2,00 г, 5,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли EDCI (1,69 г, 10,9 ммоль) и DMAP (1,33 г, 10,9 ммоль). Добавляли циклопропансульфонамид (1,97 г, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавляли воду (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25 мл) и объединенные органические фазы промывали 2 М-ным водн. HCl (20 мл), 10% водн. NaCl (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% ацетона в толуоле) с получением целевого продукта (1,68 г, 66%) в виде грязного белого твердого вещества.

δH (400 МГц, CDCl_3) 8,90 (1H, с, NH), 6,95 (1H, дд, $J=15,5$, 9,0 Гц C23-CH), 6,11 (2H, шир. с, C6-CH и C7-CH), 5,86 (1H, дд, $J=15,5$, 0,5 Гц, C22-CH), 5,68 (1H, с, C4-CH), 3,00 (1H, dddd, $J=12,8$, 9,5, 8,1, 4,8 Гц, SO_2CH), 2,64 (1H, ддд, $J=18,1$, 14,4, 5,4 Гц, C2- CH_2H_b), 2,51-2,41 (1H, м, C2- CH_2H_b), 2,40-2,28 (1H, м), 2,25-2,15 (1H, м), 2,09-1,96 (2H, м), 1,85-1,64 (3H, м), 1,63-1,52 (1H, м), 1,51-1,17 (9H, м), 1,17-1,07 (5H, м), 1,12 (3H, с, C19- CH_3) 0,80 (3H, с, C18- CH_3);

δC (100 МГц, CDCl_3) 200,0, 164,2, 164,1, 155,5, 141,3, 127,9, 123,6, 119,4, 54,7, 53,2, 50,6, 43,8, 39,8, 39,3, 37,8, 36,1, 33,9, 33,9, 31,5, 28,1, 23,7, 20,6, 19,1, 16,3, 12,2, 6,3, 6,3.

Пример 34. Синтез N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида

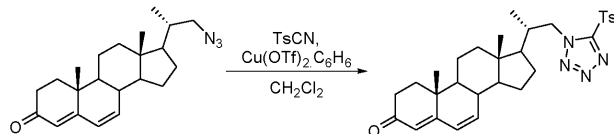


В раствор (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты (2,00 г, 5,43 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли EDCI (1,69 г, 10,9 ммоль) и DMAP (1,33 г, 10,9 ммоль). Добавляли 4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (3,93 г, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Добавляли воду (25 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×25 мл) и объединенные органические фазы промывали 2 М-ным водн. HCl (20 мл), 10% водн. NaCl (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток применяли на следующей стадии без очистки. Порцию очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта в виде грязного белого твердого вещества.

δH (400 МГц, MeOD) 8,16-8,11 (2H, м, ArH), 7,52-7,46 (2H, м, ArH), 6,82 (1H, дд, $J=15,4$, 9,0 Гц, C23-CH), 6,20 (1H, brdd, $J=9,8$, 1,4 Гц, C6-CH), 6,15 (1H, дд, $J=9,9$, 1,4 Гц, C7-CH), 5,82 (1H, дд, $J=15,4$, 0,7 Гц, C22-CH), 5,64 (1H, с, C4-CH), 2,62 (1H, ддд, $J=18,2$, 14,5, 5,4 Гц, C2- CH_2H_b), 2,42-2,20 (3H, м), 2,12-1,98 (2H, м), 1,88-1,63 (3H, м), 1,63-1,55 (1H, м), 1,49 (1H, дд, $J=12,6$, 3,8 Гц), 1,40-1,18 (7H, м), 1,14 (3H, с, C19- CH_3), 1,08 (3H, д, $J=6,6$ Гц, C21- CH_3), 0,81 (3H, с, C18- CH_3);

δC (100 МГц, MeOD) 202,3, 167,2, 165,9, 156,7, 154,0, 143,3, 139,7, 131,8, 128,8, 123,9, 123,0 (q, 7254), 121,9, 120,6, 56,0, 54,6, 52,2, 44,9, 40,9, 40,6, 39,1, 37,4, 35,0, 34,7, 30,2, 29,0, 24,7, 21,7, 19,5, 16,6, 12,5.

Пример 35. Синтез (20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-прегна-4,6-диен-3-она



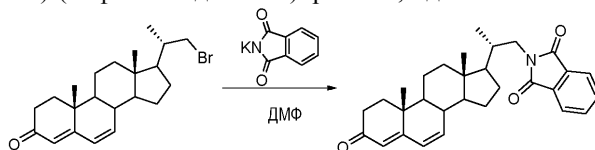
В раствор (20S)-азидометил-прегна-4,6-диен-3-она (500 мг, 1,41 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли р-толуолсульфонил цианид (282 мг, 1,55 ммоль). Добавляли комплекс бензола с трифторметансульфонатом меди (I) (71 мг, 0,141 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли толуол (5 мл), дополнительный р-толуолсульфонилцианид (128 мг, 0,708 ммоль) и комплекс бензола с трифторметансульфонатом меди(I) (71 мг, 0,141 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение 24 ч. Добавляли воду (10 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 10%-ным водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2% водн. NaHCO_3 (2×20 мл), 10% водн. NaCl (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением целевого продукта (381 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества.

δH (400 МГц, CDCl_3) 8,03-7,97 (2H, м, ArH), 7,46 (2H, м, ArH), 6,14 (2H, шир. с, C6-CH и C7-CH), 5,69 (1H, с, C4-CH), 4,80 (1H, дд, $J=13,4$, 3,9 Гц, C22- CH_2H_b), 4,45 (1H, дд, $J=13,4$, 10,5 Гц, C22- CH_2H_b), 2,26-2,53 (1H, м), 2,51 (3H, с, Ar CH_3), 2,49-2,28 (2H, м), 2,24 (1H, appt, $J=10,5$ Гц), 2,13-1,97 (2H, м), 1,96-

1,87 (1H, м), 1,79-1,63 (2H, м), 1,53-1,18 (8H, м), 1,13 (3H, с, C19-CH₃) 0,89 (3H, д, J=6,6 Гц, C21-CH₃) 0,86 (3H, с, C18-CH₃);

δ C (100 МГц, CDCl₃) 199,5, 163,6, 147,5, 140,8, 134,3, 130,4, 129,3, 128,1, 123,7, 55,1, 53,9, 53,2, 50,7, 44,0, 39,4, 37,8, 37,6, 36,0, 33,9, 33,9, 31,9, 27,5, 23,8, 22,7, 21,9, 20,6, 16,5, 16,3, 12,0.

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



(20S)-Бромометил-прегна-4,6-диен-3-он (1,25 г, 3,2 ммоль) растворяли в ДМФ (25 мл, 20 об.) и добавляли фталимид калия (0,65 г, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C под током аргона в течение 65 ч и охлаждали до 25°C. Добавляли TBME (80 мл, 64 об.) и реакционную смесь промывали водой (80 мл, 64 об.). Водную фазу отделяли, экстрагировали TBME (80 мл) и органические фазы объединяли, промывали водным NaOH (0,2 М, 80 мл), водным 5% мас./об. NaCl (80 мл) и концентрировали с получением (20S)-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она (0,97 г, 66%). R_f: 0,30 (3:7, EtOAc:гептан).

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): 7,84 (2H, м), 7,72 (2H, м), 6,15 (1H, дд, J=9,7, 1,4 Гц), 6,11 (1H, дд, J=9,8, 2,7 Гц), 5,67 (1H, с), 3,65 (1H, дд, J=13,3, 3,8 Гц), 3,44 (1H, дд, J=13,6, 10,5 Гц), 2,57 (1H, ддд, J=17,8, 14,4, 5,4 Гц), 2,43 (1H, м), 2,21 (1H, т, J=10,6 Гц), 2,11-2,03 (2H, м), 2,02-1,96 (2H, м), 1,87 (1H, м), 1,72 (1H, тд, J=13,9, 5,1 Гц), 1,66 (1H, м), 1,55 (1H, м), 1,43 (1H, кд, J=13,1, 4,0 Гц), 1,36 (1H, м), 1,29-1,20 (4H, м), 1,11 (3H, с), 0,91 (3H, д, J=6,63 Гц), 0,80 (3H, с);

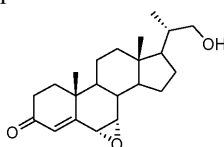
¹³C ЯМР (175 МГц, CDCl₃): 199,7, 168,8, 163,9, 141,3, 133,9, 132,1, 127,9, 123,6, 123,2, 54,5, 53,2, 50,6, 43,8, 43,7, 39,4, 37,7, 36,2, 36,1, 34,0, 33,9, 27,8, 23,9, 20,6, 17,0, 16,3, 12,0.

Примеры 37-50. Дополнительные реакции эпексидирования соединений формулы (II).

Общая методика А. Эпексидирование, катализируемое МТО.

В раствор диенона общей формулы (II) (1 экв.) и МТО (1 мол.%) в EtOAc (2 об.) и HFIP (4 об.) добавляли 3-метилпиразол (0,12 экв.) и смесь охлаждали до 5°C. Добавляли UHP (1,1 экв.) и смесь перемешивали в течение 18-50 ч до тех пор, пока не считали, что реакция завершена по данным анализа методом ТСХ. Реакционную смесь затем резко охлаждали путем добавления 12%-ного водн. NaHSO₃ (3 об.), затем проводили разделение в системе вода (2,5 об.) и EtOAc (1 об.). Фазы разделяли и органическую фазу промывали 5%-ным водн. NaHCO₃ (4 об.) и водой (4 об.), после концентрирования при пониженном давлении неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюируя с помощью градиентной системы гептан:EtOAc).

Пример 37. Эпексидирование (20S)-20-гидроксиметилпрегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-гидроксиметилпрегн-4-ен-3-она

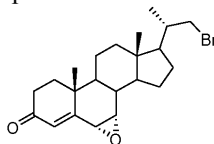


Продукт получали согласно общей методике эпексидирования, катализируемого МТО, в масштабе на 500 мг, выделяя с выходом 40% (210 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H (400 МГц, CDCl₃) 6,11 (1H, с, C4-CH), 3,66 (1H, дд, J=10,4, 3,3 Гц, C22-CH_aH_b), 3,45 (1H, д, J=3,7 Гц, C6-CH), 3,42-3,32 (2H, м, C7-CH и C22-CH_aH_b), 2,56 (1H, ддд, J=18,2, 14,1 Гц, 5,5 Гц, C2-CH_aH_b), 2,45 (1H, дддд, J=18,0, 5,3, 2,0, 0,8 Гц, C2-CH_aH_b), 2,02 (1H, дт, J=12,8, 2,7 Гц, C12-CH_aH_b), 1,98-1,83 (4H, м), 1,71 (1H, тд, J=13,6, 5,5 Гц, C1-CH_aH_b), 1,65-1,16 (10H, м), 1,10 (3H, с, C19-CH₃) 1,06 (3H, д, J=6,6, C21-CH₃), 0,77 (3H, с, C18-CH₃);

δ C (100 МГц, CDCl₃) 198,3, 162,7, 131,1, 67,8, 54,6, 52,5, 52,5, 51,1, 43,2, 40,6, 39,2, 38,8, 35,6, 34,7, 34,1, 33,9, 27,8, 23,8, 19,9, 17,2, 16,7, 11,9.

Пример 38. Эпексидирование (20S)-20-(1-бромометил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(1-бромометил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она

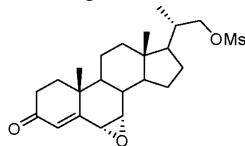


Продукт получали согласно общей методике эпексидирования, катализируемого МТО, в масштабе на 500 мг, выделяя с выходом 56% (290 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

¹H (400 МГц, CDCl₃) 6,12 (1H, с, C4-CH), 3,52 (1H, дд, J=9,8, 2,6 Гц, C22-CH_aH_b), 3,46 (1H, д, J=3,7 Гц, C6-CH), 3,39-3,17 (2H, м, C7-CH и C22-CH_aH_b), 2,56 (1H, ддд, J=18,1, 14,0, 5,4 Гц, C2-CH_aH_b), 2,47 (1H, дддд, J=18,0, 5,5, 2,2, 0,9 Гц, C2-CH_aH_b), 2,05-1,84 (5H, м), 1,79-1,66 (2H, м), 1,58-1,46 (1H, м), 1,44-1,19 (7H, м), 1,11 (3H, д, J=6,3, C21-CH₃), 1,10 (3H, с, C19-CH₃) 0,78 (3H, с, C18-CH₃);

δ C (100 МГц, CDCl_3) 198,2, 162,6, 131,2, 54,5, 53,5, 52,5, 51,2, 43,1, 43,0, 40,6, 39,0, 37,8, 35,6, 34,7, 34,1, 33,9, 27,6, 34,6, 19,9, 18,6, 17,2, 12,2.

Пример 39. Эпоксидирование (20S)-20-(1-мезилоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(1- мезилоксиметил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она

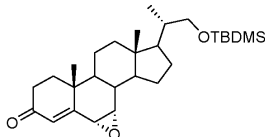


Продукт получали согласно общей методике эпоксидирования, катализируемого МТО, в масштабе на 500 мг, выделяя с выходом 88% (460 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

δ H (400 МГц, CDCl_3) 6,12 (1H, с, C4-CH), 4,22 (1H, дд, J=9,4, 3,2 Гц, C22-CH_aH_b), 3,99 (1H, дд, J=9,4, 6,9 Гц, C22-CH_aH_b) 3,46 (1H, шир. д, J=3,7 Гц, C6-CH), 3,34 (1H, шир. д, J=3,6 Гц, C7-CH), 3,01 (3H, с, OS(O₂)CH₃), 2,56 (1H, ддд, J=18,2, 14,1, 5,5 Гц, C2-CH_aH_b), 2,50-2,41 (1H, м), 2,05-1,80 (6H, м), 1,72 (1H, тд, J=13,6, 5,6 Гц, C1-CH_aH_b), 1,65-1,17 (8H, м), 1,11 (3H, д, J=6,5 Гц, C21-CH₃), 1,10 (3H, с, C19-CH₃), 0,76 (3H, с, C18-CH₃);

δ C (100 МГц, CDCl_3) 198,2, 162,5, 131,2.

Пример 40. Эпоксидирование (20S)-20-(1-трет-бутилдиметилсилил-оксиметил)-прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(1-трет-бутил-диметилсилилоксиметил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она

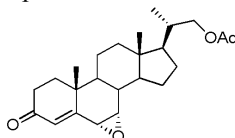


Продукт получали согласно общей методике эпоксидирования, катализируемого МТО, в масштабе на 500 мг, выделяя с выходом 19% (100 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

δ H (400 МГц, CDCl_3) 6,11 (1H, с, C4-CH), 3,58 (1H, дд, J=9,6, 3,3 Гц, C22-CH_aH_b), 3,45 (1H, д, J=3,7 Гц, C6-CH), 3,42 (1H, шир. д, J=3,5 Гц, C7-CH), 3,28 (1H, дд, J=9,6, 7,2 Гц, C22-CH_aH_b), 2,55 (1H, ддд, J=18,2, 14,1, 5,5 Гц, C2-CH_aH_b), 2,49-2,40 (1H, м, C2-CH_aH_b), 2,02 (1H, тд, J=12,8, 3,0 Гц, C12-CH_aH_b), 1,98-1,82 (4H, м), 1,71 (1H, тд, J=13,6, 5,5, C1-CH_aH_b), 1,61-1,14 (9H, м), 1,10 (3H, с, C19-CH₃), 1,00 (3H, д, J=6,6, C21-CH₃), 0,89 (9H, с, SiC(CH₃)₃), 0,75 (3H, с, C18-CH₃), 0,06 (6H, д, J=0,6, 2 $\times$ SiCH₃);

δ C (100 МГц, CDCl_3) 198,3, 162,8, 131,1, 67,7, 54,7, 52,6, 52,3, 51,1, 43,1, 40,7, 39,2, 39,0, 35,6, 34,7, 34,1, 33,9, 27,8, 26,0, 26,0, 26,0, 23,8, 19,9, 18,4, 17,2, 16,9, 11,9, -5,3, -5,4.

Пример 41. Эпоксидирование (20S)-20-ацетоксиметилпрегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-ацетоксиметил-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она

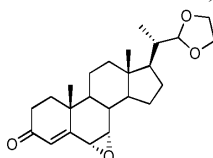


Продукт получали согласно общей методике эпоксидирования, катализируемого МТО, в масштабе на 200 мг, выделяя с выходом 50% (105 г) в виде твердого вещества цвета дубовой коры.

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,11 (1H, с), 4,09 (1H, дд, J=10,7, 3,4 Гц), 3,79 (1H, дд, J=10,7, 7,4 Гц), 3,45 (1H, д, J=3,7 Гц), 3,34 (1H, д, J=3,5 Гц), 2,55 (1H, м), 2,46 (1H, м), 2,05 (3H, с), 2,02-1,85 (5H, м), 1,78-1,68 (2H, м), 1,55-1,20 (8H, м), 1,10 (3H, с), 1,02 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,76 (3H, s);

^{13}C ЯМР (175 МГц, CDCl_3): δ = 198,3, 171,3, 162,7, 131,1, 69,3, 54,6, 52,5, 52,4, 51,1, 43,2, 40,6, 39,1, 35,8, 35,6, 34,6, 34,1, 33,9, 27,7, 23,7, 21,0, 19,9, 17,2, 17,1, 11,8.

Пример 42. Эпоксидирование (20S)-20-(этилендиоксиметил)прегна-4,6-диен-3-она (пример 1F) с образованием (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-(этилендиоксиметил)-прегн-4-ен-3-она



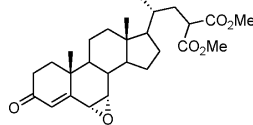
Продукт получали согласно общей методике эпоксидирования, катализируемого МТО, и получали в виде неочищенного бесцветного твердого вещества с соотношением α : β эпоксидов, составляющем 7,6:1.

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,31 (1H, с), 4,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 4,0-3,8 (2H, м), 3,45 (1H, д, J=3,7 Гц), 3,35 (1H, д, J=3,6 Гц), 2,59-2,43 (2H, м), 2,05-1,68 (8H, м), 1,55-1,20 (9H, м), 1,10 (3H, с), 0,93 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,75 (3H, s).

^{13}C ЯМР (176 МГц, CDCl_3): δ = 198,6, 163,0, 131,0, 105,9, 65,2, 65,0, 54,7, 52,5, 51,9, 50,8, 43,4, 40,6,

39,3, 39,0, 35,6, 34,6, 34,1, 33,8, 27,4, 23,8, 19,9, 17,2, 11,6, 11,6.

Пример 43. Эпоксидирование диметилового эфира 23-карбокси-3-оксо-4,6-халадиен-24-овой кислоты с образованием диметилового эфира (6 α ,7 α)-23-карбокси-6,7-эпокси-3-оксо-4-холен-24-овой кислоты

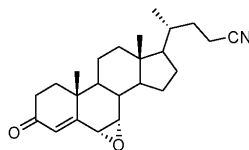


Диметиловый эфир 23-карбокси-3-оксо-4,6-халадиен-24-овой кислоты (8,94 г, 19,5 ммоль) растворяли в HFIP (35,8 мл) и EtOAc (17,9 мл) и раствор охлаждали до 10°C. В раствор добавляли МТО (51 мг, 0,195 ммоль) и 3-метилпиразол (97 μ L, 1,17 ммоль), а затем UHP (2,08 г, 21,4 ммоль) в две порции за период 5 мин. Через 2 ч добавляли дополнительное количество МТО (51 мг, 0,195 ммоль) и 3-метилпиразола (97 мкл, 1,17 ммоль) и раствор перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество МТО (51 мг, 0,195 ммоль), 3-метилпиразола (97 мкл, 1,17 ммоль) и UHP (0,38 г, 3,90 ммоль) и раствор перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали путем добавления 5%-ного водн. NaHSO₃ (36 мл) за период 5 мин. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 5%-ным водн. NaHSO₃, пока не получали отрицательный результат теста на присутствие пероксидов. Органическую фазу промывали 5%-ным водн. NaHCO₃ (40 мл) и водой (40 мл), затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (7,07 г, 76%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,10 (1H, c), 5,31 (2H, c), 3,75 (3H, c), 3,73 (3H, c), 3,48 (1H, дд, J=11,1, 4,0 Гц), 3,45 (1H, д, J=4,0 Гц), 3,34 (1H, д, J=3,6 Гц), 2,55 (1H, ддд, J=18,1, 14,4, 5,6 Гц), 2,45 (1H, м), 2,19 (1H, ддд, J=13,6, 11,1, 2,4 Гц), 2,05-1,85 (5H, м), 1,70 (1H, тд, J=13,9, 5,2 Гц), 1,53-1,25 (6H, м), 1,22-1,17 (2H, м), 1,09 (3H, c), 0,49 (3H, д, J=6,5 Гц), 0,72 (3H, s);

¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 198,4, 170,3, 170,0, 162,8, 131,1, 56,0, 54,6, 53,4, 52,6, 52,5, 52,4, 51,3, 49,3, 43,1, 40,6, 39,2, 35,5, 35,1, 34,5, 34,3, 34,1, 33,8, 28,1, 23,6, 19,9, 18,1, 17,2, 11,8.

Пример 44. Эпоксидирование 3-оксо-4,6-халадиено-24-нитрила с образованием (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холено-24-нитрила

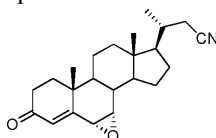


Раствор 3-оксо-4,6-халадиено-24-нитрила (1,25 г, 3,56 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) и HFIP (5 мл) под током аргона охлаждали до 10°C. Добавляли МТО (8,9 мг, 0,036 ммоль), 3-метилпиразол (0,017 мл, 0,213 ммоль) и UHP (0,37 г, 3,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительные порции МТО (8,9 мг, 0,036 ммоль), 3-метилпиразола (0,017 мл, 0,213 ммоль) и UHP (67 мг, 0,71 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 10°C. Реакцию останавливали путем добавления 5%-ного водн. NaHSO₃ (15 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промывали 5%-ным водн. NaCl (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиентной смеси EtOAc в гептане в качестве элюента с получением целевого продукта (0,92 г, 70%).

¹H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): δ = 6,11 (1H, c), 3,46 (1H, д, J=3,7 Гц), 3,34 (1H, д, J=3,6), 2,55 (1H, ддд, J=18,1, 14,3, 5,5 Гц), 2,47-2,44 (1H, м), 2,41-2,37 (1H, ддд, J=16,9, 8,3, 5,0 Гц), 2,30 (1H, дт, J=16,8, 8,4 Гц), 2,01 (1H, дт, J=12,9, 3,3 Гц), 1,98-1,83 (5H, м), 1,71 (1H, тд, J=6,9, 5,2 Гц), 1,61-1,56 (1H, м), 1,52 (1H, дк, J=12,7, 3,6 Гц), 1,46 (1H, ддд, J=12,4, 11,4, 7,0 Гц), 1,41-1,26 (5H, м), 1,22-1,17 (2H, м), 1,10 (3H, c), 0,97 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,76 (3H, s);

¹³C ЯМР (176 МГц, CDCl₃): δ = 198,3, 162,6, 131,1, 120,1, 55,3, 54,6, 52,6, 51,3, 43,2, 50,6, 39,3, 35,6, 35,1, 34,6, 34,1, 33,9, 31,4, 28,2, 23,6, 19,9, 17,8, 17,2, 14,4, 11,8.

Пример 45. Эпоксидирование (20R)-20-(1-цианометил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20R)-20-(1-цианометил)-6,7-эпокси-прегн-4-ен-3-она



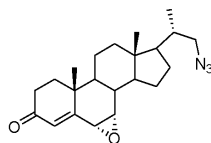
(20R)-Цианометил-4,6-прегнадиен-3-он (5,1 г, 15,1 ммоль) растворяли в HFIP (20 мл) и EtOAc (10 мл) и охлаждали до 10°C. Добавляли МТО (38 мг, 1 мол.%), 3-метилпиразол (73 мкл, 6 мол.%) и UHP (1,6 г, 16,6 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C. Через 4 ч добавляли МТО (38 мг, 1 мол.%), 3-метилпиразол (73 мкл, 6 мол.%) и UHP (0,28 г, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 10°C. Еще через 17 ч добавляли МТО (38 мг, 1 мол.%), 3-метилпиразол (73 мкл, 6 мол.%) и UHP (0,28 г, 3,0 ммоль) и

смесь перемешивали при 10°C. Через дополнительные 72 ч реакцию останавливали 5%-ным водн. бисульфитом натрия (20 мл). Смесь разбавляли EtOAc (80 мл), 5%-ным водн. бисульфитом натрия (50 мл) и 5% водн. хлоридом натрия (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (80 мл) и объединенные органические фазы промывали 5% водн. хлоридом натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc) с получением целевого продукта (3,9 г, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,11 (1H, с, C4-CH), 3,46 (1H, д, $J=3,9$ Гц, C6-CH), 3,33 (1H, д, $J=3,8$ Гц, C7-CH), 2,55 (1H, ддд, $J=5,6, 14,2, 18,1$ Гц, C2- CH_aH_b), 2,48-2,45 (1H, м, C2- CH_aH_b), 2,39 (1H, дд, $J=3,8, 16,7$ Гц, C22- CH_aH_b), 2,23 (1H, дд, $J=7,6, 16,8$ Гц, C22- CH_aH_b), 2,01-1,91 (4H, м, C1- CH_aH_b , C12- CH_aH_b , C15- CH_aH_b , C16- CH_aH_b), 1,88 (1H, тд, $J=10,9, 1,3$ Гц, C8-CH), 1,84-1,80 (1H, м, C20-CH), 1,72 (1H, тд, $J=5,2, 13,9$ Гц, C1- CH_aH_b), 1,56-1,49 (2H, м, C11- CH_aH_b , C14-CH), 1,38-1,21 (6H, м, C9-CH, C11- CH_aH_b , C12- CH_aH_b , C15- CH_aH_b , C16- CH_aH_b , C17-CH), 1,18 (3H, д, $J=6,8$ Гц, C21- CH_3), 1,10 (3H, с, C19- CH_3), 0,77 (3H, с, C18- CH_3);

^{13}C NMR (176 МГц, CDCl_3): δ = 198,3, 162,5, 131,2, 118,9, 54,6, 54,5, 52,5, 51,2, 43,2, 40,5, 38,9, 5,5, 34,6, 34,1, 33,8, 33,7, 28,2, 24,8, 23,6, 19,8, 19,3, 17,2, 11,9.

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

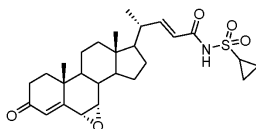


В раствор (20S)-азидометилпрегна-4,6-диен-3-она (203 мг, 0,598 ммоль) и 3-метилпиразола (3 мкл, 0,04 ммоль) в HFIP (0,8 мл) под током аргона при 10°C добавляли МТО (3,2 мг, 0,013 ммоль) и UHP (64 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч и останавливали реакцию 5%-ным водн. раствором бисульфита натрия (1,0 мл). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (10 мл) и 10% водн. раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гептан-EtOAc, R_f в 3:2 гептан:EtOAc = 0,42) с получением целевого продукта (99 мг, 47%) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (700 МГц, CDCl_3): δ = 6,11 (1H, с, C4-CH), 3,46 (1H, д, $J=3,7$ Гц, C6-CH), 3,39 (1H, дд, $J=11,9, 3,3$ Гц, C22- CH_aH_b), 3,34 (1H, д, $J=3,7$ Гц, C7-CH), 3,06 (1H, дд, $J=11,9, 7,5$ Гц, C22- CH_aH_b), 2,55 (1H, ддд, $J=18,0, 14,3, 5,5$ Гц, C2- CH_aH_b), 2,48-2,44 (1H, м, C2- CH_aH_b), 2,00 (1H, дт, $J=11,9, 3,3$ Гц), 1,97-1,90 (3H, м), 1,87 (1H, тд, $J=10,8, 1,4$ Гц, C8-CH), 1,74-1,63 (2H, м), 1,53 (1H, дк, $J=12,7, 3,5$ Гц), 1,49-1,45 (1H, м), 1,41-1,23 (5H, м), 1,22 (1H, тд, $J=12,7, 3,5$ Гц), 1,10 (3H, с, C18- CH_3), 1,06 (3H, д, $J=6,6$ Гц, C21- CH_3), 0,78 (3H, с, C19- CH_3);

^{13}C ЯМР (140 МГц, CDCl_3): δ = 198,3, 162,6, 131,1, 57,9, 54,6, 52,9, 52,5, 51,2, 43,2, 40,6, 39,1, 36,9, 35,6, 34,6, 34,1, 33,9, 28,0, 23,7, 19,9, 17,7, 17,2, 11,9.

Пример 47. Эпоксидирование N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)циклопропилсульфонамида с образованием N-((6 α ,7 α ,22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холатриен-24-ил)циклопропилсульфонамида

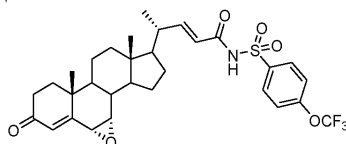


Продукт получали согласно общей методике для эпоксидирования, катализируемого МТО, на масштаб 1 г, выделяя целевой продукт с выходом 68% (697 мг) в виде серовато-белого твердого вещества.

^1H (400 МГц, CDCl_3) 8,69 (1H, шир. с, NH), 6,93 (1H, дд, $J=15,4, 9,6$ Гц, C23-CH), 6,12 (1H, с, C4-CH), 5,83 (1H, м, C22-CH), 3,47 (1H, д, $J=14,7$ Гц, C6-CH), 3,36-3,32 (1H, м, C7-CH), 3,00 (1H, dddd, $J=12,8, 9,5, 8,1, 4,8$ Гц, SO_2CH), 2,67-2,40 (2H, м), 2,39-2,27 (1H, м), 2,09-1,64 (7H, м), 1,62-1,18 (11H, м), 1,11 (3H, д, $J=6,1$ Гц, C21- CH_3), 1,10 (3H, с, C19- CH_3), 0,78 (3H, с, C18- CH_3);

^{13}C (100 МГц, CDCl_3) 198,6, 164,0, 162,8, 156,6, 131,1, 119,3, 54,6, 54,5, 52,6, 51,2, 43,4, 40,6, 39,8, 39,1, 35,6, 34,6, 34,1, 33,9, 31,5, 28,2, 23,7, 19,9, 19,1, 17,2, 12,1, 6,3, 6,3.

Пример 48. Эпоксидирование N-((22E)-3,24-диоксо-4,6,22-холатриен-24-ил)-4-(трифторметокси)-бензолсульфонамида с образованием N-((6 α ,7 α ,22E)-3,24-диоксо-6,7-эпокси-4,22-холатриен-24-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида

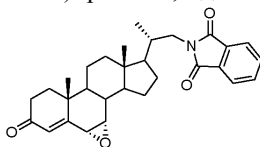


Продукт получали согласно общей методике для эпексидирования, катализируемого МТО, на масштаб 1 г, выделяя целевой продукт с выходом 5% (50 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

δ H (400 МГц, MeOD) 8,17-8,09 (2H, м, ArH), 7,52-7,46 (2H, м, ArH), 6,82 (1H, дд, J=15,4, 8,9, 3,7 Гц, C23-CH), 6,07 (1H, с, C4-CH), 5,84 (1H, дд, J=15,4, 0,7 Гц, C22-CH), 3,49 (1H, д, J=3,8 Гц, C6-CH), 3,37-3,33 (1H, м, C7-CH), 2,62 (1H, ддд, J=18,2, 14,6, 5,6 Гц, C2-CH_aH_b), 2,44-2,27 (2H, м), 2,08-1,88 (3H, м), 1,85-1,60 (2H, м), 1,60-1,49 (1H, м), 1,48-1,17 (9H, м), 1,12 (3H, с, C19-CH₃), 1,07 (3H, д, J=6,6 Гц, C21-CH₃), 0,80 (3H, с, C18-CH₃);

δ C (100 МГц, MeOD) 201,0, 166,2, 166,1, 156,5, 153,9, 139,8, 131,8, 131,4, 122,0, 121,7 (q, J=256), 120,8, 55,9, 55,7, 53,6, 52,8, 44,6, 42,3, 41,0, 40,5, 36,9, 35,9, 35,2, 35,0, 29,2, 24,6, 21,0, 19,5, 17,3, 12,4.

Пример 49. Эпексидирование (20S)-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она

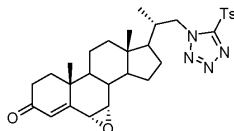


В раствор (20S)-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она (100 мг, 0,22 ммоль) в EtOAc (200 мкл, 2 об.) и HFIP (400 мкл, 4 об.) под током аргона добавляли 3-метилпиразол (2,1 мкл, 0,12 экв.) и МТО (5 мг, 10 мол.%) и реакционную смесь охлаждали до 5°C. Добавляли UHP (23 мг, 1,2 экв.). Через 20 ч реакцию останавливали путем добавления водного 10%-ного NaHSO₃ (300 мкл, 3 об.), затем разделяли в смеси H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали водным 5 мас.%/об. NaHCO₃ (10 мл) и H₂O (10 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Очистка методом колоночной хроматографии на силикагеле давала (6 α ,7 α ,20S)-6,7-эпокси-20-(N-фталидимометил)прегна-4,6-диен-3-она (62 мг, 60%) в виде смеси с β -эпоксидом (7,4:1 а:р), R_f 0,37 (1:1, EtOAc:гептан).

1 H ЯМР (700 МГц, CDCl₃): 7,84 (2H, дд, J=5,4, 3,0 Гц), 7,72 (2H, дд, J=5,5, 3,0 Гц), 6,12 (1H, с), 3,65 (1H, дд, J=13,5, 3,7 Гц), 3,48-3,36 (3H, м), 2,60-2,51 (1H, м), 2,50-2,43 (1H, м), 2,16-1,87 (6H, м), 1,76-1,62 (2H, м), 1,55-1,20 (7H, м), 1,10 (3H, с), 0,90 (3H, д, J=6,6 Гц), 0,78 (3H, с);

13 C ЯМР (175 МГц, CDCl₃): 198,6, 168,8, 163,0, 133,9, 132,0, 131,0, 123,2, 54,7, 54,3, 52,5, 51,1, 43,6, 43,5, 40,5, 39,1, 36,2, 35,6, 34,6, 34,0, 33,8, 27,9, 23,8, 19,8, 17,2, 17,0, 11,8.

Пример 50. Эпексидирование (20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-прегна-4,6-диен-3-она с образованием (6 α ,7 α ,20S)-20-(5-тозилтетразол-1-ил)метил-6,7-эпокси-прегна-4-ен-3-она



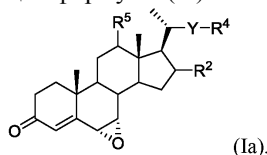
Продукт получали согласно общей методике для эпексидирования, катализируемого МТО, на масштаб 300 мг, выделяя целевой продукт с выходом 33% (103 мг) в виде бесцветного твердого вещества.

δ H (400 МГц, CDCl₃) 8,00-7,94 (2H, м, ArH), 7,47-7,41 (2H, м, ArH), 6,10 (1H, с, C4-CH), 4,77 (1H, дд, J=13,4, 3,9 Гц, C22-CH_aH_b), 4,42 (1H, дд, J=13,4, 3,9 Гц, C22-CH_aH_b), 3,46 (1H, д, J=3,7 Гц, C6-CH), 3,37-3,33 (1H, м, C7-CH), 2,61-2,37 (3H, м), 2,48 (3H, с, ArCH₃), 2,37-2,24 (1H, м), 2,11-1,80 (3H, м), 1,76-1,61 (2H, м), 1,58-1,17 (8H, м), 1,09 (3H, с, C19-CH₃), 0,85 (3H, д, J=7,0 Гц, C21-CH₃), 0,81 (3H, с, C18-CH₃);

δ C (100 МГц, CDCl₃) 198,2, 162,5, 153,3, 147,5, 134,4, 131,1, 130,4, 129,3, 55,1, 54,5, 53,8, 52,5, 51,2, 43,6, 40,6, 39,1, 37,7, 35,5, 34,6, 34,1, 33,9, 27,6, 23,8, 21,9, 19,9, 17,2, 16,4, 11,9.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения общей формулы (Ia)



(Ia),

или его соли или его изотопно меченого варианта,

в которой R² представляет собой H;

Y представляет собой связь или C₁₋₈алкиленовую или C₂₋₈алкениленовую линкерную группу;

R⁴ представляет собой C(O)OR¹⁰, OC(O)R¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, OR¹⁰, OSi(R¹³)₃, OSO₂R¹⁰, галоген, CN, C(O)R¹⁰, NR¹⁰R¹¹, CH[C(O)OR¹⁰]₂, азид, NO₂, NR¹⁰C(O)NR¹⁰SO₂R¹¹, NR¹⁰C(O)NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂R¹¹, C(O)NR¹⁰SO₂R¹¹, CH(XR¹⁰)(XR¹¹), CH(R¹⁰)(XR¹¹), фталимид, тетразол или замещенный тетразол;

причем каждый X независимо представляет собой O или S;

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

a) водород; или

b) C_{1-10} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил; или

c) от 6- до 10-членную арильную, ароматическую циклическую группу, имеющую 5 или 6 атомов в кольце, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S, или от 3- до 6-членную неароматическую циклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, любая группа из которых возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{19} ; или

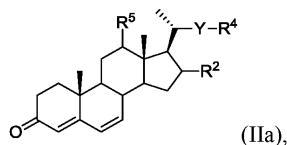
d) когда R^4 представляет собой $C(O)NR^{10}R^{11}$, $CH(XR^{10})(XR^{11})$, $CH(R^{10})(XR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$, то R^{10} и R^{11} группы, совместно с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием неароматической циклической группы, имеющей от 3 до 10 атомов кольца, включающих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S;

причем каждый R^{19} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

при этом каждый R^{13} независимо представляет собой C_{1-10} алкил или фенил; и

R^5 представляет собой H;

при этом указанный способ включает окисление соединения общей формулы (IIa) при использовании окислителя и метилтриоксорения в качестве катализатора:



или его соли или его изотопномеченого варианта,

в которой R^2 , R^4 , R^5 и Y являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia).

2. Способ по п.1, в котором метилтриоксорения присутствует в реакции в количестве 0,1-10 мол.%; и/или в котором окислитель представляет собой пероксид водорода, аддукт с пероксидом водорода или перкарбонат натрия; и/или в котором используют до 3 экв. окислителя на 1 моль соединения общей формулы (IIa).

3. Способ по п.1 или 2, в котором реакцию проводят в присутствии лиганда, выбранного из основания Льюиса, и лиганда, выбранного из 3-цианопиридина, 4-цианопиридина, 2-гидроксипиридина, 3-метилпиридина или 3-метилпиразола.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором растворитель реакции выбирают из CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, толуола, CH_3CN , EtOAc, изопропилового спирта, метилизобутилкетона, nBuOAc и фторированных растворителей, а также их смесей.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором растворитель реакции содержит фторированный растворитель, который выбирают из гексафторизопропанола, 2,2,2-трифторэтанола, гексафторбутанола, трифтортолуола и гексафторбензола.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором реакцию проводят в диапазоне температур от -10 до 50°C.

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором Y представляет собой $-CH_2CH_2-$ или $-CH=CH-$.

8. Способ по любому из пп.1-7, в котором R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, OR^{10} , $C(O)NR^{10}R^{11}$ или OSO_2R^{10} ; или в котором R^4 представляет собой галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$ или $CH[C(O)OR^{10}]_2$; или в котором R^4 представляет собой $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, OR^{10} , $OSi(R^{13})_3$, OSO_2R^{10} , галоген, CN, $C(O)R^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, азид, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, фталид, тетразол или замещенный тетразол.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором R^{10} представляет собой водород, или C_{1-6} алкил, или C_{2-6} алкенил.

10. Способ по п.1, в котором

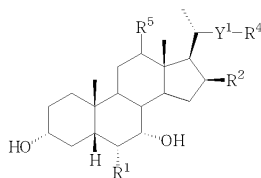
соединение общей формулы (Ia) представляет собой соединение (IA): этиловый эфир (6 α ,7 α ,22E)-6,7-эпокси-3-оксо-4,22-холодиен-24-овой кислоты;

соединение общей формулы (IIa) представляет собой соединение (IIA): этиловый эфир (22E)-3-оксо-4,6,22-холатриен-24-овой кислоты или

соединение общей формулы (Ia) представляет собой соединение (IB): этиловый эфир (6 α ,7 α)-6,7-эпокси-3-оксо-4-холен-24-овой кислоты;

соединение общей формулы (IIa) представляет собой соединение (IIB): этиловый эфир 3-оксо-4,6-холодиен-24-овой кислоты.

11. Способ получения соединения общей формулы (XVIIIa)



(XVIIIa),

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

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

R^2 представляет собой H;

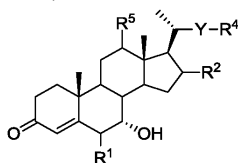
R^5 представляет собой H;

Y^1 представляет собой связь или C_{1-8} алкиленовую линкерную группу;

R^4 является таким, как указано для соединений общей формулы (Ia) в п.1,

где способ включает получение соединения формулы (Ia) с помощью способа по любому из пп.1-10 и дополнительно включает:

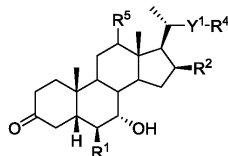
(i) селективное алкилирование соединения общей формулы (Ia) металлоорганическим реагентом с получением соединения общей формулы (XIXa)



(XIXa),

в которой R^1 является таким, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa), и Y , R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia) в п.1;

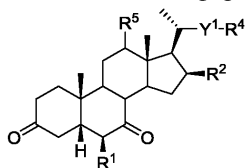
(ii) гидрирование соединения формулы (XIXa) с получением соединения общей формулы (XXa)



(XXa),

в которой R^1 и Y^1 являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa), и R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia) в п.1;

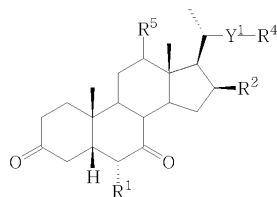
(iii) окисление соединения общей формулы (XXa) при использовании окислителя, выбранного из перйодинана Десса-Мартина, гипохлорита, реагента Джонса, представляющего собой дихромат натрия или триоксид хрома в разбавленной серной кислоте, и ТЕМПО ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)окси) или его производного с получением соединения общей формулы (XXIa)



(XXIa),

в которой R^1 и Y^1 являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa), и R^2 , R^4 и R^5 являются такими, как указано для соединений общей формулы (Ia) в п.1;

(iv) эпимеризацию соединения общей формулы (XXIa) с получением соединения общей формулы (XXIIa)

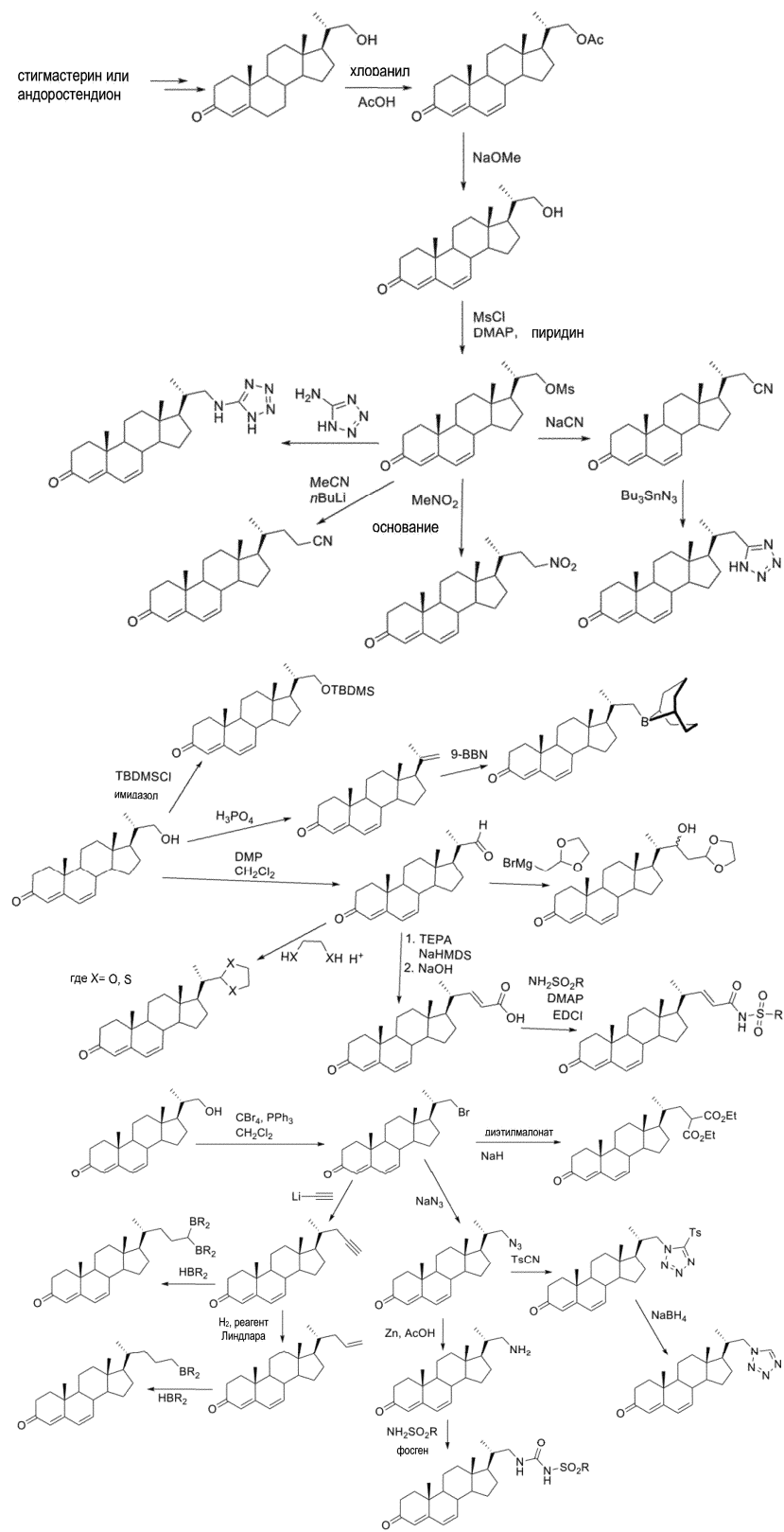


(XXIIa),

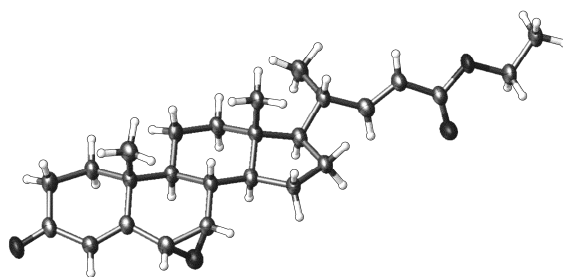
в которой R^1 и Y^1 являются такими, как указано для соединений общей формулы (XVIIIa);

R^4 является таким, как указано для соединений общей формулы (Ia) в п.1;

R^2 представляет собой H;
 R^5 представляет собой H.



Фиг. 1



Фиг. 2

