

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192111** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.26

(22) Дата подачи заявки
2020.02.11

(51) Int. Cl. **C07J 63/00** (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ

(31) **201941005217**

(32) **2019.02.11**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2020/051048**

(87) **WO 2020/165741 2020.08.20**

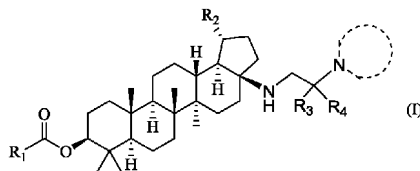
(71) Заявитель:
ХЕТЕРО ЛАБС ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:

**Банди Партасарадхи Редди, Кура
Ратнакар Редди, Адулла Пандуранга
Редди, Касиредди Бхаскар Редди (IN)**

(74) Представитель:
Вахнин А.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым тритерпеновым производным формулы (I); и их фармацевтически приемлемым солям, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и кольцо N имеют значения, как определено в данном описании. Изобретение также относится к новым тритерпеновым производным, родственным соединениям и фармацевтическим композициям, применимым для терапевтического лечения вирусных заболеваний и конкретно заболеваний, опосредованных ВИЧ.



202192111

A1

A1

202192111

НОВЫЕ ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки Индии № 201941005217, поданной 11 февраля 2019 года, которая полностью включена в настоящее изобретение путём ссылки.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым тритерпеновым производным и родственным соединениям, композициям, применимым для терапевтического лечения вирусных заболеваний и конкретно заболеваний, опосредованных ВИЧ.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Уже более 20 лет назад вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) был признан возбудителем синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД) (Science 1983, 220, 868-871; N.Eng.J.Med.1984, 311, 1292-1297). СПИД характеризуется разрушением иммунной системы, конкретно CD4⁺ Т-клеток. ВИЧ представляет собой ретровирус, и жизненный цикл ВИЧ включает несколько важных этапов, начиная с прикрепления вируса к мембране
15 клетки-хозяина и заканчивая высвобождением дочерних вирионов из клетки.

Было обнаружено, что природное соединение бетулиновая кислота, выделенная из *Syzygium clavifolium* и нескольких других видов растений, обладает активностью против ВИЧ. Несколькими исследовательскими группами были предприняты химические модификации в попытке идентифицировать сильнодействующие агенты против ВИЧ путем
20 создания полусинтетических аналогов бетулиновой кислоты, что привело к открытию бевиримата в качестве соединения с новым механизмом действия (J. Nat. Prod. 1994, 57 (2): 243-7; J. Med. Chem. 1996, 39 (5), 1016). Дальнейшие исследования показали, что бевиримат действует путём нарушения процессинга Gag (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100 (23): 13555-60; Antimicrob. Agents. Chemother. 2001, 45 (4), 1225-30; J. Virol. 2004, 78 (2):
25 922-9; J. Biol. Chem. 2005, 280 (51): 42149-55; J. Virol. 2006, 80 (12): 5716-22) и является первым в своем классе ингибитором созревания с высокой активностью против ВИЧ-1. Бевиримат перешёл ко второй фазе клинических испытаний, в клинических испытаниях, несмотря на оптимальные концентрации в плазме, не у всех пациентов, получавших бевиримат, наблюдается значительное снижение вирусной нагрузки. Сообщалось, что
30 пациенты, не ответившие на лечение, имели более частый базовый полиморфизм Gag вблизи сайта расщепления капсида SP-1, чем пациенты, ответившие на лечение. (HIV gag polymorphism determines treatment response to bevirimat. XVII international HIV drug resistance work shop June 10-14, 2008, Sitges, Spain)

Воодушевленные этими достижениями, медицинские химики начали интенсивно
35 изучать производные бетулиновой кислоты и родственные соединения в отношении их терапевтического действия. Например, публикация WO2017/149518 раскрывает новый C-3 тритерпенсC-17 аминокислотными производными в качестве ингибиторов ВИЧ; WO2014/105926

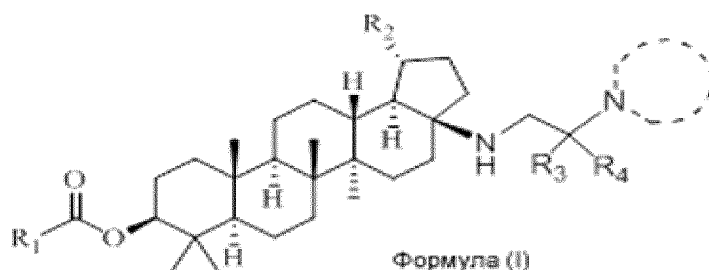
- раскрывает новые пролиновые производные бетулиновой кислоты в качестве ингибиторов ВИЧ; WO2014/130810 описывает получение C3-алкил- и алкенил-модифицированных производных бетулиновой кислоты пригодных для лечения ВИЧ; WO2014/123889 описывает получение производных тритерпеноидов для использования в качестве
- 5 ингибиторов созревания ВИЧ; WO2013/160810 раскрывает новые производные бетулиновой кислоты в качестве ингибиторов ВИЧ; WO2013/169578 описывает C-17 бициклические амины тритерпеноидов с ингибиторной активностью созревания ВИЧ и их получение; WO2013/123019 описывает C-3 циклоалкенилтритерпеноиды с ингибиторной активностью созревания ВИЧ; WO2013/043778 описывает новые производные
- 10 бетулиновой кислоты с противовирусной активностью; WO2013/035943 описывает бетулиновую кислоту и её производные, обладающие антивозрастной активностью; WO2012/106190 описывает получение C17- и C3-модифицированных тритерпеноидов с активностью ингибирования созревания ВИЧ; CN102399254 описывает новые производные пентациклических тритерпеноидов, способ их получения и применение для
- 15 профилактики и лечения диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных заболеваний и опухолей; WO2011/007230 описывает получение тритерпеновых производных лупеольного типа в качестве противовирусных агентов; WO2010/032123 описывает получение тритерпеноидных соединений для фармацевтического применения; Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(1), 178-190
- 20 описывает изучение взаимосвязи структуры и активности бетулиновой кислоты, нового и селективного агониста TGR5, и её синтетических производных: потенциальное влияние на диабет; WO2009/100532 описывает получение производных 17 β -лупана для лечения ВИЧ-инфекции; CN101367861 описывает способ получения и применение 2-гидрокси-3-дезоксипентациклических тритерпеновых соединений и производных; WO2008/138200 описывает
- 25 получение производных лупана в качестве антагонистов N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептора и MC рецептора, проявляющих нейропротекторную активность и активность, улучшающую память; WO2008/127364 описывает получение производных бетулиновой кислоты для применения в противовирусных и противораковых фармацевтических композициях.
- 30 Некоторые дополнительные ссылки раскрывают родственные соединения бетулиновой кислоты. Например, WO2006/053255 описывает получение производных бетулина для применения в фармацевтических композициях, которые ингибируют передачу вирусной инфекции; WO2004/089357 описывает противогрибковый состав тритерпена и эфирного масла; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2003), 13(20), 3549-
- 35 3552 описывает лупановые тритерпены и производные с противовирусной активностью; Российский журнал биоорганической химии (2003), 29(6), 594-600 описывает синтез и

противовирусную активность уреидов и карбаматов бетулиновой кислоты и её производных; Journal of Medicinal Chemistry (1996), 39(5), 1056-68 описывает производные бетулиновой кислоты: новый класс специфичных ингибиторов вируса иммунодефицита человека 1 типа с новым механизмом действия; Oxidation Communications (1987), 10(3-4), 305-12 описывает окислительное декарбоксилирование-II: Окислительное декарбоксилирование ацетилбетулиновой кислоты.

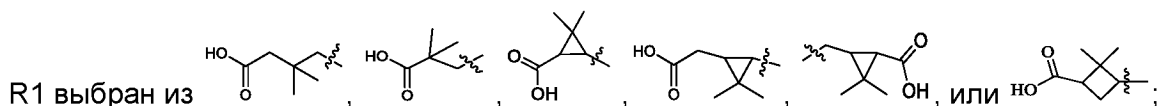
Учитывая всемирный уровень эпидемии СПИДа, существует острая постоянная потребность в новых эффективных лекарственных препаратах для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, болезненных состояний и/или расстройств, опосредованных ВИЧ, путём открытия новых соединений с новыми структурами и/или механизмами действия.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы(I)



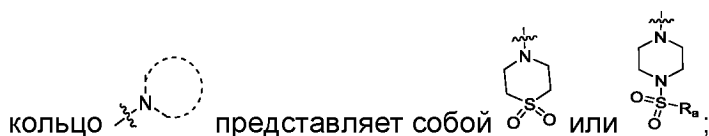
где,



R2 выбран из C1-С6 алкила, необязательно замещённого C2-С6 алкенила, или необязательно замещённого C3-С8 циклоалкила; где необязательный заместитель представляет собой C1-С6 алкил;

R3 представляет собой водород или C1-С6 алкил;

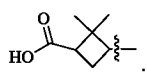
R4 выбран из необязательно замещённого C1-С6 алкила или -C(O)ORa; где необязательный заместитель выбран из галогена, гидроксид, алкокси, -OC(O)CH₂алкокси, -OSi(Ra)₃, -N(Ra)(Rb), -S(Ra) или -O-CH₂-P(O)(ORa)₂;



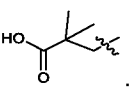
Ra представляет собой водород или C1-С6 алкил; и

Rb выбран из водорода, алкила, -C(O) алкокси, или -S(O)₂алкила, или его фармацевтически приемлемым солям, фармацевтически приемлемым стереоизомерам, пролекарственным препаратам или их комбинациям.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы(I), где

R1 представляет собой .

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

R1 представляет собой .

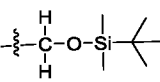
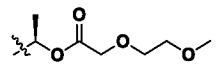
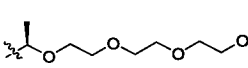
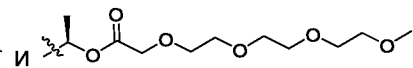
5 В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R2 представляет собой изопропилен.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R2 представляет собой метилциклопропил.

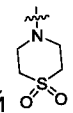
10 В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R3 представляет собой водород.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R3 представляет собой метил.

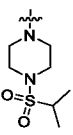
В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R4 представляет собой метил,

15 изопропил, $-C(O)OH$, , гидроксизетил, гидроксиметил, фторметил, фторэтил, ,  и .

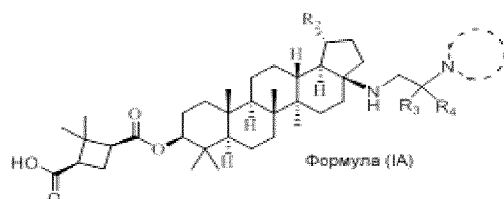
В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение

относится к соединению формулы (I), где кольцо  представляет собой .

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение

20 относится к соединению формулы (I), где кольцо  представляет собой .

Соответственно, в ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA):



где,

25 R2, R3, R4 и кольцо  имеют значения, указанные в формуле (I); или

его фармацевтически приемлемым солям, фармацевтически приемлемым стереоизомерам, пролекарствам или их комбинациям.

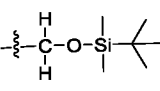
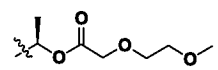
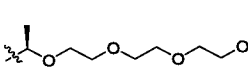
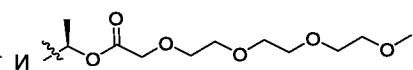
В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), где R₂ представляет собой изопропилен.

5 В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), где R₂ представляет собой метилциклопропил.

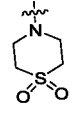
В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), где R₃ представляет собой водород.

10 В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), где R₃ представляет собой метил.

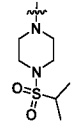
В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), где R₄ представляет собой метил,

изопропил, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, , гидроксизетил, гидроксиметил, фторметил, фторэтил, ,  и .

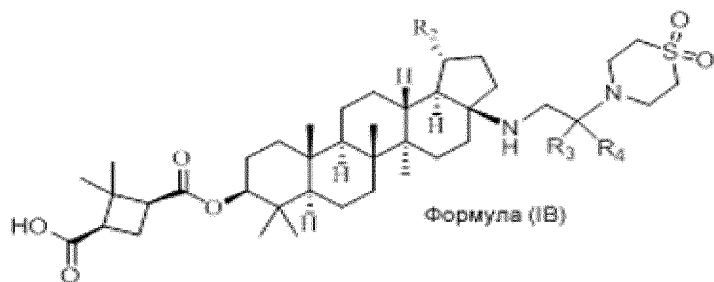
15 В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение

относится к соединению формулы (IA), где кольцо  представляет собой .

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение

относится к соединению формулы (IA), где кольцо  представляет собой .

Соответственно, в ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к
20 соединению формулы (IB):



где,

R₂, R₃, и R₄ имеют значения такие же, как определено в формуле (I); или

Его фармацевтически приемлемым солям, фармацевтически приемлемым
25 стереоизомерам, пролекарствам или их комбинациям.

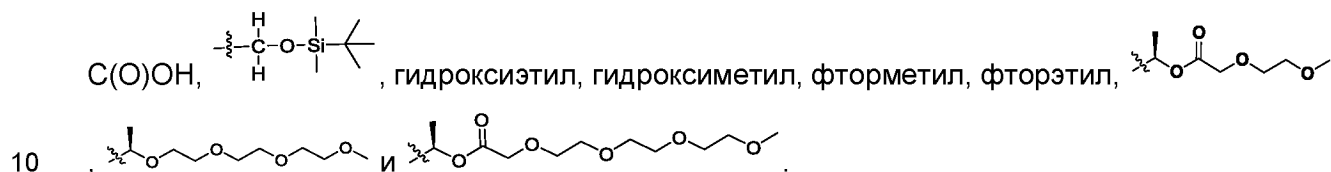
В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IB), где R₂ представляет собой изопропилен.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IB), где R2 представляет собой метилциклопропил.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IB), где R3 представляет собой водород.

5 В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IB), где R3 представляет собой метил.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IB), где R4 представляет собой метил, изопропил, -



Ниже представлены типичные соединения, которые носят исключительно иллюстративный характер и не предназначены для ограничения объема изобретения (номенклатура была создана из Chem Bio Draw Ultra 13.0 версии):

15 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

20 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

25 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

30 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

35 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

5 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

10 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

15 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

20 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

25 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

30 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-гидрокси-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

35 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-(2-(2-метоксиэтокси)ацетокси)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-(2-(2-метоксиэтокси)ацетокси)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

4-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((15R,16R)-16-(1,1-диоксидотиоморфолино)-15-метил-13-оксо-2,5,8,11,14-пентаоксагептадекан-17-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а] хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновая кислота, или

также рассматриваются фармацевтически приемлемые соли и пролекарства соединений.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая включает в себя, по меньшей мере, одно описанное здесь соединение и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). В частности, фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного описанного здесь соединения. Соединение (соединения), присутствующее в композиции, может быть связано с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель), или может быть разбавлено носителем или заключено в носитель, который может быть в форме капсулы, саше, или другого контейнера.

Описанные здесь соединения и фармацевтические композиции применимы при лечении заболеваний, состояний и/или расстройств, опосредованных вирусными инфекциями.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, состояния и/или расстройства, опосредованного вирусными инфекциями, у субъекта, который в этом нуждается, путём введения субъекту одного или нескольких описанных здесь соединений в терапевтически эффективном количестве для лечения этой инфекции, конкретно в форме фармацевтической композиции.

В настоящем изобретении также предоставляют способы получения описанных здесь соединений.

Изобретение относится к способу предотвращения; облегчения или лечения опосредованного ВИЧ заболевания, расстройства или синдрома у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Изобретение также относится к способу, где опосредованные ВИЧ заболевание, расстройство или синдром, подобны СПИДу, комплексу, связанному со СПИДом, или синдрому, характеризующемуся такими симптомами, как стойкая генерализованная лимфаденопатия, лихорадка и потеря веса, или ретровирусная инфекция, генетически связанная со СПИДом.

Потенциал соединений настоящего изобретения в отношении ингибирования ВИЧ может быть продемонстрирован с помощью любой одной или нескольких методологий, известных в данной области техники, например, с помощью анализов, описанных Mossman T, December 1983, Journal of immunological methods, 65 (1-2), 55-63 и SPCCole, cancerchemotherapy and Pharmacology, 1986, 17, 259-263.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

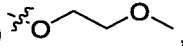
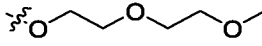
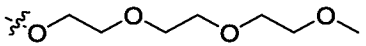
Настоящее изобретение также относится к новым тритерпеновым производным и родственным соединениям, которые могут применяться в качестве противовирусных, конкретно, в качестве анти-ВИЧ соединений, и способы синтеза этих соединений и их фармацевтически приемлемых солей вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, наполнителями или разбавителями, которые могут также применяться для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, опосредованных вирусными инфекциями.

Следующие определения применимы к используемым здесь терминам:

Термин "Алкил" относится к радикалу с прямой или разветвлённой углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему никакого ненасыщения, имеющему от одного до восьми атомов углерода, и который присоединён к остальной части молекулы одинарной связью, например, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил).

Термин «алкенил» относится к углеводородной цепи, которая может быть прямой или разветвлённой цепью, содержащей указанное число атомов углерода, имеющей, по меньшей мере, одну $-C=C-$, например, C2-C6 алкенильная группа может иметь от 2 до 6 (включительно) $-C=C-$ атомов в ней. Примеры C2-C6 алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этилен, проп-1-ен, бут-1-ен, бут-2-ен, пент-1-ен, пент-2-ен, гекс-1-ен, гекс-2-ен и т.п.

Термин «алкокси» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи с кислородным радикалом, состоящей из атомов углерода и водорода, содержащей насыщение или ненасыщенность, имеющей от одного до восьми атомов углерода и которая присоединена через атом кислорода к остальной части молекулы одинарной связью. Один из атомов водорода в алкоксигруппе может быть дополнительно замещён одной или несколькими алкоксигруппами для дальнейшего увеличения длины алкоксигруппы, например, метилокси, этилокси, изопропокси, н-пропилокси, трет-бутилокси, 1-метилэтилокси (изопропилокси), н-бутилокси, н-пентилокси, 1,1-

диметилэтилокси (трет-бутилокси) ,  или .

Термин «циклоалкил» обозначает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до около 12 атомов углерода, такую как, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают в себя, но не ограничиваются ими, пергидронафтильные, адамантильные и норборнильные группы, мостиковые циклические группы и спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил.

Термины «галоген» или «гало» включают в себя фтор, хлор, бром или йод.

Термин «гидрокси» относится к $-OH$.

Термин «необязательно замещённый» относится к замещению одного или нескольких водородных радикалов в данной структуре радикалом указанного заместителя, включая, но не ограничиваясь ими: гидрокси, гало, карбоксил, циано (CN), нитро, оксо ($=O$), тио ($=S$), алкил, метилсульфонил, галоалкил, алкокси, алкенил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, amino, $-C(O)O$ -алкил, гетероциклил, гетероарил, гетероциклилалкил, гетероариалалкил, алкилтио, арилтио, арилокси, аминокарбонил, алкоксикарбонил, алкиламино, ариламино, ацил, карбоновую кислоту, сульфоновую кислоту, сульфонил, фосфоновую кислоту и алифатическую. Понятно, что заместитель может быть дополнительно замещён.

Термин «пролекарство» обозначает производное соединение, производное, которое при введении теплокровным животным, например, людям, превращается в соединение (лекарство). Ферментативное и/или химическое гидролитическое расщепление соединений по настоящему изобретению происходит таким образом, что

высвобождается проверенная лекарственная форма (исходное лекарственное средство на основе карбоновой кислоты), а отщепляемые фрагмент или фрагменты остаются нетоксичными или метаболизируются таким образом, что производятся нетоксичные продукты метаболизма. Например, группа карбоновой кислоты может быть

5 этерифицирована, например, метильной группой или этильной группой с образованием сложного эфира. При введении субъекту сложного эфира, сложный эфир расщепляется ферментативно или неферментативно, восстановлением, окислением или гидролитически для выявления анионной группы. Анионная группа может быть этерифицирована остатками (например, ацилоксиметилловыми сложными эфирами), которые расщепляются

10 с образованием промежуточного соединения, которое впоследствии разлагается с образованием активного соединения. Обсуждение применения пролекарств представлено T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

15 Термин «лечение» или «терапия» состояния, заболевания, расстройства или нарушения включает в себя:

(1) предотвращение или отсрочку появления клинических симптомов состояния, заболевания, расстройства или нарушения, развивающегося у субъекта, который может быть поражён или предрасположен к состоянию, заболеванию, расстройству или

20 нарушению, но ещё не испытывает или не проявляет клинических проявлений или субклинических симптомов состояния, заболевания, расстройства или нарушения;

(2) ингибирование состояния, заболевания, расстройства или нарушения, т.е. остановка или уменьшение развития состояния, заболевания, расстройства или нарушения или, по меньшей мере, одного этого клинического или субклинического

25 симптома; или

(3) облегчение состояния, заболевания, расстройства или нарушения, т.е. обеспечение регресса состояния, заболевания, расстройства или нарушения или, по меньшей мере, одного из его клинических или субклинических симптомов.

Польза субъекту, получающего лечение, является либо статистически значимой,

30 либо, по меньшей мере, ощутимой для субъекта или врача.

Термин «субъект» включает в себя млекопитающих (особенно людей) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние животные, в том числе кошки и собаки) и недомашние животные (например, дикие животные).

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество

35 соединения, которое при введении субъекту для лечения состояния, заболевания, расстройства или нарушения является достаточным для действия такого лечения. «Терапевтически эффективное количество» будет варьировать в зависимости от

соединения, состояния, заболевания, расстройства или нарушения и его серьезности, а также возраста, веса, физического состояния и реакции субъекта, получающего лечение.

Соединения настоящего изобретения могут образовывать соли. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей, составляющих часть
5 данного изобретения, включают соли, полученные из неорганических оснований, соли органических оснований, соли хиральных оснований, соли природных аминокислот и соли неприродных аминокислот. Определённые соединения настоящего изобретения могут существовать в стереоизомерных формах (например, диастереомеры, энантиомеры, рацематы и их комбинации). Что касается всех соединений, описываемых формулой (I),
10 настоящее изобретение распространяется на эти стереоизомерные формы и их смеси. В той степени, в которой из предшествующего уровня техники известно о синтезе или разделении конкретных стереоизомеров, различные стереоизомерные формы настоящего изобретения могут быть отделены друг от друга способами, известными в данной области, или данный изомер может быть получен стереоспецифическим или асимметричным
15 синтезом. Также рассматриваются таутомерные формы и смеси описанных здесь соединений.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтические композиции, настоящего изобретения, включают в себя, по меньшей мере, одно описанное здесь соединение, и по меньшей мере, одно
20 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). В частности, предлагаемые фармацевтические композиции включают в себя описанное здесь соединение (я) в количестве, достаточном для лечения вирусной инфекции у субъекта.

Предполагаемые субъекты включают в себя, например, живую клетку и
25 млекопитающее, в том числе, человека. Соединение настоящего изобретения может быть связано с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель) или быть разбавлено носителем, или заключено в носитель, который может быть в форме капсулы, саше или другого контейнера.

Примеры подходящих носителей включают, но не ограничиваются ими, воду,
30 солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, белую глину (terra alba), сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры
35 жирных кислот и полиоксиэтилен.

Носитель или разбавитель может включать материал с замедленным высвобождением, такой как, например, глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или в смеси с воском.

Фармацевтическая композиция может также включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих агентов, эмульгирующих агентов, суспендирующих агентов, консервантов, солей для воздействия на осмотическое давление, буферов, подсластителей, ароматизаторов, красителей или любую комбинацию вышеперечисленного. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть составлена так, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Описанные здесь фармацевтические композиции могут быть приготовлены, например, как описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20 th Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins). Например, активное соединение может быть смешано с носителем или разбавлено носителем, или заключено в носитель, который может быть в форме ампулы, капсулы или саше. Когда носитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как носитель, вспомогательное вещество или среда для активного соединения.

Фармацевтические композиции могут быть в обычных формах, например капсулах, таблетках, растворах, суспензиях, инъекциях или продуктах для местного применения. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена так, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения.

Путь введения может представлять собой любой путь, который эффективно транспортирует активное соединение к подходящему или желаемому месту действия. Подходящие пути введения включают, без ограничения перечисленным, пероральный, назальный, легочный, трансбуккальный, подкожный, внутрикожный, трансдермальный, парентеральный, ректальный, депо, подкожный, внутривенный, внутриуретральный, внутримышечный, интраназальный, офтальмологический (например, с офтальмологическим раствором) или местный (например, такой как мазь для местного применения). Оральный путь является особенно подходящим.

Твердые пероральные композиции включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы (мягкий или твердый желатин), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранул), пастилки и лекарственные леденцы. Таблетки, драже или капсулы, содержащие тальк и/или углеводный носитель, связующее или подобное, особенно подходят для перорального применения. Примеры носителей для таблеток, драже или капсул включают в себя лактозу, кукурузный крахмал и/или картофельный крахмал. Сироп или эликсир могут быть использованы в тех случаях, когда можно использовать подслащенный носитель.

Типичная таблетка, которая может быть приготовлена обычными способами таблетирования.

Жидкие составы включают, но не ограничиваются ими, сиропы, эмульсии, мягкий желатин и стерильные жидкости для инъекций, такие как водные или неводные жидкие суспензии или растворы. Для парентерального применения особенно подходят растворы или суспензии для инъекций, особенно водные растворы с активным соединением, растворенным в полигидроксилированном касторовом масле.

СПОСОБЫ СКРИНИНГА

Анти-ВИЧ активность) и цитотоксичность соединений настоящего изобретения может быть измерена параллельно, способами, опубликованными в литературе.

Цитотоксический эффект соединений может быть проанализирован посредством измерения пролиферации клеток с использованием окрашивания 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидом (МТТ). Клетки (5×10³ клеток/лунку) инкубируют в 96-луночных планшетах в присутствии или в отсутствие соединений. В конце обработки в каждую лунку добавляют по 20 мкл МТТ (5 мг/мл в ФСБ) и инкубируют в течение дополнительных 4 часов при 37°C. Пурпурно-синий осадок формазана МТТ растворяют в триплексном реагенте, содержащем 10% SDS, 5% изобутанола и 10 ммоль/л HCl. Активность митохондрий, отражающая рост и жизнеспособность клеток, оценивают путём измерения оптической плотности при 570 нм на планшете для микротитрования.

Действие соединений на репликацию ВИЧ в клетках Sup-T1 может быть определено способом, опубликованным Roda Rani et al., 2006 (Archives of Biochemistry and Biophysics, Volume 456, Issue 1, 1 December 2006, Pages 79-92).

Вкратце, 1×10⁶ клеток Sup-T1 со 100% жизнеспособностью клеток высевает в RPMI 1640, 0,1% FBS, четыре 12-луночных планшета. Возрастающие концентрации пептидов Ераp-1 добавляют к клеткам и инфицируют HIV1 93 IN 101, каждую при конечной концентрации вируса, эквивалентной 2 нг р24 на мл. Инфицированные клетки инкубируют при температуре 37°C и 5% CO₂ в инкубаторе в течение 2 часов. Через 2 часа клетки осаждают при 350 g в течение 10 минут, супернатант удаляют и клетки выдерживают в среде RPMI 1640, содержащей 10% ФБС. Клетки ресуспендируют в той же среде с возрастающими концентрациями пептидов Ераp-1 и инкубируют в течение 96 часов. К клеткам добавляют пептиды каждые 24 часа. Супернатанты собирают через 96 часов и анализируют с использованием набора для анализа захвата антигена Р24 (SAIC Fredrick). Инфекцию в отсутствие Ераp-1 считают 0% ингибированием. Азидотимидин (AZT) принимают в качестве положительного контроля.

Действие соединения на проникновение вируса и количественная оценка введенного вируса могут быть оценены с точки зрения экспрессии GFP следующими способами, опубликованными в J. Virol. 72, 6988 (1998), автор: Cecilia et al., И Analytical Biochemistry Volume 360, Issue 2, 15 January 2007, Pages 315-317 (Dyavar S. Ravi и Debashis Mitra).

Вкратце, клетки высевают в лунки 24-луночных планшетов за 1 день до эксперимента. Клетки трансфицируют Tat-репортером. Вирусный инокулят доводят до 1000-4000 TCID₅₀/мл в среде для анализа (DMEM, 10% FCS, глутамин и антибиотики), аликвоты по 50 мкл инкубируют с серийными разведениями соединений (50 мкл) в течение 1 часа при 37°C. В соответствующее время количественно определяют экспрессию репортера, рассчитанные ингибирующие дозы относятся к концентрации этих агентов в этой смеси для предварительной инкубации.

Другими соответствующими ссылками, применимыми для скрининга анти-ВИЧ активности являются: Averett, D.R.1989. Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays. *J. Virol. Methods* 23: 263-276; Schwartz, O., et al. 1998; A rapid and simple colorimetric test for the study of anti HIV agents. *AIDS Res. and Human Retroviruses*, 4(6):441-447; Daluge, S. M., et al. 1994. 5-Chloro-2', 3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile; *Antimicro. Agents and Chemotherapy*, 38(7): 1590-1603; H.Mitsuya and S.Border, Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T -lymph tropic virus type lymphadenopathy-associated virus (HLTV-111/LAV) by 2,3'-dideoxynucleosides, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1911-15(1986); Pennington et al., *Peptides* 1990; Meek T.D et al., Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues, *Nature*, 343, p90 (1990); Weislow et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 81, 577-586, 1989; T. Mimoto et al., *J. Med. Chem.*, 42, 1789-1802, 1999; Uckun et al 1998, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42:383; for P24 antigen assay Erice et al., 1993, *Antimicrob. Ag. Chemotherapy* 37: 385-383; Koyanagi et al., *Int. J. Cancer*, 36, 445-451, 1985; Balzarini et al. *AIDS* (1991), 5, 21-28; Connor et al., *Journal of virology*, 1996, 70, 5306-5311; Popik et al., *Journal of virology*, 2002, 76, 4709-4722; Harrington et al., *Journal of Virology Methods*, 2000, 88, 111-115; Roos et al., *Virology* 2000, 273, 307-315; Fedjuk N.V. et al; *Problems of Virology* 1992, (3)P135; Mosmann T, December 1983, *Journal of immunological methods*, 65 (1-2), 55-63 ; SPC Cole, *cancer chemotherapy and Pharmacology*, 1986, 17, 259-263, *Antiviral methods and protocols* (Eds: D Kinchington and R. F. Schinazi) Humana Press Inc., 2000, *HIV protocols* (Eds: N. L. Michael and J. H. Kim) Humana Press Inc, 1999, *DAIDS Virology manual from HIV laboratories*, Publication NIH-97-3838, 1997, 4. HIV-1 p24 antigen capture assay, enzyme immunoassay for detection of Human immunodeficiency Virus Type 1 (HIV -1) p24 in tissue culture media - Advanced bio science laboratories, Inc kit procedure.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтическим композициям, которые применимы для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, опосредованных вирусными инфекциями. Проиллюстрирована связь терапевтического эффекта с противовирусным действием. Например, публикации WO 01//07646, WO 01/65957 или WO 03/037908; публикации патентов США №№ US 4,598,095 или US 2002/0068757; публикации EP №№ EP 0989862 или EP 0724650;

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, (6), 1712-1715, 2006; и цитированные в них ссылки, все из которых полностью включены в настоящее изобретение путём ссылки и для заявленной цели.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, состояния и/или расстройства, опосредованного вирусными инфекциями, у субъекта, который в этом нуждается, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Считается, что заболевания, состояния и/или расстройства, которые опосредованы вирусными инфекциями, включают в себя, но не ограничиваются ими, ВИЧ-инфекцию, HBV-инфекцию (инфекцию, вызываемую вирусом гепатита В), HCV-инфекцию (инфекцию, вызываемую вирусом гепатита С), ретровирусную инфекцию, генетически связанную с ВИЧ, СПИД, воспалительные заболевания, респираторные расстройства (включая респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ), бронхит, хронический бронхит, хроническую обструктивную болезнь лёгких, муковисцидоз, астму, эмфизему, ринит и хронический синусит, воспалительные заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), рассеянный склероз, ревматоидный артрит, отторжение трансплантата (конкретно, но не ограничиваясь аллотрансплантатами почек и легких), эндометриоз, диабет I типа, почечные заболевания, хронический панкреатит, воспалительные состояния легких, хроническую сердечную недостаточность и бактериальные инфекции (конкретно, но не ограничиваясь туберкулезом).

Соединения настоящего изобретения могут обеспечивать более благоприятные, чем аддитивные, эффекты при профилактике или лечении вышеуказанных заболеваний при подходящем применении в комбинации с доступными лекарственными средствами. Кроме того, вводимая доза может быть уменьшена по сравнению с введением одного лекарственного средства, либо можно избежать или уменьшить побочные эффекты совместно вводимых лекарственных средств, отличных от противовирусных.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

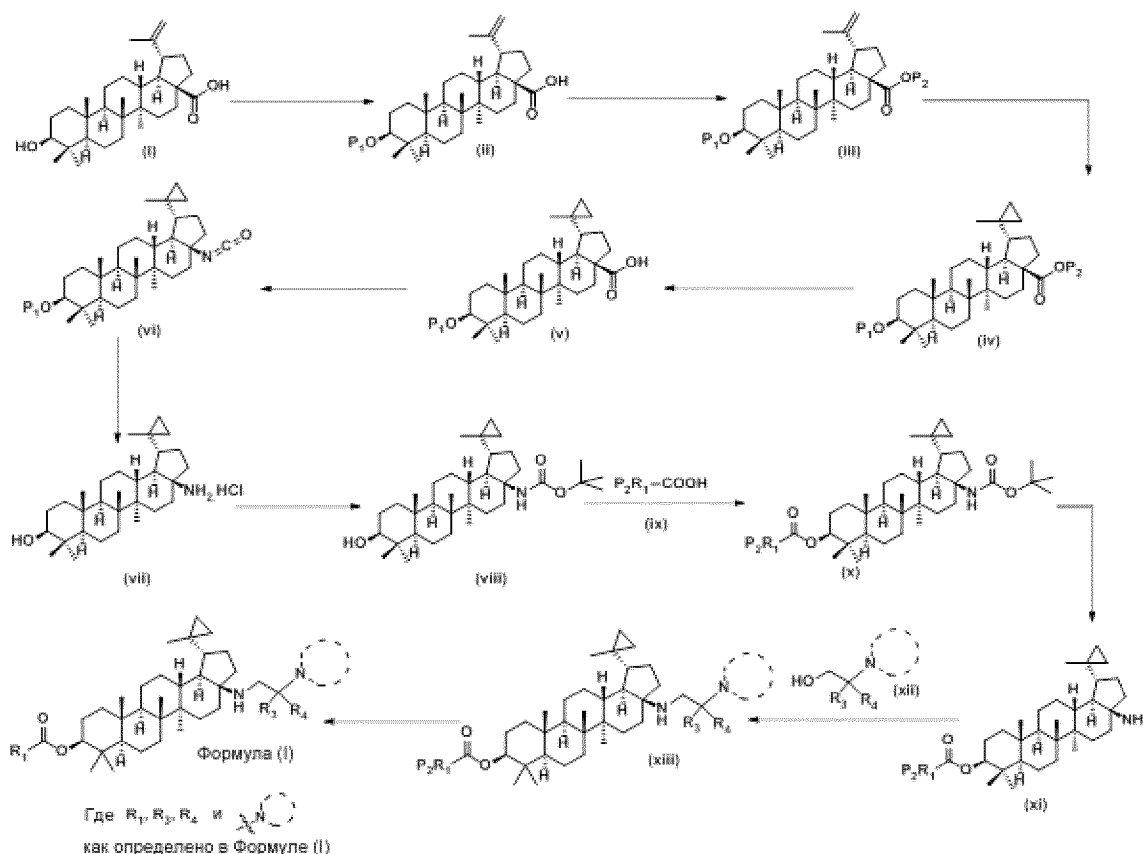
Описанные в настоящем изобретении соединения могут быть получены способами, известными в данной области техники. Кроме того, описанные здесь соединения могут быть получены следующими последовательностями реакций, изображенными на схемах ниже. Кроме того, на следующих схемах, где упоминаются конкретные основания, кислоты, реагенты, растворители, связывающие агенты и т. д., понятно, что также могут быть использованы другие основания, кислоты, реагенты, растворители, агенты связывания и т. д., известные в данной области техники, и поэтому включенные в настоящее изобретение. Изменения условий взаимодействия, например температуры и/или продолжительности реакции, которые могут быть использованы, как известно в данной области техники, также входят в объём настоящего изобретения. Все стереоизомеры соединений на этих схемах, если не указано иное, также входят в объём настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно синтезировать из встречающейся в природе бетулиновой кислоты. Ключевые промежуточные продукты, необходимые для синтеза аналогов, являются как коммерчески доступными, так и могут быть получены способами, опубликованными в литературе. Например, ключевые промежуточные соединения в настоящем изобретении получали модификацией процедур, опубликованных в Journal of organic chemistry 2010, 75, 1285-1288; Journal of organic chemistry 2000, 65, 3934-3940; Tetrahedron: asymmetry 2008, 19, 302-308; или Tetrahedron: asymmetry 2003, 14, 217-223.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений общей формулы (I), представленных на нижеприведенных обобщенных схемах. Специалист в данной области техники поймет, что приведенные ниже обобщенные схемы могут быть адаптированы для получения соединений общей формулы (I) и фармацевтически приемлемых солей согласно настоящему изобретению. При этом все символы/переменные определены ранее, если не указано иное.

Общие процедуры синтеза:

Схема-1:

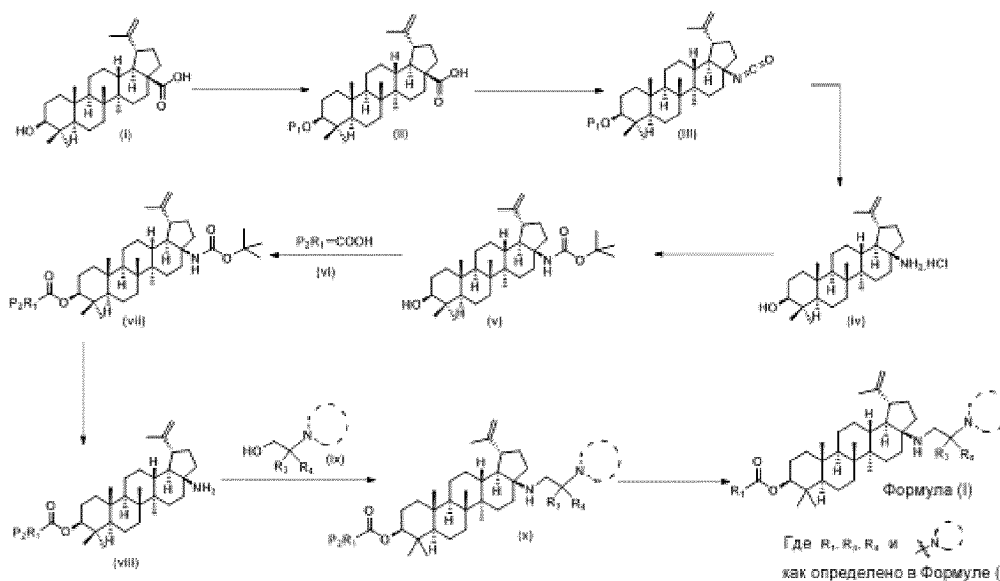


Соединения формулы (I) (где R_1 , R_3 и R_4 такие же, как определено выше; P_1 и P_2 представляют собой защитные группы, такие как ацетил, бензил и т.п.) могут быть получены, как описано на схеме 1. C-3 гидроксисоединения формулы (i) могут быть защищены с помощью реагента, такого как уксусный ангидрид, с уксусной кислотой при кипячении с обратным холодильником (или) с уксусным ангидридом в щелочных условиях

с использованием реагента, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламини катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин, в условиях кипячения с обратным холодильником, в растворителях, таких как тетрагидрофуран (THF), ит.п.. Кислотные соединения C-28 формулы (ii) могут быть превращены в сложноэфирные соединения формулы (iii) с использованием реагента, такого как бензилбромид, и оснований, таких как карбонат калия или карбонат натрия, в растворителях, таких как ацетонитрил или THF в условиях кипячения с обратным холодильником. Соединения C-3 ацетил и C-28 сложный эфир формулы (iii) могут быть превращены в C-20 циклопропильные соединения формулы (iv) в присутствии циклопропанирующих агентов, таких как диэтилцинк или диметилцинк, с диодметаном в растворителях, таких как дихлорметан или толуол ит.п.. Со сложноэфирных соединений C-28 формулы (iv) можно снять защиту до кислотных соединений C-28 формулы (v) с использованием (i) катализатора, такого как Pd/C, в растворителях, таких как этилацетат и метанол, и т.п., в атмосфере водорода под давлением (или) (ii) катализатора, подобного Pd/C, и реагента, подобного формиату аммония, в растворителях, подобных этанолу и THF. Кислотные соединения C-28 формулы (v) могут быть превращены в изоцианатные соединения C-17 формулы (vi) в присутствии реагента, такого как дифенилфосфорилазид (DPPA) и т.п., в присутствии оснований, таких как триэтиламин (TEA) или N, N-диизопропилэтиламин ит.п., в растворителях, таких как толуол или 1,4-диоксан и т. п. Изоцианатные соединения C-17 формулы (vi) могут быть превращены в соединения C-17 аминагидрохлорида формулы (vii) в присутствии реагентов, таких как концентрированная HCl и т.п., в растворителях, таких как 1,4-диоксан и т.п. Соединения C-17 амина гидрохлорида формулы (vii) могут быть превращены в C-17 защищенные по амину соединения формулы (viii) в присутствии реагентов, таких как ди-трет-бутилдикарбонат [(Boc)₂O] и т.п., в присутствии оснований, таких как бикарбонат натрия (NaHCO₃) или карбонат натрия и т.п., в растворителях, таких как 1,4-диоксан: H₂O и т.п. Гидроксисоединения C-3 формулы (viii) могут быть связаны с соединениями формулы (ix) с получением соединений сложного эфира C-3 формулы (x) с реагентом, таким как EDC.HCl или подобным, и катализатором, таким как 4-диметиламинопиридин (DMAP) ит.п., в растворителях, таких как дихлорметан (DCM) или THF ит. п. Защищенные по амину C-17 соединения формулы (x), могут быть превращены в C-17 аминосоединения формулы (xi) в присутствии реагентов, таких как 4N HCl в 1,4-диоксане ит. п., в растворителях, таких как 1,4-диоксан и т.п.. C-17 аминосоединения формулы (xi) могут быть связаны с гидроксисоединениями формулы (xii) в условиях *in situ* с получением соответствующих замещённых C-17 аминосоединений формулы (xiii) в присутствии реагентов, таких как трифликовый ангидрид, 2,6-лутидин и основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин ит.п., в растворителях, таких как дихлорметан и т.п.. Из C-3-защищенных соединений формулы (xiii) может быть снята защита с получением соответствующих кислотных соединений формулы (I) настоящего изобретения в

присутствии реагентов, таких как KOH или NaOH, в комбинации растворителей, таких как метанол, THF, H₂O и т.п..

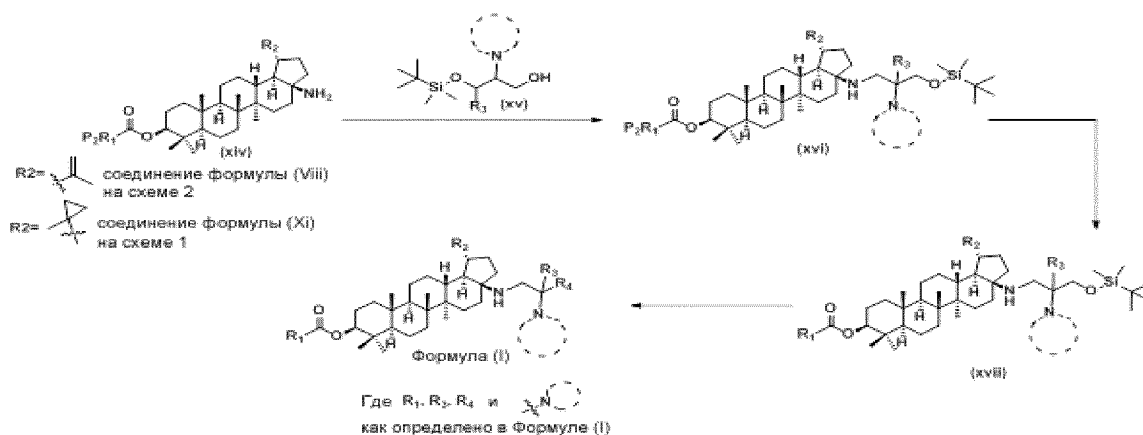
Схема-2:



- 5 Соединения формулы (I) (где R₁, R₃ и R₄ такие же, как определено выше; P₁ и P₂ представляют собой защитные группы, такие как ацетил, бензил и т.п.) могут быть получены, как описано на схеме 2. С-3 гидроксисоединения формулы (i) могут быть защищены с помощью реагента, такого как уксусный ангидрид, с уксусной кислотой при кипячении с обратным холодильником (или) с уксусным ангидридом в щелочных условиях с использованием реагента, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин и катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин, в условиях кипячения с обратным холодильником, в растворителях, таких как тетрагидрофуран (THF), и т.п.. Кислотные соединения C-28 формулы (ii) могут быть превращены в C-17 изоцианатосоединения формулы (iii) в присутствии реагента, такого как дифенилфосфорилазид (DPPA) и т.п., в присутствии оснований, таких как триэтиламин (TEA) или N, N-диизопропилэтиламин и т.п., в растворителях, таких как толуол или 1,4-диоксан и т.п.. С-17 изоцианатные соединения формулы (iii) могут быть превращены в соединения C-17 амина гидрохлорида формулы (iv) в присутствии таких реагентов, как конц. HCl и т.п. в растворителях, таких как 1,4-диоксан и т.п.. Соединения C-17 амина гидрохлорида формулы (iv) могут быть превращены в C-17 защищенные по амину соединения формулы (v) в присутствии реагентов, таких как ди-трет-бутилдикарбонат [(Boc)₂O] и т.п., в присутствии оснований, таких как бикарбонат натрия (NaHCO₃) или карбонат натрия и т.п., в растворителях, таких как 1,4-диоксан:H₂O и т.п.. Гидроксисоединения C-3 формулы (v) могут быть связаны с соединениями формулы (vi) с получением соединений сложного эфира C-3 формулы (vii) с реагентом, таким как EDC.HCl или подобным, и катализатором, таким как 4-диметиламинопиридин (DMAP) или подобным, в растворителях, таких как дихлорметан (DCM) или THF или подобных. Защищенные по амину C-17 соединения формулы (vii), могут быть превращены в C-17
- 10
- 15
- 20
- 25

аминосоединения формулы (viii) в присутствии реагентов, таких как 4N HCl в 1,4-диоксане или подобных, в растворителях, таких как 1,4-диоксан или подобных. С-17 аминосоединения формулы (xiii) могут быть связаны с гидроксисоединениями формулы (ix) в условиях *in situ* с получением соответствующих замещенных С-17 аминосоединений формулы (x) в присутствии реагентов, таких как трифликовый ангидрид, 2,6-лутидин и оснований, таких как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин ит.п., в растворителях, таких как дихлорметан и т.п.. СС-3-защищённых соединений формулы (x) может быть снята защита с получением соответствующих кислотных соединений формулы (I) настоящего изобретения в присутствии реагентов, таких как KOH или NaOH, в комбинации растворителей, таких как метанол, THF, H₂O и т. п.

Схема-3:



С-17 аминосоединения формулы (xiv) могут быть связаны с гидроксисоединениями формулы (xv) в условиях *in situ* с получением соответствующих замещенных С-17 аминосоединений формулы (xvi) в присутствии реагентов, таких как трифлатный ангидрид, 2,6-лутидин и оснований, таких как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламинили подобных, в растворителях, таких как дихлорметан или подобных. СС-3-защищённых соединений формулы (xvi) может быть снята защита с получением соответствующих кислотных соединений формулы (xvii) в присутствии реагентов, таких как KOH или NaOH, в комбинации растворителей, таких как метанол, THF, H₂O ит.п.. С группы простого силилового эфира в соединениях формулы (xvii) может быть снята защита с получением соответствующих кислотных соединений настоящего изобретения формулы (I) с помощью реагента, подобного TBAF, в THF или подобном, и в растворителях, подобных THF и т.п.

В дополнительном аспекте соединения настоящего изобретения могут также содержать неприродные пропорции изотопов атомов одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные варианты по настоящему изобретению, которые идентичны приведенным здесь, за исключением того факта, что один или несколько атомов соединения заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от преобладающей атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе

для этого атома. Как указано, все изотопы любого конкретного атома или элемента входят в объём соединений изобретения и их применения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как 2H("D"), 3H, nC, 13C, 14C, 13N, 15N, 15O, 17O, 18O, 32P, 33P, 35S, 18F, 36Cl, 123I и 125I. Конкретными изотопами являются -CD₃OH -C(D₂)-. Меченые изотопами соединения настоящего изобретения, как правило, могут быть получены с помощью следующих процедур, аналогичных процедурам, которые раскрыты на схемах и/или в примерах в данном описании ниже, путём замены меченного изотопами реагента, на реагент, не меченный изотопами.

Аббревиатуры: Сокращения, используемые во всем описании, могут быть суммированы здесь ниже с их конкретным значением: 1H NMR (протонный ядерный магнитный резонанс); Гц (герц); МГц (мегагерц); DMSO-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); δ (дельта); ppm (м.д., миллионные доли); s (синглет); d (дублет); dd (двойной дублет(ты)); t (триплет); m (мультиплет); J (константа спин-спинового взаимодействия, связи); JAB (константа спин-спинового взаимодействия, связи); ABq (ABквартет); brs (широкий синглет); мл (миллилитр); °C (градус Цельсия); моль (моль(и)); ммоль (миллимоль(и)); N (нормальный раствор); г (грамм(ы)); pH (сила водорода); Pd/C (палладий на активированном угле); экв (эквивалент(ы)); psi (фунты на квадратный дюйм); ESI-MS (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением); ES-MS (масс-спектрометрия с электрораспылением); m/z (отношение массы к заряду); M-H- (максимальный пик масс-спектра, соответствующий недиссоциированным молекулам за вычетом водорода-); M+Na⁺ (максимальный пик масс-спектра, соответствующий недиссоциированным молекулам плюс натрий+); M+H⁺ (максимальный пик масс-спектра, соответствующий недиссоциированным молекулам плюс водород+); DCM (дихлорметан); DMF (N,N-диметилформамид); THF (тетрагидрофуран); Na₂SO₄ (натрия сульфат); HCl (кислота соляная); ТСХ (тонкослойная хроматография); % (процент); TEMPO (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил); KBr (калия бромид); DIBAL-H (гидрид диизобутилалюминия); DAST (трифторид диэтиламиносеры); TBAF (тетра-н-бутиламмонияфторид); NaOH (натрия гидроксид); KOH (калия гидроксид); EDC.HCl (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид); MTBE (метил-трет-бутиловый эфир); HBTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат); h (или) hrs (час(ы)); H (водород); APCI-MS (масс-спектрометрия с химической ионизацией при атмосферном давлении); DMAP (4-диметиламинопиридин); TBDMSCl (трет-бутилдиметилсилилхлорид).

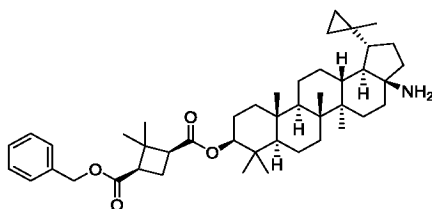
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые никоим образом не должны толковаться как налагающие ограничения

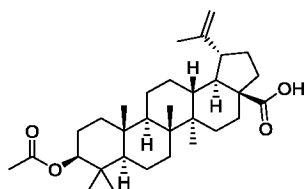
на объем раскрытия данного изобретения, а скорее предназначены только для иллюстрации. Напротив, следует четко понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые после прочтения описания данного изобретения может предложить любой специалист в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения. Таким образом, квалифицированный специалист поймет, как эксперименты и примеры могут быть дополнительно реализованы, как описано, путем различных изменений следующих примеров, заместителей, реагентов или условий.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

10 Промежуточное соединение 1: Получение 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:

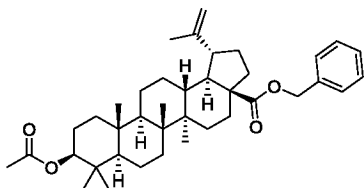


15 Этап 1: Синтез (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-карбоновой кислоты:



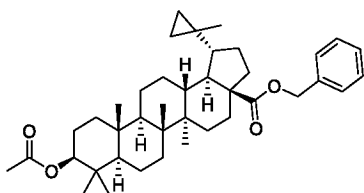
К бетулиновой кислоте (200 г, 0,438 моль, 1,0 экв.) в круглодонной колбе добавляли уксусную кислоту (1600 мл) и уксусный ангидрид (173 г, 1,696 моль, 3,87 экв.). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 130-140°C около 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, чтобы определить, что исходный материал израсходован. Отгоняли под вакуумом приблизительно 1100 мл уксусной кислоты. Колбу охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли метанол (1400 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12-16 часов. Твёрдое вещество фильтровали, промывали метанолом (200 мл) и высушили в вакууме (50-55°C) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твёрдого вещества (182 г, выход 83,32%).

Этап 2: Синтез бензил(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[a] хризен-3a-карбоксилата:



5 К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[a] хризен-3a-карбоновой кислоты(этап1, 180 г, 0,361 моль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (1800 мл) добавляли карбонат калия (99,75 г, 0,721 моль, 2,0 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, добавляли по каплям бензилбромид (42,5 мл, 0,361 моль, 1,0 экв.) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до появления конденсата около 6 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ, чтобы определить, что исходный материал израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (2700 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли этилацетат (2700 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Органический слой отделяли, а водный слой снова дважды экстрагировали этилацетатом (2×900 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1800 мл) и рассолом (1800 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали обработкой метанолом (720 мл), перемешивали и нагревали до 60-65 ° С в течение 30 минут. Реакционную смесь 10 охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Смесь фильтровали, промывали метанолом (180 мл) и сушили в вакууме (55-60°C) с получением указанного в заголовке соединения (180 г, выход 84,7%) в виде твёрдого вещества.

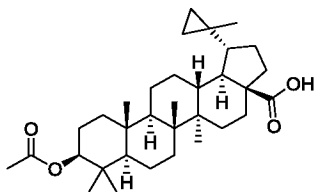
Этап 3: Синтез бензил(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-3aH-циклопента[a]хризен-3a-карбоксилата:



К перемешиваемому раствору бензил(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента [a] хризен-3a-карбоксилата (этап 2, 120 г, 0,204 моль, 1,0 экв.) в DCM (1200 мл) приот -25 до -35°C в атмосфере азота добавляли диэтилцинк (75,61 г, 408 мл, 0,612 моль, 3,0 экв., 1,5 М в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при температуре от -25 до -35°C в течение 1 часа. Медленно по 30

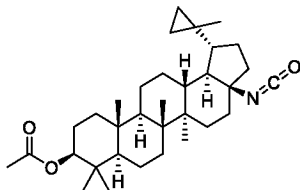
каплям добавляли диодметан (81,5 мл, 1,02 моль, 5,0 экв.) при температуре от -25 до -35°C около 45 минут. Реакционную смесь перемешивали при температуре от -25 до -35°C около 3 часов. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали около 14 часов. ТСХ показала, что исходный материал был израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (600 мл), медленно добавляли 1 NHCl (240 мл) для доведения pH (от 3 до 4) и перемешивали в течение 30 минут. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали DCM (600 мл). Объединённые органические слои промывали 10% раствором бикарбоната натрия, водой (1800 мл) и рассолом (1800 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К полученному твердому веществу добавляли диизопропиловый эфир (360 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Твёрдое вещество фильтровали, промывали диизопропиловым эфиром (120 мл) и сушили в вакууме (55-60°C) с получением указанного в заголовке соединения (100 г, выход 81,4%) в виде белого твёрдого вещества.

Этап 4: Синтез (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-карбоновой кислоты:



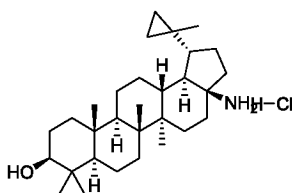
К суспензии 10% Pd/C (15 г, 50% влажность) в этилацетате (350 мл) добавляли бензил(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-карбоксилат (этап 3, 35 г, 58,13 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в метаноле (200 мл). Реакционную смесь гидрировали в шейкере Парра при давлении 50 фунтов на кв.дюйм в течение 3 часов. ТСХ показывала расход исходного материала. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 г) в виде твёрдого вещества. ¹H NMR (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.51-4.46 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.13-0.78 (m, 24H), 2.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.38-0.34 (m, 2H), 0.27-0.24 (m, 2H); ESI-MS: m/z 511.45 (M-H).

Этап 5: Синтез(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-изоцианато-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетата:



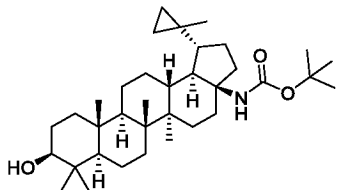
5 К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-карбоновой кислоты (этап 4, 20 г, 39,00 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (200мл) добавляли дифенилфосфорилазид (22,36 мл, 97,50 ммоль, 2,5 экв.) и триэтиламин (13,70 мл, 97,50 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата
10 в течение 1 часа. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединённый органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с метанолом (100 мл), отфильтровывали и
15 сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (19 г, 95,5% выход) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.45 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.03-0.78 (m, 25H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.38-0.26 (m, 4H).

Этап 6: Синтез(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-олгидрохлорида:



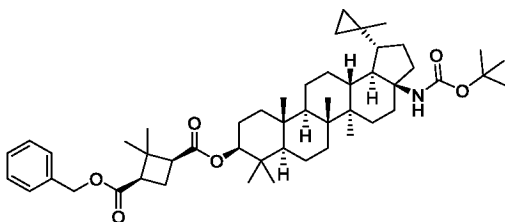
К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-изоцианато-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетата (этап5, 19 г, 37,27 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (190 мл) при 0°C добавляли концентрированную HCl (57 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50-60°C в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и перегоняли с ацетонитрилом (100 мл) с получением указанного в
25 заголовке соединения (20 г) в виде твёрдого вещества, которое использовали как таковое на следующем этапе без дополнительной очистки. ES-MS: m/z 442.20 (M+H)⁺.
30

Этап 7: Синтез трет-бутил((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил)карбамата:



5 К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икзагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-олгидрохлорида (этап 6, 20 г, 41,823 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) при 0°C добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) иди-трет-бутилдикарбонат (14,41 мл, 62,734 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали
10 при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с
15 использованием 10% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (9 г, выход 44,57% за две стадии) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.23-3.16 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.0-1.80 (m, 2H), 1.73-0.67 (m, 20H), 1.42 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.40-0.25 (m, 4H); ES-MS: m/z 564.17 (M+Na)+.

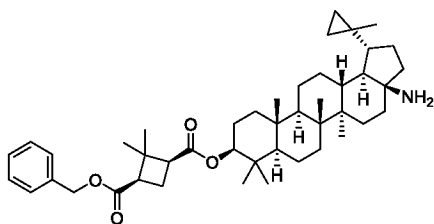
20 Этап 8: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икзагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



25 К перемешиваемому раствору трет-бутил((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икзагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил)карбамата(этап 7, 9 г, 16,609 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (90 мл) добавляли (1S,3R)-3-((бензилокси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновую кислоту (полученную в
30 соответствии с процедурой, описанной в WO2011/007230A2, 8,71 г, 33,21 ммоль, 2,0 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид(EDC.HCl)(9,55 г, 49,82 ммоль,

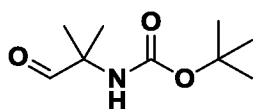
3,0 экв.) и 4-(диметиламино)пиридин (0,81 г, 6,643 ммоль, 0,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединённый органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 10% этилацетат: гексан в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (11 г, выход 84,29%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Гц, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.07-1.81 (m, 3H), 1.72-0.76 (m, 20H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.25 (m, 4H); ES-MS: m/z 786.47 (M+H)⁺.

Этап 9: Синтез 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:

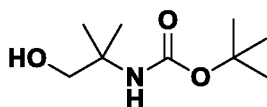


К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап8, 11 г, 13,99 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (11 мл) при 0°C добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (33 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, остаток подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9 г, выход 93,84%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.45 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.74-0.78 (m, 23H), 1.34 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.37-0.22 (m, 4H); ES-MS: m/z 686.45 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 2: Получение трет-бутил(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата:



Этап 1: Синтез трет-бутил(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата:

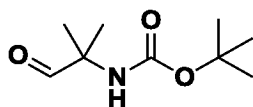


5

К перемешиваемому раствору 2-амино-2-метилпропан-1-ола (10 г, 112,17 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (120 мл) и метаноле (100 мл) добавляли триэтиламин (1,57 мл, 11,217 ммоль, 0,1 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (30,92 мл, 134,60 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, добавляли воду (100 мл) и соединение экстрагировали DCM (2×50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с н-гексаном, твёрдое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, выход 66%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.66 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 6H); ES-MS: m/z 189.80 (M+H)⁺.

15

Этап 2: Синтез трет-бутил(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата:



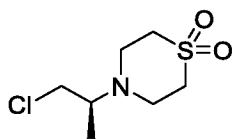
20

К перемешиваемому раствору трет-бутил (1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата (этап1, 4 г, 21,134 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) добавляли TEMPO (0,098 г, 0,634 ммоль, 0,03 экв.), KBr (0,251 г, 2,1134 ммоль, 0,1 экв.), бикарбонат натрия (10,82 г, 128,91 ммоль, 6,1 экв.), 10% NaOCl (26 мл) и затем воду (1,05 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 30 минут. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (2×50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г) в виде бесцветной жидкости. Полученное соединение использовали как таковое на следующем этапе без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.43 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 6H); ES-MS: m/z 187.78 (M+H)⁺.

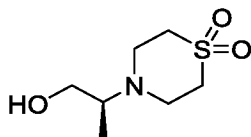
25

30

Промежуточное соединение 3: Получение (S)-4-(1-хлорпропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

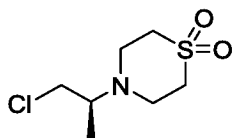


Этап 1: Синтез (S)-4-(1-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



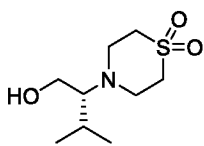
5 К перемешиваемому раствору (S)-2-аминопропан-1-ола (1,0 г, 13,31 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и этаноле (5 мл) добавляли дивинилсульфон (2,67 мл, 26,62 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (5,61 мл, 39,93 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и
10 желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 5% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 80%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.51-3.34 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 3.03-
15 2.90 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H); ES-MS: m/z 193.97 (M+H)+.

Этап 2: Синтез (S)-4-(1-хлорпропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



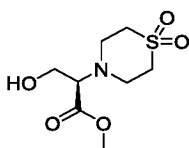
К перемешиваемому раствору (S)-4-(1-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (этап1, 1,3 г, 6,72 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтане (13 мл) добавляли
20 тионилхлорид (1,47 мл, 20,18 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
25 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 3% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,925 г, выход 64,91%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.06-3.99 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 8H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-MS: m/z 212.34 (M+H)+.

Промежуточное соединение 4: Получение(R)-4-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



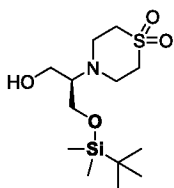
К перемешиваемому раствору (R)-2-амино-3-метилбутан-1-ола (3 г, 29,069 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (10 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) добавляли триэтиламин (12,25 мл, 87,207 ммоль, 3,0 экв.), а затем дивинилсульфон (6,869 г, 58,139 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г, выход 55,9%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.69 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 5: Получение метил(R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропаноата:

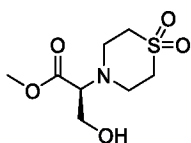


К перемешиваемому раствору метилD-серинатгидрохлорида (4,0 г, 25,70 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и этаноле (20 мл) добавляли триэтиламин (14,34 мл, 102,8 ммоль, 4,0 экв.), а затем дивинилсульфон (5,15 мл, 51,4 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 5-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (5,8 г, выход 95%) в виде белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.90-3.84 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 8.1, 6.0 Гц, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 5H), 2.48 (s, 1H).

Промежуточное соединение 6: Получение (R)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

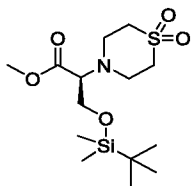


Этап 1: Синтез метил(S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропаноата:



5 К перемешиваемому раствору метил L-серинатгидрохлорида (4 г, 25,707 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) и этаноле (40 мл) добавляли триэтиламин (14,3 мл, 102,828 ммоль, 4,0 экв.) и дивинилсульфон (6 г, 51,414 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал
10 израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 40-80% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 81,96%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl3): δ м.д. 3.91-3.83 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 8.1, 6.0 Гц, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 6H), 2.42 (s, 1H); ES-MS: m/z 238.04 (M+H)+.

Этап 2: Синтез метил(S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропаноата:

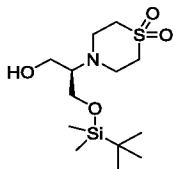


20 К перемешиваемому раствору метил(S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропаноата (этап 1, 2,5 г, 10,536 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (37,5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (4,4 мл, 31,609 ммоль, 3,0 экв.), 4-(диметиламино)пиридин (0,064 г, 0,525 ммоль, 0,05 экв.), а затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,5 г, 16,858 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.
25 Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой отделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония, 5%-ным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-40% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 81%)
30

в виде не совсем белого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 3.93-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 4H), 3.08-3.02 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Этап 3: Синтез (R)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)

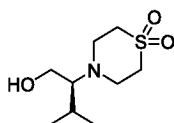
5 тиоморфолин-1,1-диоксида:



К перемешиваемому раствору метил (S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2- (1,1-диоксидотиоморфолино)пропаноата (этап2, 3,5 г, 9,956 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (70 мл) при 0°C добавляли порциями боргидрид натрия (7,53 г, 199,129 ммоль, 20 экв.).

10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение около 2 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь нейтрализовали 1N HCl, органическую фазу упаривали при пониженном давлении и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 93,7%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 3.73-3.68 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.18-3.01 (m, 7H), 2.99-2.89 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES-MS: m/z 323.64 (M+H) $^+$.

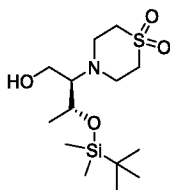
Промежуточное соединение 7: Получение (S)-4-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



25 К перемешиваемому раствору (S)-2-амино-3-метилбутан-1-ола (2,0 г, 19,398 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (10 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) добавляли дивинилсульфон (3,89 мл, 38,797 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (8,178 мл, 58,19 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата около 5 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, выход 95,2%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 3.74-3.68 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 4H), 3.05-

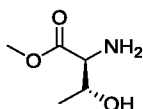
3.02 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Гц, 3H); ES-MS: m/z 221.85 (M+H)+.

Промежуточное соединение 8: Получение 4-((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



5

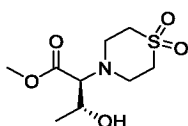
Этап 1: Синтез метил-L-треонината:



К перемешиваемому раствору L-треонина (10 г, 83,94 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (100 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (18,38 мл, 251,84 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, к реакционной смеси добавляли этилацетат (100 мл) и триэтиламин (35,39 мл, 251,84 ммоль, 3,0 экв.), образовывался осадок. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8 г) в виде масла. Полученное соединение использовали как таковое на следующем этапе без дополнительной очистки. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6): δ м.д. 4.62 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 1.08 (d, J = 6.3 Гц, 3H); ES-MS: m/z 134.07 (M+H)+.

15

Этап 2: Синтез метил-(2S,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипутаноата:



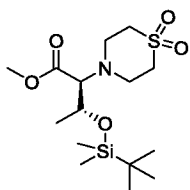
20

К перемешиваемому раствору метил-L-треонината (этап 1, 2,5 г, 18,77 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (25 мл) и 1,4-диоксане (25 мл) добавляли триэтиламин (7,91 мл, 56,31 ммоль, 3,0 экв.) и дивинилсульфон (5,61 мл, 37,55 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 85,1%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl3): δ м.д. 4.13-3.96 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42-2.90 (m, 9H), 1.21 (d, J = 6.0 Гц, 3H); ES-MS: m/z 252.26 (M+H)+.

25

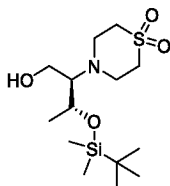
30

Этап 3: Синтез метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутаноата:



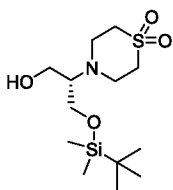
К перемешиваемому раствору метил-(2S,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-
 5 гидроксипутаноата (этап2, 1,5 г, 5,976 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (15 мл) и DMF (10 мл)
 добавляли имидазол (0,813 г, 11,952 ммоль, 2,0 экв.) и трет-бутилдиметилсилилхлорид
 (1,35 г, 8,964 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и
 желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и
 10 экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединённый органический слой отделяли, сушили над
 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
 хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 1% метанола в DCM в
 качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, выход 27,52%)
 в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.39 (m, 1H),
 15 3.73 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 3H), 3.06-3.03 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.3 Гц, 3H),
 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ES-MS: m/z 388.10 (M+Na)⁺.

Этап 4: Синтез 4-((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

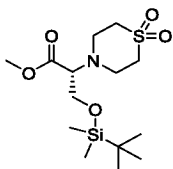


К перемешиваемому раствору метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-
 20 (1,1-диоксидотиоморфолино)бутаноата (этап 3, 0,6 г, 1,641 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (12 мл)
 при -78°C добавляли DIBAL-H (6,5 мл, 9,847 ммоль, 6,0 экв., 1,5 М в толуоле). Реакционную
 смесь перемешивали при той же температуре около 4 часов. ТСХ показала, что исходный
 материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь гасили
 25 насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл).
 Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на
 колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в DCM в качестве элюента, с
 получением указанного в заголовке соединения (0,442 г, выход 79,92%) в виде не совсем
 30 белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.11-4.03 (m, 1H), 3.71-3.64 (m,
 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 3.19-3.08 (m, 4H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.30 (d, J = 6.0 Гц,
 3H), 1.0 (s, 9H), 0.20 (s, 6H); ESI-MS: m/z 360.05 (M+Na)⁺.

Промежуточное соединение 9: Получение (S)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

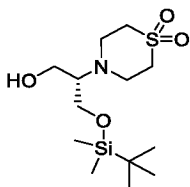


Этап 1: Синтез метил-(R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропаноата:



К перемешиваемому раствору метил-(R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропаноата (Промежуточное соединение 5, 4,4 г, 18,54 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (45 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (7,7 мл, 55,63 ммоль, 3,0 экв.), 4-(диметиламино)пиридин (0,113 г, 0,92 ммоль, 0,05 экв.) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (4,4 г, 29,67 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли DCM (150 мл), промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-40% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 77%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.93-3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 3.26-3.24 (m, 4H), 3.06-3.02 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ES-MS: m/z 352.55 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез (S)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

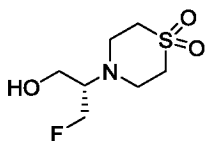


К перемешиваемому раствору метил-(R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропаноата (этап1, 5 г, 14,223 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (100 мл) при 0°C порциями добавляли боргидрид натрия (10,76 г, 284,47 ммоль, 20,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 2 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, нейтрализовали 1N HCl и органическую фазу

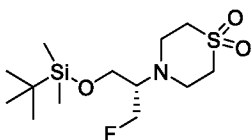
упаривали при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединённый органический слой промывали водой (150 мл) и рассолом (150 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-10% метанола в дихлорметане, с получением

5 указанного в заголовке соединения (4 г, выход 87%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.75-3.62 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 5H), 3.0-2.90 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES-MS: m/z 324.56 (M+H)⁺.

10 Промежуточное соединение 10: Получение (S)-4-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



Этап 1: Синтез (S)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-фторпропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

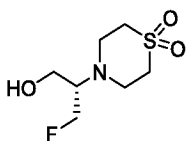


15 К перемешиваемому раствору (R)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 6, 7,5 г, 23,291 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли DAST (3 мл, 23,291 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 1 часа. ТСХ

20 показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-20% этилацетата в гексане, с

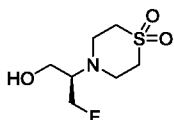
25 получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 23,8%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.67-4.64 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 3H), 3.14-2.87 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 326.46 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез (S)-4-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

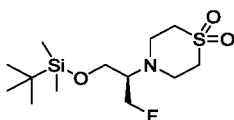


К перемешиваемому раствору (S)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-фторпропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (этап1, 1,8 г, 5,538 ммоль, 1,0 экв.) в THF (36 мл) при 0°C добавляли 1,0 М TBAF в THF (6,64 мл, 6,646 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 4 часов. ТСХ показала, что
 5 исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-4% метанола в дихлорметане, с получением
 10 указанного в заголовке соединения (0,950 г, выход 81,9%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.65-4.63 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 3H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.20 (s, 1H); ES-MS: m/z 212.34 (M+H)+.

Промежуточное соединение 11: Получение (R)-4-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

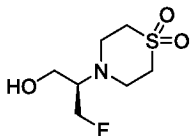


15
 Этап 1: Синтез (R)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-фторпропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



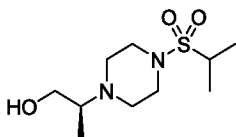
К перемешиваемому раствору (S)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 9, 6 г, 18,633 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (120 мл) при 0°C добавляли DAST (1,83 мл, 18,633 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 1 часа, довели до комнатной температуры и перемешивали около 1 часа. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0°C,
 20 гасили насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали DCM (100 мл). Органический слой промывали водой, соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-20% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения
 25 (1,3 г, выход 21,5%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.67-4.64 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 6.0, 1.2 Гц, 2H), 3.25-3.22 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 5H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES-MS: m/z 326.53 (M+H)+.

Этап 2: Синтез (R)-4-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

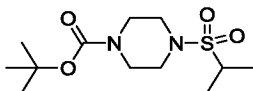


К перемешиваемому раствору (R)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-фторпропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (этап1, 1,3 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (26
5 мл) при 0°C добавляли TBAF (4,8 мл, 4,80 ммоль, 1,2 экв., 1,0М в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и
10 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,650 г, выход 77%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.65-4.63 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 3H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.19 (s, 1H); ES-
15 MS: m/z 212.34 (M+H)+.

Промежуточное соединение 12: Получение (S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ола:

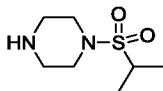


Этап 1: Синтез трет-бутил-4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-карбоксилата:



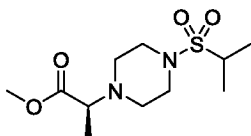
20 Смесь трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (5 г, 26,84 ммоль, 1,0 экв.) и DCM (100 мл) охлаждали до -25°C, триэтиламин (3,25 г, 32,21 ммоль, 1,2 экв.), а затем изопропилсульфонилхлорид (4,4 г, 30,87 ммоль, 1,15 экв.) медленно добавляли по каплям. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в
25 течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, нейтрализовали раствором 1N HCl и экстрагировали DCM (3×400 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,9 г, выход 87,92%) в виде
30 желтого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.48-3.46 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.9 Гц, 6H); ES-MS: m/z 315.45 (M+Na)+.

Этап 2: Синтез 1-(изопропилсульфонил)пиперазина:



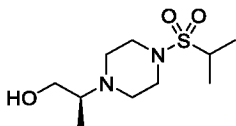
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-карбоксилата (этап 1, 6,9 г, 23,60 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) при 0°C добавляли 4N HCl/1,4-диоксан (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3x400 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-10% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, выход 62,2%) в виде желтого полутвёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.35-3.32 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.9 Гц, 6H); ES-MS: m/z 193.42 (M+H)+.

Этап 3: Синтез метил-(S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропаноата:



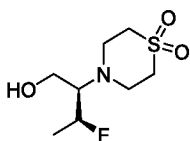
К перемешиваемому раствору метил-(R)-2-гидроксипропаноата (1,461 г, 14,042 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (40 мл) при -78°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2,67 мл, 15,915 ммоль, 1,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C около 45 минут, за это время добавляли 2,6-лутидин (1,85 мл, 15,915 ммоль, 1,7 экв.) и перемешивали при той же температуре около 45 минут. К реакционной смеси добавляли раствор 1-(изопропилсульфонил)пиперазина (этап 2, 1,8 г, 9,361 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) с последующим добавлением триэтиламина (3,9 мл, 28,085 ммоль, 3,0 экв.) при -78°C. Реакционной смеси давали перемешиваться при 0°C около 1 часа и перемешивали при комнатной температуре около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3x250 мл). Объединённые органические слои промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 69,2%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.71 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 5H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 4H), 1.34 (d, J = 6.9 Гц, 6H), 1.30 (d, J = 7.2 Гц, 3H); ES-MS: m/z 279.40 (M+H)+.

Этап 4: Синтез (S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ола:

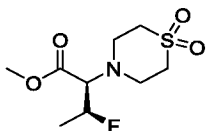


К перемешиваемому раствору метил-(S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропаноата (этап3, 1,8 г, 6,466 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли порциями при 0°C боргидрид натрия (6,11 г, 161,65 ммоль, 25,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, pH доводили до 6,0 с помощью 1N HCl и упаривали при пониженном давлении. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3×250 мл). Объединённые органические слои промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 61,8%) в виде жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.55-3.39 (m, 6H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.6 Гц, 6H), 0.99 (d, J = 6.9 Гц, 3H); ES-MS: m/z 251.58 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13: Получение 4-((2R,3S)-3-фтор-1-гидроксибутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



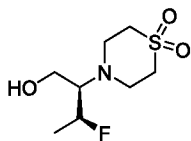
Этап 1: Синтез метил-(2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторбутаноата:



К перемешиваемому раствору метил-(2S, 3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутаноата (промежуточное соединение 8, этап2, 15 г, 59,76 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (150 мл) при 0°C, добавляли DAST (8,68 мл, 65,73 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре около 30 минут и перемешивали при комнатной температуре около 1 часа. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (2×200 мл). Органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 1% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (8 г, выход 52,94%) в виде жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 5.22-5.13 (m, 0.5H), 5.06-4.98 (m, 0.5H), 3.77 (s,

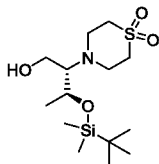
3H), 3.44-3.22 (m, 5H), 3.10-2.96 (m, 4H), 1.45 (d, J = 6.3 Гц, 1.5H), 1.37 (d, J = 6.3 Гц, 1.5H); ES-MS: m/z 254.46 (M+H)+.

Этап 2: Синтез 4-((2R,3S)-3-фтор-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:

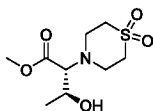


- 5 К перемешиваемой суспензии алюмогидрида лития (3,59 г, 94,86 ммоль, 3,0 экв.) в THF (160 мл) при 0°C добавляли метил-(2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторбутаноат (этап1, 8 г, 31,62 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 1 часа, а затем перемешивали при комнатной температуре около 2 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен.
- 10 Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно гасили водой (3,59 мл), 10% раствором NaOH (3,59 мл), за которым следует вода (10,59 мл) и перемешивали около 2 часов. Образовавшиеся осадки фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-2% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 14,06%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.57-4.51 (m, 0.5H), 4.40-4.33 (m, 0.5H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 3H), 3.18-3.0 (m, 6H), 1.17 (d, J = 6.9 Гц, 3H); ES-MS: m/z 226.48 (M+H)+.
- 15

Промежуточное соединение 14: Получение 4-((2S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



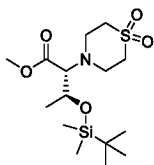
- 20 Этап 1: Синтез метил-(2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипутаноата:



- К перемешиваемому раствору гидрохлорида метилового эфира D-треонина (13 г, 76,65 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (78 мл) и этаноле (78 мл) добавляли дивинилсульфон (19,18 мл, 191,62 ммоль, 2,5 экв.), а затем триэтиламин (53,4 мл, 383,25 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата около 6 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-6% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 51,9%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.0-3.96 (m, 1H),
- 25
- 30

3.76 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.18-2.99 (m, 7H), 1.20 (d, J = 6.0 Гц, 3H); ES-MS: m/z 252.45 (M+H)+.

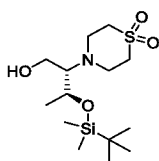
Этап 2: Синтез метил-(2R,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутаноата:



5

К перемешиваемому раствору метил-(2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипутаноата (этап1, 5,0 г, 19,89 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (40 мл) и DMF (20 мл) при 0°C добавляли имидазол (2,7 г, 39,78 ммоль, 2,0 экв.) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (3,29 г, 21,88 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 72 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (2×200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, выход 61,89%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.41-4.37 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ES-MS: m/z 366.50 (M+H)+.

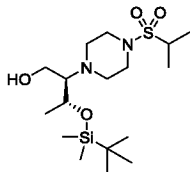
Этап 3: Синтез 4-((2S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



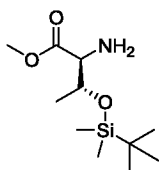
К перемешиваемому раствору метил-(2R,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутаноата (этап2, 2,8 г, 7,65 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (56 мл) при -78°C медленно добавляли DIBAL-H (15,3 мл, 22,97 ммоль, 3,0 экв., 1,5 М в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при -78°C около 30 минут и оставляли перемешиваться при комнатной температуре около 1 часа. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали DCM (3×80 мл). Объединённый органический слой промывали водой (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, выход 69,7%) в виде

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4.02-3.92 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 3H), 3.14-3.0 (m, 6H), 2.43 (s, 1H), 1.19 (d, $J = 6.0$ Гц, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.1 (s, 6H); ES-MS: m/z 338.57 ($M+H$) $^+$.

5 Промежуточное соединение 15: Получение (2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4- (изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутан-1-ола:

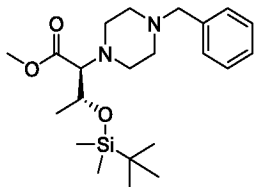


Этап 1: Синтез метил-О-(трет-бутилдиметилсилил)-L-треонината:



К перемешиваемому раствору гидрохлорида метил-L-треонината (21,5 г, 126,76 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (400 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (124,7 мл, 887,32 ммоль, 7,0 экв.), 4-(диметиламино)пиридин (1,54 г, 12,676 ммоль, 0,1 экв.) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (38,21 г, 253,53 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали DCM (2×200 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-1% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (20 г, выход 63,77%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4.34-4.27 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 2.7$ Гц, 1H), 1.62 (brs, 2H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ES-MS: m/z 248.37 ($M+H$) $^+$.

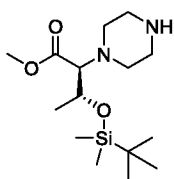
Этап 2: Синтез метил-(2S,3R)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутаноата:



25 К перемешиваемому раствору метил-О-(трет-бутилдиметилсилил)-L-треонината (этап 1, 20 г, 80,83 ммоль, 1,0 экв.) и N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этан-1-амин гидрохлорида (полученного, как описано в Е. J. М. С, 2014, 75, стр: 11-20) (32,56 г, 121,24 ммоль, 1,5 экв.) в метаноле (20 мл), добавляли N, N-диизопропилэтиламин (100 мл). Реакционную смесь нагревали при 90-100°C в течение ночи. Реакционную смесь

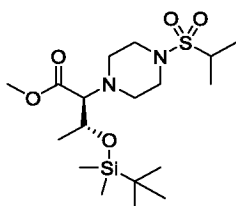
упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали DCM (2×200 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (18 г, выход 54,86%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.32-7.30 (m, 5H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.07 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); APCI-MS: m/z 407.3 (M+H)⁺.

Этап 3: Синтез метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиперазин-1-ил)бутаноата:



К перемешиваемой суспензии 10% Pd/C (9 г, 50% влажность) в метаноле (360 мл) добавляли метил-(2S,3R)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутаноат (этап2, 18 г, 44,33 ммоль, 1,0 экв.) и формиат аммония (55,90 г, 886,6 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, разбавляли DCM, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12 г, выход 85,7%), которое использовали как таковое на следующем этапе без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.36-4.30 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 5H), 3.05-2.97 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); APCI-MS: m/z 317.3 (M+H)⁺.

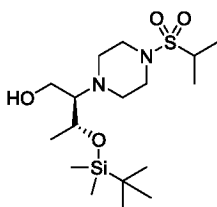
Этап 4: Синтез метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутаноата:



К перемешиваемому раствору метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(пиперазин-1-ил)бутаноата (этап3, 12,0 г, 37,97 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (180 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (21,18 мл, 151,88 ммоль, 4,0 экв.), а затем изопропилсульфонилхлорид (8,12 г, 56,96 ммоль, 1,5 экв.). Температуру реакционной

смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, выход 50%) в виде жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.30-4.26 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Гц, 6H), 1.22 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ES-MS: m/z 423.1 (M+H)⁺.

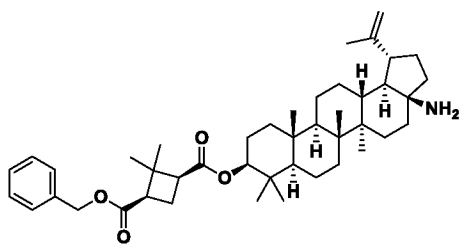
Этап 5: Синтез (2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутан-1-ола:



К перемешиваемому раствору метил-(2S,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутаноата (этап4, 5,0 г, 11,82 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (75 мл) при -78°C добавляли DIBAL-H (19,7 мл, 29,57 ммоль, 2,5 экв., 1,5 М в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при -78°C около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и перемешивали около 10 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г, выход 80%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.99-3.95 (m, 1H), 3.54-3.26 (m, 6H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Гц, 6H), 1.15 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.086 (s, 3H), 0.081 (s, 3H); ES-MS: m/z 395.46 (M+H)⁺.

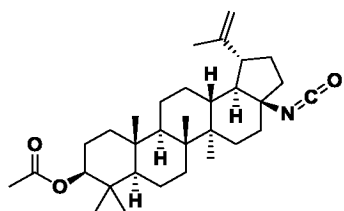
Промежуточное соединение 16: Получение 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-

(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



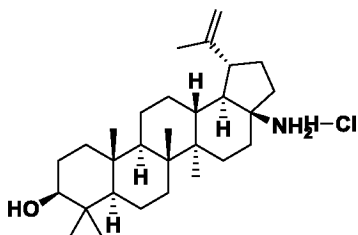
Этап 1: Синтез(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-изоцианато-

5 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетата:



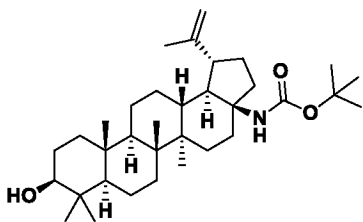
К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-ацетокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1, этап1, 26 г, 52,13 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле при 0°C добавляли дифенилфосфорилизид (28,684 г, 104,26 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (15,82 г, 156,39 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали DCM (3×500 мл). Объединённый органический слой промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение обрабатывали метанолом (78 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (23 г, выход 89,1%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88-0.77 (m, 23H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

Этап 2: Синтез(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-олгидрохлорида:



5 К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-изоцианато-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-олацетата (этап1, 23 г, 46,394 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (230 мл) при 0°C добавляли концентрированную соляную кислоту (69 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый
10 продукт был обнаружен. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное соединение обрабатывали гептаном (69 мл), перемешивали в течение 15 минут, твёрдое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20 г, выход 93%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.67 (s, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.76-0.62 (m, 21H), 1.66 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

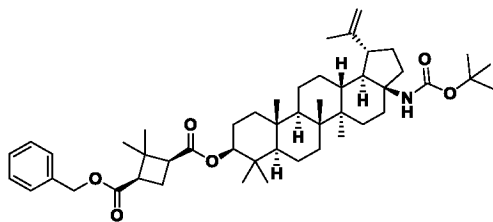
Этап 3: Синтезтрет-бутил-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил)карбамата:



20 К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-олагидрохлорида (этап2, 20 г, 43,087 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) при 0°C добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл) или-трет-бутилдикарбонат
25 (14,1 г, 64,631 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали DCM (3×500 мл). Объединённый органический слой промывали водой (400 мл) и рассолом (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали
30 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали

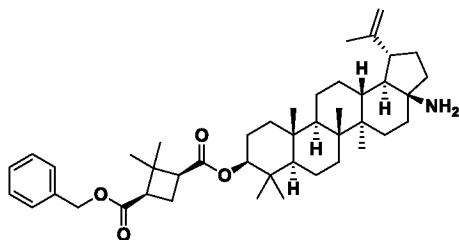
хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% этилацетата в гексане. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16 г, выход 70,48%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.732 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.628 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.66-0.69 (m, 21H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H); ESI-MS: m/z 550.45 (M+Na)+.

Этап 4: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)((1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



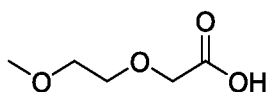
К перемешиваемому раствору трет-бутил-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил) карбамата (этап 3, 16 г, 30,312 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (240 мл) при 0°C добавляли (1S,3R)-3-((бензилокси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновую кислоту (полученную, как описано в WO 2011/007230 A2, 11,92 г, 45,469 ммоль, 1,5 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (EDC.HCl) (14,52 г, 75,781 ммоль, 2,5 экв.) и 4-(диметиламино)пиридин (1,11 г, 9,093 ммоль, 0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали DCM (3×500 мл). Объединённый органический слой промывали водой (200 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% этилацетата в гексане. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16 г, выход 68,37%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.36-7.32 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 11.4, 4.5 Гц, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.84-2.51 (m, 4H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.07-0.76 (m, 23H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.84 (s, 3H); ESI-MS: m/z 794.55 (M+Na)+.

Этап 5: Синтез 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:

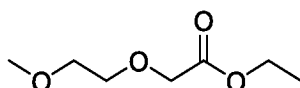


5 К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил) (1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап 4, 11,0 г, 14,24 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (55 мл) при 0°C добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (55 мл). Температуру
10 реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали около 3 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл), подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия,
15 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение обрабатывали гексаном (50 мл), перемешивали, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, выход 73,1%) в виде твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.36-7.32 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 11.4, 4.5 Гц, 1H), 2.84-2.48 (m, 4H), 2.07-1.98 (m,
20 2H), 1.68 (s, 3H), 1.63-0.76 (m, 23H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 672.49 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 17: Получение 2-(2-метоксиэтокси) уксусной кислоты:



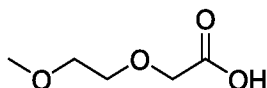
Этап 1: Синтез этил 2-(2-метоксиэтокси) ацетата:



25 К перемешиваемому раствору гидрида натрия (6,6 г, 275,98 ммоль, 3,0 экв.) в THF (140 мл) при 0°C добавляли 2-метоксиэтан-1-ол (7,0 г, 91,996 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилбромацетат (19,97 г, 119,59 ммоль, 1,3 экв.) и йодид калия (3,054 г, 18,399 ммоль, 0,2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре около 2 часов. ТСХ показала, что
30 исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную

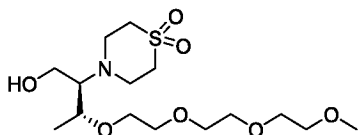
смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали DCM (3x350 мл). Объединённый органический слой промывали водой (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 67%) в виде масла, которое использовали как таковое на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап 2: Синтез 2-(2-метоксиэтокси) уксусной кислоты:

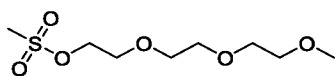


К перемешиваемому раствору этил 2-(2-метоксиэтокси) ацетата (этап1, 10 г, 61,656 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (100 мл) и THF (100 мл) при 0°C добавляли водный 2,5N раствор KOH (184,96 мл, 462,42 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH доводили до 2,0 с помощью 1N HCl и упаривали при пониженном давлении. Полученное твёрдое вещество перемешивали с DCM (4x150 мл), фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, выход 60,97%) в виде масла. ¹HЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.19 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 3H); ES-MS: m/z 135.17 (M+H)+.

Промежуточное соединение 18: Получение 4-((12R,13R)-14-гидрокси-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-13-ил)тиоморфолин1,1-диоксида:

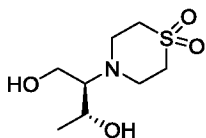


Этап 1: Синтез 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этилметансульфоната:



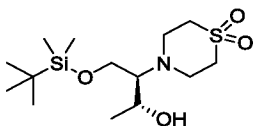
К перемешиваемому раствору 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этан-1-ола (3,29 г, 20,03 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (40 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (8,4 мл, 60,09 ммоль, 3,0 экв.), а затем метансульфонилхлорид (2,01 мл, 26,04 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали DCM (2x30 мл). Объединённый органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г) в виде жидкости, которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹HЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.40-4.36 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 6H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.07 (s, 3H); ES-MS: m/z 243.37 (M+H)+.

Этап 2: Синтез 4-((2R,3R)-1,3-дигидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



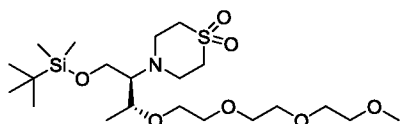
К перемешиваемому раствору метил (2S,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипутаноата (промежуточное соединение 8, этап2, 15 г, 59,713 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (300 мл) при 0°C добавляли порциями боргидрид натрия (22,5 г, 597,13 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь нейтрализовали 4N HCl/1,4-диоксан (120 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перемешивали с DCM, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г, выход 48,8%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 4.38 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.26 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 6H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Гц, 3H); ES-MS: m/z 224.16 (M+H)⁺.

Этап 3: Синтез 4-((2R,3R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



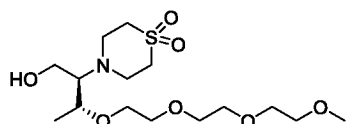
К перемешиваемому раствору 4-((2R,3R)-1,3-дигидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (этап2, 4,5 г, 20,153 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (90 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (14 мл, 100,76 ммоль, 5,0 экв.), DMAP (0,492 г, 4,030 ммоль, 0,2 экв.) и TBDMSCl (7,59 г, 50,383 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл), промывали водой (200 мл) и рассолом (250 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-60% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 58,8%) в виде белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.80 (dd, J = 11.1, 3.0 Гц, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 6H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Гц, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 338.32 (M+H)⁺.

Этап 4: Синтез 4-((12R,13R)-12,16,16,17,17-пентаметил-2,5,8,11,15-пентаокса-16-силаоктадекан-13-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



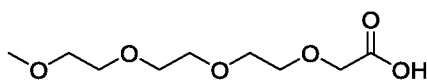
К суспензии гидрида натрия (1,77 г, 74,05 ммоль, 5,0 экв.) в THF (50 мл) при 0°C добавляли 4-((2R,3R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксибутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид (этап3, 5 г, 14,81 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40-50°C около 30 минут. К реакционной смеси добавляли 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этилметансульфонат (этап1, 4,3 г, 17,77 ммоль, 1,2 экв.) и иодид калия (0,245 г, 1,48 ммоль, 0,1 экв.) и перемешивали при 50-60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили ледяной водой и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединённый органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-40% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 27,93%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.0-3.93 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 10H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.14-2.95 (m, 6H), 2.66-2.61 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ES-MS: m/z 484.65 (M+H)+.

Этап 5: Синтез 4-((12R,13R)-14-гидрокси-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-13-ил)тиоморфолин 1,1-диоксида:

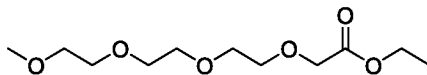


К перемешиваемому раствору 4-((12R,13R)-12,16,16,17,17-пентаметил-2,5,8,11,15-пентаокса-16-силаоктадекан-13-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (этап4, 2,0 г, 4,134 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) добавляли TBAF (8,26 мл, 8,269 ммоль, 2,0 экв., 1,0M в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-9% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, выход 52,6%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 3.67-3.59 (m, 9H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.13-3.0 (m, 6H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Гц, 3H); ES-MS: m/z 370.20 (M+H)+.

Промежуточное соединение 19: Получение 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-овой кислоты:

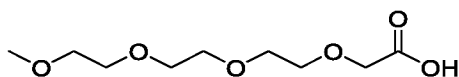


Этап 1: Синтез этил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-оата:



5 К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (3,65 г, 152,25 ммоль, 5,0 экв.) в THF (125 мл) при 0°C добавляли 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)этан-1-ол (5,0 г, 30,45 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабутиламмонийдид (2,24 г, 6,09 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 30 минут, добавляли этил-2-бромацетат (6,611 г, 39,58 ммоль, 1,3 экв.), перемешивали при 0°C около 1 часа и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили льдом и экстрагировали DCM (3×250 мл). Объединённый органический слой промывали водой (150 мл) и рассолом (150 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 78,74% выход) в виде твёрдого вещества, которое использовали как таковое на следующем этапе без дополнительной очистки.

Этап 2: Синтез 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-овой кислоты:

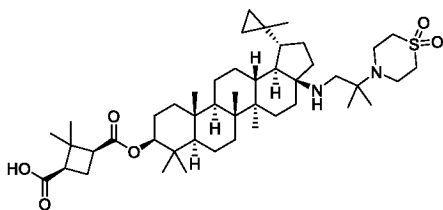


20 К перемешиваемому раствору этил-2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-оата (этап 1, 6,0 г, 23,97 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (60 мл) и TNF (60 мл) при 0°C добавляли водный раствор 2,5N KOH (71,85 мл, 179,79 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при 25 пониженном давлении, добавляли воду (50 мл), охлаждали до 0°C, подкисляли до pH 2,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (3×250 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (5,3 г) использовали как таковой на следующем этапе без дополнительной очистки. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl3): δм.д. 4.17 (s, 2H), 3.75-3.57 (m, 12H), 3.39 (s, 3H); ES-MS: m/z 223.63 (M+H)+.

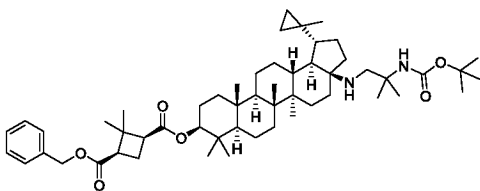
ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

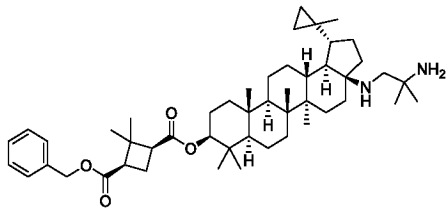


Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-
5 ((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-
диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



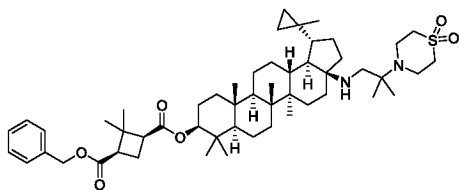
К перемешиваемому раствору 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-
10 3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента
[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-
дикарбоксилата(промежуточное соединение1, 4 г, 5,83 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтано
(40 мл) добавляли трет-бутил-(2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (промежуточное
соединение 2, 3,27 г, 17,49 ммоль, 3,0 экв.) и тетраизопропоксидтитана (3,4 мл,
15 11,66 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре
около 1 часа, а затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,7 г, 17,49 ммоль, 3,0 экв.)
и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный
материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. К реакционной смеси
добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, органический слой отделяли и
20 водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Объединённый органический слой
промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном
давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием
1% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке
соединения (4 г, выход 80%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300
25 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.45 (m, 1H), 2.90-2.46
(m, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.10-2.0 (m, 2H), 1.97-1.13 (m, 32H), 1.42 (s, 9H), 1.03-0.76 (m,
22H), 0.40-0.20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 857.75 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-амино-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



- 5 К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 4 г, 4,66 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C добавляли 4 N HCl/1,4-диоксан (30 мл).
 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при
 15 пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 85,2%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.34 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, J_{AB} = 12.3 Гц, 2H), 4.45 (m, 1H), 2.84-2.61 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.07-1.17 (m, 34H), 1.13-0.78 (m, 22H), 0.36-0.22 (m, 4H); ESI-MS: m/z 757.50 (M+H)+.

- Этап 3: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1,1-диоксидотиоморфолино))-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:

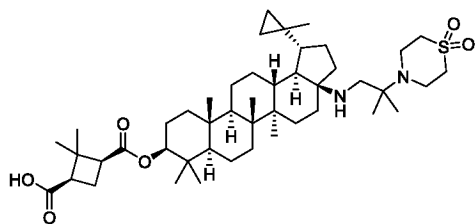


- К перемешиваемому раствору 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-амино-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап2, 0,4 г, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и этаноле (4 мл) добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,56 ммоль, 3,0 экв.), а затем дивинилсульфон (0,12 г, 1,056 ммоль, 2,0 экв). Реакционную смесь нагревали до 85°C около 3 часов. ТСХ показала,
 30 что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл),

сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 20-40% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, выход 88,8%) в виде твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.35 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.05 (m, 8H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.10-1.13 (m, 34H), 1.08-0.78 (m, 22H), 0.42-0.22 (m, 4H).

Этап 4: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-

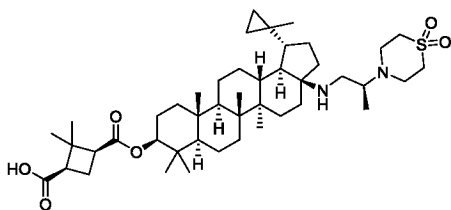
диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап 3, 0,4 г, 0,456 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) и метаноле (4 мл) добавляли водный 2,5NрастворKOH (1,35 мл, 3,427 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и разбавляли водой (5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, pH доводили до 5 с помощью 1N HCl и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента от 30 до 45% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г, выход 41,8%) в виде белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.46 (dd, J = 10.8, 4.8 Гц, 1H), 3.10-2.92 (m, 8H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.10-2.0 (m, 2H), 1.98-1.05 (m, 32H), 1.03-0.78 (m, 22H), 0.40-0.20 (m, 4H). ESI-MS: m/z 785.65 (M+H)+.

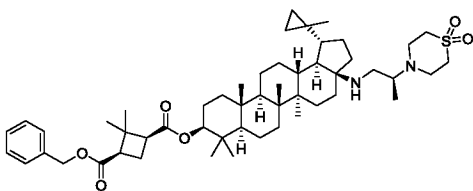
Пример 2: Получение(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-

5 (((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-

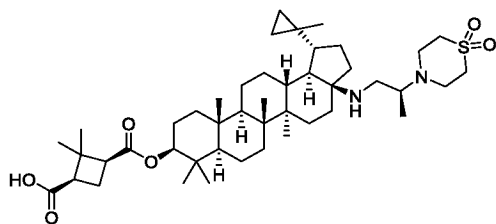
10 3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента [а]хризен-9-ил)-3-бензил(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата(промежуточное соединение 1, 1 г, 1,457 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли (S)-4-(1-хлорпропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксид (промежуточное соединение 3, 0,925 г, 4,372 ммоль, 3,0 экв.), фосфаткалия трехосновный (1,36 г, 6,4108 ммоль, 4,4 экв.) и иодидкалия (0,653 г, 3,934 ммоль, 2,7 экв.). Реакционную смесь нагревали до появления конденсата в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и промывали ацетонитрилом (25 мл). Фильтрат упаривали при

20 пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, выход 27,88%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 10.5, 4.8 Гц, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 8H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.18-2.0 (m, 3H), 1.92-1.17 (m, 25H), 1.17-0.78 (m, 25H), 0.68 (m, 1H), 0.50-0.36 (m, 2H), 0.28 (m, 1H); ES-MS: m/z 861.79 (M+H)⁺.

25

Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

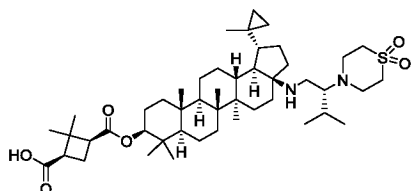
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-

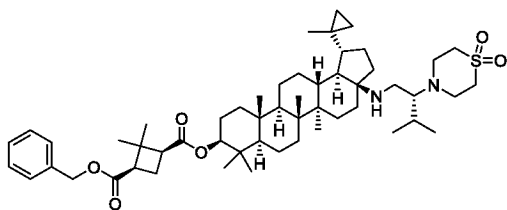
- 5 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 0,35 г, 0,406 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3,5 мл) иметаноле (3,5 мл) при 0°C добавляли водный 2,5N раствор KOH (1,22 мл, 3,047 ммоль, 7,5 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.
- 10 ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 мл), охлаждали до 0°C и доводили pH до 5,0 с помощью 1N HCl. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное
- 15 соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в DCM. Полученное соединение дополнительно очищали перекристаллизацией из MTBE (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г, выход 32%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃):
- 20 δ м.д. 4.46 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 9H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.28-2.0 (m, 3H), 2.0-1.17 (m, 26H), 1.14-0.78 (m, 25H), 0.62-0.52 (m, 1H), 0.50-0.36 (m, 2H), 0.32-0.25 (m, 1H); ES-MS: m/z 771.87 (M+H)+.

- Пример 3: Получение (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
- 25 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



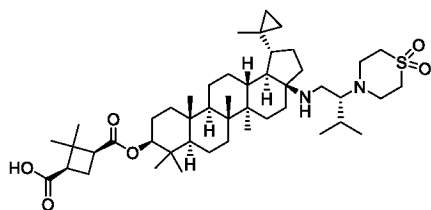
Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-
диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору (R)-4-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)тиоморфолин
5 1,1-диоксида(промежуточное соединение 4, 0,241 г, 1,093 ммоль, 1,25 экв.) в дихлорметане
(12 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,20 мл,
1,224 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при той же самой температуре
около 10 минут. Добавляли 2,6-лутидин (0,145 мл, 1,25 ммоль, 1,43 экв.) и перемешивали
при 0°C в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 1-
10 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-
диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 0,6 г, 0,874 ммоль,
1,0), а затем триэтиламин (0,175 мл 1,25 ммоль, 1,43 экв.) и перемешивали при 0°C около
1 часа. Охлаждающую баню удаляли и перемешивали при комнатной температуре около 4
15 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был
обнаружен. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (2×20 мл), органический слой
промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при
пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с
силикагелем, с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента, с
20 получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, выход 38,96%) в виде не совсем
белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq,
JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.45 (dd, J = 11.1, 4.5 Гц, 1H), 3.22-3.06 (m, 6H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.88-
2.58 (m, 3H), 2.52-2.18 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.88-1.10 (m, 27H), 1.06-0.78 (m, 28H), 0.40-
0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 889.81 (M+H)+.

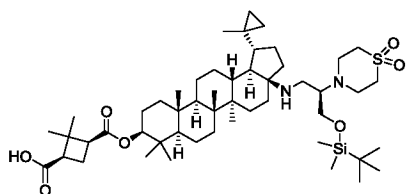
Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1- (1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



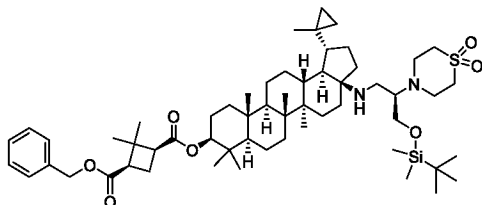
К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-
30 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-

3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (этап 1, 0,3 г, 0,337 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3 мл) и THF (3 мл) добавляли водный 2,5N раствор КОН (1,01 мл, 2,527 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, подкисляли 1N HCl до pH 5,0 и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,100 г, выход 37,3%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.45 (m, 1H), 3.25-2.95 (m, 8H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 29H), 1.18-0.78 (m, 28H), 0.42-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 799.89 (M+H)⁺.

Пример 4: Получение (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента [а]хризен-9-ил)окси)карбонил) -2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



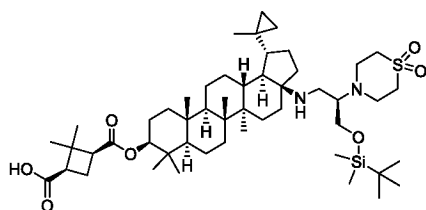
Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору (R)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 6, 0.742 г, 2,186 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,39 мл, 2,332 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 10 минут, затем добавляли 2,6-лутидин (0,21 мл, 2,332 ммоль, 1,6 экв.), перемешивали при 0°C около 10 минут. Добавляли

последовательно 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икосагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 1 г, 1,457 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,32 мл, 2,332 ммоль, 1,6 экв.) при 0°C и перемешивали при той же температуре около 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-15% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 69,4%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.34 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.8 Гц, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 3H), 3.19-2.98 (m, 8H), 2.85-2.57 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.08-2.0 (m, 1H), 1.95-0.70 (m, 26H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.898 (s, 6H), 0.891 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.36-0.21 (m, 4H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ESI-MS: m/z 992.16 (M+H)⁺.

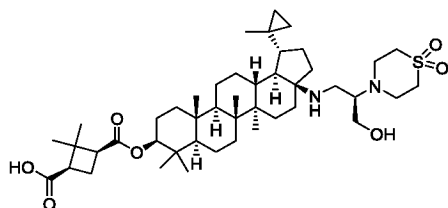
Этап 2: Синтез(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икосагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икосагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 1 г, 1,008 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) и THF (10 мл) добавляли водный 2,5N раствор KOH (3 мл, 7,56 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH доводили до 5,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием

градиента от 0 до 6% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,350 г, выход 38,5%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.53-4.45 (m, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 3H), 3.20-2.93 (m, 8H), 2.80-2.52 (m, 5H), 2.02-0.78 (m, 24H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.40-0.24 (m, 4H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ESI-MS: m/z 901.91 (M+H)⁺.

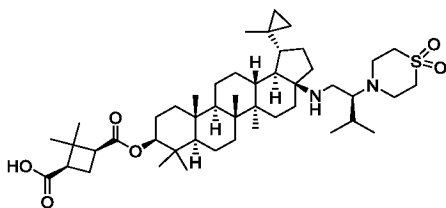
Пример 5: Получение (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



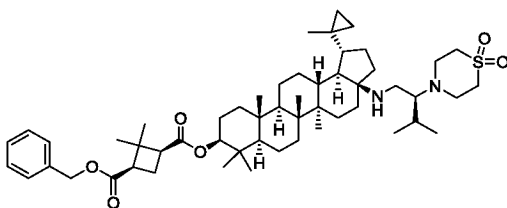
К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты (пример 4, 0,500 г, 0,554 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,66 мл, 0,6659 ммоль, 1,2 экв., 1,0 Мв THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой (2×100 мл) и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-10% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,110 г, выход 25,2%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δм.д. 4.35 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.09-2.92 (m, 6H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 4H), 1.98-0.78 (m, 25H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.35-0.20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 787.55 (M+H)⁺.

Пример 6: Получение(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-

(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

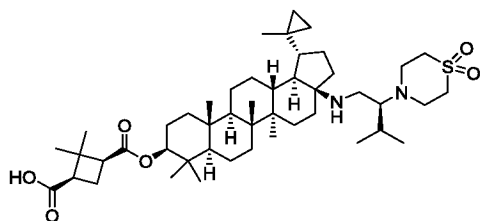


Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
5 (((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору (S)-4-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил) тиоморфолин-
10 1,1-диоксида(промежуточное соединение 7, 0,290 г, 1,311 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,234 мл, 1,399 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 10 минут. Добавляли 2,6-лутидин (0,161 мл, 1,399 ммоль, 1,6 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Добавляли последовательно 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
15 амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 0,6 г, 0,8745 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,36 мл, 2,623 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и оставляли перемешиваться при комнатной температуре около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт
20 был обнаружен. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в
25 заголовке соединения (0,4 г, выход 51,48%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.36-7.31 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J= 11.1, 4.8 Гц, 1H), 3.15-3.13 (m, 4H), 3.03-2.98 (m, 4H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.14-0.77 (m, 33H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.39-0.20 (m, 4H); ESI-MS: m/z 889.65
30 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



5

К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-

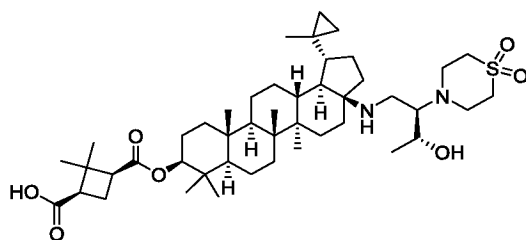
((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата(этап1,

10 0,4 г, 0,449 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (4 мл) и THF (4 мл) добавляли водный 2,5N раствор KOH (1,35 мл, 3,373 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH доводили до 5,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (2x25 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 5% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,120 г, выход 33,5%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δм.д. 4.44 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 8H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.45-2.24 (m, 5H), 1.95-0.78 (m, 31H), 1.26 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.38-0.18 (m, 4H); ESI-MS: m/z 799.60 (M+H)⁺.

20

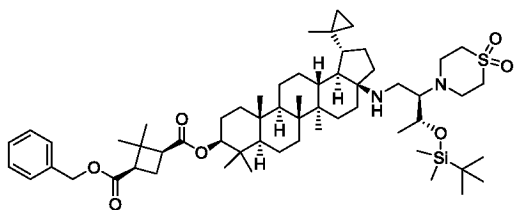
Пример 7: Получение(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

25



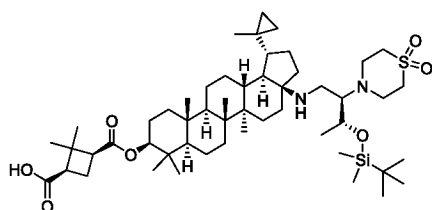
Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-

5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1Н-циклопента [а]хризен-9-ил)(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



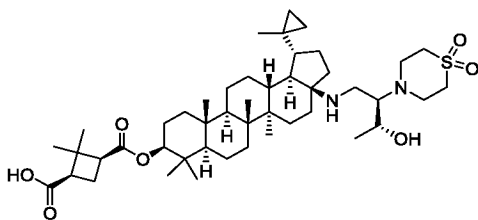
К перемешиваемому раствору 4-((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 8, 0,442 г, 1,311 ммоль, 1,5 экв) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,234 мл, 1,399 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Добавляли 2,6-лутидин (0,166 мл, 1,399 ммоль, 1,6 экв.), перемешивали при 0°C около 10 минут. Добавляли последовательно 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 0,6 г, 0,8745 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,36 мл, 2,623 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и перемешивали при той же температуре около 1 часа. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, выход 45,5%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.36-7.33 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Гц, 1H), 4.0-3.97 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.15-0.78 (m, 28H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (brs, 12H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.38-0.20 (m, 4H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ESI-MS: m/z 1005.85 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил) (1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 0,4 г, 0,3977 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (5 мл) и THF (5 мл) добавляли водный 2,5N раствор KOH (1,19 мл, 2,983 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH доводили до 5,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 3% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, выход 82,41%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.56-4.50 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.43-3.29 (m, 4H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.0-2.82 (m, 3H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 3H), 2.02-0.78 (m, 29H), 1.33 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.22 (m, 4H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ES-MS: m/z 915.60 (M+H)⁺.

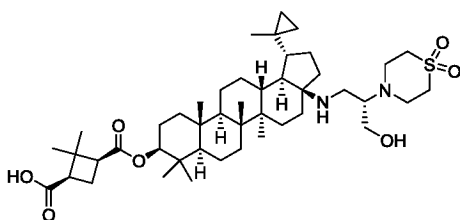
Этап 3: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутиламино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



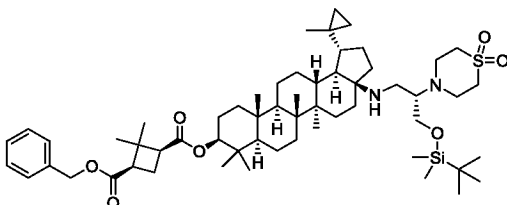
К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты (этап2, 0,3 г, 0,327 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) при 0°C добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (10 мл, 10,0 ммоль, 31,0 экв., 1,0 M в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 5% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 24,8%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4.48-4.45 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 6H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 5H), 2.10-2.0 (m, 2H), 1.97-0.78 (m, 26H), 1.33 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.42-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 802.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 8: Получение (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:

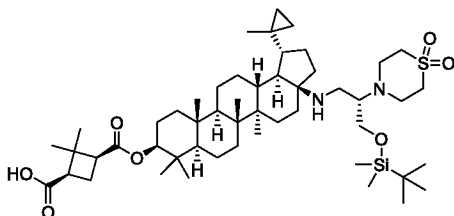


К перемешиваемому раствору (S)-4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 9, 0,844 г, 2,623 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (24 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,47 мл, 2,798 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 10 минут. Добавляли 2,6-лутидин (0,32 мл, 2,798 ммоль, 1,6 экв.) и перемешивали при 0°C около 10 минут. Добавляли последовательно 1-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 1,2 г, 1,749 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,39 мл, 2,798 ммоль, 1,6 экв.) при 0°C, перемешивали при той же температуре около 1 часа. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM (150 мл), промывали насыщенным раствором

бикарбоната натрия, водой и рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-15% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 57,8%)

5 в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.36-7.33 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.8 Гц, 1H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 5H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.10-1.20 (m, 26H), 1.0-0.78 (m, 31H), 0.39-0.23 (m, 4H), 0.05 (s, 6H); ES-MS: m/z 992.09 (M+H)+.

10 Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а] хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



15 К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 1,0 г, 1,008 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (12

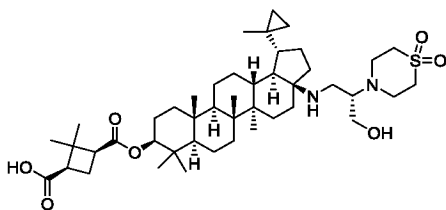
20 мл) и THF (12 мл) добавляли водный 2,5N раствор KOH (3,0 мл, 7,564 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH доводили до 5,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединённый органический

25 слой промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 0-6% метанола в DCM в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, выход 44,4%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃):

30 δм.д. 4.45 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 7H), 2.80-2.72 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.10-0.78 (m, 38H), 1.36 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 6H), 0.35-0.27 (m, 4H), 0.05 (s, 6H); ES-MS: m/z 902.18 (M+H)+.

Этап 3: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1- (1-

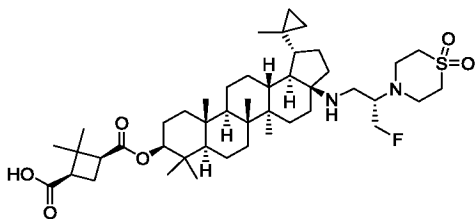
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-

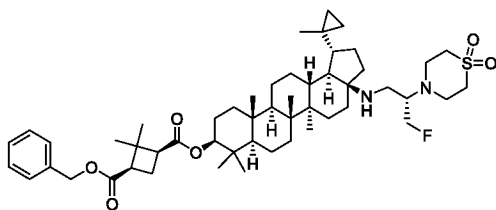
- 5 (((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты(этап2, 0,4 г, 0,444 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,532 мл, 0,532 ммоль, 1,2 экв., 1,0 M в THF). Реакционную смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием
- 15 градиента 0-10% метанола в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 25,7%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 4.40-4.32 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.10-2.92 (m, 8H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 5H), 1.92-0.78 (m, 24H), 1.26 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.33-0.22 (m, 4H); ESI-MS: m/z 788.27 (M+H)⁺.

- 20 Пример 9: Получение (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



- 25 Этап 1: Синтез 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

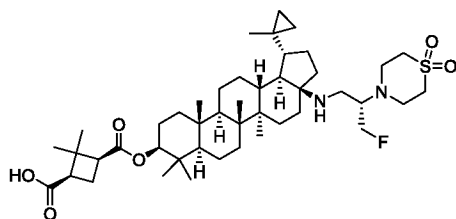
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-
диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору (S)-4-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил) тиоморфолин-

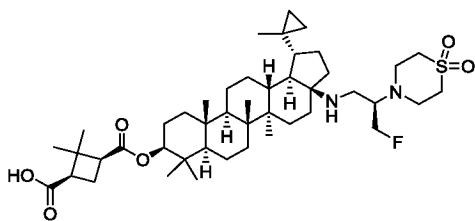
- 5 1,1-диоксида (промежуточное соединение 10, 0,922 г, 4,372 ммоль, 3,0 экв в DCM (10 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,78 мл, 4,664 ммоль, 3,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 10 минут. Добавляли 2,6-
лутидин (0,54 мл, 4,664 ммоль, 3,2 экв.), перемешивали при 0°C около 10 минут. Последовательно добавляли 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-
10 5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное
соединение 1, 1,0 г, 1,457 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,65 мл, 4,664 ммоль, 3,2 экв.) при 0°C, перемешивали при той же температуре около 1 часа. Реакционную смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный
15 материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь
разбавляли DCM (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100
мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали
хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-20%
20 этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,300 г, выход
23,4%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.36-
7.33 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.67 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.51 (d, J = 4.8 Гц,
1H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Гц, 1H), 3.28-3.14 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 4H),
2.85-2.73 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 3H), 2.08-0.78 (m, 24H), 1.34 (s, 3H), 1.0 (s,
25 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m,
4H); ES-MS: m/z 880.01 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
30 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

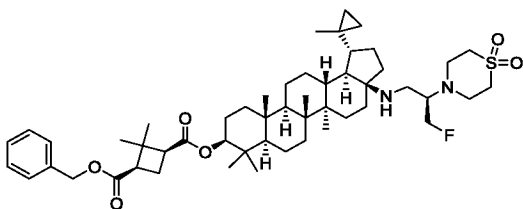


К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 0,300 г, 0,341 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3 мл) и THF (3 мл) добавляли водный 2,5N раствор KOH (1 мл, 2,559 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH доводили до 4,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане. Полученное соединение дополнительно очищали обработкой DCM:гексаном (соотношение 1: 9), твёрдое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,090 г, выход 33,4%) в виде белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.67 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.51 (d, J = 4.5 Гц, 1H), 4.46 (dd, J = 11.1, 4.2 Гц, 1H), 3.23-3.0 (m, 9H), 2.84-2.75 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.09-0.78 (m, 24H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.38-0.29 (m, 4H); ES-MS: m/z 790.02 (M+H)+.

Пример 10: Получение (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

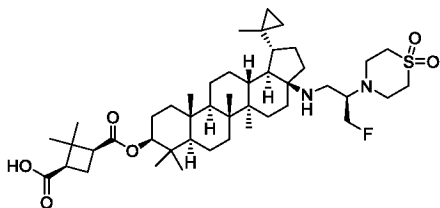


Этап 1: Синтез 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору (R)-4-(1-фтор-3-гидроксипропан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида(промежуточное соединение 11, 0,645 г, 3,061 ммоль, 3,0 экв.) вDCM(14 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,548 мл, 3,265 ммоль, 3,2 экв.). После 10 минут перемешивания при 0°C добавляли 2,6-лутидин (0,38 мл, 3,265 ммоль, 3,2 экв.) и перемешивали при той же температуре около 10 минут.К реакционной смеси добавляли1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 0,700 г, 1,020 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,45 мл, 3,265 ммоль, 3,2 экв.) и перемешивали при 0°C около 1 часа. Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой и рассолом(100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-20% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,200 г, выход 22,2%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.36-7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 7H), 2.85-2.72 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.10-0.78 (m, 26H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 880.01 (M+H)+.

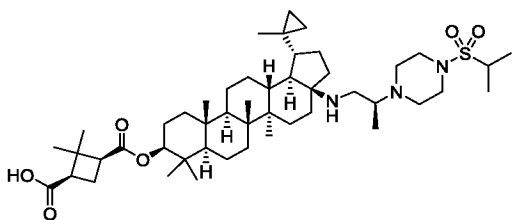
Этап 2: Синтез(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



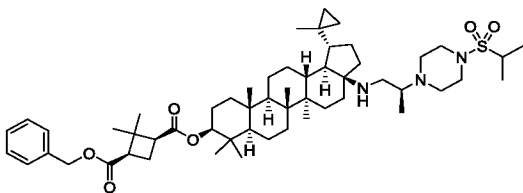
К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 0,200 г, 0,227 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (2 мл) иTHF (2 мл) добавляли водный 2,5N раствор KOH (0,68 мл, 1,706 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при

пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH довели до 4,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане. Полученное соединение дополнительно очищали обработкой DCM:гексан (соотношение 1:9), образовавшиеся осадки фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,080 г, выход 44,6%) в виде белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.64-4.40 (m, 3H), 3.30-2.98 (m, 9H), 2.80-2.50 (m, 5H), 2.20-0.78 (m, 26H), 1.35 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 790.02 (M+H)+.

Пример 11: Получение (1R,3S)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



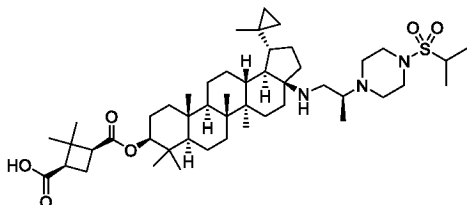
Этап 1: Синтез 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин)-1-ил)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору (S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-ола (промежуточное соединение 12, 0,547 г, 2,186 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (30 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,41 мл, 2,478 ммоль, 1,7 экв.). После 10 минут перемешивания при 0°C добавляли 2,6-лутидин (0,28 мл, 2,478 ммоль, 1,7 экв.) и перемешивали при 0°C около 10 минут. К реакционной смеси добавляли 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 1,0 г, 1,457 ммоль, 1,0 экв.), растворенное в DCM (10 мл), а затем триэтиламин (0,6 мл,

4,372 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при 0°C около 1 часа. Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали DCM (3×200 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,350 г, выход 26,3%) в виде желтого полутвёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.8 Гц, 1H), 3.48-3.31 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.92-2.43 (m, 10H), 2.10-0.78 (m, 35H), 1.34 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 919.03 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез ((1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 0,350 г, 0,381 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3,5 мл) и THF (3,5 мл) при 0°C добавляли водный 2,5N раствор KOH (1,14 мл, 2,858 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, pH доводили до 4,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 6% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Фракции, содержащие ожидаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученное соединение растворяли в DCM (2 мл), обрабатывали гексаном (10 мл), перемешивали при комнатной температуре около 15 минут.

Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 22,2%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.47 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 7H), 2.10-0.78 (m, 35H), 1.34 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.52-0.22 (m, 4H); ES-MS: m/z 829.01 (M+H)⁺.

Пример 12:

Получение

(1R,3S)-3-

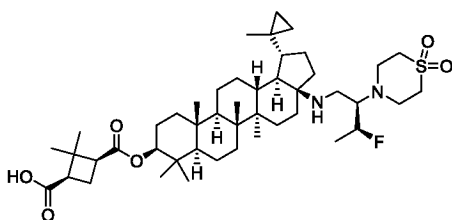
(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-

диоксидотиоморфолино)-3-фторбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил

-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-

диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

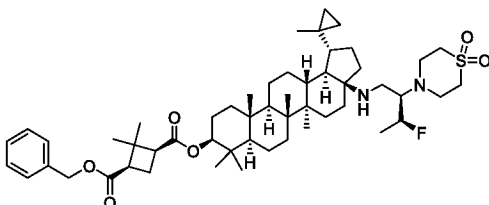


Этап 1: Синтез 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-

(((2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-

(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-

диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору 4-((2R,3S)-3-фтор-1-гидроксипутан-2-ил) тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 13, 0,590 г, 2,623 ммоль, 2,0 экв.)

в DCM (20 мл) при 0°C добавляли 2,6-лутидин (0,45 мл, 3,933 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 10 минут, затем добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,567 мл, 3,277 ммоль, 2,5 экв.) и перемешивали при той же самой температуре около 15 минут. К реакционной смеси добавляли 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-

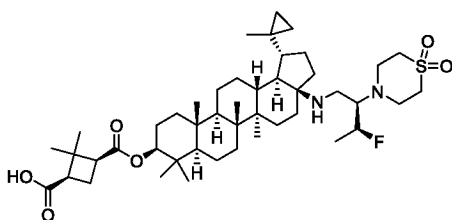
диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат(промежуточное соединение 1, 0,9 г, 1,311 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,55 мл, 3,933 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при 0°C около 4

часов. Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединённый органический слой промывали водой,

сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, выход 25,64%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.36-7.34 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Гц, 1H), 4.50-4.48 (m, 0.5H), 4.33-4.31 (m, 0.5H), 3.22-3.13 (m, 2H), 3.10-3.0 (m, 7H), 2.85-2.58 (m, 4H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.08-0.78 (m, 29H), 1.34 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 893.91 (M+H)+.

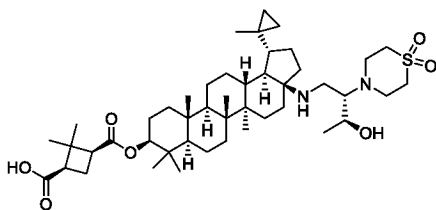
Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси) карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



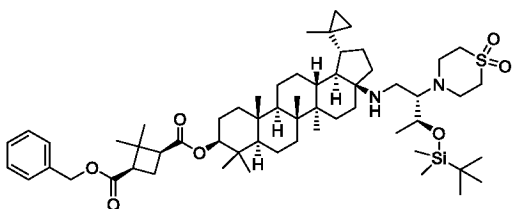
К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-фторбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (этап1, 0,3 г, 0,335 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3 мл) и THF (3 мл) добавляли водный 2,5N раствор КОН (1,0 мл, 2,518 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали, охлаждали до 0°C, pH доводили до 5,0 с помощью 1N HCl и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединённый органический слой промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием 2% метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, выход 48,32%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.49-4.32 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 9H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.10-0.78 (m, 29H), 1.33 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.22 (m, 4H); ES-MS: m/z 803.82 (M+H)+.

Пример 13: Получение(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-

пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси) карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



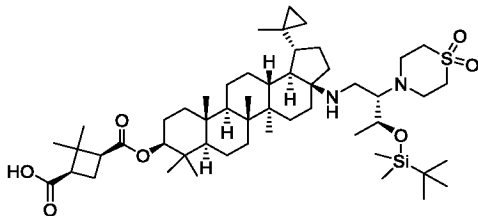
Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента [а]хризен-9-ил)-(1R, 3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору 4-((2S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолина (промежуточное соединение 14, 0,787 г, 2,33 ммоль, 2,0 экв) в DCM (16 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,31 мл, 1,86 ммоль, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 10 минут. Затем к реакционной смеси добавляли 2,6-лутидин (0,21 мл, 1,86 ммоль, 1,6 экв.) и перемешивали около 10 минут. К реакционной смеси добавляли 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 0,800 г, 1,166 ммоль, 1,0 экв.), за которым следует триэтиламин (0,48 мл, 3,498 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при 0°C около 1 часа. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 20-30% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,400 г, выход 34%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.36-7.30 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.45 (dd, J = 11.1, 4.5 Гц, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.03-2.93 (m, 5H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.08-0.78 (m, 30H), 1.34 (s, 3H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s,

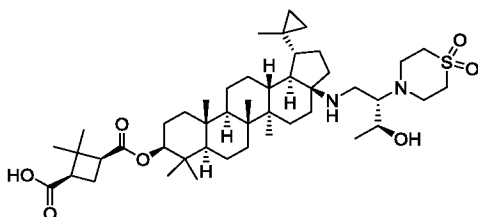
3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.36-0.23 (m, 4H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ES-MS: m/z 1005.97 (M+H)+.

Этап 2: Синтез(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента [a]хризен-9-илокси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



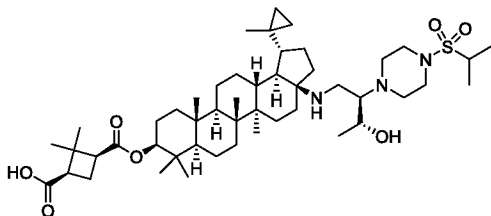
К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (этап1, 0,400 г, 0,397 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (4 мл) и THF (4 мл) добавляли водный 1,5N раствор KOH (1,9 мл, 2,98 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 5 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, подкисляли 1N HCl до pH 4,0 и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединённый органический слой промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-6% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,200 г, выход 55%) в виде твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.49-4.44 (m, 1H), 4.0-3.92 (m, 1H), 3.40-3.22 (m, 4H), 3.04-2.90 (m, 5H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.10-0.78 (m, 36H), 1.33 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 0.40-0.20 (m, 4H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ES-MS: m/z 915.74 (M+H)+.

Этап 3: Синтез(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[a]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



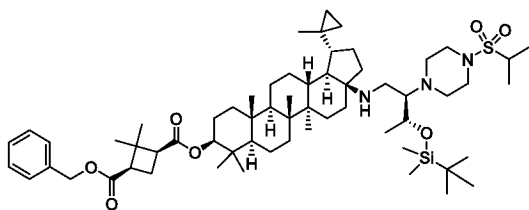
К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты (этап2, 0,200 г, 0,218 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) при 0°C добавляли TBAF (0,654 мл, 0,654 ммоль, 3,0 экв., 1,0M в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал не был израсходован, снова добавляли TBAF (1,526 мл, 1,526 ммоль, 7,0 экв.) при 0°C, изменяли температуру до комнатной и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане. Полученное соединение дополнительно очищали обработкой этилацетатом (1 мл) и гексаном (10 мл), перемешивали при комнатной температуре около 10 минут, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,080 г, выход 45,7%) в виде твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.46 (dd, J = 11.7, 4.8 Гц, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.18-3.0 (m, 7H), 2.80-2.50 (m, 7H), 2.08-0.78 (m, 27H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.35-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 801.73 (M+H)⁺.

Пример 14:	Получение	(1R,3S)-3-
(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-гидрокси-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а] chrysen-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:		



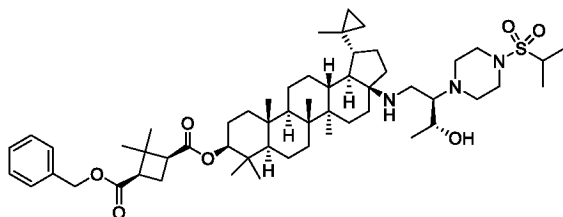
Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-

ил)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



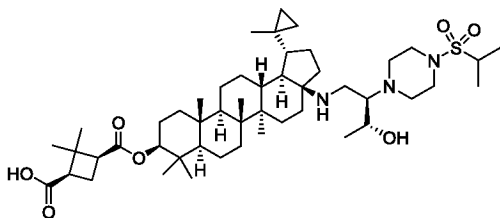
К перемешиваемому раствору (2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-
 5 (изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутан-1-ола (промежуточное соединение 15, 3,21 г, 8,16 ммоль, 1,6 экв.) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,45 мл, 8,67 ммоль, 1,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C около 10 минут. Добавляли 2,6-лутидин (0,65 мл, 8,67 ммоль, 1,7 экв.) и перемешивали при 0°C в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли 1-
 10 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 3,5 г, 5,10 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (2,13 мл, 15,3 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при 0°C около 1 часа. Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение
 15 ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3x100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
 20 хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-2% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 36,9%) в виде твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.6 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 11.1, 4.5 Гц, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 5H), 2.90-2.32 (m, 10H), 2.08-1.48 (m, 13H), 1.47-1.13 (m, 24H), 1.07-0.78 (m, 31H), 0.38-0.18 (m, 4H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ES-MS: m/z 1063.68 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-гидрокси-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-
 бутилдиметилсилил)окси)-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутил)амино)-
 5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 5 ил)-((1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 2,0 г, 1,88 ммоль, 1,0 экв.)
 вTHF (20 мл) при 0°C добавляли TBAF (7,52 мл, 7,52 ммоль, 4,0 экв., 1,0 MvTHF).
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ
 показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается желаемый продукт.
 Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл).
 10 Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом
 натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное
 соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием
 градиента 0-4% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке
 соединения (0,500 г, выход 28%) в виде твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ
 15 м.д. 7.36-7.31 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J= 10.8, 4.5 Гц, 1H), 3.67-
 3.56 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.95-2.57 (m, 9H), 2.43-1.90 (m, 6H), 1.88-
 1.18 (m, 32H), 1.03-0.78 (m, 22H), 0.25-0.24 (m, 4H); ES-MS: m/z 948.93 (M+H)+.

Этап 3: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
 (((2R,3R)-3-гидрокси-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутил)амино)-
 20 5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а] хризен-9-
 ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-
 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-гидрокси-2-(4-
 25 (изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутил)амино)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(1-
 метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-((1R,3S)-2,2-
 диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап2, 0,500 г, 0,527 ммоль, 1,0 экв.) вTHF (5 мл)
 иметаноле (5 мл) при 0°C добавляли водный 1,5N растворKOH (2,63 мл, 3,954 ммоль,
 7,5 экв.). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в
 течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдается
 желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток
 разбавляли водой (20 мл), охлаждали до 0°C, подкисляли 1N HCl до pH 4,0 и
 экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединённый органический слой промывали водой (50
 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

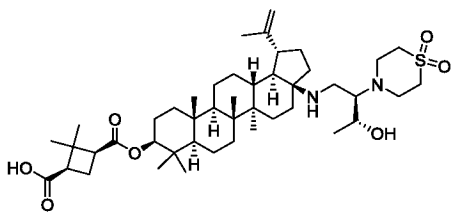
давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-10% метанола в дихлорметане. Полученное соединение обрабатывали DCM (5 мл) и гексаном (40 мл), перемешивали при комнатной температуре около 15 минут и декантировали растворитель. Снова добавляли DCM (5 мл) и гексан (20 мл), перемешивали при комнатной температуре около 15 минут, образовавшийся осадок фильтровали и сушили в вакууме в течение 2 часов с получением указанного в заголовке соединения (0,180 г, выход 40%) в виде твёрдого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ м.д. 4.46 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.10-1.2 (m, 35H), 1.10-0.78 (m, 24H), 0.34-0.25 (m, 4H); ES-MS: m/z 858.82 ($M+H$) $^+$.

Пример 15:

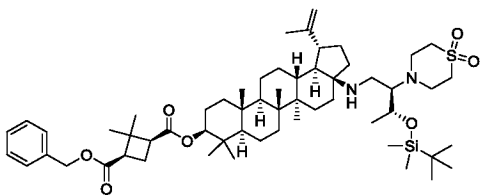
Получение

(1R,3S)-3-

(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси) карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



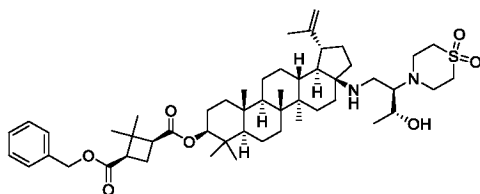
Этап 1: Синтез 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолинобутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору 4-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксибутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида(промежуточное соединение 8, 4,14 г, 12,27 ммоль, 1,5 экв) в DCM (80 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2,33 мл, 13,9 ммоль, 1,7 экв.) и перемешивали около 10 минут. К реакционной смеси добавляли 2,6-лутидин (1,6 мл, 13,9 ммоль, 1,7 экв.) и перемешивали при 0°C около 15 минут. К реакционной смеси добавляли 1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат(промежуточное соединение 16, 5,5 г, 8,18 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (3,42 мл, 24,54 ммоль, 3,0 экв.), перемешивали при 0°C около 1

часа и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. К реакционной смеси добавляли водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, выход 49,3%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.36-7.30 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 11.7, 4.5 Гц, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 5H), 2.85-2.40 (m, 7H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.93-0.75 (m, 25H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 991.93 (M+H)⁺.

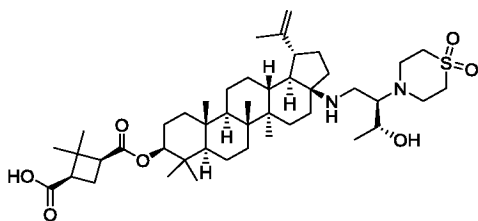
Этап 2: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап1, 4,0 г, 4,034 ммоль, 1,0 экв.) в THF (60 мл) при 0°C добавляли TBAF (20,17 мл, 20,17 ммоль, 5,0 экв., 1,0 Мв THF). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединённый органический слой промывали водой (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 56,6%) в виде твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.35 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 7H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.90-0.75 (m, 25H),

1.68 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 877.84 (M+H)+.

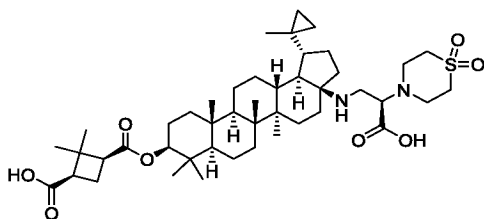
Этап 3: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси) карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



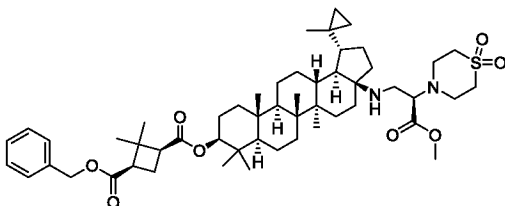
К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап2, 2,0 г, 2,279 ммоль, 1,0 экв.) в THF (12 мл) и метаноле (12 мл) при 0°C добавляли водный 1,5N раствор KOH (12 мл, 17,09 ммоль, 7,5 экв.). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (20 мл), подкисляли 1N HCl до pH 4,0 и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединённый органический слой промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 4-8% метанола в DCM. Полученное соединение дополнительно очищали обработкой хлороформом (5 мл) и гексаном (20 мл), перемешивали около 10 минут и декантировали. Эту процедуру повторяли дважды, в конце фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,800 г, выход 44,6%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.40-3.07 (m, 9H), 2.80-2.49 (m, 7H), 2.07-0.77 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 6H); ES-MS: m/z 787.60 (M+H)+.

Пример 16: Получение (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

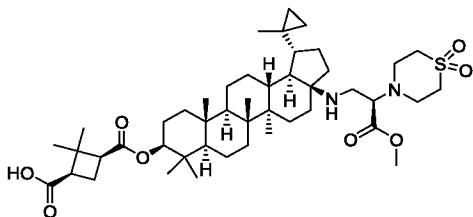


Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
5 (((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метокси-3-оксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-
пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)- (1R,3S)-
2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору метил(R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-
10 гидроксипропаноата (промежуточное соединение 5, 0,34 г, 1,457 ммоль, 1,25 экв.) в
дихлорметане (16 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой
кислоты(0,27 мл, 1,632 ммоль, 1,4 экв.).Реакционную смесь перемешивали при 0°C в
течение 10 минут, затем добавляли 2,6-лутидин (0,19 мл, 1,667 ммоль, 1,43 экв.) и
перемешивали при той же температуре в течение 10 минут.К реакционной смеси
15 добавляли 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-
пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-3-бензил-
(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное соединение 1, 0,8 г,
1,166 ммоль, 1,0 экв.), за которым следует триэтиламин (0,23 мл, 1,667 ммоль, 1,43 экв.) и
перемешивали при 0°C около 1 часа. Температуру реакционной смеси довели до
20 комнатной и перемешивали около 4 часов. ТСХ показала, что исходный материал
израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь подщелачивали
насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл).
Объединённый органический слой промывали водой (20 мл), сушили над Na₂SO₄,
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение
25 очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3%
метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,680 г,
выход 64,7%) в виде твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.35 (m, 5H), 5.15,
5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.44 (dd, J= 11.1, 4.5 Гц 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H),
3.35-3.25 (m, 1H), 3.15-2.94 (m, 7H), 2.85-2.57 (m, 5H), 2.08-1.0 (m, 28H), 1.0-0.78 (m, 22H),
30 0.38-0.20 (m, 4H).

Этап 2: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метокси-3-оксопропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

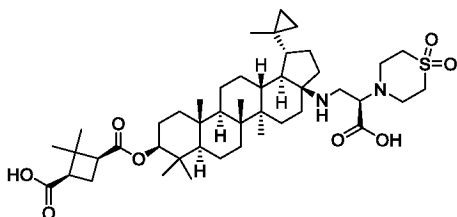


5

Ксуспензии Pd/C (500 мг) в этилацетате (7 мл) и метаноле (7 мл) добавляли 1-бензил-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метокси-3-оксопропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-

10 диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (этап1, 0,35 г, 0,386 ммоль, 1,0 экв.) и формиатаммония (0,121 г, 1,933 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 1 часа. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и промывали 5% метанолом в DCM (100 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием раствора метанола в DCM с градиентом от 5 до 10% с одной каплей уксусной кислоты. Полученное твердое вещество обрабатывали этилацетатом (2 мл) и гексаном (8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 20 указанного в заголовке соединения (40 мг, 12,69% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4.47-4.45 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 4H), 2.98 (m, 3H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.10-1.18 (m, 25H), 1.10-0.78 (m, 25H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 815.88 (M+H)+.

Этап 3: Синтез (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К

перемешиваемому

раствору

1-бензил-3-

30 (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метокси-3-оксопропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1- (1-

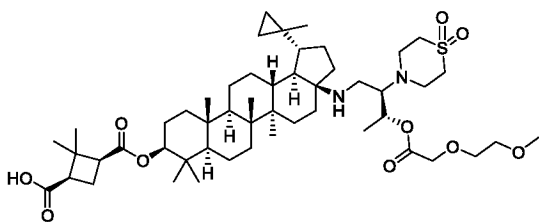
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-
 диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (0,3 г, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3 мл) и THF
 (3 мл) добавляли водный раствор 2,5NрастворKOH (1,0 мл, 2,48 ммоль, 7,5 экв.).
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ
 5 показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен.
 Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 мл),
 охлаждали до 0°C, подкисляли 1N HCl до pH 2,0 и экстрагировали DCM (3×25 мл).
 Объединённый органический слой промывали водой (20 мл), сушили над Na₂SO₄,
 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
 10 хроматографией на колонке с силикагелем, в 10% метаноле в DCM в качестве элюента с
 использованием одной капли уксусной кислоты. Полученное соединение дополнительно
 очищали обработкой этилацетатом (20 мл), нагревали до появления конденсата около 30
 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твёрдое вещество
 фильтровали, промывали этилацетатом (5 мл) и сушили в вакууме с получением
 15 указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 18,8%) в виде белого твёрдого вещества.
¹H ЯМР(300 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 4.38-4.32 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 8H), 2.82-2.68 (m, 4H),
 2.37-2.23 (m, 2H), 2.0-0.78 (m, 26H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.85
 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.4-0.18 (m, 4H); ESI-MS: m/z 823.55 (M+Na)⁺.

Пример 17:

Получение

(1R,3S)-3-

20 (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-
 диоксидотиоморфолино)-3-(2-(2-метоксиэтокси)ацетокси)бутил) амино)-5a,5b,8,8,11a-
 пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-
 ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



25 К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-
 (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-
 диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
 метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты(пример 8, 0,400 г, 0,499 ммоль, 1,0 экв.) в DCM
 30 (10 мл) добавляли DMAP (0,030 г, 0,24 ммоль, 0,5 экв.), EDC.HCl (0,430 г, 2,24 ммоль,
 4,5 экв.) и 2-(2-метоксиэтокси)уксусную кислоту (промежуточное соединение 17, 0,167 г,
 1,24 ммоль, 2,5 экв., этап2). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и
 наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и

экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединённый органический слой промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-4% метанола в дихлорметане. Полученное соединение

5 дополнительно очищали обработкой хлороформом (2 мл) и гексаном (8 мл), перемешивали при комнатной температуре около 30 минут, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,100 г, выход 21,8%) в виде твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 5.15-5.09 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 4H), 3.0-2.95 (m, 5H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.08-2.0 (m, 2H), 1.90-0.78 (m, 27H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.38-0.25 (m, 4H); ES-MS: m/z 917.95 (M+H)⁺.

10

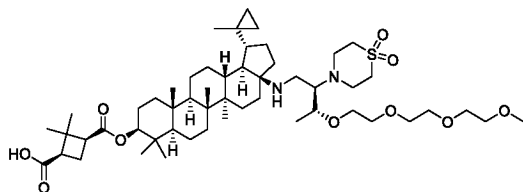
Пример 18:

Получение

(1R,3S)-3-

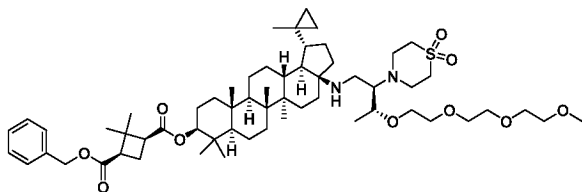
(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:

15



Этап 1: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:

20



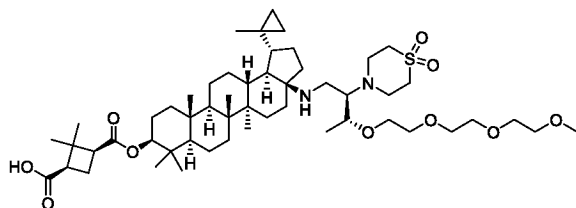
К перемешиваемому раствору 4-((12R,13R)-14-гидрокси-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-13-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 18, 0,775 г, 2,099 ммоль, 1,6 экв.) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,39 мл, 2,361 ммоль, 1,8 экв.). После перемешивания в течение 10 минут при 0°C добавляли 2,6-лутидин (0,3 мл, 2,623 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при той же температуре в течение около 10 минут. К реакционной

25 смеси добавляли 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а] хризен-9-ил)3-бензил-(1S,3R)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (промежуточное

30

соединение 1, 0,900 г, 1,311 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,5 мл, 3,935 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при 0°C около 1 часа. Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиент 0-5% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 73,5%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.35 (m, 5H), 5.15, 5.09 (ABq, JAB = 12.6 Гц, 2H), 4.44 (dd, J = 10.5, 4.2 Гц, 1H), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.64-3.61 (m, 6H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 6H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.10-0.78 (m, 27H), 1.34 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.40-0.19 (m, 4H); ES-MS: m/z 1038.95 (M+H)+.

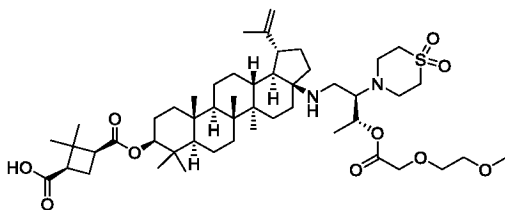
Этап 2: Синтез(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а] хризен-9-ил)(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата(этап1, 1,0 г, 0,963 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) и метаноле (10 мл) при 0°C добавляли водный 2,5N раствор KOH (2,89 мл, 7,229 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, охлаждали до 0°C, подкисляли 1N HCl до pH 4,0 и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединённый органический слой промывали водой (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-7% метанола в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, выход 5,47%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4,464.46 (dd, J = 11.4,

4.8 Гц, 1H), 3.65-3.50 (m, 14H), 3.42-3.32 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 6H), 2.82-2.72 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.08-0.76 (m, 27H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.40-0.20 (m, 4H); ES-MS: m/z 947.99 (M+H)+.

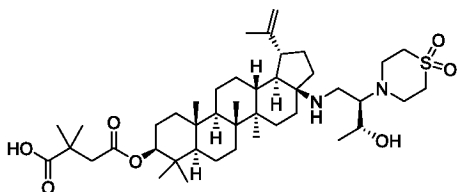
5 Пример 19: Получение (1R,3S)-3-
 (((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-
 диоксидотиоморфолино)-3-(2-(2-метоксиэтокси)ацетокси)бутил) амино)-5a,5b,8,8,11a-
 пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а] хризен-9-ил)окси)карбонил)-
 2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



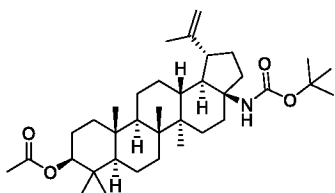
10 К перемешиваемому раствору (1R,3S)-3-
 (((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-
 диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-
 2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-
 15 карбоновой кислоты(пример 15, 0,650 г, 0,825 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (13 мл) добавляли 2-
 (2-метоксиэтокси)уксусную кислоту (промежуточное соединение 17, 0,276 г, 2,06 ммоль,
 2,5 экв.), DMAP (0,050 г, 0,41 ммоль, 0,5 экв.) и EDC.HCl (0,711 г, 3,71 ммоль, 4,5 экв.).
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ
 показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт.
 20 Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл).
 Объединённый органический слой промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом
 натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
 хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-6% метанола в
 дихлорметане. Полученное соединение дополнительно очищали обработкой
 25 этилацетатом (5 мл) и гексаном (50 мл), перемешивали при комнатной температуре около
 30 минут, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке
 соединения (0,480 г, выход 64%) в виде белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц,
 CDCl₃): δм.д. 5.14-5.09 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75-
 3.68 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.33-2.85 (m, 9H), 2.81-2.40 (m, 5H), 2.05-0.77 (m,
 26H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H),
 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ES-MS: m/z 904.04 (M+H)+.

Пример 20: Получение 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
 (((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-

пентаметил-1- (проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты:

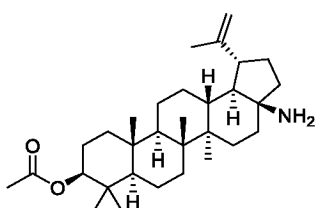


Этап 1: Синтез (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетата:



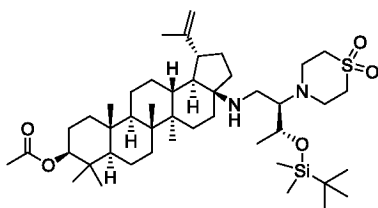
К перемешиваемому раствору трет-бутил((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил)карбамата (полученного, накописанов WO 2017/149518A2, 12 г, 22,734 ммоль, 1,0 экв.) в THF (120 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (9,5 мл, 68,203 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (0,333 г, 2,728 ммоль, 0,12 экв.) и уксусный ангидрид (3 мл, 31,828 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (2×200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение обрабатывали н-гексаном (100 мл), перемешивали при комнатной температуре около 1 часа, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (12 г, выход 93%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 9.9, 4.5 Гц, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.58-2.30 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02-0.77 (m, 22H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 570.39 (M+H)⁺.

Этап 2: Синтез (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетата:



К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил) икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетат (этап1, 12 г, 21,057 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (24 мл) добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (24 мл). Реакционную смесь перемешивали при 5 комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученное твёрдое вещество фильтровали и промывали водой. Твёрдое вещество растворяли в DCM, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при 10 пониженном давлении. Твёрдое вещество дополнительно очищали растиранием с н-гексаном (100 мл), фильтровали, промывали гексаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7 г, выход 70,7%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 9.0, 5.4 Гц, 1H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.66-0.77 (m, 24H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 15 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 470.44 (M+H)+.

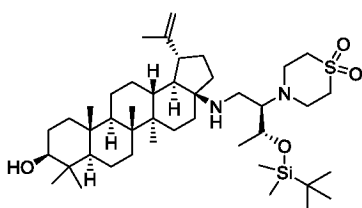
Этап 3: Синтез (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетата:



20 К перемешиваемому раствору 4-((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-гидроксипутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (промежуточное соединение 8, 8,5 г, 25,326 ммоль, 1,7 экв.) в DCM (70 мл) при 0°C добавляли 2,6-лутидин (3,8 мл, 32,775 ммоль, 2,2 экв.). После 10 минут перемешивания при 0°C добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (5 мл, 29,795 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при 0°C 25 около 20 минут. К реакционной смеси добавляли (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-амино-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетат (этап2, 7 г, 14,897 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (7,27 мл, 52,142 ммоль, 3,5 экв.) и перемешивали при 0°C 30 около 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл), промывали насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный 35 продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента

0-10% этилацетата в гексане. Полученное соединение дополнительно очищали обработкой н-гексаном, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, выход 59%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.68 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.08-4.0 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.93-0.76 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 789.67 (M+H)⁺.

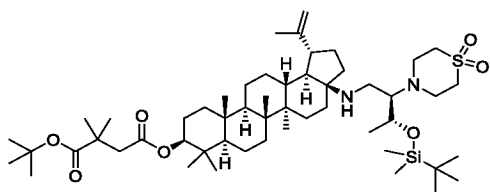
Этап 4: Синтез 4-((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил)амино)бутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида:



К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутан-2-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-илацетатата (этап3, 7,0 г, 8,868 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (70 мл) и THF (70 мл) добавляли 1N водный раствор KOH (53,2 мл, 53,212 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли DCM (400 мл) и промывали водой (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-30% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, выход 91%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.61-2.40 (m, 4H), 1.97-0.66 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 747.74 (M+H)⁺.

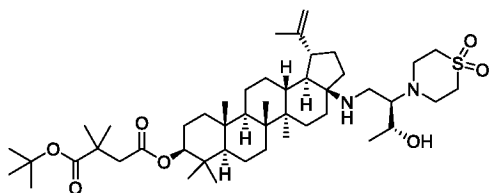
Этап 5: Синтез 1-(трет-бутил)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-

диоксидотиоморфолино)бутиламино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2,2-диметилсукцината:



К перемешиваемому раствору 4-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-
 5 (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-ил)амино)бутан-2-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида(этап4, 1 г, 1,338 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл), добавляли EDC.HCl (0,897 г, 4,683 ммоль, 3,5 экв.), DMAP (0,081 г, 0,669 ммоль, 0,5 экв.) и 4-(трет-бутокси)-3,3-диметил-4-оксобутановую кислоту(полученную, как описано в WO
 10 2013/020245, 0,676 г, 3,345 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт
 15 очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-30% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 80,2%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.68 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 10.5, 6.0 Гц, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.0 (m, 4H), 2.62-2.40 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 1.97-0.75 (m, 33H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H),
 20 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.07 (s, 6H); ES-MS: m/z 932.06 (M+H)⁺.

Этап 6: Синтез 1-(трет-бутил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2,2-
 25 диметилсукцината:



К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-4-
 (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2,2-
 30 диметилсукцината(этап1, 1 г, 1,073 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли TBAF (4,29 мл, 4,294 ммоль, 4,0 экв., 1,0 Мв THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

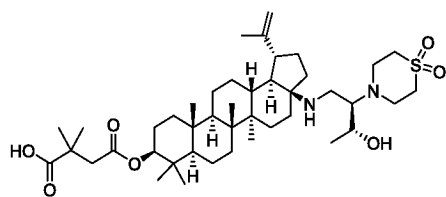
температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

5 очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-4% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,800 г, выход 91,2%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 10.2, 6.0 Гц, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 6H), 2.65-2.45 (m, 6H), 1.96-0.76 (m, 24H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.0

10 Гц, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.84 (s, 6H), 0.82 (s, 3H); ES-MS: m/z 818.12 (M+H)⁺.

Этап 7: Синтез 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)-2,2-диметил-4-

15 оксобутановой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-

20 диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-2,2-диметилсукцината (этап 2, 0,800 г, 0,978 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-дioxане (2 мл) добавляли 4N HCl в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен.

25 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растворяли в DCM (100 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане. Полученное соединение

30 дополнительно очищали перекристаллизацией из смеси DCM:гексан (1:5, 10 мл). Смесь охлаждали, фильтровали, промывали гексаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,500 г, выход 67%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 6H), 2.70-2.48 (m, 6H), 1.95-0.75 (m, 33H), 1.67 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H); ES-MS: m/z 762.0 (M+H)⁺.

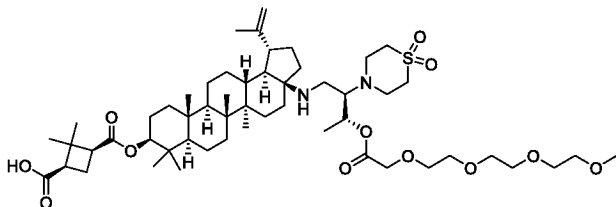
35

Пример 21:

Получение

(1R,3S)-3-

5 (((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((15R,16R)-16-(1,1-диоксидотиоморфолино)-15-метил-13-оксо-2,5,8,11,14-пентаоксагептадекан-17-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил) икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К

перемешиваемому

раствору

(1R,3S)-3-

10 (((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты(пример 15, 0,350 г, 0,444 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли EDC.HCl (0,383 г, 2,000 ммоль, 4,5 экв.), DMAP (0,027 г, 0,222 ммоль, 0,5 экв.) и 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-овую кислоту(0,247 г, 1,111 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали 1NHCl (50 мл) и водой (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане. Полученное соединение дополнительно очищали обработкой смесью 1:8 (MTBE:гексан; 18 мл), фильтровали, промывали н-гексаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 13,6%) в виде не совсем белого твёрдого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 5.13-5.08 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 10H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30-2.86 (m, 8H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.63-2.32 (m, 6H), 2.10-0.78 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

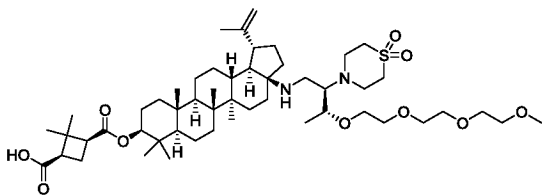
Пример 22:

Получение

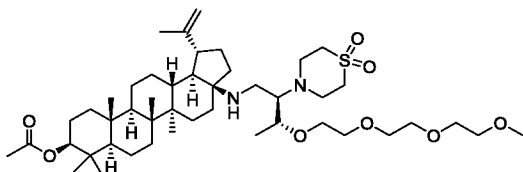
(1R,3S)-3-

(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-

5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1Н-циклопента [а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



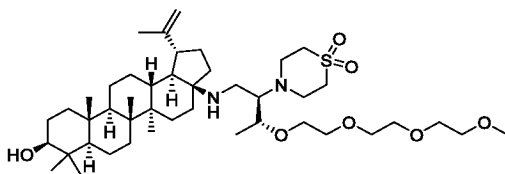
Этап 1: Синтез(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3а-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-илацетата:



К перемешиваемому раствору 4-((12R,13R)-14-гидрокси-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-13-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида(промежуточное соединение 18, 0,849 г, 2,298 г). ммоль, 1,8 экв.) в DCM (20 мл) при 0°С добавляли 2,6-лутидин (0,32 мл, 2,79 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре около 10 минут, добавляли трифлатный ангидрид(0,43 мл, 2,54 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при 0°С около 15 минут.К реакционной смеси добавляли(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3а-амино-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1Н-циклопента[а]хризен-9-илацетат (пример 20, этап2, 0,600 г, 1,277 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (0,56 мл, 4,06 ммоль, 3,5 экв.), перемешивали при 0°С в течение 1 часа и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединённый органический слой промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Ещё одну порцию 500 мг с той же экспериментальной процедурой объединяли и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 40-50% этилацетата в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 95,33%) в виде твёрдого вещества. 1Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 13H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.07-2.97 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.90-0.77 (m, 31H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

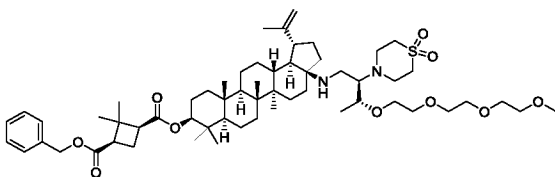
Этап 2: Синтез4-((12R,13R)-14-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3аН-

циклопента[а]хризен-3а-ил)амино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-13-ил) тиоморфолин-1,1-диоксида:



К перемешиваемому раствору (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3а-
 5 (((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-
 ил)амино)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил) икозагидро-1Н-
 циклопента[а]хризен-9-илацетата (этап1, 1,0 г, 1,217 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл)
 и THF (10 мл) добавляли водный раствор 2,5N KOH (3,57 мл, 9,13 ммоль, 7,5 экв.).
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ
 10 показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт.
 Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (40 мл),
 нейтрализовали раствором 1N HCl и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединённый
 органический слой промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали
 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали
 15 хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% метанола в
 дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,500 г, выход 52,74%) в
 виде не совсем белого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. (s, 1H), 4.58 (s,
 1H), 3.66-3.53 (m, 14H), 3.38 (s, 3H), 3.30-3.0 (m, 8H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.0-0.75
 (m, 44H), 1.67 (s, 3H).

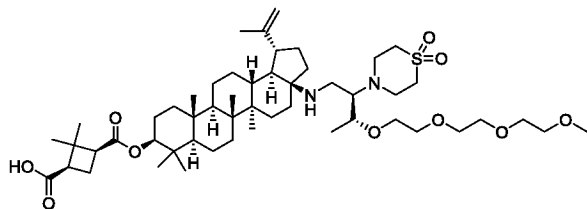
Этап 3: Синтез 1-бензил-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3а-
 (((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-
 ил)амино)-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1Н-
 циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата:



К перемешиваемому раствору 4-((12R,13R)-14-
 (((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-гидрокси-5а,5b,8,8,11а-пентаметил-1-
 (проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3аН-циклопента[а]хризен-3а-ил)амино)-12-метил-2,5,8,11-
 тетраоксатетрадекан-13-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида (этап2, 0,500 г, 0,641 ммоль,
 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли (1S,3R)-3-((бензилокси)карбонил)-2,2-
 30 диметилциклобутан-1-карбоновую кислоту (полученную в соответствии с процедурой,
 описанной в WO2011/007230A2, 0,505 г, 1,925 ммоль, 3,0 экв.), затем EDC.HCl (0,733 г,
 3,846 ммоль, 6,0 экв.) и DMAP (0,070 г, 0,577 ммоль, 0,9 экв.). Реакционную смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала, что исходный

материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединённый органический слой промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-3% метанола в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (0,060 г, выход 22,8%) в виде твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 7.34 (m, 5H), 5.14, 5.09 (ABq, JAB = 12.3 Гц, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.06-4.0 (m, 1H), 3.78-3.52 (m, 13H), 3.37 (s, 5H), 3.07-2.97 (m, 6H), 2.84-2.52 (m, 5H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.08-0.77 (m, 31H), 1.68 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

Этап 4: Синтез(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты:



К перемешиваемому раствору 1-бензил-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)-(1R,3S)-2,2-диметилциклобутан-1,3-дикарбоксилата (этап3, 0,200 г, 0,195 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) и метаноле (2 мл) добавляли водный раствор 1,5N KOH (0,97 мл, 1,46 ммоль, 7,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. ТСХ показала, что исходный материал израсходован, и наблюдался желаемый продукт. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 мл), подкисляли 1N HCl до pH 4 до 5 и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединённый органический слой промывали водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с использованием градиента 0-5% метанола в дихлорметане. Полученное соединение обрабатывали этилацетатом (2 мл) и гексаном (8 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, растворитель декантировали и эту процедуру повторяли дважды, наконец, фильтровали, промывали гексаном (2 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,060 г, выход 32,96%) в виде твёрдого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δм.д. 4.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.80-3.52 (m, 12H), 3.37 (s, 3H), 3.27-2.32 (m, 16H), 2.03-0.77 (m,

25Н), 1.68 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.83 (s, 3H); ES-MS: m/z 933.94 (M+H)+.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Описанные здесь соединения тестируют на их противовирусную активность в соответствии с процедурами, известными среднему специалисту в данной области техники. Например, следующие протоколы могут быть использованы для тестирования соединений. Эти протоколы являются иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример23: Оценка противовирусной активности соединений в отношении штамма 92НТ599 ВИЧ-1 в клетках MT2:

Клетки MT2 инфицировали штаммом 92НТ599 ВИЧ-1 (10 ЦПД50/30000 клеток). Инфицированные клетки высевали в 96-луночном планшете при концентрации ~30000 клеток на лунку. Тестируемое соединение добавляли в микропланшет в определенном формате с конечной концентрацией DMSO (носитель) не более 1%. Инкубирование проводили в CO2-инкубаторе в течение ~ 96 часов для вирусного инфицирования. В конце инкубационного периода отбирали аликвоту из каждой лунки для оценки р24. Количественное определение р24 является показателем противовирусной активности соединения. Процент ингибирования рассчитывали относительно контрольных значений (контрольных значений среды). Оценку р24 проводили с использованием набора Advance biosciences в соответствии с процедурой, подробно описанной поставщиком.

При серологическом анализе связывания «А» относится к значению IC50 менее 10 нМ, «В» относится к значению IC50 в диапазоне 10,01-20 нМ, а «С» относится к значениям IC50 более 20 нМ. Значения IC50 (нМ) приведены в таблице 1 ниже.

Таблица-1:

N пробы	IC50 (нМ)	N пробы	IC50 (нМ)
1	С	11	А
2	А	12	С
3	С	13	А
4	В	14	А
5	А	15	А
6	А	16	В
7	А	17	А
8	А	18	А
9	А	19	А
10	А	20	А

Пример 24: Оценка противовирусной активности соединений в отношении штаммов рNL4-3/WTиV7A в клетках MT4:

Клетки MT4 трансфицировали плазмидой (рNL4-3-WT&V7A) ВИЧ-1 (клетки инкубировали с необходимым количеством ЦПД50() ВИЧ-1 в течение 1,5 ч при 37°C). После инфицирования инфицированные клетки высевали в 96-луночном планшете в

концентрации 3×10^4 клеток на лунку. Тестируемое соединение добавляли в тестовый планшет в определенном формате с конечной концентрацией DMSO не более 1%. Инкубацию проводили в CO₂-инкубаторе в течение 4 дней для вирусного инфицирования. В конце инкубационного периода отбирали аликвоту из каждой лунки для оценки p24.

5. Оценку p24 проводили с использованием набора Advance biosciences в соответствии с процедурой, подробно описанной поставщиком.

Для анализатор NL4-3 WT выбранные соединения демонстрируют IC₅₀, где «А» относится к значению IC₅₀ менее 10 нМ, «В» относится к значению IC₅₀ в диапазоне 10,01-50 нМ, а «С» относится к значениям IC₅₀ более 50 нМ;

10. Для анализа рNL4-3 V7A выбранные соединения демонстрируют IC₅₀, где «А» относится к значению IC₅₀ менее 1-50 нМ, «В» относится к значению IC₅₀ в диапазоне 50,01-100 нМ, а «С» относится к значениям IC₅₀ больше 100 нМ. Значения IC₅₀ (нМ) приведены в таблице 2.

Таблица-2

N пробы	рNL4-3 WT IC ₅₀	рNL4-3 V7A IC ₅₀
1	С	С
2	А	А
3	С	С
4	С	С
5	А	А
6	В	А
7	А	А
8	А	А
9	В	В
10	А	А
11	А	А
12	В	С
13	А	А
14	А	А
15	А	А
16	С	С
17	А	А
18	А	А
19	А	А
20	А	А

Ссылки:

Antiviral methods and protocols (Eds: D Kinchington and R. F. Schinazi) Humana Press Inc., 2000.

HIV protocols (Eds: N. L. Michael and J. H. Kim) Humana Press Inc, 1999.

5 DAIDS Virology manual from HIV laboratories, Publication NIH-97-3838, 1997.

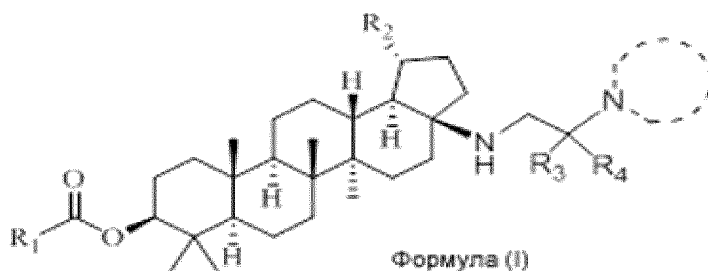
HIV-1 p24 antigen capture assay, enzyme immunoassay for detection of Human immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) p24 in tissue culture media - Advanced bio science laboratories, Inc kit procedure.

10 Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, следует понимать, что эти варианты осуществления являются просто иллюстрацией принципов и приложений настоящего изобретения. Следовательно, должно быть понятно, что в иллюстративные варианты осуществления могут быть внесены многочисленные модификации, и что могут быть разработаны другие варианты, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения, как описано выше.

15 Все публикации и патентные заявки, процитированные в этой заявке на патент, включены в нее путем ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения в настоящее изобретение путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где,

5

R1 выбран из , , , , или ;

R2 выбран из C1-C6 алкила, необязательно замещённого C2-C6 алкенила, или необязательно замещённого C3-C8 циклоалкила; где необязательный заместитель представляет собой C1-C6 алкил;

R3 представляет собой водород или C1-C6 алкил;

10

R4 выбран из необязательно замещённого C1-C6 алкила или -C(O)ORa; где необязательный заместитель выбран из галогена, гидроксигруппы, алкокси, -OC(O)CH2алкокси, -OSi(Ra)3, -N(Ra)(Rb), -S(Ra) или -O-CH2-P(O)(ORa)2;

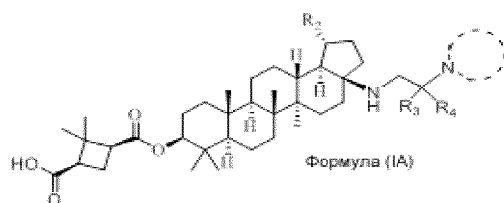
кольцо представляет собой или ;

Ra представляет собой водород или C1-C6 алкил; и

15

Rb выбран из водорода, алкила, -C(O)алкокси, или -S(O)2алкила, или его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые стереоизомеры, пролекарства или их комбинации.

2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (IA):



20

где,

R2 представляет собой , или .

R3 представляет собой водород или C1-C6 алкил;

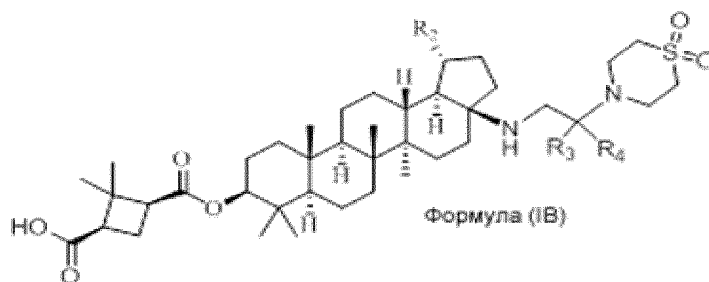
R4 выбран из необязательно замещенного C1-C6 алкила или -C(O)ORa; где необязательный заместитель выбран из галогена, гидрокси, алкокси, -OC(O)CH₂алкокси, -OSi(Ra)₃, -N(Ra)(Rb), -S(Ra) или -O-CH₂-P(O)(ORa)₂;



5 Ra представляет собой водород или C1-C6 алкил; и

Rb выбран из водорода, алкила, -C(O)алкокси или -S(O)₂алкила, или его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые стереоизомеры, пролекарства или их комбинации.

3. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (IB):



10 где,

R3 представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R4 выбран из необязательно замещенного C1-C6 алкила или -C(O)ORa; где необязательный заместитель выбран из галогена, гидрокси, алкокси, -OC(O)CH₂ алкокси, -OSi(Ra)₃, -N(Ra)(Rb), -S(Ra), or -O-CH₂-P(O)(ORa)₂;

15 Ra представляет собой водород или C1-C6 алкил; и

Rb выбран из водорода, алкила, -C(O)алкокси или -S(O)₂алкила, или его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые стереоизомеры, пролекарства или их комбинации.

20 4. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-2-метилпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

25 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

30 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-

метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((трет-
бутилдиметилсилил)окси)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-
5 пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)
карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-
диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
10 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-
диоксидотиоморфолино)-3-метилбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-
диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
15 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-
диоксидотиоморфолино)-3-гидроксипропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
20 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(1,1-
диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
25 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-(1,1-
диоксидотиоморфолино)-3-фторпропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
30 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-(4-
(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3S)-2-(1,1-
диоксидотиоморфолино)-3-фторбутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-
метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-
35 диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2S,3S)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

5 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-3-гидрокси-2-(4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

10 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

15 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-карбокси-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

20 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-(2-(2-метоксиэтокси)ацетокси)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(1-метилциклопропил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

25 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-(2-(2-метоксиэтокси)ацетокси)бутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты,

30 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-гидроксибутил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил)окси)-2,2-диметил-4-оксобутановой кислоты,

35 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((15R,16R)-16-(1,1-диоксидотиоморфолино)-15-метил-13-оксо-2,5,8,11,14-пентаоксагептадекан-17-ил)амино)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а] хризен-9-ил)окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты, и

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-диоксидотиоморфолино)-12-метил-2,5,8,11-тетраоксатетрадекан-14-ил)амино)-

5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-1H-циклопента[а]хризен-9-ил) окси)карбонил)-2,2-диметилциклобутан-1-карбоновой кислоты, или

Их фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых стереоизомеров, пролекарств или их комбинации.

5 5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-4, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель или разбавитель.

10 7. Способ предотвращения, облегчения или лечения опосредованного вирусом заболевания, расстройства или синдрома у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-4.

15 8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что опосредованное вирусом заболевание, расстройство или синдром представляет собой ВИЧ-инфекцию, HBV-инфекцию, HCV-инфекцию, ретровирусную инфекцию, генетически связанную со СПИДом, респираторные расстройства (в том числе респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ)), воспалительное заболевание или их комбинацию.

20 9. Способ лечения ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-4.

10. Способ предотвращения, облегчения или лечения опосредованного вирусом заболевания, расстройства или синдрома у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение субъекту фармацевтической композиции по п.п. 5-6, содержащей терапевтически эффективное количество соединения.

25 11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что обусловленное вирусом заболевание, расстройство или синдром представляет собой ВИЧ-инфекцию, HBV-инфекцию, HCV-инфекцию, ретровирусную инфекцию, генетически связанную со СПИДом, респираторные расстройства (включая респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ)), воспалительное заболевание или их комбинацию.